



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E
TECNOLOGIAS EM SAÚDE

FERNANDA LIMA SUBRINHO

Mapeamento científico da relação entre nanotecnologia e o combate à COVID-19 a partir da análise de indicadores bibliométricos, considerando o período de 2020-2022.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Anderson de Jesus Gomes
Coorientadora: Prof.^a Dra. Claire Nain Lunardi

Brasília,
2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

LS941m Lima Subrinho, Fernanda
Mapeamento científico da relação entre nanotecnologia e o combate à COVID-19 a partir da análise de indicadores bibliométricos, considerando o período de 2020-2022. / Fernanda Lima Subrinho; orientador Anderson de Jesus Gomes; co-orientador Claire Nain Lunardi Gomes. -- Brasília, 2023. 84 p.

Tese(Doutorado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2023.

1. COVID-19. 2. Nanotecnologia. 3. Nanopartículas. 4. Patentes. 5. Bibliometria. I. de Jesus Gomes, Anderson, orient. II. Nain Lunardi Gomes, Claire, co-orient. III. Título.

FERNANDA LIMA SUBRINHO

Mapeamento científico da relação entre nanotecnologia e o combate à COVID-19 a partir da análise de indicadores bibliométricos, considerando o período de 2020-2022.

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Universidade de Brasília, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutora em Ciências e Tecnologias em Saúde.

Brasília, 21 de julho de 2023

Banca examinadora:

Prof. Dr. Anderson de Jesus Gomes (Presidente)
Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia (UnB/FCE)

Prof^a. Dr^a. Camila Alves Areda (Membro interno)
Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia (UnB/FCE)

Prof. Dr. Jefferson Bruno Pereira Ribeiro (Membro externo)
Universidade Católica de Brasília (UCB)

Prof. Dr. Jonathan Rosa Moreira (Membro externo)
UniProjeção Centro Universitário

Prof^a. Dr^a. Cláudia Pinheiro Nascimento Silva (Membro externo)
UniProjeção Centro Universitário

Dedico ao meu pai, que também
seria doutor, se tivesse tido as
oportunidades que me deu!



AGRADECIMENTOS

Existem coisas que são inomináveis, portanto, agradeço:

Aos meus orientadores, aos quais me faltam as palavras para agradecer por todo o carinho, respeito e compreensão com que tratam os seus orientandos. Por tudo o que me ensinaram ao longo destes 6 anos (como estudante e como pessoa), pelo apoio quando sugeri mudar de projeto e pela fé que colocaram em mim, quando a minha já estava se esgotando. Sem vocês esse título não seria meu!

À minha banca examinadora, escolhida com muito carinho e esmero, por prontamente aceitar ao meu convite. E por ter certeza de que as suas considerações serão essenciais para o aperfeiçoamento do nosso trabalho junto à comunidade científica!

Aos alunos do laboratório Fotonanobiotec por todas as trocas e contribuições, principalmente nas etapas iniciais de elaboração deste novo projeto.

À minha companheira e amiga de todas as horas, por todos os cafés da manhã, pela paciência e pelo carinho dedicados a mim. Obrigada por, além de tudo, me lembrar, quase que diariamente, o quanto é bom compartilhar a vida com você!  

Às minhas duas famílias, a de perto e a de longe, a escolhida e a de origem, simplesmente por serem "família" e carregarem todos os atributos que esta palavra tem!

Aos meus amigos, pela presença, pelas piadas sem graça, pelas comidinhas, risadas, cervejas, fofocas, partidas de sinuca, e por todo o apoio que me deram ao longo destes anos!

Aos meus maravilhosos instrutores (e amigos) de Yôga, por me apresentarem e me ajudarem, com tanto entusiasmo, a trilhar este caminho do autoconhecimento!

A Deus, por me abençoar com tantos motivos para agradecer!

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. O NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2) E A COVID-19	12
1.1.1. Classificação e Morfologia do SARS-CoV-2	13
1.1.2. Transmissão e Sintomas da COVID-19	14
1.2. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA PARA O CONTROLE DA COVID-19..	15
1.3. ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA	19
1.4. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	20
1.5. PROBLEMA DA PESQUISA	21
2. OBJETIVOS	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1. MÉTODO	22
3.2. MATERIAIS	25
3.3. APLICAÇÃO DA METODOLOGIA	26
3.3.1. Definição do Escopo da Pesquisa.....	26
3.3.2. Definição dos Termos de Busca	27
3.3.3. Aplicação dos Critérios de Elegibilidade.....	30
3.4. ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA E MAPEAMENTO DE REDE	30
3.4.1. Análise de coocorrência de palavras	30
3.4.2. Análise de citações	32
3.4.3. Análise de coautoria.....	32
4. RESULTADOS	32
4.1. DEFINIÇÃO DOS TERMOS DE BUSCA.....	32
4.2. ANÁLISE BIBLIOMÉTRICA E MAPEAMENTO DE REDE DOS ARTIGOS CIENTÍFICOS.....	37
4.2.1. Análise da coocorrência de palavras: Identificação dos temas mais explorados	37
4.2.2. Análise de citação.....	41
4.2.3. Análise de coautoria: Rede de colaboração entre países.....	43
4.3. ANÁLISE DAS PATENTES	47
4.3.1. Identificação dos temas mais explorados	47
4.3.2. Rede de colaboração entre países	52
5. DISCUSSÃO	53
5.1. TEMAS EMERGENTES NA PESQUISA CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA	53
5.2. PAÍSES MAIS INFLUENTES NO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO	56
5.3. DIRECIONAMENTO PARA PESQUISAS FUTURAS	57
6. CONCLUSÕES.....	59
7. LIMITAÇÕES DA PESQUISA.....	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO I	72

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do coronavírus.	14
Figura 2. Aplicação do método de Análise Sistemática da Literatura da Interação entre Artigos e Patentes (ASL-IAP).	23
Figura 3. Página de busca da Espacenet, mostrando os descritores utilizados na busca avançada, a aplicação do filtro de “família de patentes” e os resultados encontrados. ...	29
Figura 4. Representação gráfica da concentração das publicações envolvendo os tópicos “covid-19” AND “nanotechnology”, por área do conhecimento.	33
Figura 5. Representação gráfica da concentração das publicações envolvendo os tópicos “covid-19” AND “nanoparticle”, por área do conhecimento.	34
Figura 6. Sobreposição das áreas abrangidas pelos termos “nanotechnology” (em azul) e “nanoparticles” (laranja), quando combinadas com “covid-19”.	35
Figura 7. Áreas do conhecimento com maior número de publicações em nanotecnologia para contenção da COVID-19.	36
Figura 8. Análise de coocorrência de palavras. Mapeamento para identificação dos termos mais utilizados nas publicações, que abordam as ferramentas da nanotecnologia para contenção da COVID-19.	38
Figura 9. Principais temas das pesquisas e demais grupos de palavras identificados através da análise de coocorrência de palavras.	41
Figura 10. Mapa de densidade dos países com maior número de publicações em nanotecnologia, voltadas para o combate da COVID-19 (dezembro 2019 a maio de 2023).	45
Figura 11. Mapa de visualização da rede de parcerias formadas pela Argentina e demais países para a publicação de artigos científicos em nanotecnologia, com foco na combate à COVID-19, entre os anos de 2019 e 2023.	47
Figura 12. Temas emergentes na pesquisa científica (artigos) e tecnológica (patentes), com base na análise dos 15 artigos mais citados e das 15 patentes mais relevantes sobre o enfrentamento da COVID-19 através do emprego da nanotecnologia.	54
Figura 13. Padrão de evolução de artigos e patentes frente à redução dos casos de mortes por COVID-19 (Dados coletados de dezembro de 2019 a maio de 2023).	61

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Aplicação do método CIMO para definição do escopo de pesquisa de artigos e patentes.	26
Quadro 2. Substituição de palavras aplicada através do thesaurus file. Na coluna “rótulo” estão os termos originais, presentes nos arquivos submetidos a análise de coocorrência de palavras, que serão trocados pelas palavras presentes na coluna “substituído por”.....	31
Quadro 3. Lista dos 6 países com maior número de casos de COVID-19, no mundo, durante os anos de 2019 a 2023. Dados da Organização Mundial da Saúde (WHO). ...	56
Tabela 1. Rótulos selecionados pela análise de coocorrência de palavras, ordenados de acordo com o número de ocorrências, mostrando sua força de ligação.	40
Tabela 2. Lista dos 15 artigos mais citados na Scopus envolvendo estudos no campo da nanotecnologia para o combate da COVID-19, classificados de acordo com o tema da pesquisa.	42
Tabela 3. Lista dos 62 países, responsáveis pelas publicações de maior relevância no campo da nanotecnologia para combate da COVID-19.	44
Tabela 4. Lista dos 10 países com maior número de citações.	46
Tabela 5. Lista de patentes, por ordem de relevância (de acordo com a seleção algorítmica da Espacenet), mostrando os temas mais abordados para o desenvolvimento de novos inventos e as instituições requerentes, com seus respectivos países.	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE-2: *Angiotensin Converting Enzyme-2* (Enzima Conversora da Angiotensina-2)

AgNPs: Nanopartículas de prata

AuNPs: Nanopartículas de ouro

CIMO: *Context, Intervention, Mechanism and Outcome* (método de análise de Contexto, Intervenção, Mecanismo e Perspectiva)

CoV: Coronavírus

CNTs: *Carbon Nanotubes* (Nanotubos de carbono)

CRS: *Cytokine Release Syndrome* (Síndrome da Liberação de Citocinas)

CSV: *Comma-separated values* (arquivos de valores separados por vírgula)

DDS: *Drug Delivery System* (Sistema de Liberação de Fármacos)

HCoV-HKU1: Coronavírus humano HKU1

HCoV-NL63: Coronavírus humano NL63

HCoV-OC43: Coronavírus humano OC43

HCoV-229E: Coronavírus humano 229E

Ig: Imunoglobulina

IONPs: *Ion Nanoparticles* (Nanopartículas Iônicas)

LNPs: *Lipid Nanoparticles* (Nanopartículas Lipídicas)

MERS: *Middle East Respiratory Syndrome* (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)

MERS-CoV: *Coronavirus Middle East Respiratory Syndrome* (Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio)

MNPs: *Metal Nanoparticles* (Nanopartículas Metálicas)

mRNA: RNA mensageiro

NIR: *Near Infrared* (Infravermelho Próximo)

NPs: *Nanoparticles* (Nanopartículas)

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: *Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia da Polimerase)

RBD: *Receptor Binding Domain* (Domínio de Ligação ao Receptor)

RNA: *Ribonucleic Acid* (Ácido Ribonucleico)

ROS: *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigênio)

(RT)-PCR: *Real Time-Polymerase Chain Reaction* (Reação em Cadeia de Polimerase em Tempo Real)

SARS: *Severe Acute Respiratory Syndrome* (Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV: *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus* (Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (Coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave)

SLNA-P: *Systematic Literature Network Analysis-Patents* (Análise Sistemática da Literatura da Interação entre Artigos e Patentes (tradução nossa))

TNF- α : *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral- α)

US: *United States* (Estados Unidos)

UV-vis: Ultravioleta Visível

WIPO: *World Intellectual Property Organization* (Organização Mundial de Propriedade Intelectual)

RESUMO

Mesmo após o fim da emergência em saúde pública de importância internacional, decretada pela OMS, em maio de 2023, a COVID-19 continua representando uma ameaça à saúde pública, onde governos e instituições acadêmicas seguem trabalhando para desenvolver alternativas para contenção da doença. A ideia do desenvolvimento deste trabalho surgiu no contexto da pandemia do novo coronavírus, diante do desafio de continuar os estudos na área da nanotecnologia sem dispor da possibilidade de realização de experimentos laboratoriais. O trabalho se propõe a avaliar o cenário científico e tecnológico da aplicação da nanotecnologia para desenvolvimento de alternativas de combate à COVID-19, a partir da análise de indicadores bibliométricos de artigos e patentes, publicados no período de 2019 a 2023. Para isto, foi utilizado o método de Análise Sistemática da Literatura da Interação entre Artigos e Patentes (SLNA-P); os dados foram coletados das bases de dados *Scopus* e *Espacenet*; e o mapeamento bibliométrico e a análise estatística foram realizados com o *software VOSviewer*. Para definição dos termos de busca, foram analisados diversos conjuntos de descritores; a análise de citações foi empregada para seleção dos trabalhos mais relevantes e definição dos temas centrais das pesquisas; e foram mapeados os países mais influentes, quanto à sua performance e a rede de colaborações, através da análise de coautoria. O processamento e avaliação dos dados permitiu inferir que artigos e patentes se detêm na exploração de 3 temas principais (as vacinas, os antivirais e os biosensores), porém, divergem quanto aos pontos centrais das pesquisas e ao padrão de evolução das publicações. As vacinas se destacam como o tema emergente na área da nanotecnologia para combate à COVID-19; e os Estados Unidos são o país com maior influência científica e tecnológica do mundo a respeito do tema, ao mesmo tempo em que detêm o maior número de vítimas de COVID-19, até o momento. Com base nos resultados discutidos, o trabalho conclui que existe a tendência de aumento do número das patentes e de redução da publicação dos artigos científicos na área da nanotecnologia (acompanhando a redução do número de vítimas da pandemia); que, embora esteja em uma crescente, ainda há a ausência da aplicação da interpretação dos dados bibliométricos para o desenvolvimento de políticas sociais e de saúde; e, por fim, que o desenvolvimento de superfícies formadas por nanopartículas com propriedades assépticas é um tema promissor para futuras pesquisas e criações em nanotecnologia no manejo da COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; nanotecnologia; nanopartículas; patentes; bibliometria.

ABSTRACT

Even after the end of the public health emergency, decreed by the WHO in May 2023, COVID-19 continues to pose a threat to public health, thus governments and academic institutions continue to struggle to contain the disease. The idea for developing this work arose in the context of the new coronavirus pandemic, given the challenge of continuing studies in nanotechnology without carrying out laboratory experiments. The work proposes to evaluate the scientific and technological scenario of nanotechnology application to develop alternatives for COVID-19 combat, based on analysis of bibliometric indicators of articles and patents, published in the period from 2019 to 2023. The Systematic Literature Network Analysis-Patents method (SLNA-P) was used; data were collected from Scopus and Espacenet databases; and bibliometric mapping and statistical analysis were performed using the VOSviewer software. To define the search terms, several descriptors were analyzed; citation analysis was used to select the most relevant works and define the central themes of researches; and the most influential countries were mapped, in terms of performance and collaboration network, through co-authorship analysis. Processing and data evaluation allowed to infer that articles and patents focus on 3 main themes exploration (vaccines, antivirals and biosensors), however, they differ in terms of the central points of research and the publications pattern evolution. Vaccines are the emergent topic on nanotechnology to combat COVID-19; and United States are the greatest scientific and technological influence country in the world on the subject, while having the highest number of COVID-19 victims to date. Based on the discussed results, the work concludes that there is a trend towards an increase in the number of patents and a reduction in the scientific articles publication in the field of nanotechnology (following the reduction in the number of pandemic victims); although its growth, there is still a lack of bibliometric data interpretation's application for development of social and health policies; and, finally, the development of surfaces formed by nanoparticles with aseptic properties is a promising topic for future research and creations in nanotechnology for COVID-19 management.

keywords: COVID-19; nanotechnology; nanoparticles; patents; bibliometrics.

1. INTRODUÇÃO

Mesmo após o fim da emergência em saúde pública de importância internacional, decretada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 05 de maio de 2023 (OPAS, 2023), a COVID-19 continua representando uma ameaça à saúde pública. A pandemia, causada pelo vírus SARS-CoV-2, impactou várias facetas da vida humana como educação, economia, força de trabalho, liberdade de locomoção e saúde mental (SHIN *et al.*, 2020; ASIF *et al.*, 2021), que, em sua maioria, continuam em processo de recuperação e readaptação ao cenário pós-pandemia. Governos e instituições acadêmicas seguem trabalhando em atividades voltadas para o desenvolvimento de vacinas e medicamentos, focados no tratamento antiviral e na regulação imune, para contenção da doença. Além disso, colaboram com estudos para medir os seus efeitos nos aspectos sociais, psicológicos e ambientais (BHALLA *et al.*, 2020; CHUNG *et al.*, 2020; KALANTAR-ZADEH *et al.*, 2020), diante de um cenário ainda inacabado, onde novas cepas do SARS-CoV-2 continuam sendo identificadas, e que a possibilidade de incidência de novas pandemias, relacionadas a zoonoses e mudanças climáticas, têm sido previstas com maior intensidade (MARANI; KATUL; PAN; PAROLARI, 2021).

A ideia do desenvolvimento deste trabalho surgiu no contexto da pandemia do novo coronavírus, época em que colégios, serviços ao consumidor e universidades estavam sendo fechados para evitar a aglomeração de pessoas e disseminação da COVID-19. Nesta época, pouco se sabia sobre a doença e ainda não se falava em vacina. As aulas foram suspensas e os laboratórios das universidades foram fechados. Os hospitais estavam cheios e os espaços públicos esvaziados. A sociedade moderna foi amedrontada em uma escala que a maioria das pessoas no mundo nunca havia testemunhado.

Diante do desafio de continuar os estudos na área da nanotecnologia sem dispor da possibilidade de realização de experimentos laboratoriais, a equipe do Laboratório de Fotoquímica e Nanobiotecnologia (Fotonanobiotec) – da UnB, localizado no *campus* da Ceilândia (UnB FCE) – lançou mão de novas ideias para utilizar as ferramentas disponíveis para a realização das pesquisas de forma remota. Foi então que surgiu a ideia do desenvolvimento de uma análise bibliométrica com o objetivo de entender a pandemia e seus impactos nos estudos da área da nanotecnologia.

A bibliometria é uma disciplina emergente que mede a própria ciência quantitativamente (CHEN; ZHAN; LU; YANG; OUYANG, 2022). Nas últimas décadas, várias contribuições teóricas e metodológicas têm sido realizadas no âmbito da pesquisa bibliométrica e diversas ferramentas de mapeamento científico vêm sendo desenvolvidas, tais como *softwares*

bibliométricos e bases de dados científicos. Estas ferramentas possibilitam a análise dos padrões da literatura científica (refletindo as estruturas de construção do conhecimento) e as tendências emergentes da pesquisa em um determinado campo de estudo (DONTU *et al.*, 2021a).

Nesta seção, além do texto introdutório, iremos discorrer sobre a pandemia do novo coronavírus, suas características morfológicas, e as formas de transmissão e sintomas da COVID-19 (tópico 1.1). Em seguida, no tópico 1.2, serão abordadas tecnologias emergentes em nanotecnologia e como as novas descobertas nesta área vêm sendo aplicadas para prevenção, diagnóstico e tratamento da doença. No tópico 1.3, será discutido sobre o que é bibliometria, seus principais aspectos e contribuições na explicação do conhecimento científico e nuances evolutivas dos campos de estudo acadêmico. Ainda na introdução serão contextualizados o cenário das análises bibliométricas em nanobiotecnologia, a fim de explorar o cenário das pesquisas atuais (tópico 1.4). O texto introdutório será finalizado com a apresentação do problema da pesquisa (tópico 1.5), seguido da explicação dos objetivos da pesquisa, na segunda seção.

A apresentação dos materiais e da metodologia, será feita na terceira seção, onde serão apresentados o Método de Análise Sistemática da Literatura da Interação entre Artigos e Patentes, e a sua aplicação neste trabalho. Na quarta seção serão apresentados os resultados encontrados e, em seguida, serão discutidos os direcionamentos e tendências identificados nas pesquisas. Por fim, na sexta seção, serão realizadas as considerações finais, no tópico de conclusões, e as limitações da pesquisa serão apresentadas na última seção.

1.1. O novo coronavírus (SARS-CoV-2) e a COVID-19

O surgimento e o ressurgimento de um vírus são fenômenos naturais relacionados à evolução e à adaptação de espécies. Vírus emergentes possuem, em geral, genomas compostos por moléculas de ácido ribonucleico (RNA) e apresentam alta frequência de mutação devido a erros que ocorrem durante a síntese do RNA ou à eventos de recombinação e rearranjos, que podem acontecer se o animal for infectado, simultaneamente, por mais de um vírus da mesma família (DOAN; WHITFIELD; ANDINO, 2018). Mudanças ecológicas produzidas pelo homem – tais como o aumento do deslocamento dos indivíduos pelo globo, a expansão demográfica acelerada e a destruição da biodiversidade – impactam no equilíbrio dos ciclos silvestres de transmissão vírus-hospedeiro, causando dispersão viral, que facilita a infecção de novos hospedeiros e pode induzir os vírus a se adaptarem a novos ciclos de transmissão (BORGES *et al.*, 2020).

O novo coronavírus foi descoberto em dezembro de 2019, na província de Wuhan, localizada na China, através de um surto de pneumonia de origem desconhecida, relacionada ao Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan (CIOTTI *et al.*, 2020). A inoculação de amostras de células epiteliais das vias aéreas humanas, levou ao isolamento de um novo vírus respiratório, cuja análise do genômica mostrou ser um novo tipo de coronavírus, relacionado ao vírus SARS-CoV, mais tarde, denominado de SARS-CoV-2 (WU, 2020).

O SARS-CoV-2 emergiu a partir de mutações, provavelmente, resultantes da seleção natural sofrida em uma estirpe viral originária de morcegos (ANDERSEN *et al.*, 2020). O seu nome teve origem a partir da síndrome respiratória aguda grave, *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), causada pelos coronavírus (CoV), sendo atribuído o sufixo 2 para o novo coronavírus (WU, 2020), que se tornou uma ameaça global, em março de 2020, quando identificado em diversas partes do mundo, marcando o surgimento da pandemia de COVID-19 (SHRESTHA, *et al.*, 2020) – do acrônimo em inglês *CO*rona*VI*rus *D*isease 2019 (doença do coronavírus 2019) – caracterizada pela infecção de milhões de pessoas e por centenas de milhares de mortes (JOHNS HOPKINS UNIVERSITY, 2022).

1.1.1. Classificação e Morfologia do SARS-CoV-2

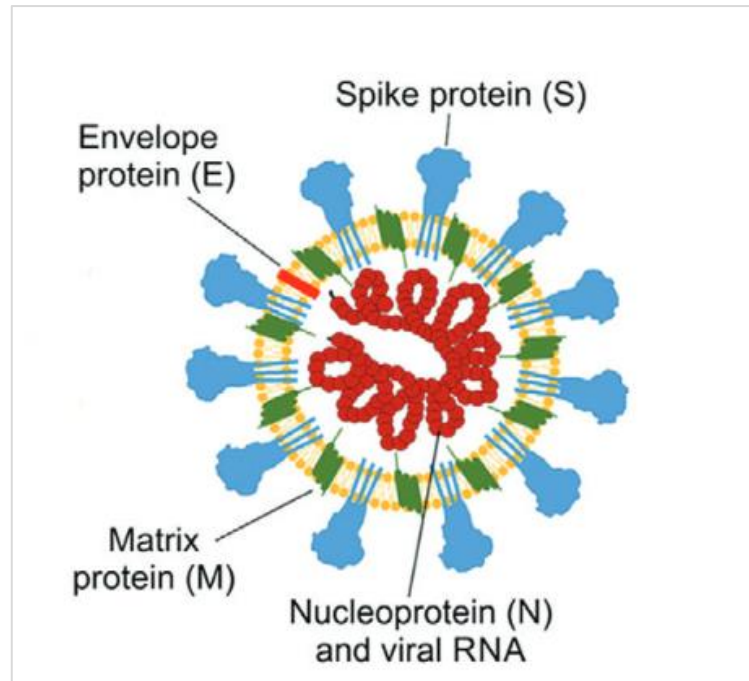
Os coronavírus (CoVs) são um dos maiores grupos de vírus pertencentes à ordem *Nidovirales*, subordem *Cornidovirineae*, e família *Coronaviridae*, que é classificada em duas subfamílias: *Letovirinae* e *Orthocoronavirinae*. Por sua vez, a subfamília *Orthocoronavirinae* é classificada em quatro gêneros distintos: *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) e *Deltacoronavirus* (δ CoV) (HELMY *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado, pertencente ao gênero β CoV, e seu material genético é composto por uma fita simples de RNA de polaridade positiva (RNA+). As partículas virais do SARS-CoV-2 possuem formato esférico a pleomórfico, com tamanho ente 65 a 125 nm. Dentro da partícula viral, o RNA é firmemente enrolado e revestido pela proteína do nucleocapsídeo (N), e o envelope que envolve o nucleocapsídeo é formado por uma bicamada lipídica, na qual estão ancoradas as proteínas de espícula (S) – do inglês *Spike* –, da membrana (M) e do envelope (E). Os trímeros de proteína S formam espículas na superfície do vírus, conferindo-lhe a aparência de coroa quando observado em microscópio eletrônico, dando origem ao nome “coronavírus” (RUIZ-HITZKY *et al.*, 2020) (Figura 1).

De maneira didática, a proteína S é dividida em duas subunidades: a subunidade de ligação ao receptor (S1) e a subunidade de fusão de membranas (S2). A região S1 compreende

os Domínios de Ligação ao Receptor (RBD), responsáveis por mediar a ligação do vírus ao receptor na célula: a Enzima Conversora da Angiotensina-2 (ACE-2), expressa na superfície das células do trato respiratório humano (HUANG *et al.*2020). A região RBD da glicoproteína S do SARS-CoV-2 possui uma afinidade entre 10 e 20 vezes maior com o receptor ACE-2 do que a do SARS-CoV (WRAPP *et al.*2020), o que pode contribuir para a maior disseminação e gravidade da COVID-19 quando comparada à doença causada pelo vírus anterior.

Figura 1. Estrutura do coronavírus.



Fonte: Adaptada de Ruiz-Hitzky et al (2020, p.2)

1.1.2. Transmissão e Sintomas da COVID-19

A COVID-19 é uma doença contagiosa, cujo mecanismo de infecção se dá, principalmente, através da inalação de partículas de vírus contidas nas gotículas de fluido respiratório, expelidas durante a tosse, espirro ou fala (PRATHER *et al.*2020). A contaminação também pode ocorrer ao tocar superfícies contendo o vírus depositado e levar as mãos para partes do corpo como olhos, nariz e boca (RUIZ-HITZKY *et al.*, 2020) – consideradas porta de entrada para microrganismos – e suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 devido à sua alta expressão de ACE-2.

Após um período de incubação de cerca de 4 a 14 dias, a maioria dos indivíduos desenvolve sintomas que podem variar desde uma doença leve até fulminante (GUAN *et al.*2020; LAUER *et al.*2020; LI *et al.*, 2020). As manifestações clínicas da COVID-19 não são

específicas para a doença e aparentam semelhança com várias outras viroses. Seus sintomas mais comuns são tosse, febre, fadiga, anorexia e dor muscular (MAO *et al.*, 2020). Dois outros sintomas que têm sido frequentemente relatados, e acredita-se que sejam característicos, mas não exclusivos, da COVID-19, são: a perda de olfato (anosmia) e da percepção do paladar (disgeusia) (GIACOMELLI *et al.*, 2020). Tosse seca, dor de cabeça e corrimento nasal também são relatados. Assim como sintomas gastrointestinais – como náusea e diarreia – e dor abdominal, que podem preceder os sintomas respiratórios em uma pequena parcela dos pacientes (SALIAN *et al.*, 2021). Algumas pessoas ainda podem desenvolver falta de ar (dispneia) por volta do 5º dia após o início da afecção, e os pacientes que desenvolvem a forma mais grave da doença costumam apresentar cansaço durante a segunda semana. Estas pessoas, geralmente, necessitam de internação e manifestam redução dos níveis de oxigênio no sangue (hipoxemia), bem como pneumonia bilateral (SHI *et al.*, 2020).

Uma das complicações mais graves da COVID-19 é a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS), quadro semelhante ao observado na Síndrome da Liberação de Citocinas (CRS), caracterizado por um estado inflamatório, com febre e aumento da expressão de marcadores inflamatórios, podendo evoluir para desenvolvimento de falência múltipla dos órgãos (HUANG *et al.*, 2020; MAO *et al.*, 2020). Complicações cardiovasculares, como arritmias, miocardite, infarto agudo do miocárdio e tromboembolia venosa também podem ser observadas (CIOTTI *et al.*, 2020), no entanto, sua maior incidência se concentra em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em comparação com uma menor incidência em pacientes não-UTI (SALIAN *et al.*, 2021).

1.2. Aplicação da nanotecnologia para o controle da COVID-19

A nanotecnologia ganha campo de ação no combate à COVID-19 quando se leva em consideração que o SARS-CoV-2 possui dimensões nanométricas (de 65 a 125 nm) com uma nanoestrutura esférica – do tipo núcleo-casca – e que, portanto, pode ser considerado um material nanofuncional (RUIZ-HITZKY, *et al.*, 2020). Some-se a isto, a abundância de materiais que podem ter suas propriedades físico-químicas alteradas, através da funcionalização química oferecida pela nanotecnologia, proporcionando uma série de possibilidades – como (I) Imunomodulação; (II) produção de novas vacinas e medicamentos; (III) criação de testes rápidos, de alta sensibilidade e especificidade para detecção da infecção pelo SARS-CoV-2 e (IV) desenvolvimento de novos tipos de superfícies resistentes à adesão viral e capazes de

inativar o vírus – para lidar com a emergência em saúde causada pela COVID-19, assim como para futuras pandemias.

A tempestade de citocinas, ou síndrome da liberação de citocinas (CRS) é um dos principais alvos dos estudos em imunomodulação. A liberação desregulada destes mediadores inflamatórios resulta em uma resposta imune excessiva, que é a principal causa da síndrome do desconforto respiratório agudo – responsável pela falência múltipla de órgãos e pela maioria das mortes por COVID-19 em pacientes críticos (HIRANO e MURAKAMI 2020; YANG *et al.*, 2020). Tecidos infectados pelo SARS-CoV-2 mostraram uma expressão aumentada de Fas – receptor da família do fator de necrose tumoral, que quando ativado, pode ser indutor de apoptose (morte celular programada), sugerindo a atuação dos macrófagos CD169+ na disseminação viral, com inflamação exacerbada dos tecidos, e apoptose linfocitária induzida por ativação celular. Nanotubos funcionalizados de carbono têm sido aplicados em diferentes subpopulações de células imunológicas, tais como macrófagos CD68+ e CD169+, com o objetivo de ajustar a resposta imune a um nível otimizado e regular a liberação de citocinas diante de uma infecção pelo coronavírus (PESCATORI *et al.*, 2013; ORECCHIONI *et al.*, 2014; AL-LAWATI *et al.*, 2018). Nanodiamantes funcionalizados com octadecilamina, adsorvidos com dexametasona, demonstraram comportamento anti-inflamatório e pró-regenerativo em macrófagos humanos *in vitro*. Pequenas doses destes nanodiamantes também foram capazes de reduzir a infiltração de macrófagos, a expressão de mediadores pró-inflamatórios e o fator de necrose tumoral (TNF)- α em camundongos, sugerindo que estas nanopartículas (NPs) podem ser úteis como uma ferramenta inerentemente imunomoduladora, capazes de reduzir a liberação de citocinas e a evolução da doença para o quadro de desconforto respiratório (PENTECOST *et al.*, 2019).

As nanovacinas consistem em uma nova plataforma de entrega de vacinas, que vem ganhando destaque nos últimos anos, devido à função das NPs. As nanopartículas atuam como adjuvantes terapêuticos na vacina, podendo induzir o aumento da resposta imune e o efeito de reatividade cruzada – habilidade de tornar uma população de moléculas de anticorpos capaz de reagir com mais de um antígeno (ZHAO *et al.*, 2014; ILINSKAYA; DOBROVOLSKAIA, 2016). As vacinas baseadas em RNA mensageiro (mRNA) – da Pfizer-BioNTech (BNT162B2) e Moderna (mRNA-1273), são encapsuladas em nanopartículas lipídicas (LNPs), e demonstraram eficácia de aproximadamente 95% através de ensaios clínicos de fase III e IV. As LNPs funcionam como carreadores, protegendo o mRNA encapsulado, devido a isto, as vacinas à base de mRNA representam uma nova frente de contenção do SARS-CoV-2, devido à sua alta estabilidade e capacidade de entrega dos ácidos ribonucleicos na sua forma intacta a

alvos específicos (SARANGI *et al.*, 2022). Muitos tipos diferentes de nanopartículas lipídicas têm sido desenvolvidos, tais como nanopartículas lipídicas sólidas, nanocápsulas lipídicas e virossomas. Comparadas aos lipossomas – vesículas esféricas envoltas por, pelo menos, uma dupla camada de fosfolipídios – as nanopartículas lipídicas possuem melhor penetrabilidade celular e proporcionam maior estabilidade de carga, devido à sua morfologia rígida (HUANG *et al.*, 2022)

Outro aspecto benéfico dos nanosistemas é a sua capacidade de melhorar a especificidade e a eficiência de entrega dos imunossuppressores às células imunes. Eles podem atuar como um sistema de entrega direta e auxiliar terapias direcionadas para os pulmões, com consequentes reduções da dose do fármaco, e da sua distribuição para tecidos e órgãos não-alvo, reduzindo possíveis efeitos colaterais. Nanoferramentas específicas podem ser projetadas para evadir-se do sistema imunológico e para aumentar a solubilidade de imunossuppressores pouco solúveis; podem também servir como matéria-prima para o ajuste de carga superficial, viabilizando estratégias de encapsulamento e associação de diferentes fármacos em um mesmo medicamento (WEISS *et al.*, 2020).

A nanotecnologia vem desempenhando um importante papel no desenvolvimento de métodos de detecção do SARS-CoV-2 para diagnóstico da COVID-19, através da criação de Biosensores. Embora uma grande variedade de tecnologias para detecção do vírus esteja disponível – incluindo testes de identificação de ácido nucleico, baseados na reação em cadeia da polimerase (PCR), e ensaios sorológicos, que podem detectar a presença de anticorpos produzidos durante a infecção respiratória – o diagnóstico nos estágios iniciais da COVID-19 se concentra, principalmente, na detecção do genoma viral através da transcriptase reversa em tempo real (RT)-PCR, que só é possível de acontecer entre 5 a 7 dias após o início dos sintomas da infecção. Já a determinação de imunoglobulina (Ig) G e dos níveis séricos de anticorpos IgM levam mais de 10 dias para serem detectados por meio de testes sorológicos (AMANAT *et al.*, 2020; CARTER *et al.*, 2020; SANTIAGO, 2020; YAN, CHANG, WANG, 2020). Desta feita, os sensores biológicos estão sendo desenvolvidos de maneira multidisciplinar entre os mais diversos grupos de pesquisa, e têm demonstrado a sua utilização como ferramentas de visualização e caracterização do vírus em nanoescala (SEO *et al.*, 2020; ZHU *et al.*, 2020; KEVADIYA *et al.*, 2021). Estes biosensores são capazes de detectar o vírus da COVID-19 e agir como um sistema de alerta precoce, dada a sua capacidade comprovada para diagnosticar uma série de doenças virais de maneira econômica, rápida e eficaz, sem a necessidade de utilização de grandes tecnologias, como o (RT)-PCR (BHALLA *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2020; QIAO e QI., 2021; SHARIFI *et al.*, 2021).

Um biosensor colorimétrico, rápido e confiável foi desenvolvido pela modificação de nanopartículas de ouro (AuNP), permitindo a visualização do resultado de identificação da presença do SARS-CoV-2 a olho nu, em cerca de apenas 10 minutos (MOITRA *et al.*, 2020). Semelhante ao teste de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), os anticorpos acoplados as AuNPs formam um complexo terciário com o antígeno viral e um anticorpo de captura, levando assim à imobilização e aglomeração das nanopartículas, que mudam de cor, de vermelho para azul (CARTER *et al.*, 2020). Nanopartículas de óxido de grafeno e ouro também foram estudadas e utilizadas na construção de uma plataforma de nanocompósitos para verificar a presença de anticorpos contra SARS-CoV-2, obtendo resultados positivos em poucos segundos, colaborando para melhoria do ritmo e da precisão do diagnóstico da COVID-19 (YADAVALLI e SHUKLA, 2017).

A exploração de nanossistemas também contribui para o desenvolvimento de métodos alternativos aos protocolos clássicos de desinfecção e proteção individual – como o aquecimento a temperaturas acima de 65 °C, irradiação ultravioleta C (UV-C), ozônio, tratamento de superfícies com solventes orgânicos (álcoois), cloro (hipoclorito de sódio) e peróxido de hidrogênio – graças às suas propriedades antipatogênicas intrínsecas e à sua habilidade de inativar vírus, bactérias e fungos quando utilizadas como adjuvantes nas terapias fototérmica e fotodinâmica (AGOSTINIS *et al.*, 2011). Nanotubos de carbono (CNTs), por exemplo, têm demonstrado grande efetividade em mediar ações fototérmicas, e vêm sendo utilizados devido à sua alta capacidade de absorver radiação na região do infravermelho próximo (NIR) e gerar elevadas temperaturas quando expostos a esta radiação. A energia térmica, gerada pela dissipação da energia dos nanotubos de carbono, ocasiona danos celulares – lise, desnaturação de proteínas, aumento do estresse oxidativo e mudanças conformacionais no DNA e RNA – para promover inativação de microrganismos e de células cancerígenas (BOLDOR *et al.*, 2008; SOBHANI *et al.*, 2017; an DOREMALEN *et al.*, 2020), e por isso, vêm sendo empregados para ampliar os efeitos da terapia fotodinâmica, no tratamento do câncer e na inibição da replicação viral (LIM *et al.*, 2012; GAZZI *et al.*, 2019; WIEHE; O'BRIEN; SENGE, 2019; FUSCO *et al.*, 2020). Além disso, a prata e o cobre, conhecidos por suas propriedades antiviral e antibacteriana, devido à sua atividade oligodinâmica – capacidade de liberar cátions de Cu^{2+} e Ag^+ , lentamente, ao longo do tempo, resultando em danos à membrana e aos nucleotídeos dos vírus – têm sido incorporados às superfícies de uso coletivo – corrimões, mesas e bancadas –, de máscaras têxteis, e de filtros de água para uma ação antiviral eficiente e prolongada graças à liberação constante dos cátions, resistentes à adesão viral e capazes de inativar o vírus (RENTZ, 2009; JOE, PARK, HWANG, 2016; SPORTELLI *et al.*, 2020).

1.3. Análise bibliométrica

A análise bibliométrica vem ganhando imensa popularidade na pesquisa científica e empresarial nos últimos anos, devido ao avanço, disponibilidade e acessibilidade de *softwares* bibliométricos – como o *Gephi*, o *Leximancer* e o *VOSviewer* – e de bancos de dados científicos – como *Scopus* e *Web of Science* (DONTHU *et al.*, 2021a). O conhecimento bibliométrico, advindo das ciências da informação, vem sofrendo um processo de migração para a pesquisa no âmbito multidisciplinar. Atualmente, diferentes áreas do conhecimento se utilizam de indicadores métricos quantitativos – como citações, autorias e ocorrência de palavras – para examinar o repositório da literatura. (KHAN *et al.*, 2021).

Em comparação com as revisões clássicas, envolvendo grandes volumes de informação, a bibliometria consegue avaliar de forma mais objetiva o progresso acadêmico. A aplicação das suas leis e princípios possibilita a produção de diferentes indicadores para o tratamento e gestão do conhecimento, especialmente em sistemas de recuperação da informação, comunicação e avaliação científica (GUEDES, 2012).

A bibliometria tem como eixo central o estudo de três unidades de análise: os autores, os periódicos e as palavras (termos). O cálculo da produtividade de autores de artigos científicos é realizado de acordo com a lei do quadrado inverso, de Lotka (1926). Segundo essa hipótese, numa especialidade científica, coexiste um pequeno número de pesquisadores muito produtivos com uma grande quantidade de autores pouco produtivos. O método de Bradford (1934) é utilizado quando deseja-se determinar o núcleo dos periódicos em que melhor se concentra um determinado tema. A sua lei trata da dispersão dos autores em diferentes publicações periódicas e foi, inicialmente, utilizada para fins gerenciais, de modo a equilibrar custo x benefício de se publicar um trabalho em determinado periódico científico. Quando a unidade de análise de um estudo são as palavras (ou termos), destaca-se a lei de Zipf (1949), que indica o modelo de distribuição e a frequência de uso de palavras. Zipf extraiu sua lei de um princípio geral do “esforço mínimo”, segundo ele, palavras que possuem um pequeno custo de utilização ou cuja transmissão demande esforço mínimo são usadas com frequência em um texto grande (SANTOS e KOBASHI, 2009).

1.4. Contextualização

A utilização da bibliometria para análise de dados e monitoramento das tendências das pesquisas em nanotecnologia é uma atividade bastante recente. Tomando como base as publicações presentes na *Scopus* – banco de dados de referência mundial em citações e resumos de documentos revisados por pares – a primeira análise bibliométrica em nanotecnologia, foi publicada no ano de 2005 (HUANG; CHEN; YAN; ROCO, 2005). Em se tratando da COVID-19, em julho de 2020, Al-Gheethi *et al.* (2020) publicaram o primeiro trabalho que consiste em uma análise bibliométrica da pesquisa global SARS-CoV-2, concentrando-se principalmente na revisão das tecnologias de desinfecção tradicionais. Na pesquisa, os autores apresentam dados bibliométricos de coocorrência de palavras e uma análise da bibliografia que aponta a eficiência temporária dos desinfetantes químicos, e ressaltam o potencial da nanotecnologia em inativar o SARS-CoV-2 (AL-GHEETHI *et al.*, 2020). No ano seguinte, Rodrigues *et al.* (2021) também fazem uso da coocorrência de palavras para fornecer uma visão geral dos materiais antivirais, seus mecanismos e aplicações. As conclusões do trabalho trazem apontamentos importantes sobre o uso de nanopartículas metálicas (em especial as de prata) e nanoestruturas carbônicas (fulereno, nanotubos e grafeno) na forma de filmes ou fibras para revestir (por impregnação ou adsorção diferentes superfícies, criando superfícies autolimpantes (RODRIGUES *et al.*, 2021). As tendências das pesquisas com vacinas à base de mRNA começaram a ser avaliadas em julho de 2022 em uma análise de cocitação que tinha como objetivo identificar os tópicos de pesquisa adjacentes através da rede e da frequência de citação dos artigos (CHEN *et al.*, 2022). Neste mesmo ano Soto Vazquez *et al.*, (2022) destacam as nanovacinas e os biosensores nanoestruturados como as contribuições mais relevantes para a nanomedicina no combate da COVID-19 (SOTO VAZQUEZ *et al.*, 2022).

Os achados de Soto Vazquez *et al.*, (2022) são confirmados por dois estudos posteriores. O primeiro deles, desenvolvido pelo grupo de pesquisa do Laboratório Fotonanobiotec (UnB FCE), aponta o desenvolvimento de sensores de diagnósticos de alto rendimento para detecção do SARS-CoV-2, as NPs metálicas, NPs de ouro e as plataformas de grafeno e óxido de grafeno como temas emergentes nas pesquisas nanotecnológicas para a contenção da COVID-19 (LUNARDI *et al.*, 2022). O trabalho traz uma abordagem bibliométrica – com base na coocorrência de palavras de dados coletados na *Scopus*, entre os anos de 2019 e 2021, utilizando os descritores “*covid-19*” e “*nanotechnology*” – e fornece indicadores de produtividade, ocorrência e citação do tema abordado, através da análise e estatística e do mapeamento bibliométrico construídos com o *software VOSviewer*. Na pesquisa, são apontadas as áreas da

Engenharia e da Ciências dos Matérias como os campos do conhecimento em evidência, através de análises de citação e de publicação, chegando à conclusão da existência de uma rede interdisciplinar, composta pela colaboração entre pesquisadores das ciências exatas e da saúde nas pesquisas em nanotecnologia (**Anexo I**).

O segundo estudo, confirma o crescimento da exploração das nanovacinas na perspectiva de contenção da pandemia, onde, Yang *et al.* (2022), investiga a evolução dos nanomedicamentos no auxílio terapêutico de doenças respiratórias, entre os anos de 2006 e 2021. Os autores utilizaram a *Web of Science*, para coleta de dados, e a consulta de recuperação foi executada com a combinação booleana: “TS = (*respiratory disease**OR *respiratory disorder**) AND TS = (*nanoparticle** OR *nanocarrier** OR *nanomedicine**)”. Para visualizar a tendência de pesquisa e a relação entre doenças respiratórias e os nanomedicamentos, foram empregados *softwares* de análise estatística (EXCEL 2016) e bibliométrica (*CiteSpace* e *VOSviewer*). Yang apresenta dados de análise de citação, publicação, cocitação e ocorrência de palavras, que apontam o avanço das vacinas e dos sistemas de liberação de fármacos como percussores na pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos para o tratamento de doenças respiratórias. As palavras “COVID-19”, “nanotubos” e “vacinas à base de mRNA” foram evidenciadas como indicadores do direcionamento de pesquisas futuras com foco na prevenção de doenças respiratórias através de vacinas de mRNA, usando abordagens baseadas em nanopartículas (YANG, *et al.* 2022).

1.5. Problema da Pesquisa

Os modelos bibliométricos têm os artigos científicos como objetos empíricos privilegiados, dos quais se utilizam para examinar a atividade científica e realizar constatações sobre o estado da ciência. No entanto, não se pode reduzir a atividade científica à produção e ao consumo de publicações em periódicos e, muito menos, confundir o crescimento quantitativo de artigos com o desenvolvimento cognitivo da ciência (SANTOS e KOBASHI, 2009).

Até o momento, os estudos bibliométricos desenvolvidos para avaliar a evolução da nanotecnologia para criação de alternativas de combate à COVID-19, são provenientes apenas da análise da produção científica, sem levar em consideração o desenvolvimento tecnológico, embora patentes do mundo inteiro venham sendo publicadas com novos inventos para enfrentamento da pandemia através das ferramentas fornecidas pela nanotecnologia.

Para preencher esta lacuna, é proposto investigar a evolução e as tendências do conhecimento científico (pela análise das publicações em periódicos) em comparação com a

evolução e as tendências tecnológicas (pela análise de dados de patentes) no contexto da nanotecnologia para contenção da pandemia do novo coronavírus.

A presente tese consiste numa pesquisa descritiva, de abordagem quantitativa, e visa confirmar que, embora desenvolvam pesquisas sobre os mesmos temas, artigos e patentes apresentam focos de desenvolvimento (ponto central) e tendência de crescimento (padrão de evolução) divergentes, justificados pelos diferentes tipos de incentivo recebidos por cada tipo de pesquisa, e pela relação com o modo de economia dos seus países de origem.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar o cenário científico e tecnológico da aplicação da nanotecnologia para desenvolvimento de alternativas de combate à COVID-19, a partir da análise de indicadores bibliométricos de artigos e patentes, publicados no período de 2019 a 2023. Para isto, decidiu-se por:

- Realizar uma busca de artigos e patentes publicados e disponíveis em base de dados para análise;
- Definir os termos busca mais abrangentes para prospecção bibliográfica;
- Identificar os principais temas abordados em artigos e patentes;
- Analisar as métricas de citação e publicação das pesquisas;
- Detectar os países com maior influência técnica e científica no tema, e mapear a rede de colaboração entre eles;
- Comparar as tendências encontradas para artigos (tendências científicas) com as tendências encontradas para patentes (tendências tecnológicas);
- Fornecer direcionamentos para pesquisas futuras em nanotecnologia, com vistas à exploração de temas promissores na área

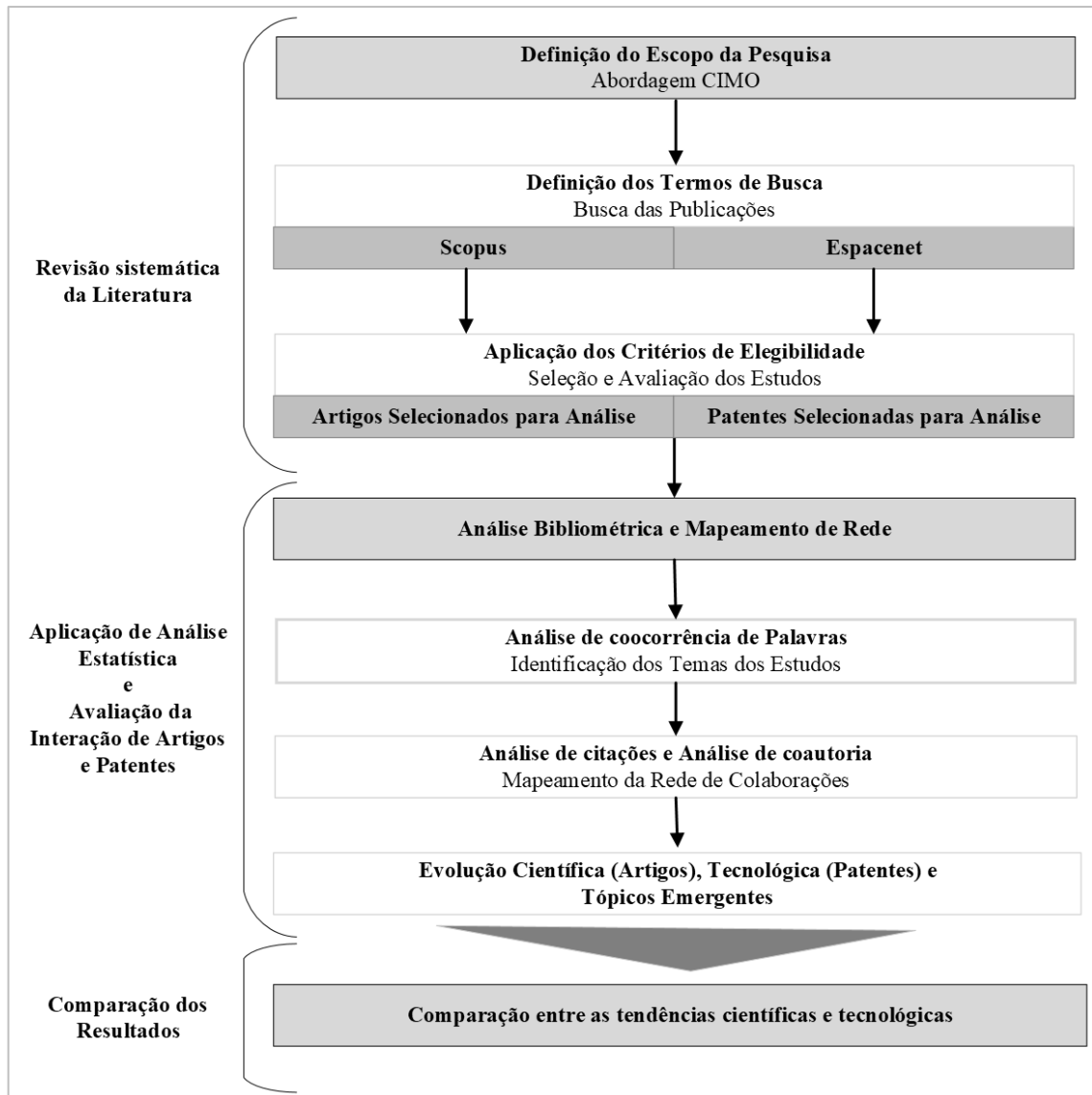
3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Método

Para condução do trabalho, foi utilizado como base a metodologia proposta por Puliga *et al.* (2023), empregando diferentes ferramentas para a análise bibliométrica e avaliação estatística. O método SLNA-P (do inglês, *Systematic Literature Network Analysis-Patents*), que aqui foi traduzido como Análise Sistemática da Literatura da Interação entre Artigos e Patentes,

é dividido em quatro etapas: revisão sistemática da literatura; aplicação da análise estatística; avaliação da interação de artigos e patentes; e a comparação dos resultados (Figura 2). Cada etapa desta metodologia é explicada a seguir:

Figura 2. Aplicação do método de Análise Sistemática da Literatura da Interação entre Artigos e Patentes (ASL-IAP).



Fonte: Próprio autor

▪ **Revisão sistemática da literatura:**

Para definição do escopo de análise, foi utilizado o método CIMO (do inglês, *Context, Intervention, Mechanism and Outcome*), proposto por Denyer e Tranfield (2009), para revisão sistemática de literatura, e aplicado por Puliga *et al.* (2023). O método CIMO consiste em definir o **Contexto** de análise (sistemas, organizações ou problemas a serem explorados), a **Intervenção** (exploração de ferramentas, eventos ou ações de

transformação que poderão ser aplicados para modificar o contexto avaliado), o **Mecanismo** (o processo através do qual a intervenção poderá levar a um resultado específico) e a **Perspectiva** (as transformações (uma ou várias) que se pretende alcançar através da aplicação do mecanismo). O método CIMO foi utilizado como ferramenta para definição do escopo e construção do *corpus* da pesquisa.

- **Aplicação de análise estatística:** A análise estatística, ou análise matemática dos dados, permite ao pesquisador ter desde uma visão geral do tema (análise estatística básica) – como o crescimento do número de trabalhos ao longo dos anos, ou das pesquisas em um campo específico do conhecimento – até detectar os pontos altos (emergentes) dos tópicos de pesquisa (análise estatística avançada) – como o aumento do número de pesquisas sobre um determinado tema e a rede de colaboradores envolvidos nestas publicações. A aplicação da análise estatística tem como base os estudos de Pritchard (1969), que conceitua a bibliometria como a avaliação estatística da ciência com seu núcleo baseado em parâmetros-chave (como, número de publicações, o padrão de autoria e as citações).
- **Avaliação da interação (*network*) de artigos e patentes:** A avaliação da interação entre documentos nada mais é do que a interpretação de um mapa de interação de rede, construído a partir da aplicação de ferramentas (*softwares*) de análise estatística. Nos mapas, os nós constituem o conceito principal dos documentos e as ligações entre eles representam que dois conceitos foram usados juntos em um ou mais documentos. A interpretação da relação entre os objetos de um mapa permite extrair informações, como indicadores de produtividade (coautoria), de ocorrência (coocorrência de palavras) e de citação (cocitação).
- **Comparação dos resultados:** Consiste na comparação dos resultados emergentes evidenciados pela exploração do *corpus* de artigos e patentes. Os resultados são comparados para encontrar tendências tecnológicas e científicas, e as semelhanças e diferenças existentes entre eles.

3.2. Materiais

Para a aplicação do método SLNA-P os documentos foram extraídos de duas bases de dados distintas: os artigos foram retirados da *Scopus* e as patentes da *Espacenet*.

A base de dados *Scopus* consiste no maior banco de dados de citações e resumos de documentos revisados por pares. A plataforma indexa o conteúdo de 84 milhões de itens e 1,8 bilhão de referências citadas, fornecendo uma visão abrangente das publicações científicas em todo o mundo (SCOPUS, 2023). Além de registros enriquecidos de metadados de artigos científicos, a *Scopus* oferece perfis abrangentes de autores e instituições, obtidos a partir de algoritmos avançados e de gerenciamento de dados, que garantem alta precisão e recuperação de informações. A confiabilidade da *Scopus* permite o seu uso como fonte de dados bibliométricos para análises em larga escala em avaliações de pesquisas nas mais diversas áreas da ciência (BAAS *et al.*, 2020).

A base de patentes *Espacenet* é uma plataforma de referência para dados especializados na recuperação e pesquisa de documentos de patentes. A *Espacenet* foi desenvolvida pelo Escritório Europeu de Patentes (EPO) e representa uma das fontes de informação mais importantes de vigilância tecnológica e inteligência estratégica do mundo (OVTT, 2023). É uma plataforma gratuita (disponível no endereço eletrônico: <https://worldwide.espacenet.com/patent/>), de fácil usabilidade, atualizada diariamente, que possibilita a pesquisa e a análise de mais de 140 milhões de patentes de todo o mundo de forma intuitiva, o que a torna acessível tanto para iniciantes como para os especialistas na pesquisa em patentes (EPO, 2023). O *software* oferece uma funcionalidade denominada “*pop-up tips*”, que pode ser ativada para explicar os significados de cada campo de informação e fornecer dicas de filtros que podem ser aplicados à pesquisa. A plataforma conta ainda com um suporte *online* (<https://worldwide.espacenet.com/patent/help/>), que fornece informações de busca, glossário de termos, classificações, códigos de países, etc.

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o *software VOSviewer* (versão 1.6.19), um programa de visualização de mapas bibliométricos, disponível gratuitamente para a comunidade científica (em: <https://www.vosviewer.com/>). O *VOSviewer* tem sido amplamente utilizado em análises bibliométricas, devido à versatilidade e facilidade de exploração de suas funcionalidades (VAN ECK e WALTMAN, 2010). Uma delas é a criação de mapas, que podem ser construídos com base em dados de uma rede já existente ou de uma rede construída pelo grupo de pesquisa (através de arquivos de bancos de dados bibliográficos e arquivos de gerenciamento de referências). O programa permite que estes itens sejam conectados por *links*

de coautoria, coocorrência, citação, acoplamento bibliográfico, ou cocitação. Além disso, o *VOSviewer* fornece três tipos visualizações para um único mapa, a visualização da rede, de sobreposição e de densidade, que podem ser utilizadas de acordo com o critério que se deseje destacar. As funcionalidades de *zoom* e de rolagem permitem a exploração de um mapa em detalhes, sendo essencial no trabalho com mapas de grandes redes de dados, contendo milhares de itens, onde a maioria dos programas de computador para mapeamento bibliométrico não exibem tais mapas de forma satisfatória (VAN ECK e WALTMAN, 2010).

Para a construção dos mapas de rede pelo *VOSviewer*, as características dos documentos, de acordo com os critérios de ano de publicação, idioma, revista, título, autor, filiação, palavras-chave, tipo de texto, resumo e contagem de citações foram coletados diretamente pelo programa, assim como os atributos de coautoria, coocorrência, atribuição, acoplamento bibliográfico e cocitação.

3.3. Aplicação da metodologia

3.3.1. Definição do Escopo da Pesquisa

Para definição do escopo da pesquisa foi utilizada a abordagem CIMO, contemplando os argumentos discutidos na problematização da pesquisa (item 1.5), onde é questionado a mensuração da atividade científica restrita à produção, circulação e consumo de artigos de periódicos. O racional mostrado no Quadro 1 foi utilizado para o direcionamento da busca de artigos e patentes na tentativa de explicar o desenvolvimento cognitivo da ciência com base na comparação dos dados destes dois tipos de publicação.

Quadro 1. Aplicação do método CIMO para definição do escopo de pesquisa de artigos e patentes.

Contexto	Pandemia de COVID-19
Intervenção	Uso das ferramentas da nanotecnologia para combate à COVID-19
Mecanismo	Implementação de tratamentos, testes de diagnóstico e medidas de prevenção contra COVID-19
Perspectiva	Redução do número de casos de COVID-19 e da letalidade da doença

3.3.2. Definição dos Termos de Busca

A definição dos termos de busca dos artigos e das patentes para a pesquisa publicações, foi proveniente da combinação de diferentes descritores e da relevância das respostas obtidas com as diferentes combinações testadas, com relação ao número de documentos encontrados e compatibilidade com o tema estudado. Vários termos foram combinados e examinados, sendo eles: “*covid-19*” AND “*nanoparticle*”; “*covid-19*” AND “*nanotechnology*”; “*covid-19*” AND “*nanotechnology*” AND “*nanoparticle*”; “*covid-19*” AND “*nanotechnology*” OR “*nanoparticle*”; e por fim, “*covid-19*” OR “*sars-cov-2*” OR “*coronavirus disease 2019*” OR “*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*” AND “*nanoparticl**” OR “*nanotechnolog**”, sequência eleita para a pesquisa dos artigos e patentes, aplicada de acordo com as particularidades de cada base de dados.

A coleta de dados das publicações científicas foi realizada em 17 de maio de 2023. Os termos foram aplicados no campo de títulos, resumos e palavras-chaves (*article title, abstract, keywords*) da base de dados *Scopus*, e filtrada pelo período entre dezembro de 2019 e maio de 2023, com a finalidade de englobar os trabalhos publicados desde a eclosão da pandemia (em dezembro de 2019) até o fim da Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional, decretada pela OMS em 05 de maio de 2023 (OPAS, 2023), resultando na seguinte sequência: *(TITLE-ABS-KEY (“covid-19”) OR TITLE-ABS-KEY (“sars-cov-2”) OR TITLE-ABS-KEY (“coronavirus disease 2019”) OR TITLE-ABS-KEY (“severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”)) AND TITLE-ABS-KEY (nanoparticl*) OR TITLE-ABS-KEY (nanotechnolog*) AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2024 AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2024.*

A busca por patentes foi conduzida utilizando os mesmos critérios das publicações científicas, no que diz respeito à combinação de descritores e ao período selecionado para análise. Na *Espacenet* é possível inserir a data de interesse do pesquisador, onde o filtro pode ser realizado por dia, mês e ano. De modo que os resultados encontrados nas duas bases de dados pudessem ser comparáveis, no diz respeito ao período, a pesquisa na base de patentes foi limitada de acordo com o dia em que foram efetuadas as buscas e o *download* das listas de dados na *Scopus* (17 de maio de 2023). Foi aplicado o filtro de data no campo “*publication date*”, e os descritores foram pesquisados no campo “*title, abstract or claims*”, que possui maior proximidade com “*article title, abstract, keywords*”, da *Scopus*. A palavra *claims* (do inglês, reivindicação) se refere à parte da patente que define o escopo da proteção legal buscada pela invenção, ou seja, suas principais características ou aspectos particulares, o que corresponderia

às palavras-chave dos artigos científicos, caso as patentes possuíssem termos de identificação ou indexação.

As patentes foram buscadas utilizando a seguinte sequência de descritores:

(ctxt all "covid-19" OR ctxt all "sars-cov-2" OR ctxt all "coronavirus disease 2019" OR ctxt all "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") AND (ctxt any "nanoparticl" OR ctxt any "nanotechnolog*") AND pd = "20191201:20230517".*

A pesquisa de patentes foi efetuada com base no conceito de família simples de patentes – conjunto de patentes que abrangem uma única invenção, ou seja, documentos cujo conteúdo técnico é considerado idêntico. Continuações e divisões que cobrem o mesmo conteúdo técnico pertencem à mesma família de patentes, independentemente das prioridades reivindicadas. Com este propósito foi aplicado o filtro de “família de patentes”, habilitando a opção “*family*” na opção de busca avançada (Figura 3).

Figura 3. Página de busca da *Espacenet*, mostrando os descritores utilizados na busca avançada, a aplicação do filtro de “família de patentes” e os resultados encontrados.

The screenshot displays the Espacenet patent search interface. At the top, the search query is entered as "(cbt all "COVID-19" OR cbt all "SARS-CoV-2" OR c...". The page shows 903 results found. The search criteria are defined by two main groups connected by an AND operator:

- Group 1: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus disease 201, and severe acute respiratory.
- Group 2: nanoparticl* and nanotechnolog*.

Additional filters include a publication date range of 20191201:20230517. The results list shows the first 20 results, including:

1. IRON OXYHYDROXIDE... (WO2023073091A1 • 2023-05-...)
2. IRON OXIDE NANOPAR... (WO2023073086A1 • 2023-05-...)
3. ANTI-SARS-COV-2 ANTI... (US2022089691A1 • 2022-03-...)
4. SELF-REPLICATING RN... (WO2022118227A1 (A8) • 202...)
5. HUMAN NEUTRALIZIN... (WO2022228827A1 • 2022-11-...)
6. HYPERIMMUNIZED EG... (US2022288193A1 • 2022-09-...)
7. SARS-COV-2 ANTIGEN... (WO2022271916A1 • 2022-12-...)
8. A NANO-ENABLED VAC... (WO2021216467A1 • 2021-10-...)

Fonte: *Espacenet* (Dados da pesquisa do autor).

3.3.3. *Aplicação dos Critérios de Elegibilidade*

Para análise de dados foram considerados todos os artigos disponíveis em inglês, mesmo que este não fosse o seu idioma original. Para o mapeamento bibliométrico foram consideradas as 2000 publicações com maior número de citações dentro do período estipulado (limite de itens que a *Scopus* permite que seja realizado o *download* imediato no formato CSV para análise bibliométrica). Destas, apenas os artigos originais e os artigos de revisão foram considerados.

Para a análise de dados das patentes foram consideradas todas as patentes cujos conteúdos estavam disponíveis em inglês – minimamente o título, o resumo ou as reivindicações, de modo que fosse possível avaliar o conteúdo do documento – mesmo que este não fosse o seu idioma original.

3.4. **Análise Bibliométrica e Mapeamento de Rede**

3.4.1. *Análise de coocorrência de palavras*

Baseada na lei de Zipf (1949), a análise de coocorrências de palavras, avalia a ocorrência simultânea de dois ou mais termos nos títulos, resumos, palavras-chaves, descritores ou indexadores dos artigos científicos, e é uma área que vem crescendo de forma acentuada nos estudos métricos contemporâneos (DONTHU *et al.*, 2021b).

A definição dos principais temas desenvolvidos na área da nanotecnologia para combate à COVID-19 foi efetuada através da análise de coocorrência de palavras, utilizando as ferramentas "Força de Associação" (*association strength*) e "Ocorrências" (*occurrences*) (GALVEZ, 2019; ARISTOVNIK, RAVŠELJ, UMEK, 2020). Apenas os termos que apresentaram ocorrência mínima acima de 100 ($threshold \geq 100$) foram selecionados, para evitar sobreposição de rótulos e formação de mapas complexos, de difícil visualização.

A correspondência entre palavras com o mesmo sentido foi realizada através da aplicação de sinônimos utilizando o *Thesaurus file* – um arquivo de texto que pode ser usado para a limpeza dos elementos de um mapa, construído com base em dados bibliográficos ou de texto. Esta limpeza ocorre através da substituição de um rótulo – fonte, autor, referência ou termo – por outro correspondente, de modo que o *software* entenda que se trata de um mesmo rótulo e realize o somatório das informações relacionadas a ele. O Quadro 2 mostra a substituição de palavras realizadas através do *thesaurus*, onde todos os rótulos foram substituídos por outro já existente no resultado da busca.

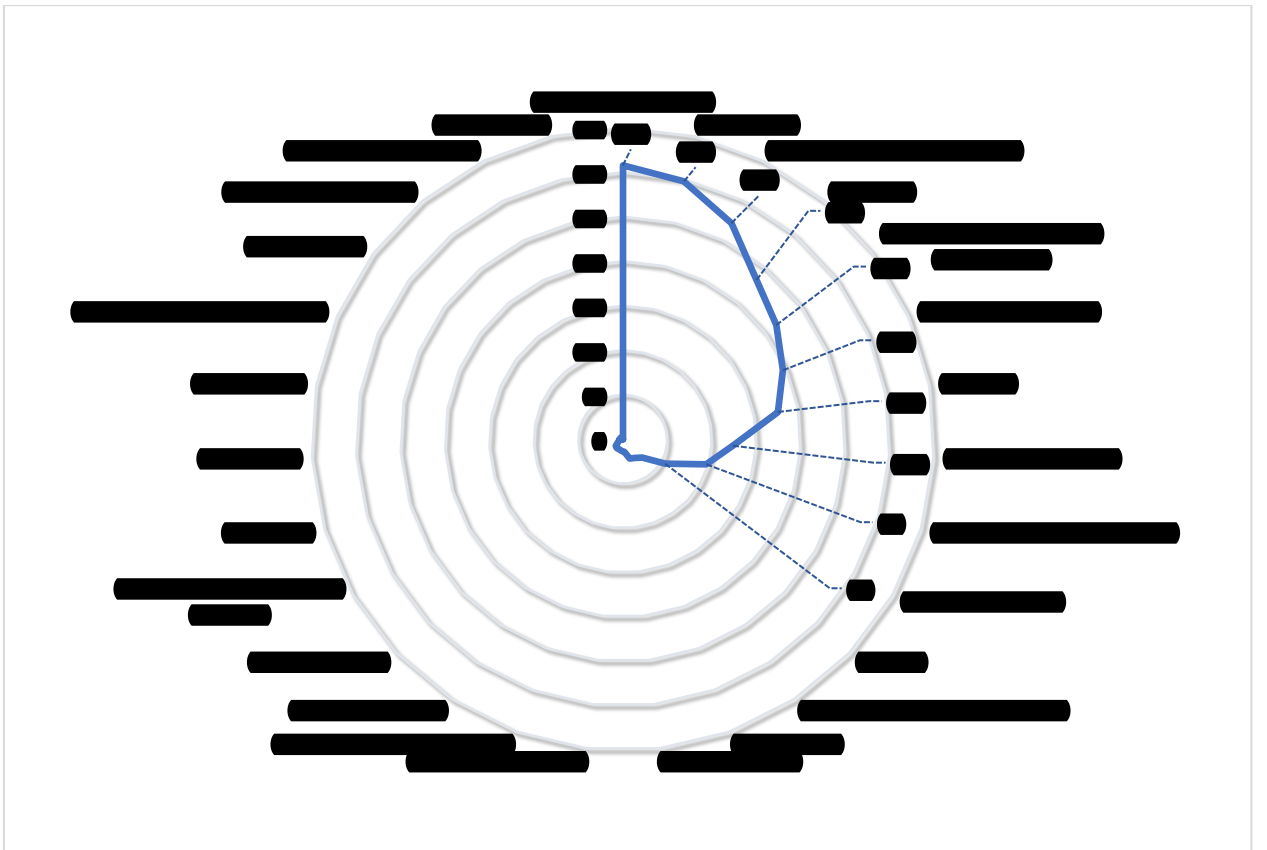
Quadro 2. Substituição de palavras aplicada através do *thesaurus file*. Na coluna “rótulo” estão os termos originais, presentes nos arquivos submetidos a análise de coocorrência de palavras, que serão trocados pelas palavras presentes na coluna “substituído por”.

Rótulo	Substituído Por
<i>Animal</i>	<i>Animals</i>
<i>Antiviral Activity</i>	<i>Antiviral Agents</i>
<i>Antivirus Agent</i>	<i>Antiviral Agents</i>
<i>Biosensing Techniques</i>	<i>Biosensors</i>
<i>Coronavirus Disease 2019</i>	<i>COVID-19</i>
<i>Coronavirus Infection</i>	<i>Coronavirus Infections</i>
<i>Coronaviruses</i>	<i>Coronavirus</i>
<i>Drug Delivery</i>	<i>Drug Delivery Systems</i>
<i>Drug Delivery System</i>	<i>Drug Delivery Systems</i>
<i>Gold</i>	<i>Gold Nanoparticles</i>
<i>Gold Nanoparticle</i>	<i>Gold Nanoparticles</i>
<i>Human</i>	<i>Humans</i>
<i>Humoral Immunity</i>	<i>Immunization</i>
<i>Immune Response</i>	<i>Immunization</i>
<i>Lipid Nanoparticle</i>	<i>Lipid Nanoparticles</i>
<i>Liposome</i>	<i>Liposomes</i>
<i>Metal Nanoparticle</i>	<i>Metal Nanoparticles</i>
<i>Mice</i>	<i>Mouse</i>
<i>Nanoparticle</i>	<i>Nanoparticles</i>
<i>Pandemic</i>	<i>Pandemics</i>
<i>SARS-CoV-2</i>	<i>COVID-19</i>
<i>SARS-CoV-2 Vaccine</i>	<i>Vaccines</i>
<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>	<i>SARS Coronavirus</i>
<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>	<i>COVID-19</i>
<i>Spike Glycoprotein, Coronavirus</i>	<i>Coronavirus Spike Glycoprotein</i>
<i>Spike Protein, SARS-CoV-2</i>	<i>Coronavirus Spike Glycoprotein</i>
<i>Vaccination</i>	<i>Vaccines</i>
<i>Vaccine</i>	<i>Vaccines</i>
<i>Vaccine Immunogenicity</i>	<i>Immunization</i>
<i>Virology</i>	<i>Viruses</i>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



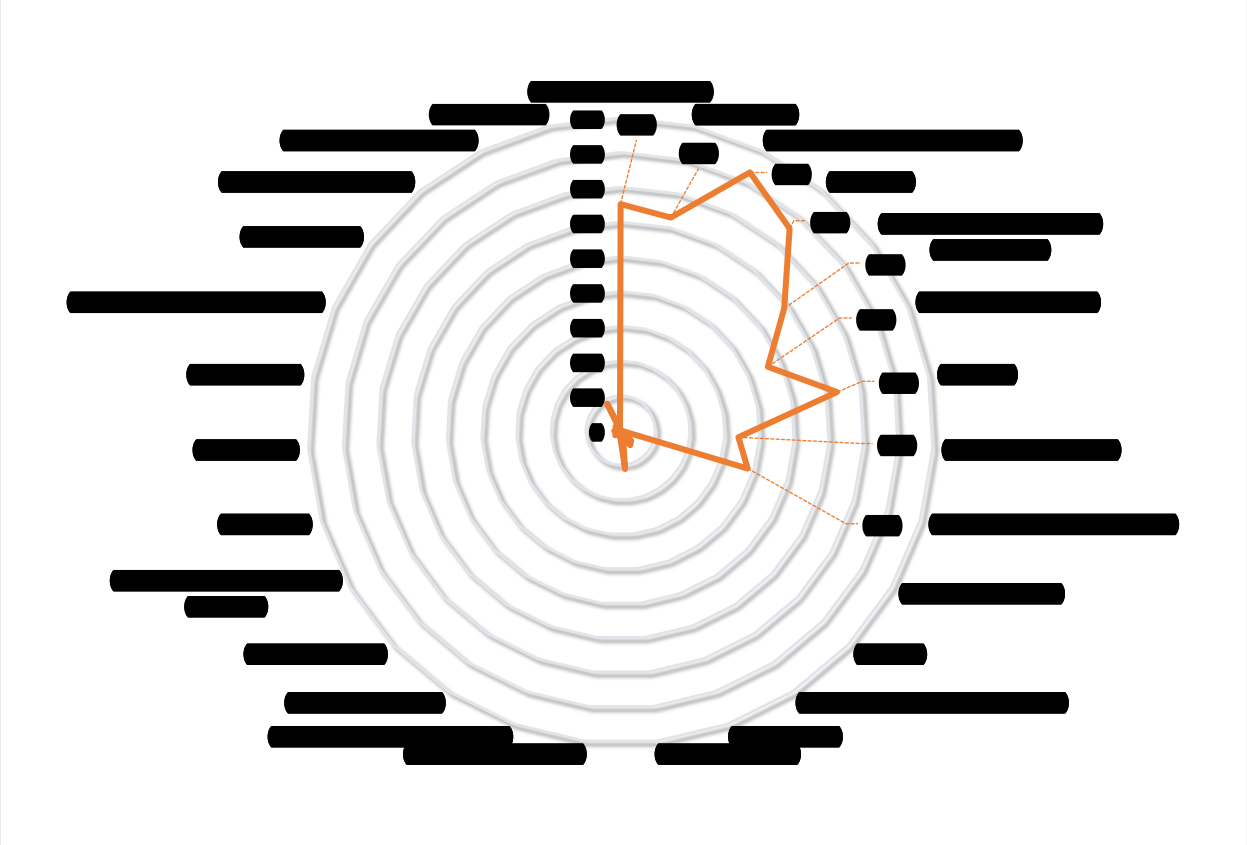
[REDACTED]

[REDACTED]

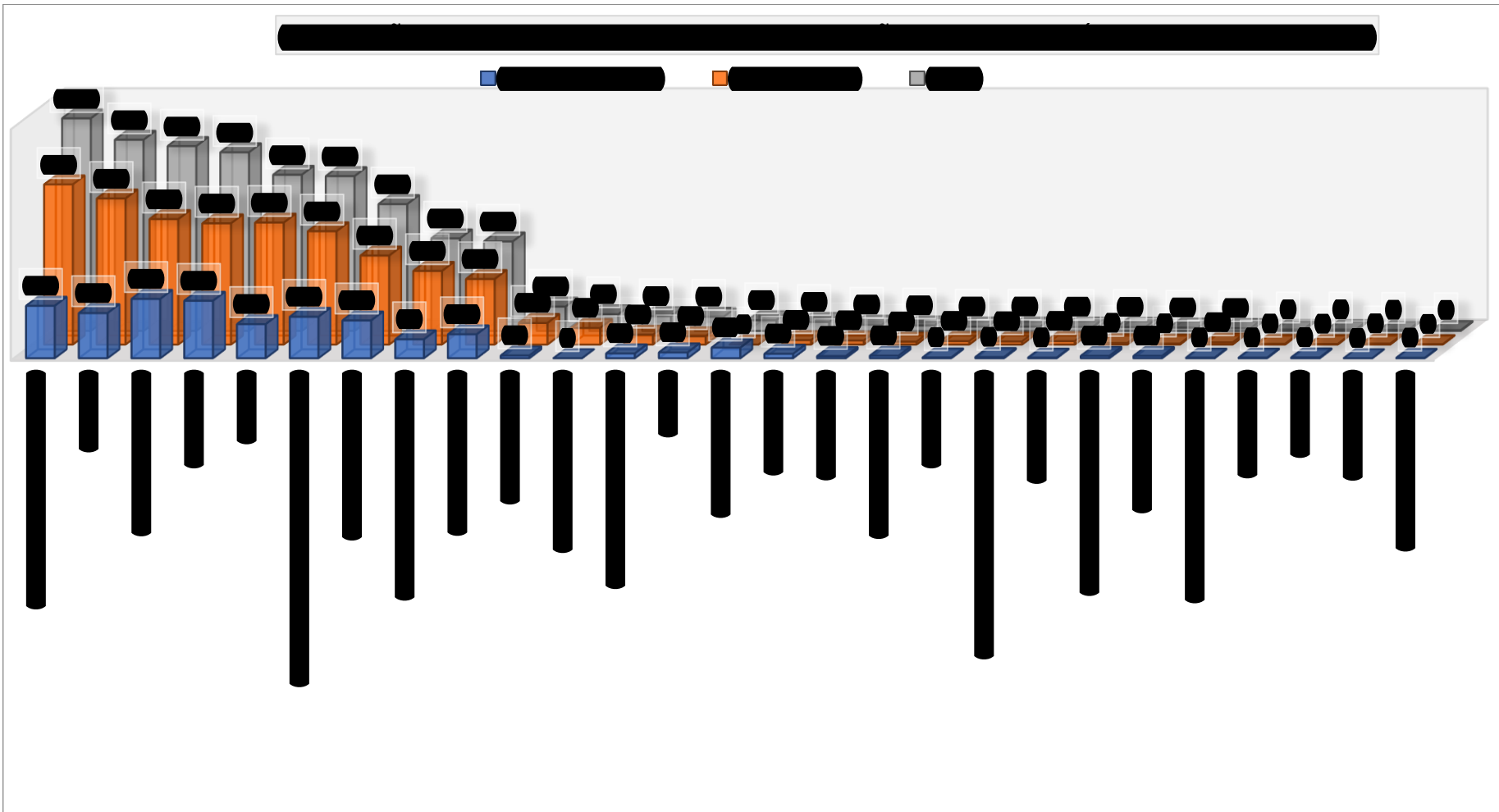
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

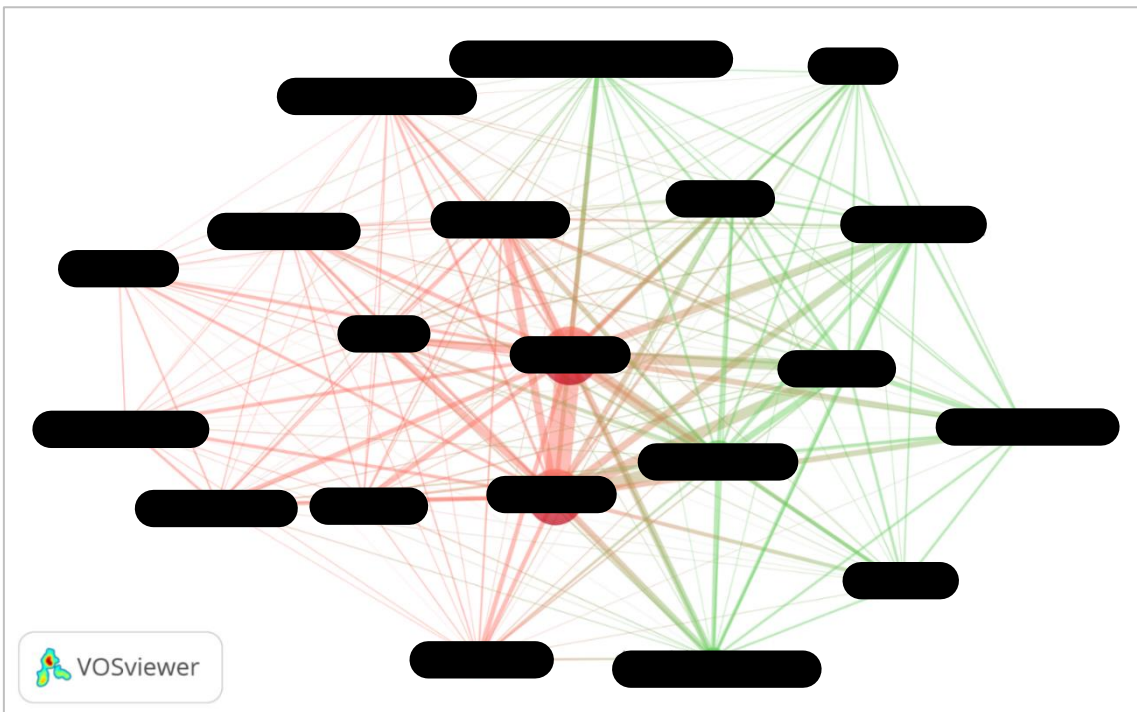
[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

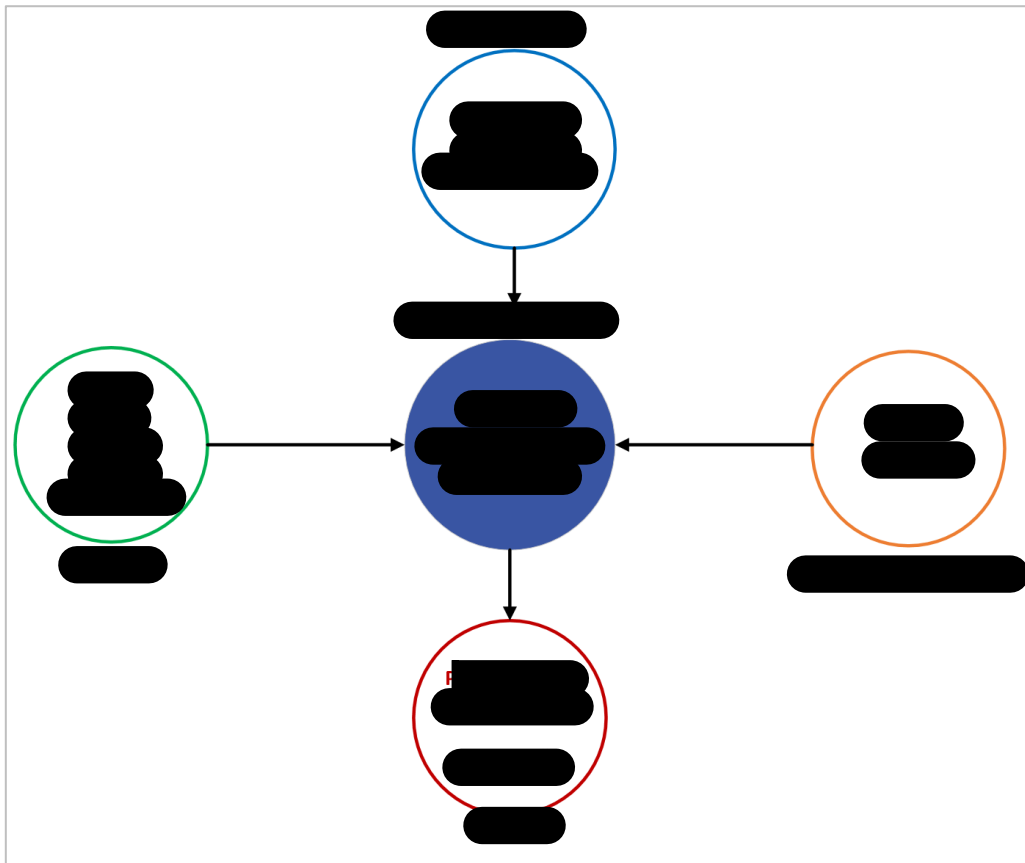
[REDACTED]

[REDACTED]



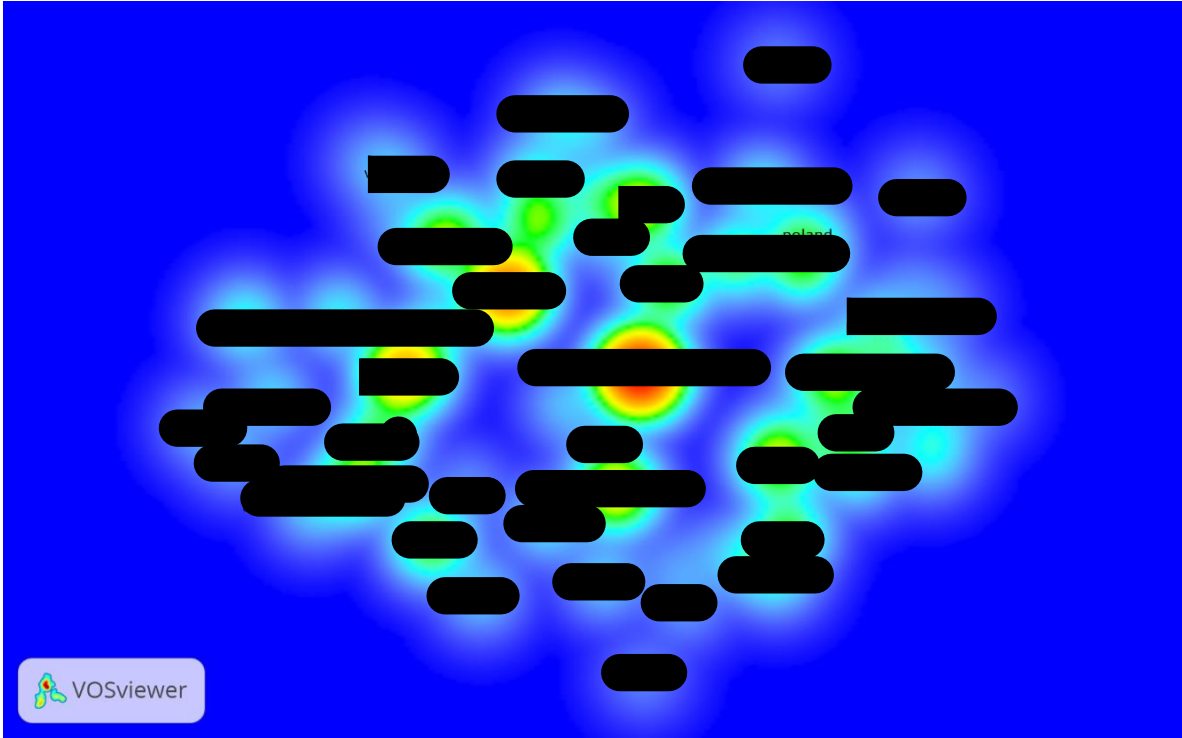
[REDACTED]

[REDACTED]



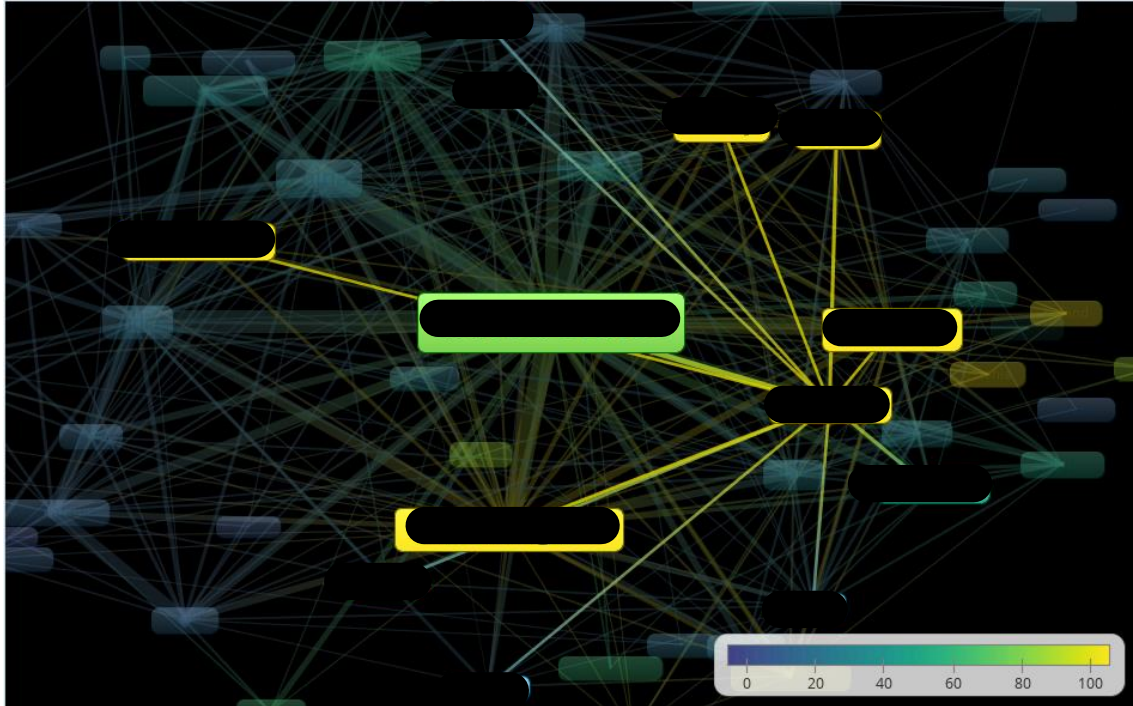
[REDACTED]

[Redacted text block]



Fonte: Próprio autor.

[Redacted text block]



Fonte: Próprio autor.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

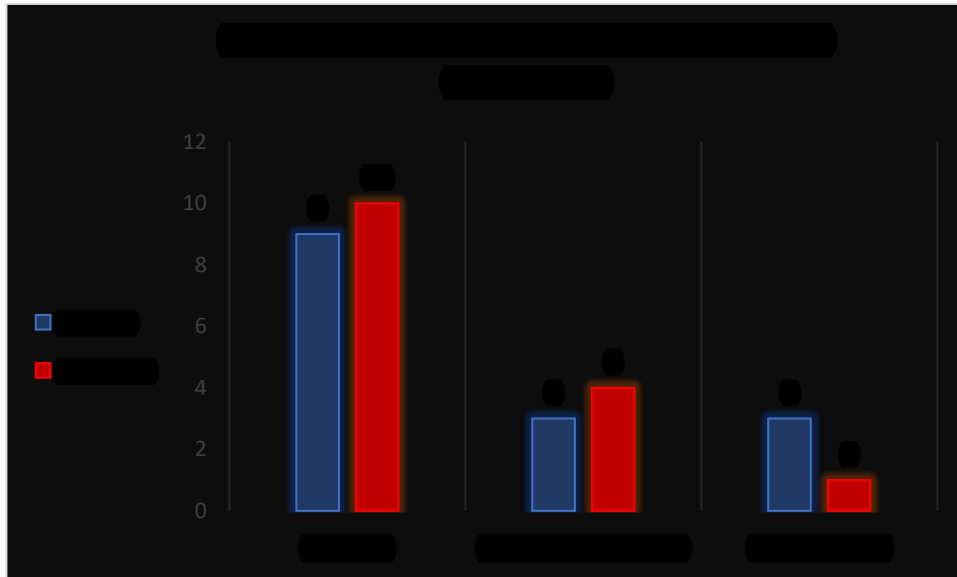
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]



Fonte: Próprio autor (com dados da pesquisa do autor).

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. CONCLUSÕES

Alternativas para contenção da COVID-19 através da nanotecnologia vem despertando crescente interesse governamental, técnico e científico, desde a eclosão da pandemia em dezembro de 2019 até os dias atuais. Na perspectiva de novos delineamentos de pesquisa, os indicadores bibliométricos desempenham um importante papel na contextualização do cenário avaliado, fornecendo informações de produção, concentração das publicações, redes de interação (citação, colaboração) e temas emergentes. Devido a características inerentes à própria bibliometria, as análises bibliométricas na área da nanotecnologia com foco na COVID-19, foram baseadas apenas em dados de publicações científicas, embora a produção tecnológica seja bastante significativa e intensa.

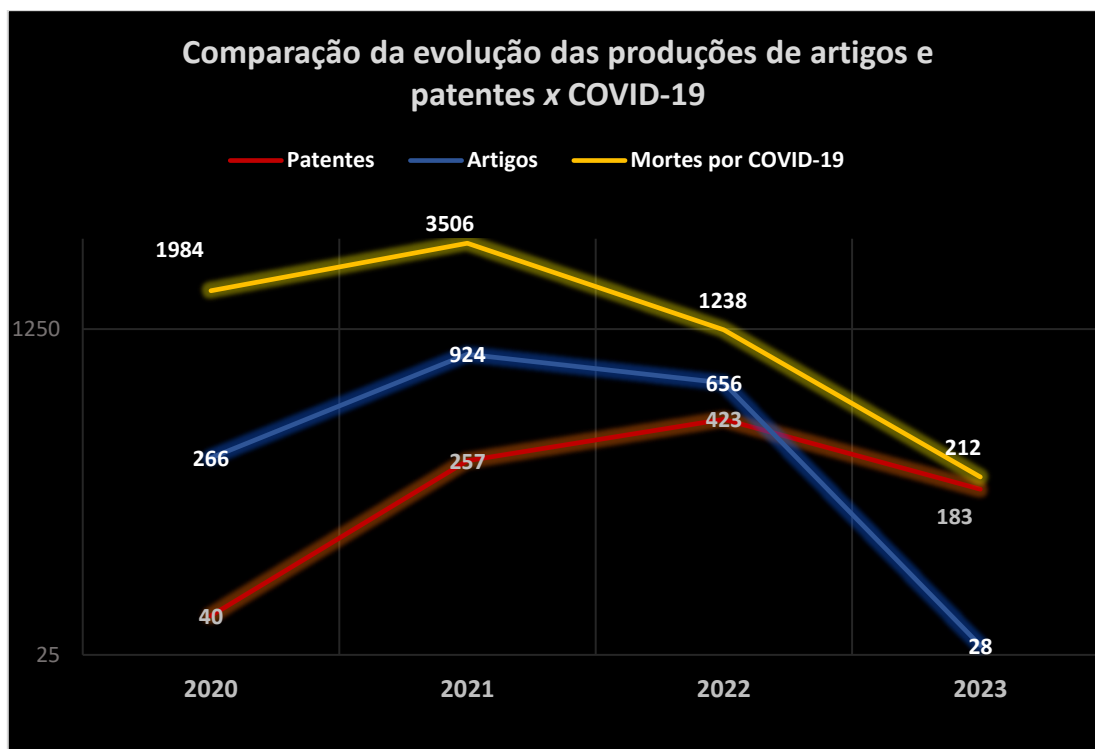
Partindo desta premissa, foram avaliados 1.874 artigos científicos (coletados da *Scopus*) e 903 patentes (recuperadas da *Espacenet*), onde buscou-se, através de indicadores bibliométricos, integrar as perspectivas destas duas áreas distintas para detalhar o padrão evolutivo e as tendências emergentes da aplicação da nanotecnologia no manejo da COVID-19.

Esta pesquisa foi iniciada com a análise minuciosa dos descritores que seriam utilizados na busca de dados, onde conclui-se que o emprego dos termos “*nanotechnology*” e “*nanoparticle*” quando aplicados em detrimento um do outro, poderiam limitar a pesquisa a determinadas áreas do conhecimento, direcionando os resultados para as ciências exatas, quando foi utilizado o termo “*nanotechnology*”, ou para as ciências médicas e biológicas, quando do uso do termo “*nanoparticles*”, que apresentou um poder de recrutamento de publicações quase 3 vezes maior que o outro descritor. Conclui-se então que a melhor forma de se obter um conjunto de dados mais abrangentes sobre o tema da pesquisa é através da combinação das duas palavras, pela aplicação do operador booleano OR, configurando a busca para retornar os dados relacionados a um ou ao outro termo.

Pela aplicação da coocorrência de palavras, foi observado que artigos e patentes se detêm na exploração de 3 temas principais: as vacinas, os antivirais e os biosensores. Sendo as vacinas numericamente mais exploradas, se destacando como o tema emergente na área. No entanto, embora convergentes quanto aos temas, artigos e patentes divergem quanto aos pontos centrais das suas pesquisas. As vacinas, por exemplo, são exploradas em um âmbito mais convencional nos artigos científicos, que visam desenvolver métodos de imunização através da aplicação intramuscular. As patentes, por sua vez, têm se dedicado à exploração de uma via de administração já conhecida, mas pouco explorada no aspecto da imunização.

Artigos e patentes também divergem quanto ao padrão de evolução das suas publicações, onde os artigos, até então, têm acompanhado melhor a regressão da pandemia, em comparação com as patentes. A Figura 13 mostra as linhas de evolução da COVID-19 (em número de mortos), da ciência (em número de artigos publicados) e da tecnologia (número de patentes). Note que as patentes são o único elemento no gráfico que apresentam tendência de crescimento, enquanto os demais demonstram redução.

Figura 13. Padrão de evolução de artigos e patentes frente à redução dos casos de mortes por COVID-19 (Dados coletados de dezembro de 2019 a maio de 2023).



Fonte: Próprio autor (com dados da pesquisa do autor).

Nota: No gráfico, o número de mortes por COVID-19 é dividido por 1000. Dados coletados da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2023).

Através da análise de coautoria, foi observado os Estados Unidos como o país mais influente nas pesquisas científicas (detentor do maior número de artigos publicados, de citações e da maior rede de colaborações do mundo) e no desenvolvimento de novos inventos (se destacando como país com maior quantidade de requisições de patentes). Evidências mostram também que, de acordo com o número de vítimas acometidas pela pandemia no país, ainda há ausência da aplicação da análise de dados bibliométricos, assim como dos atributos científicos e cognitivos, no desenvolvimento de políticas sociais e de saúde.

E, por fim, é apontado o desenvolvimento de superfícies formadas por nanopartículas com propriedades assépticas como o tema insurgente, para o qual deveriam se direcionar as pesquisas na área de nanotecnologia, visando o manejo da COVID-19, assim como medida de prevenção contra demais pandemias virais.

7. LIMITAÇÕES DA PESQUISA

Esta seção é dedicada a pontuar alguns fatores que são reconhecidos como limitações da pesquisa. Ressalta-se ainda que outros pontos, que fogem ao nosso conhecimento, podem ser apontados por um leitor com formação mais crítica sobre o assunto. Assim reconhecendo, elencamos:

- Em primeiro lugar, a aplicação de filtros, de forma “manual”, através do *Thesaurus* e as interpretações realizadas com base na rede de coocorrência, para analisar os temas emergentes da pesquisa, são inevitavelmente afetadas pelo conhecimento prévio dos autores no que concerne ao tema da pesquisa;
- Em segundo lugar, a fonte de dados deste trabalho limitou-se a artigos e patentes publicados recentemente (entre dezembro de 2019 a maio de 2023), portanto estudos realizados nos últimos meses, provavelmente podem ter sido excluídos devido ao período de latência de publicação, tanto para os artigos quanto para as patentes;
- Por último, fazemos uso de uma colocação de Colicchia e Strozzi (2012) para apontar a limitação do trabalho quanto ao emprego a rede de citações para seleção dos artigos avaliados. Segundo os autores, esta atitude parte do pressuposto de que analisando esta rede (composta de artigos e para artigos), é possível explicar os fluxos de conhecimento usados para gerar novos resultados, no entanto, isso é parcialmente verdade, uma vez que a disseminação de medidas baseadas em avaliação de impacto leva muitos pesquisadores a um uso excessivo de citações, mesmo que seu conteúdo nem sempre seja decisivo para o resultado de seu trabalho (COLICCHIA e STROZZI, 2012).

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A. **Silver nanoparticles for use in inhibiting and treating coronavirus infection.** WO2021207178A1. Out, 14, 2021.
- AGOSTINIS P, BERG K, CENGEL KA, FOSTER TH, GIROTTI AW, GOLLNICK SO, et al. **Photodynamic therapy of cancer: an update.** *CA Cancer J Clin.* v.61, n.4, p.250-81, jul./ago. 2011.
- ALLEN, P.; DE SOUZA, I.; WEN, Y.; CHANG, C.; CHANGKEUN, L. **Self-replicating RNA and uses thereof.** WO2022118227A1. Jun, 09, 2022.
- AL-GHEETHI, A. *et al.* **Disinfection methods and survival of SARS-CoV-2 in the environment and contaminated materials: a bibliometric analysis.** *Sustainability,* v. 12, n. 18, p. 7378, 2020.
- AL-LAWATI, H.; ALIABADI, H. M.; MAKHMALZADEH, B. S.; LAVASANIFAR, A. **Nanomedicine for Immunosuppressive Therapy: Achievements in Pre-Clinical and Clinical Research.** *Expert Opin. Drug Delivery.* v.15, p.397–418, abr. 2018.
- AMANAT, F., STADLBAUER, D., STROHMEIER, S., NGUYEN, T., CHROMIKOVA, V., MCMAHON, M., et al. **A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** *Nature medicine,* v.26, n.7, p.1033–36, maio. 2020.
- an DOREMALEN, N., BUSHMAKER, T., MORRIS, D. H., HOLBROOK, M. G., GAMBLE, A., WILLIAMSON, B. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1.** *The New England journal of medicine,* v.382, n.16, p.1564–67, mar. 2020.
- ANDERSEN, K. G., RAMBAUT, A., LIPKIN, W. I., HOLMES, E. C., & GARRY, R. F. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** *Nature medicine.* v.26, n.4, p.450–2, abr.2020.
- ASIF M, XU Y, XIAO F, SUN Y. **Diagnosis of COVID-19, vitality of emerging technologies and preventive measures.** *Chem Eng J.* v.423, p.130189, nov. 2021.
- BAAS, J., SCHOTTEN, M., PLUME, A., CÔTÉ, G., & KARIMI, R. **Scopus as a curated, high-quality bibliometric data source for academic research in quantitative science studies.** *Quantitative Science Studies.* v.1, n.1, p.377-386.2020.
- BARBER CASTAÑO, D. F.; MORALES HERRERO, M. P; LÓPEZ DE DIEGO, M.; MULENS ARIAS, V; PORTILLA TUNDIDOR, Y.; DAVIU BOU, N. *et al.* **Iron oxyhydroxide nanoparticles with antiviral activity against SARS and MERS coronavírus.** WO2023073091A1. Mai, 04, 2023a.
- BARBER CASTAÑO, D. F.; MORALES HERRERO, M. P; LÓPEZ DE DIEGO, M.; MULENS ARIAS, V; PORTILLA TUNDIDOR, Y.; DAVIU BOU, N. *et al.* **Iron oxide nanoparticles with antiviral activity against SARS and MERS coronavirus.** WO2023073086A1. Mai, 03, 2023ab.

BORRIELLO, F.; LEVY, O.; DOWLING, D. J.; DHE-PAGANON, S.; SEO, H. S. **SARS-CoV-2 antigen nanoparticles and uses thereof**. WO2022271916A1. Dez, 29,2022.

BORGES, A. A.; SUZUKAWA, A. A.; ZANLUCA, C.; DOS SANTOS, C. N. D. **SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão**. In: BARRAL NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: Edufba, 2020.v.1.

BRADFORD, S. C. **Sources of information on specific subjects**. *Engineering*, v.137, p. 85-86, 1934.

CARTER, L. J., GARNER, L. V., SMOOT, J. W., LI, Y., ZHOU, Q., SAVESON, C. J, et al. **Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis**. *ACS central science*. v.6, n.5, p.591–605, abr.2020.

CHEN J, ZHANG T, LU Y, YANG X, OUYANG Z. **Emerging trends of research on mRNA vaccines: A co-citation analysis**. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2110409. doi:10.1080/21645515.2022.2110409

CIOTTI, M., CICOZZI, M., TERRINONI, A., JIANG, W. C., WANG, C. B., BERNARDINI, S. **The COVID-19 pandemic**. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. v.57, n.6, p.365–88.2020.

COLICCHIA, C.; STROZZI, F. **Supply chain risk management: a new methodology for a systematic literature review**. *Supply chain management: an international journal*, v. 17, n. 4, p. 403-418, 2012.

CONNOR, R.I.; BRICKLEY, E.B.; WIELAND-ALTER, W.F.; ACKERMAN, M.E.; WEINER, J.A.; MODLIN, J.F.; BANDYOPADHYAY, A.S.; WRIGHT, P.F. **Mucosal immunity to poliovirus**. *Mucosal Immunol*. v.15, p.1–9. 2021.

D. BOLDOR, N.M. GERBO, W.T. MONROE, J.H. PALMER, Z. LI, A.S. BIRIS. **Temperature Measurement of Carbon Nanotubes Using Infrared Thermography**. *Chem. Mater*. v.20, p.4011-4016.2008.

DENYER, D.; TRANFIELD, D. **Producing a systematic review**. 2009.

DJEFAFLIA, R.; LERARI, D.; BACHARI, K. **Covid-19 and nanoform zinc oxide interaction: A forcite module of materials studio software study**. *Clay Research*, v. 38, n. 2, p. 43-55, 2019.

DOLAN, P. T., WHITFIELD, Z. J., ANDINO, R. **Mechanisms and Concepts in RNA Virus Population Dynamics and Evolution**. *Annual Review of Virology*, Palo Alto, v. 5, n. 1, p. 69-92, jun. 2018.

DONTHU, N., KUMAR, S., MUKHERJEE, D., PANDEY, N., & LIM, W. M. **How to conduct a bibliometric analysis: An overview and guidelines**. *Journal of Business Research* v.133, p.285-296. 2021a.

DONTHU, N., REINARTZ, W., KUMAR, S., & PATTNAIK, D. **A retrospective review of the first 35 years of the International Journal of Research in Marketing.** *International Journal of Research in Marketing*, v.38, n.1, p.232-269. 2021b.

E. J. RENTZ. **Viral Pathogens and Severe Acute Respiratory Syndrome: Oligodynamic Ag⁺ for Direct Immune Intervention.** *J. Nutr. Environ. Med.* v.13, p.109-118. 2009.

EUROPEAN PATENT OFFICE (EPO). Disponível em: EPO - Espacenet: patent database with over 120 million documents. Acesso em: 30 de mai. de 2023.

FECYT. Fundación Española para la Ciencia e la Tecnología. **Funcionalidades Básicas en Scopus.** *Fecyt Inoovacion Recursos Científico*, 2017. Disponível em: https://www.recursoscientificos.fecyt.es/sites/default/files/scopus_basico_mayo_18.pdf Acesso em: 12 de fev. de 2022.

FRAIRE, J.C.; PÉREZ, L.A.; CORONADO, E. A. **Rational design of plasmonic nanostructures for biomolecular detection: interplay between theory and experiments.** *ACS nano*, v. 6, n. 4, p. 3441-3452, 2012.

FUSCO, L., GAZZI, A., PENG, G., SHIN, Y., VRANIC, S., BEDOGNETTI, D. et al. **Graphene and Other 2D Materials: A Multidisciplinary Analysis to Uncover the Hidden Potential as Cancer Theranostics.** *Theranostics*. v.10, n.12, p.5435–5488, abr.2020.

GAZZI, A., FUSCO, L., KHAN, A., BEDOGNETTI, D., ZAVAN, B., VITALE, F. **Photodynamic Therapy Based on Graphene and MXene in Cancer Theranostics.** *Front. Bioeng. Biotechnol.* V.7, p.00295.2019.

GIACOMELLI, A., PEZZATI, L., CONTI, F., BERNACCHIA, D., SIANO, M., ORENI, L. **Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study.** *Clin Infect Dis.* v.71, n.15, p.889-90.2020.

GRIGORYAN, G.; INGRAHAM, J.; LEUNG, C. L.; FEDERMAN, R. S.; GREEN, R. J.; RAMOS, A. H.; TAO, J. **Antigen binding molecules targeting SARS-CoV-2.** CA3183367A1. Jan, 13, 2022a.

GRIGORYAN, G.; INGRAHAM, J.; LEUNG, C. L.; FEDERMAN, R. S.; GREEN, R. J.; XUE, V.; MACKENZIE, C. O. **Antigen binding molecules targeting SARS-CoV-2.** CA3183373A1. Jan, 13, 2022b.

GUAN, W. J., NI, Z. Y., HU, Y., LIANG, W. H., OU, C. Q., HE, J, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.** *The New England journal of medicine.* v.382, n.18, p.1708–20.

GUEDES, V. L. DA S. **A bibliometria e a gestão da informação e do conhecimento científico e tecnológico: uma revisão da literatura.** *Ponto de Acesso*, v.6, n.2, p.74–109. 2012. Disponível em:

<https://periodicos.ufba.br/index.php/revistaici/article/view/5695> . Acesso em: 08 de fev. de 2022.

HELMY, Y. A., FAWZY, M., ELASWAD, A., SOBIEH, A., KENNEY, S. P., SHEHATA, A. A. **The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control.** Journal of clinical medicine. v.9, n.4, p. 1225, abr.2020.

HIRANO, T., MURAKAMI, M. **COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome.** Immunity. v.52, n.5, p.731-33, maio.2020.

HOTEZ, P.J. et al. **COVID-19 vaccines and the pandemic: lessons learnt for other neglected diseases and future threats.** BMJ Global Health, v. 8, n. 6, p. e011883, 2023.

HUANG, Z., CHEN, H., YAN, L. ROCO, M.C. **Longitudinal Nanotechnology Development (1991-2002): National Science Foundation Funding and its Impact on Patents.** J Nanopart Res 7, 343–376 (2005). <https://doi.org/ez54.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s11051-005-5468-3>

HUANG, C., WANG, Y., LI, X., REN, L., ZHAO, J., HU, Y., et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. v.395, n.10223, p. 497–506, fev.2020.

HUANG J, DING Y, YAO J, ZHANG M, ZHANG Y, XIE Z, ZUO J. **Nasal Nanovaccines for SARS-CoV-2 to Address COVID-19.** Vaccines.10(3):405. 2022. <https://doi.org/10.3390/vaccines10030405>.

ILINSKAYA, A. N.; DOBROVOLSKAIA, M. A. **Understanding the immunogenicity and antigenicity of nanomaterials: Past, present and future.** Toxicology and applied pharmacology, v. 299, p. 70-77, 2016.

IYER, S. V.; CHANDRAN, S.; SAXENA, U.; KADIYALA, G. **Hyperimmunized egg product for treatment or prevention of coronavirus infection.** US2022288193A1. Set, 15,2022.

JOE, Y. H., PARK, D. H., HWANG, J. **Evaluation of Ag nanoparticle coated air filter against aerosolized virus: Anti-viral efficiency with dust loading.** Journal of hazardous materials. v.301, p.547–53, jan.2016.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 04 de fev. de 2022.

KALANTAR-ZADEH K., WARD S.A., KALANTAR-ZADEH K., EL-OMAR EM. **Considering the Effects of Microbiome and Diet on SARS-CoV-2 Infection: Nanotechnology Roles.** ACS Nano. v.14, n.5, p.5179–82, may. 2020.
KHAN, M. A., PATTNAIK, D., ASHRAF, R., ALI, I., KUMAR, S., DONTU, N. **Value of special issues in the Journal of Business Research: A bibliometric analysis.** Journal of Business Research. v.125, p.295–313.2021.

KHARKWAL, G. B.; SHARMA, S. K.; HUANG, Y.-Y.; DAI, T.; HAMBLIN, M. R. **Photodynamic Therapy for Infections: Clinical Applications.** *Lasers Surg. Med.* v.43, n.7, p.755–67, set.2011.

LAI, S. C.; HUANG, Y.Y.; CHEN, Y. L.; WEY, J. J.; HSIEH, P. S.; TSAI, M. H.; KAU, J. H. **Anti-SARS-CoV-2 antibodies and application thereof.** US2022089691A1. Mar, 24,2022.

LAUER, S. A.; GRANTZ, K. H.; BI, Q. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann. Intern. Med.* v.172, n.9, p.577-82. may.2020.

LI, Q., GUAN, X., WU, P., WANG, X., ZHOU, L., TONG, Y., et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *The New England journal of medicine.* v.382, n.13, p.1199–1207, mar.2020.

LOTKA, A. J. **The frequency of distribution of scientific productivity.** *Journal of the Washington Academy of Sciences,* v. 16, n.12, p. 317-323, 1926.

LIM, M. E.; LEE, Y.-L.; ZHANG, Y.; CHU, J. J. H. **Photodynamic Inactivation of Viruses Using Upconversion.** *Nanoparticles. Biomaterials.* v.33, n.19, p.12–20, fev.2012.

LUNARDI, C.N. et al. Bibliometric analysis: nanotechnology and COVID-19. **Current Topics in Medicinal Chemistry,** v. 22, n. 8, p. 629-638, 2022.

MA Y., FRUTOS-BELTRÁN E., KANG D., PANNECOUQUE C., DE CLERCQ E., MENÉNDEZ-ARIAS L., et al. **Medicinal chemistry strategies for discovering antivirals effective against drug-resistant viruses.** *Chem Soc Rev.* v.50, n.7, p.4514-40, apr.2021.

MAO, L; JIN, H; WANG, M. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China.** *JAMA Neurology.* v.77, n.6, p.683-90, jun.2020.

MARANI M, KATUL GG, PAN WK, PAROLARI AJ. **Intensity and frequency of extreme novel epidemics.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Aug 31;118(35):e2105482118. doi: 10.1073/pnas.2105482118. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Mar 21;120(12):e2302169120. PMID: 34426498; PMCID: PMC8536331.

MOESE, S.; KRÄUTLER, N.; CORTIJO, C.; GRIMM, J.; COMBALUZIER, B.; NITSCH, R.; HOCK, C. **Human antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2).** WO2021245184A1. Set, 07,2020.
MOHAPATRA, S.; MOHAPATRA, S. S.; MAYILSAMY, K.; MARKOUTSA, E.; MCGILL, A. **Composition and method for treating COVID-19.** WO2022232337A2. Nov, 03,2022a.

MOHAPATRA, S.; MOHAPATRA, S.; MAYILSAMY, K.; MARKOUTSA, E.; MCGILL, A. **Composition and method for treating COVID-19.** WO2022241303A1. Nov, 17,2022b.

MOUQUET, H.; PLANCHAIS, C.; SCHWARTZ, O.; FERNANDEZ, I.; BRUEL, T.; MONTAGUTELLI, X.r; BOURHY, H.; DIAS DE MELO, G.; REY, F. **Human neutralizing monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 and uses thereof.** WO202228827A1. Nov, 03, 2022.

NEL A.; MENG H.; XIA T.; LIU Q.; ALLEN S. **A nano-enabled vaccination approach for coronavirus disease (COVID-19) and other viral diseases.** WO2021216467A1. Out, 28, 2021.

ORAGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19.** Disponível em: [https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente#:~:text=%C3%A0%20COVID%2D19-,OMS%20declara%20fim%20da%20Emerg%C3%Aancia%20de%20Sa%C3%BAde%20P%C3%ABlica,Internacional%20referente%20%C3%A0%20COVID%2D19&text=Bras%C3%ADlia%2C%205%20de%20maio%20de,\)%20referente%20%C3%A0%20COVID%2D19](https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente#:~:text=%C3%A0%20COVID%2D19-,OMS%20declara%20fim%20da%20Emerg%C3%Aancia%20de%20Sa%C3%BAde%20P%C3%ABlica,Internacional%20referente%20%C3%A0%20COVID%2D19&text=Bras%C3%ADlia%2C%205%20de%20maio%20de,)%20referente%20%C3%A0%20COVID%2D19). Acesso em: 22 de maio de 2023.

ORECCHIONI, M., BEDOGNETTI, D., SGARRELLA, F., MARINCOLA, F. M., BIANCO, A., DELOGU, L. G. **Impact of Carbon Nanotubes and Graphene on Immune Cells.** J. Transl. Med. v.12, p.138, maio, 2014.

OBSERVATÓRIO VIRTUAL DE TRANSFERÊNCIA DE TECNOLOGIA (OVTT). Disponível em: <https://www.ovtt.org/pt/recursos/espacenet-banco-de-dados-especializados-em-patentes/>. Acesso em: 30 de maio de 2023.

PENTECOST, A., KIM, M. J., JEON, S., KO, Y. J., KWON, I. C., GOGOTSI, Y., et al. **Immunomodulatory Nanodiamond Aggregate-Based Platform for the Treatment of Rheumatoid Arthritis.** Regen. Biomater. v.6, n.3, p.163–74, jun.2019.

PESCATORI, M., BEDOGNETTI, D., VENTURELLI, E., MENARD-MOYON, C., BERNARDINI, C., MURESU, E., et al. **Functionalized Carbon Nanotubes as Immunomodulator Systems.** Biomaterials. v,34, n.18, p.4395–4403, jun.2013.

POLACK, F.P. *et al.* **Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine.** *New England journal of medicine*, v. 383, n. 27, p. 2603-2615, 2020.

PRATHER, K. A., WANG, C. C., SCHOOLEY, R. T. **Reducing transmission of SARS-CoV-2.** *Science (New York, N.Y.)*. v.368, n.6498, p.1422–24. 2020
PRITCHARD, A. **Statistical bibliography or bibliometrics?** *Journal of Documentation*, v. 25, n. 4, p. 348-349, dec. 1969

PULIGA, G., BONO, F., GUTIERREZ TENREIRO, E. G., STROZZI, F. **Bibliometric Analysis of Scientific Publications and Patents on Smart Cities.** Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2023, doi:10.2760/074691, JRC129102

QIAO J, QI L. **Recent progress in plant-gold nanoparticles fabrication methods and bio-applications.** *Talanta*. v.1, p.223(Pt 2), fev.2021.

RODRIGUES, I.C.P *et al.* **From bulk to nanoparticles: an overview of antiviral materials, its mechanisms, and applications.** *Particle & Particle Systems Characterization*, v. 38, n. 8, p. 2100044, 2021.

RUIZ-HITZKY E, DARDER M, WICKLEIN B, RUIZ-GARCIA C, MARTÍN-SAMPEDRO R, DEL REAL G, ARANDA P. **Nanotechnology Responses to COVID-19.** *Adv Healthc Mater*. v.9, n.19: e200097, out. 2020. doi: 10.1002/adhm.202000979. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32885616.

SALIAN, V. S., WRIGHT, J. A., VEDELL, P. T., NAIR, S., LI, C., KANDIMALLA, M., TANG, X., et al. **COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies.** *Molecular pharmaceutics*. v.18, n.3, p.754–71, mar.2021

SANTIAGO, I. **Trends and Innovations in Biosensors for COVID-19 Mass Testing.** *ChemBioChem*, v.21, n.20, p.2880-89, out.2020.

SANTOS, R. N. M., KOBASHI, N.Y. **Bibliometria, Cientometria, Infometria: Conceitos e Aplicações.** *Tendências da Pesquisa Brasileira em Ciência da Informação*, 2009.

SARANGI MK, PADHI S, RATH G, NANDA SS, YI DK. **Success of nano-vaccines against COVID-19: a transformation in nanomedicine.** *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(12):1739-1761. doi:10.1080/14760584.2022.2148659

SCOPUS. Disponível em: <https://www.elsevier.com/solutions/scopus/how-scopus-works>. Acesso em: 22 de maio de 2023.

SAHIN, U.; GÜLER A.; KUHN, A.; MUIK, A.; VOGEL, A.; WALZER, K.; WITZEL, S.; HEIN, S.; TÜRECI, Ö. **Coronavirus vaccine.** WO2021213924A1. Out, 28, 2021.

SHARIFI M, HASAN A, HAGHIGHAT S, TAGHIZADEH A, ATTAR F, BLOUKH SH, et al. **Rapid diagnostics of coronavirus disease 2019 in early stages using nanobiosensors: Challenges and opportunities.** *Talanta*. v.1, n. 223(Pt 1):121704, fev.2021. doi: 10.1016/j.talanta.2020.121704. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33303154; PMCID: PMC7521920.

SHIN MD, SHUKLA S, CHUNG YH, BEISS V, CHAN SK, ORTEGA-RIVERA OA, et al. **COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward.** *Nat Nanotechnol*. v.15, n.8, p.646-55, ago.2020.

SHRESTHA, N., SHAD, M. Y., ULVI, O., KHAN, M. H., KARAMEHIC-MURATOVIC, A., NGUYEN, U., et al. **The impact of COVID-19 on globalization.** *One health*. v.11, n.11, p.100180. dez2020.

SINGH, V. K., SINGH, P., KARMAKAR, M., LETA, J., MAYR, P. **The journal coverage of Web of Science, Scopus and Dimensions: A comparative analysis.** *Scientometrics.* v.126, n.6, p.5113-42.2021.

SOBHANI Z, BEHNAM M.A., EMAMI F., DEHGHANIAN A., JAMHIRI I. **Photothermal therapy of melanoma tumor using multiwalled carbon nanotubes.** *Int. J. Nanomedicine.* v.12, p.4509–17, jun.2017.

SOTO VAZQUEZ, R; ZÁYAGO L. E; MALDONADO LÓPEZ, L.A. **Nanomedicina para enfrentar la pandemia de COVID-19: un análisis bibliométrico de las publicaciones de Web of Science con la herramienta Bibliometrix de R.** *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud,* v. 33, 2022.

SPORTELLI, M. C., IZZI, M., KUKUSHKINA, E. A., HOSSAIN, S. I., PICCA, R. A., DITARANTO, N. et al. **Can Nanotechnology and Materials Science Help the Fight against SARS-CoV-2?** *Nanomaterials (Basel, Switzerland).* v.10, n.4, p.802, abr.2020.

TU, Y.F. *et al.* **A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials.** *International journal of molecular sciences,* v. 21, n. 7, p. 2657, 2020.

UNITED NATIONS. **World Population Prospects 2022: Summary of Results.** UN DESA/POP/2022/TR/NO. 3. Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2022). Disponível em: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf . Acesso em: 31 de maio de 2023.

van ECK NJ, WALTMAN L. **Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping.** *Scientometrics.* v.84, n.2, p.523-38.2010.

van ECK, N.J., WALTMAN, L., DEKKER, R., van den BERG, J. **A comparison of two techniques for bibliometric mapping: Multidimensional scaling and VOS.** *J. Am. Soc. Inf. Sci.* v.61, p.2405-16.2010.

van ECK, N.J.; WALTMAN, L. Visualizing bibliometric networks. In: **Measuring scholarly impact: Methods and practice.** Cham: Springer International Publishing, 2014. p. 285-320.

WANG, J., SHEN, J., YE, D., YAN, X., ZHANG, Y., YANG, W. et al. **Disinfection technology of hospital wastes and wastewater: Suggestions for disinfection strategy during coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic in China.** *Environmental pollution.* v.262: 114665, jul.2020. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114665. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32443202; PMCID: PMC7194566.

WHO. World Health Organization. Disponível em: <https://covid19.who.int/table/> Acesso em: 31 de maio de 2023.

WIEHE, A.; O'BRIEN, J. M.; SENGE, M. O. **Trends and Targets in Antiviral Phototherapy.** *Photochem. Photobiol. Sci.* v.18, n.11, p.2565–2612, nov.2019

WRAPP, D., WANG, N., CORBETT, K. S., GOLDSMITH, J. A., HSIEH, C. L., ABIONA, O., et al. **Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.** *Science*. v.367, n.6483, p.1260–63, mar.2020.

WU, F., ZHAO, S., YU, B., CHEN, Y. M., WANG, W., SONG, Z. et al. **A new coronavirus associated with human respiratory disease in China.** *Nature*. v.579, n.7798, p.265–69, mar.2020.

YADAVALLI, T.; SHUKLA, D. **Role of Metal and Metal Oxide Nanoparticles as Diagnostic and Therapeutic Tools for Highly Prevalent Viral Infections.** *Nanomedicine*. v.13, n.1, p.219–30, jan.2017.

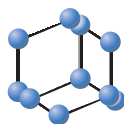
YAN, Y., CHANG, L., WANG, L. **Laboratory testing of SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 (2019-nCoV): Current status, challenges, and countermeasures.** *Reviews in medical virology*.v.30, n.3, e2106.2020. doi: 10.1002/rmv.2106. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302058; PMCID: PMC7235496.

YANG, Y. et al. **A scientometrics study of the nanomedicines assisted in respiratory diseases.** *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 10, p. 1053653, 2022.

ZIPF, G. K. **Human behavior and the principle of least effort.** Cambridge: Addison Wesley, 1949.

ANEXO I

Manuscrito publicado em periódico científico com classificação A2 na classificação Qualis/CAPES da área Interdisciplinar, como parte dos requisitos obrigatórios para a defesa da tese de doutorado.



Bibliometric Analysis: Nanotechnology and COVID-19



Claire Nain Lunardi^{1,*}, Fernanda Lima Subrinho¹, Mirella Paula de Freitas Barros¹, Raiane Cavalcante Lima¹, Ana Clara Magalhaes de Queiroz Melo¹, Daniela de Melo Barbosa¹, Luana Gouveia de Negreiros¹, Brenda Soares Rodrigues¹, Mateus Sousa Neiva¹, Joao Victor Ribeiro Linhares¹, Gabriel Farrapeira Dalla Costa¹ and Anderson de Jesus Gomes¹

¹Laboratory of Photochemistry and Nanobiotechnology, University of Brasilia, Campus Universitário Centro Metropolitano 1 Conjunto, Brasília, 72220-900, DF, Brazil

Abstract: Background: COVID-19 pandemic information is critical to study it further, but the virus has still not been confined. In addition, even if there is no longer any threat, more knowledge may be gathered from these resources.

Methods: The data used in this study was gathered from several scientific areas and the links between them. Since the COVID-19 pandemic has not been fully contained, and additional information can be gleaned from these references, bibliometric analysis of it is important.

Results: A total of 155 publications on the topic of "COVID-19" and the keyword "nanotechnology" was identified in the Scopus database between 2020 and 2021 in a network visualization map.

Conclusion: As a result, our analysis was conducted appropriately to provide a comprehensive understanding of COVID-19 and nanotechnology and prospective research directions for medicinal chemistry.

ARTICLE HISTORY

Received: August 25, 2021
Revised: January 22, 2022
Accepted: January 30, 2022

DOI:
10.2174/1568026622666220307125446



CrossMark

Keywords: COVID-19, Bibliometric data, Nanotechnology, Medicinal chemistry, Drug delivery, Target.

1. INTRODUCTION

The novel coronavirus disease discovered in China in 2019 was found to be a global pandemic threat when identified in other parts of the world. A serious threat to public health has emerged from the epidemic. It has had a huge impact on every facet of human life. As a result, governments and academic institutions are swiftly attempting to contain this epidemic. These activities are focused on developing vaccines and curative medicines [1-3]. More attempts are being made to measure the pandemic's social, psychological, and environmental effects. The current work aimed to map current COVID-19 hotspots and study trends in nanotechnology [4-6]. Nanotechnology methods have the potential to play a critical role in the advancement of COVID-19 treatment and vaccine production. This new information relates to the morphological features of the SARS-2 virus, the disease pathophysiology, and the immunological response, which is crucial for scientists working on nanotechnology. In the absence of clear evidence, currently available antiviral agents aim to block the effects of SARS-2 and

SARS-CoV. A multifactorial molecular association that could be involved in viral infections is focused primarily on repurposing existing antiviral treatments for new medical applications [1, 2, 4-6].

Until recently, little was known about the long-term effects of newer technologies on human health. Despite extensive research into developing a therapeutic strategy for the virus, there has yet to be a conclusive identification of an approach that works. [7]. Some studies have been done on the possible uses of nanomaterials in the treatment, anti-infection, and diagnosis against coronaviruses and other viruses, according to the literature review in Talebian *et al.* [8]. There was also a detailed review of research on the ability of nanoparticles to diagnose and treat coronaviruses, imagining the possibility of using nanoparticles for more efficient vaccines. Nanomaterials that have successfully served this purpose until now include gold, silver, titanium oxide, and zirconium [9, 10]. Some recent publications concentrate on COVID-19 research in the literature and provide extensive bibliographic information about this disease [6, 9, 11-17].

Bibliometrics is a computational tool for quantitatively analyzing research papers on a specific subject using mathematical methods [15, 18]. Furthermore, it could be used to review study quality, investigate top areas, and forecast

*Address correspondence to this author at the Laboratory of Photochemistry and Nanobiotechnology, University of Brasilia, Campus Universitário Centro Metropolitano 1 Conjunto, Brasília, 72220-900, DF, Brazil; E-mail: clunardi@unb.br



Create Map

Verify retrieved documents

145 documents have been retrieved

Selected	Authors	Title	Source
<input checked="" type="checkbox"/>	Casrten weiss; marie carriere;laura f...	Toward Nanotechnology-Enabled ...	ACS Nano
<input checked="" type="checkbox"/>	matthew shin; sourabh shukla; you...	COVID-19 vaccine development an...	Nature Nano1
<input checked="" type="checkbox"/>	gaurav chauhan; marc j madou; so...	Nanotechnology for COVID- 19; Th...	ACS Nano
<input checked="" type="checkbox"/>	avelino nunezdelgado	What do we know about the SARS-...	Science of Th
<input checked="" type="checkbox"/>	kourosh kalantarzadeh; stephanie a...	Considering the Effects of Microbi...	ACS Nano
<input checked="" type="checkbox"/>	sepehr talebian; gordon g wallace; ...	Nanotechnology-based disinfectan...	Nature Nano1
<input checked="" type="checkbox"/>	young hun chung; veronique beiss; ...	COVID-19 vaccine Frontrunners an...	ACS Nano
<input checked="" type="checkbox"/>	vishnu sankar sivasankarapillai; akh...	On facing the SARS-cov-2 (COVID-...	Nanomateria
<input checked="" type="checkbox"/>	matthieu germain; fanny caputo; s...	Delivering the power of nanomedic...	Journal of Co
<input checked="" type="checkbox"/>	mubarak a mujawar; hardik gohel; ...	Nano-enabled biosensing systems ...	Materials Tod
<input checked="" type="checkbox"/>	estefania vangelie ramos campos; ...	How can nanotechnology help to c...	Journal of Na
<input checked="" type="checkbox"/>	mahmoud nasrollahzadeh; mohad...	Nanomaterials and nanotechnolog...	Nanomateria
<input checked="" type="checkbox"/>	maria tsikala vafea; eleftheria atalla...	Emerging Technologies for Use in T...	Cellular and 1
<input checked="" type="checkbox"/>	gabriela palestino; ileana garciasily...	Can nanotechnology help in the fi...	Expert Review
<input checked="" type="checkbox"/>	navid rabiee; mojtaba bagherzadede...	Point-of-Use Rapid Detection of SA...	International
<input checked="" type="checkbox"/>	pradeep kumar rai; zeba usmani; vij...	Tackling COVID-19 pandemic thro...	Current Resea
<input checked="" type="checkbox"/>	deepak's chauhan; rajendra prasad; ...	Comprehensive Review on Current ...	Bioconjugate
<input checked="" type="checkbox"/>	malobika chakravarty; amisha vora	Nanotechnology-based antiviral the...	Drug Delivery
<input checked="" type="checkbox"/>	valamla hhavana nradin thakr'ch...	COVID-19- Pathohistology treat...	Life Sciences

< Back Next > Finish Cancel

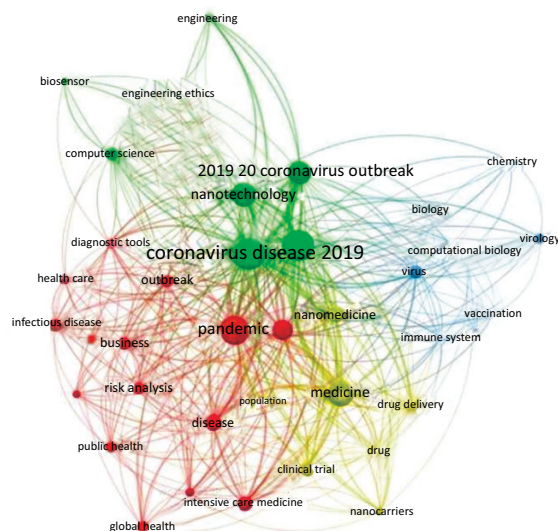


Fig. (1). Sequence for the generation of bibliometric maps. (A higher resolution / color version of this figure is available in the electronic copy of the article).

future investigations. The WOS online database contains valuable information, including several major research articles and photographs. Thus far, there has been no research reference using bibliometric measurements of publication on COVID-19 and nanotechnology [11, 19]. Moreover, it could perform analyses of key study areas, evaluate the quality of studies, and predict future study patterns [13, 14, 18-23]. The new COVID-19 outbreak is rapidly spreading. As proof, we have presented a number of rapidly expanding COVID-19 related studies. This study drew on data from different scientific disciplines and their interrelationships [5-10].

2. METHODS

Global COVID-19 and nanotechnology literature published in the WOS collection database was scanned from 2020 to 2021 (until May). The nearest matching publications were identified using the search terms "COVID-19" and the keyword "nanotechnology" used in the title and abstract. The Scopus database was used for the bibliometric search. Scopus search for the aforementioned terms revealed 217,432

publications and 1,068,470 citations* relating to COVID-19, and 1,172,261 publications and 36,737,119 citations* related to nanotechnology (* estimated due to time variation). The use of the combined topics over a 15-month period led to 274 documents in general and 172 journal publications. Details for the documents meeting the criteria of the publication year, language, journal, title, author, affiliation, keywords, type of text, abstract, and citation counts were collected directly by the bibliometric program [15]. Co-authorship, co-occurrence, attribution, bibliographical coupling, and co-citation were analyzed by VOSviewer (Version 1.6.16) to ensure that the labels of the nodes did not overlap each other; only a selection of all the labels was shown [24]. For analysis of the VOSviewer co-occurrence network, "Associate" and "Total strength link" were used [25]. Fig. (1) illustrates the sequence from access to the Scopus database followed by the VOSviewer filters: key terms (COVID-19 AND nanotechnology), time descriptor year (2020-2021), title and abstract fields leading to a total of 155 documents with 3890 terms and 88 met the threshold (minimum occurrence 10). The bibliometric maps were made from 88 terms (only 60% most relevant).

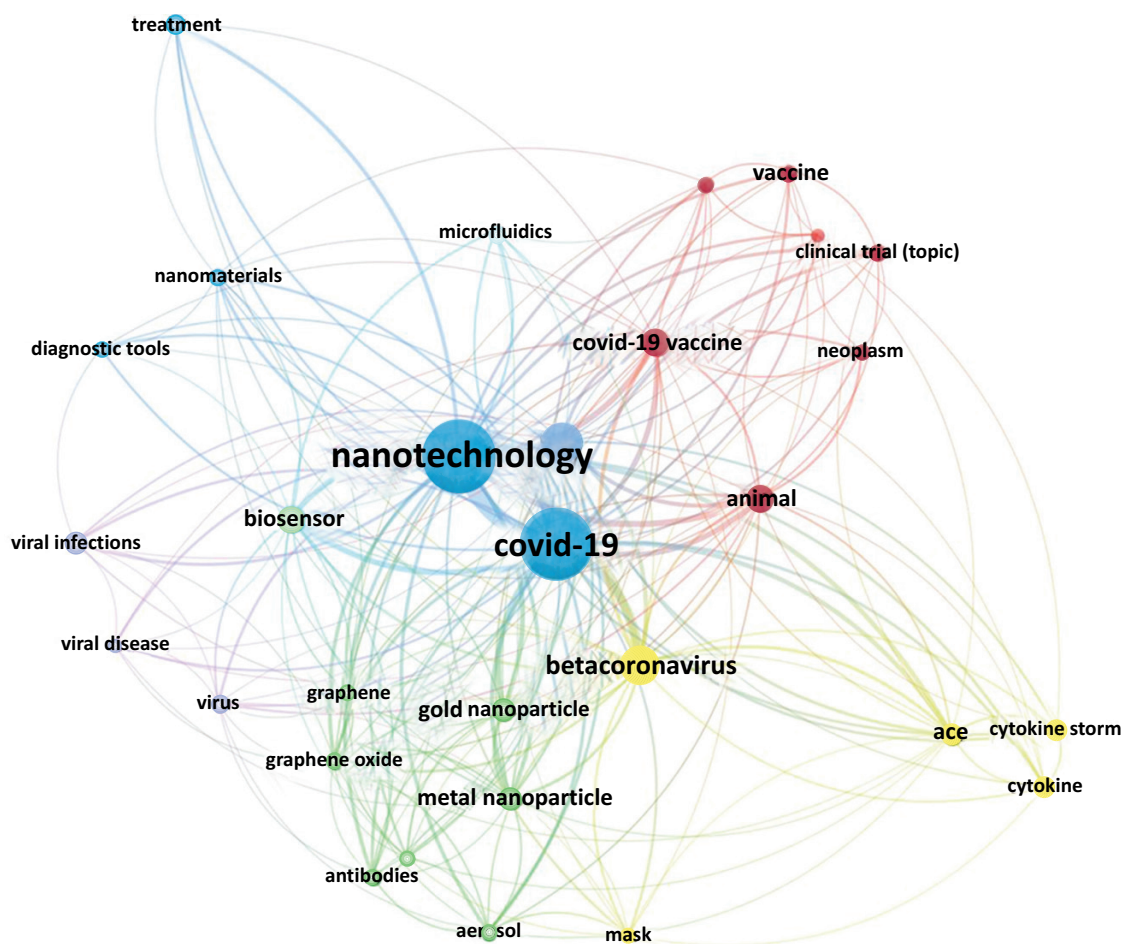


Fig. (2). The label view (2020-2021) with different thematic groups is differentiated by a random color (C1-C6). Bibliographic map of 155 articles with the topic COVID-19 and Nanotechnology. (A higher resolution / color version of this figure is available in the electronic copy of the article).

3. RESULTS

3.1. Bibliometric Analysis of Topics Publication

In total 155 publications on the topic of "COVID-19" and the keyword "nanotechnology" were identified in the Scopus database between 2020 and 2021 in a network visualization map application of VosViewer. 6 clusters (30 items) were shown (C1- blue, C2-green, C3-red, C4-yellow, C5-magenta and C6-cyan) as displayed in Fig. (2). The bibliometric map presents the label view, whereas a network visualization map results in an image that contains keywords as circles and labels displayed next to them. When a node is more significant, its circle and label grow in size. Each keyword is assigned a random color based on the cluster to which it belongs. The lines represent the ties that connect the elements. When relationships are strong, they are perceived as part of a unified research topic [15, 22, 24].

The threshold was reached by 19 of the 244 keywords. The most common keywords were Coronavirus disease 19 (total link strength 268) and Severe Acute Respiratory Syndrome (total link strength 256), both of which had a strong link to "nanotechnology, pandemic and medicine."

Following the general overview of this study, we decided to analyze the C2-cluster related to nanotechnology and COVID-19 (Fig. 2). Table 1 presents the data obtained following analysis of the green cluster, which shows the seven most frequently used labels, as well as their weight.

This cluster included papers that address the nanomaterials in research that can be applied in response to COVID-19.

3.2. Bibliometric Analysis of Field Publication

More and more people have shown an interest in antiviral medications that are unique, broad-spectrum, and have demonstrated the potential to combat many viruses, including brand-new strains [12, 26, 27]. It is crucial that these treatments be provided before more advanced, selective medications and vaccinations become available. Preclinical trials of various nanotechnology platforms have all been efficient in combating a number of human viral diseases, such as HIV, human papillomavirus, herpes simplex, and respiratory viruses [9, 28]. Nanomaterials can be used in specific therapies to deliver broad-spectrum antivirals and help foster vaccine development. The worldwide rush to create the first effective vaccine encouraged the use of both

Table 1. Analysis of C2-green cluster: Nanotechnology.

Label	Weight <Links>	Weight <Total Link Strength>	Weight <Occurrences>
Aerosol	13	34	7
Antibodies	14	29	8
Gold nanoparticle	15	54	12
Graphene	14	25	6
Graphene oxide	18	41	7
Metal nanoparticle	17	49	10
Spyke	13	21	5

preclinical and existing vaccinations, as well as newer, non-clinical approaches [29-33]. Each vaccination approach has its strengths and weaknesses. Leading manufacturers include Moderna, BioN-Tech/Pfizer, and Inovio, and early tests conducted by Moderna and BioNTech/Pfizer yielded powerful antibodies [6, 34, 35]. All four Gamaleya Research Institute, together with Sinopharm, have moved into their respective phases of clinical studies and have thus been given emergency access to their respective countries [36-38]. It is vital that a comprehensive worldwide vaccination program is put in place as early as possible, regardless of who first implements it. Applying earlier unused vaccine varieties would assist with eradicating the pandemic and lead to and speed up future vaccine research and development [6].

Given the ability of nanomaterial-based biosensors to diagnose a number of viral diseases, they can perhaps satisfy the current demand for early diagnosis of COVID-19 cases [39, 40]. Biomolecular biosensing materials are critical for cost-effective, rapid, and simple patient diagnosis. Biosensors and nanoscale visualization/characterization tools are innovative technologies that are still being researched that could help save lives and allow for better pandemic strain analysis [41, 42]. To mitigate the threat of any future spread of novel infectious illnesses, we need to ready ourselves with diagnostics. Recent studies proposed seven primary tips for biosensing communities, including funding institutions: 1) investment; 2) collaboration; 3) mass manufacturing; 4) devices should meet with regulations such as the FDA; 5) comprehensive verification of the features, such as disposability; 6) low sample volume, including IoT integration and 7) easy use [43-45]. Sensors can use a multidisciplinary approach to evolve with nanotechnology, so they may also be used to detect viruses and act as early warning systems during a pandemic [46-49].

A multi-disciplinary strategy utilizing researchers from domains including material science, physics, engineering, chemistry, biology, immunology, and toxicology is necessary to properly evaluate the biological effects of nanomaterial and immunological interactions, represented in Fig. (3).

The top 10 most cited articles in the field of COVID-19 and nanotechnology association were listed in Table 2 (2019-2020).

3.2.1. Medicinal Chemistry and Nanotechnology Research on COVID-19

One of the goals of this study was to highlight drug discovery and medicinal-chemistry techniques for COVID-19 targets. Drug repurposing, prospective novel compounds from ligand libraries, natural products, short peptides, and RNAseq analysis have all been used in the search for effective COVID-19 medicines [50].

Sabbah *et al.* looked for viral entry inhibitors of other coronaviruses in the biomedical literature, with a focus on Beta- CoVs entry inhibitors. To better understand the structural factors of S protein binding to its human receptor and how it differs from other CoVs (ACE2), the structural properties of SARS-CoV-2 S protein were highlighted. During this search, several promising viral entry inhibitors were identified as potential COVID-19 therapies in this analysis [51]. Lai *et al.*, in the paper, proposed four prospective therapeutic options (an ACE2-based peptide, remdesivir, 3CLpro-1, and a new vinyl- sulfone protease inhibitor) for the treatment of 2019-nCoV patients [52].

Ahmed *et al.* evaluate the best effective ligands from 703 remdesivir analogs against the RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) protein of the SARS-CoV-2 virus, based on the knowledge that RdRp is a key component of the virus's multi-subunit transcription complex, required for viral replication [53]. Among all types of possible solutions, some authors described the plant-based treatments, which are widely recognized and proven in numerous scientific studies to be effective in treating such illnesses [54]. Biflavonoids, whether derived from natural products or synthesized, have a lot of potential as a SARS-Coronavirus-2 3CLpro inhibitor. Its dimer and large structure make it more appropriate for a two-beta barrel 3CLpro binding site than the flavones [55]. The immune system's malfunction (compromised innate immunity or aberrant immunological activation) determines the intensity of respiratory distress in CoV-2 infected individuals. Natural products block viral entrance into host cells, serine/cysteine proteases, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), and helicase, among other phases of the virus replication cycle [54, 56]. Polymorphonuclear leukocyte infiltration, edema, hemorrhage, and fibrin deposition were all observed in the investigation using the acid model. En-

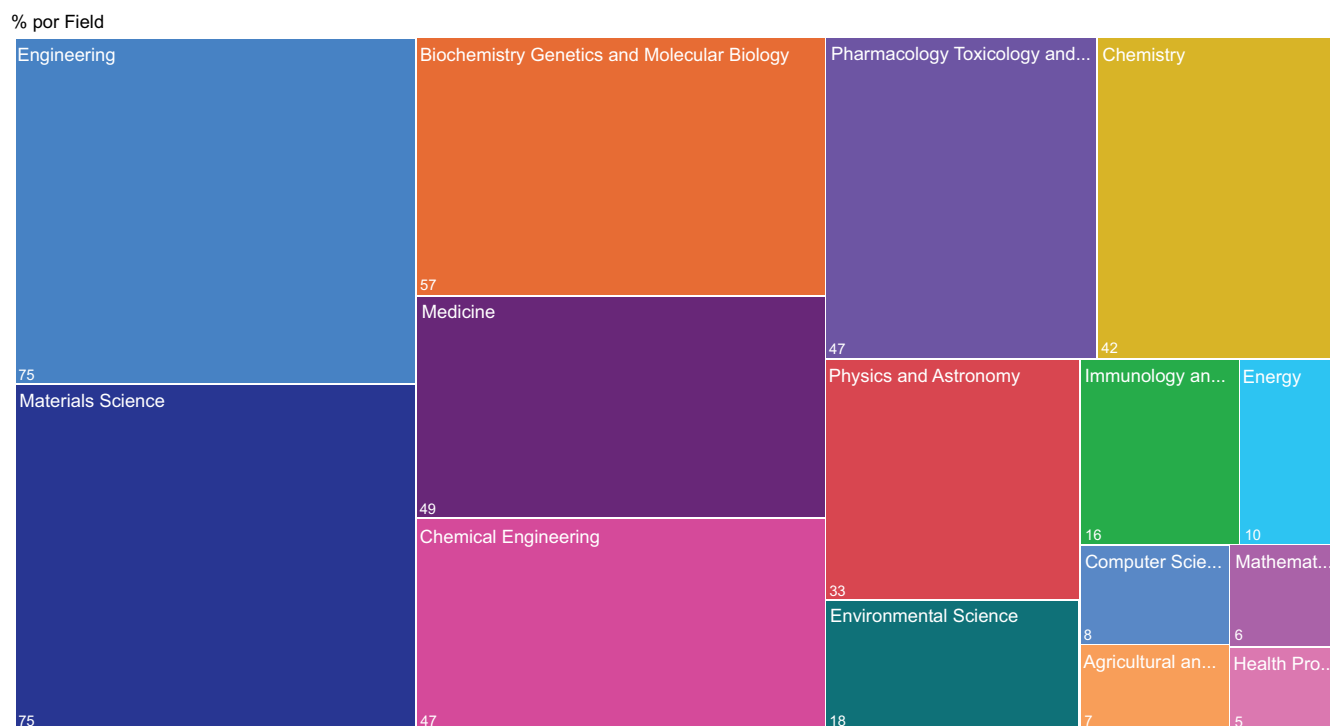


Fig. (3). A tree map of the most relevant field by a percentage number of documents. (COVID-19 AND Nanotechnology) (2020-2021). (A higher resolution / color version of this figure is available in the electronic copy of the article).

capsulated + had a considerable impact on this disease profile. After treatment with IL-6 and CRP levels in the acid model, IL-6 and CRP levels were dramatically lowered. Additionally, a plague reduction experiment showed antiviral efficacy against COVID19 in the presence of encapsulated sylimarin plus curcumin [57].

Polymeric nanoparticles as nanocarriers have advantages over other drug delivery systems (DDS) like low toxicity, site-specific delivery, degradation, better cellular uptake, and controlled release. Polymeric nanoparticles can change the pharmacokinetic parameters of the encapsulated drug compound. PEG-PLGA nanoparticles were used in general to encapsulate and deliver the antiviral compound. Inhibiting the endosomal acidification process required for virus uncoating and cellular entry allows diphyllin to effectively treat feline infectious peritonitis (FIP). FIPV infection is strongly inhibited in the ADE model, with diphyllin nanoparticles. While intravenous administration was well-tolerated in the animal study, diphyllin nanoparticles demonstrated no adverse effects when used orally [57]. Another study about anti-virals has revealed that PLGA nanoparticles loaded with lopinavir/ritonavir have potent antiviral activity while reducing the effective dose [58]. Semipermeable membranes were used to study the *in vitro* release of propolis from a produced PP-Lip liposome. Propolis extract and propolis liposomes can block SARS-CoV-2 virus 3CL-protease, preventing viral replication [59]. Chinese medicine has used polysaccharides for thousands of years because of their medicinal properties and toxin-busting abilities [60-63]. Polysaccharides have diverse antiviral effects, yet their

methods of action are poorly known. Viruses can be hindered or enhanced by the usage of these agents. Many different antibacterial mechanisms of action have been demonstrated for GAGs, including carrageenan and chondroitin [64-66]. Because of the negatively charged mucus membranes in the cavity, the injection of positively charged has attracted interest action of toll-like receptor agonists, such as CpG, Poly I:C, lipid A, and, in combination with carriers, such as PLGA, against SARS-CoV and Middle East respiratory disease (MERS)-CoV [67, 68].

Metallic nanoparticles: Using antisense oligomers specific for the N-gene of the SARS CoV-2 viral genome and plasmonic gold nanoparticles, Moitra *et al.* produced a colorimetric bioassay [69]. This technology offers a comprehensive targeting technique *via* four antisense oligonucleotide (ASO) sequences, which together cover two sections of the viral genome, specifically the N-gene of SARS CoV-2. The nanoparticles can be utilized to diagnose positive COVID-19 cases within 10 minutes from the total RNA extracted from contaminated biosamples. In the presence of the SARS-CoV-2 target RNA sequence, the ASO-capped AuNPs aggregate exhibit a redshift in their absorbance spectra. Nanostructures comprising gold, polystyrene doped with lanthanide NPs, graphene, and IONPs have proven to be suitable for developing biosensor methods used in SARS-CoV-2 diagnosis [70]. Furthermore, they are easy, inexpensive, rapid, and real-time. Nanotechnology-enabled biosensors should primarily use nucleic acid (RNA/DNA) and protein (antigen/antibody) for SARS-CoV-2 detection. The contamination of these highly sensitive bioreceptors has pre-

Table 2. Ranking of top 10 most cited articles in the scopus.

Author	Year	Source	Refs.
Weiss <i>et al</i>	2020	ACS Nano	[1]
Shi <i>et al</i>	2020	Nature Nanotechnology	[2]
Kalantar-Zadeh <i>et al</i>	2020	ACS Nano	[5]
Talebian <i>et al</i>	2020	Nature Nanotechnology	[8]
Campos <i>et al</i>	2020	Journal of Nanobiotechnology	[47]
Rabiee <i>et al</i>	2020	International Journal of Molecular Sciences	[32]
Chauhan <i>et al</i>	2020	Bioconjugate Chemistry	[9]
Ruiz-Hitzky <i>et al</i>	2020	Advanced Healthcare Materials	[10]
Zhong <i>et al</i>	2020	ACS nano	[48]
Palmieri <i>et al</i>	2020	Nano Today	[49]

vented an accuracy of 100 percent. The biosensing platform is extremely reliant on several characteristics, such as an antigen, antibody, protein, nanomaterial type, and other biomolecules [71, 72]. Pandey *et al.* developed a diagnostic test kit that focuses on the optical and magnetic properties of diverse nanoparticles [73]. They found that Fe₃O₄ magnetic nanobeads had a significant advantage over Nano-Au as a nanomaterial for SARS-CoV-2 detection. Experimentally, the Fe₃O₄ magnetic nanobeads test strip showed superior sensitivity and could qualitatively detect compounds in fifteen minutes. These are utilized to offer distinct detection signals, including color and magnetic signals. Another approach was the use of metallic coating, because of its antiviral properties. Coatings based on a matrix of flexible polymers such as C, Ag, and TiO₂ have the ability to deactivate the virus. It's worth noting that various companies have used these in commercial anti-viral coatings [74]. Superhydrophobic coatings based on silica and LIG were produced and demonstrated wide water contact angles of up to 140°C, allowing the virus transported by a water droplet to be repelled [75].

Graphene oxide platform: The use of graphene has an endless number of benefits. One goal of the World Health Organization emphasizes the significance of front-line healthcare workers having access to personal protective equipment in a timely manner. Graphene could be used to make face masks, which help cut down on the danger of transmitting pathogens. Graphene fabrics may be possible partners in the fight against pandemic spread in the healthcare system. Some of these sensors have entered the market, and further research and development of sensors with better scalability and a wider range of applications are in progress [49]. Graphene oxide and gold nanoparticles were utilized to build a platform of nanocomposites to check for antibodies to SARS-CoV-2 in a few seconds. This infection-detection platform would improve the pace and success of disease diagnosis, preventing fatalities [76]. Graphene-induced cytotoxicity is primarily caused by developing reactive oxygen species (ROS), which then interact with biomolecules, including DNA, causing substantial damage. A more

recent research, examined graphene-related materials (GRMs) focusing on various cell types and conditions [77].

The Aerosol Jet nanoparticle 3D-printing technology has been used to construct gold micropillar array electrodes, after which functionalization of rGO nanoflakes and antigen immobilization is carried out. Antibodies are detected using electrochemical transduction when antibodies and antigens form an immunocomplex on the 3D electrode surface. This signal is selective and repeatable. Anti-S1 and anti-RBD antibodies were found at analytical sensitivities of 1×10^{-12} M and 1×10^{-12} M, respectively. Thus, it is imperative to extensively define the nanomaterials and explore the connection between structure and functionality. The unique nanostructure can be developed to produce various chemical and biological effects that are best suited for different biomedical applications. Pinals *et al.* used a similar strategy to construct a single-wall carbon nanotube (SWCNT)-based optical biosensor coupled with enzyme 2 (ACE2), which has a high affinity for the SARS-CoV-2 spike protein. They demonstrated a 73 percent fluorescence turn-on response within 5 seconds after being exposed to 35 mg/L SARS-CoV-2 virus-like particles [40, 77].

Despite the urgent treatment and immunizations required for SARS-CoV-2 paired with the lack of a full toxicity evaluation, there are additional avenues to harness graphene and its composites for COVID-19. Furthermore, graphene sensors have tested high-throughput diagnostics and drug screening equipment, and several sensors have made their way to the market [4, 43, 49, 78, 79].

4. DEVELOPMENT OF SARS-COV-2-INHIBITING

This review researched and assessed a variety of nanomaterials with anti-COVID-19 applications. In the first stage, we discussed nanoparticles and their potential applications in the first stage, such as COVID-19 vaccine technology and antiviral coatings. These nanoparticles are frequently used to infiltrate, diagnose, and treat disorders. The commercialization of COVID-19 sensing nanotechnology biosensors has only recently occurred. This nanoparticle's in-vivo tox-

icity poses a serious problem when used in a long-term building project. Finding nanoparticles that are safe and effective at the same time is a significant issue that requires further study. Last, but certainly not least, nanoparticle components are used in the production of mRNA and DNA vaccines.

CONCLUSION

This study presents a more general view of COVID-19 research output, bringing together data from several fields. Additional data analysis about COVID-19 research and nanotechnological approaches has also been performed, including co-occurrence and bibliographic coupling analysis of the most-cited publications.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

FUNDING

This work was financially supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-CNPq (Grant number 001), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil-CAPES (Grant number 001), Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal- FAPDF (Grant number 00193.00000081/2019-18,00193-00001044/2021-33 and 00193-00001499/2021-59).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful to Universidade de Brasília (DPG/UnB and DPI/UnB).

REFERENCES

- [1] Weiss, C.; Carriere, M.; Fusco, L.; Capua, I.; Regla-Nava, J.A.; Pasquali, M.; Scott, J.A.; Vitale, F.; Unal, M.A.; Mattevi, C.; Bedognetti, D.; Merkoçi, A.; Tasciotti, E.; Yilmazer, A.; Gogotsi, Y.; Stellacci, F.; Delogu, L.G. Toward nanotechnology-enabled approaches against the COVID-19 pandemic. *ACS Nano*, **2020**, *14*(6), 6383-6406.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c03697> PMID: 32519842
- [2] Shin, M.D.; Shukla, S.; Chung, Y.H.; Beiss, V.; Chan, S.K.; Ortega-Rivera, O.A.; Wirth, D.M.; Chen, A.; Sack, M.; Pokorski, J.K.; Steinmetz, N.F. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. *Nat. Nanotechnol.*, **2020**, *15*(8), 646-655.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41565-020-0737-y> PMID: 32669664
- [3] Asif, M.; Xu, Y.; Xiao, F.; Sun, Y. Diagnosis of COVID-19, vitality of emerging technologies and preventive measures. *Chem. Eng. J.*, **2021**, *423*, 130189.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2021.130189> PMID: 33994842
- [4] Bhalla, N.; Pan, Y.; Yang, Z.; Payam, A.F. Opportunities and challenges for biosensors and nanoscale analytical tools for pandemics: COVID-19. *ACS Nano*, **2020**, *14*(7), 7783-7807.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c04421> PMID: 32551559

- [5] Kalantar-Zadeh, K.; Ward, S.A.; Kalantar-Zadeh, K.; El-Omar, E.M. Considering the effects of microbiome and diet on SARS-CoV-2 infection: Nanotechnology roles. *ACS Nano*, **2020**, *14*(5), 5179-5182.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c03402> PMID: 32356654
- [6] Chung, Y.H.; Beiss, V.; Fiering, S.N.; Steinmetz, N.F. COVID-19 Vaccine frontrunners and their nanotechnology design. *ACS Nano*, **2020**, *14*(10), 12522-12537.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c07197> PMID: 33034449
- [7] Chan, W.C.W. Nano research for COVID-19. *ACS Nano*, **2020**, *14*(4), 3719-3720.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c02540> PMID: 32227916
- [8] Talebian, S.; Wallace, G.G.; Schroeder, A.; Stellacci, F.; Conde, J. Nanotechnology-based disinfectants and sensors for SARS-CoV-2. *Nat. Nanotechnol.*, **2020**, *15*(8), 618-621.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41565-020-0751-0> PMID: 32728083
- [9] Chauhan, D.S.; Prasad, R.; Srivastava, R.; Jaggi, M.; Chauhan, S.C.; Yallapu, M.M. Comprehensive review on current interventions, diagnostics, and nanotechnology perspectives against SARS-CoV-2. *Bioconjug. Chem.*, **2020**, *31*(9), 2021-2045.
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00323> PMID: 32680422
- [10] Ruiz-Hitzky, E.; Darder, M.; Wicklein, B.; Ruiz-Garcia, C.; Martín-Sampedro, R.; Del Real, G.; Aranda, P. Nanotechnology responses to COVID-19. *Adv. Healthc. Mater.*, **2020**, *9*(19), e2000979.
<http://dx.doi.org/10.1002/adhm.202000979> PMID: 32885616
- [11] Rabiee, N.; Rabiee, M.; Bagherzadeh, M.; Rezaei, N. COVID-19 and picotechnology: Potential opportunities. *Med. Hypotheses*, **2020**, *144*, 109917.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109917> PMID: 32505072
- [12] Lukas, H.; Xu, C.; Yu, Y.; Gao, W. Emerging telemedicine tools for remote COVID-19 diagnosis, monitoring, and management. *ACS Nano*, **2020**, *14*(12), 16180-16193.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c08494> PMID: 33314910
- [13] Zyoud, S.H.; Zyoud, A.H. Coronavirus disease-19 in environmental fields: A bibliometric and visualization mapping analysis. *Environ. Dev. Sustain.*, **2020**, *6*, 1-29.
PMID: 33041643
- [14] Vaksevanidis, M.N.; Vencel, A.; Asenova, E.; Kandeve, M.; Psilaki, P. Scientific literature on thermal spray coatings from Southeastern Europe: A ten years bibliometric analysis. *FME Transactions.*, **2019**, *47*(3), 649-657.
<http://dx.doi.org/10.5937/fmet1903649V>
- [15] van Eck, N.J.; Waltman, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics*, **2010**, *84*(2), 523-538.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3> PMID: 20585380
- [16] Zhao, Y. Special issue "new studies of conjugated compounds". *Molecules*, **2020**, *25*(14), 3220.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules25143220> PMID: 32679658
- [17] Bhavana, V.; Thakor, P.; Singh, S.B.; Mehra, N.K. COVID-19: Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. *Life Sci.*, **2020**, *261*, 118336.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118336> PMID: 32846164
- [18] de Sousa, F.D.B. Management of plastic waste: A bibliometric mapping and analysis. *Waste Manag. Res.*, **2021**, *39*(5), 664-678.
<http://dx.doi.org/10.1177/0734242X21992422> PMID: 33624576
- [19] Hassan, N.R.; Loebbecke, C. Engaging scientometrics in information systems. *J. Inf. Technol.*, **2017**, *32*(1), 85-109.
<http://dx.doi.org/10.1057/jit.2015.29>
- [20] Losse, M.; Geissdoerfer, M. Mapping socially responsible investing: A bibliometric and citation network analysis. *J. Clean. Prod.*, **2021**, *296*(4), 126376.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jclepro.2021.126376>
- [21] Muñoz-Écija, T.; Vargas-Quesada, B.; Chinchilla-Rodríguez, Z. Identification and visualization of the intellectual structure and the

- main research lines in nanoscience and nanotechnology at the worldwide level. *J. Nanopart. Res.*, **2017**, *19*(2), 62-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11051-016-3732-3> PMID: 28250713
- [22] van Eck, N.J.; Waltman, L.; Dekker, R.; van den Berg, J. A comparison of two techniques for bibliometric mapping: Multidimensional scaling and VOS. *J. Am. Soc. Inf. Sci. Technol.*, **2010**, *61*(12), 2405-2416.
<http://dx.doi.org/10.1002/asi.21421>
- [23] Darsono, D.; Rohmana, J.A.; Busro, B. Against COVID-19 Pandemic: Bibliometric assessment of world scholars' international publications related to COVID-19. *Jurnal Komunikasi Ikatan Sarjana Komunikasi Indonesia*, **2020**, *5*(1), 75-89.
<http://dx.doi.org/10.25008/jkiskivi.v5i1.356>
- [24] Galvez, C. Evolution of the field of social media research through science maps (2008-2017). *Commun. Soc.*, **2019**, *32*(2), 61-76.
<http://dx.doi.org/10.15581/003.32.2.61-76>
- [25] Aristovnik, A.; Ravšelj, D.; Umek, L. A bibliometric analysis of COVID-19 across science and social science research landscape. *Sustainability (Basel)*, **2020**, *12*(21), 9132.
<http://dx.doi.org/10.3390/su12219132>
- [26] Geraghty, R.J.; Aliota, M.T.; Bonnac, L.F. Broad-spectrum antiviral strategies and nucleoside analogues. *Viruses*, **2021**, *13*(4), 667.
<http://dx.doi.org/10.3390/v13040667> PMID: 33924302
- [27] Ma, Y.; Frutos-Beltrán, E.; Kang, D.; Pannecouque, C.; De Clercq, E.; Menéndez-Arias, L.; Liu, X.; Zhan, P. Medicinal chemistry strategies for discovering antivirals effective against drug-resistant viruses. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*(7), 4514-4540.
<http://dx.doi.org/10.1039/D0CS01084G> PMID: 33595031
- [28] Chauhan, G.; Madou, M.J.; Kalra, S.; Chopra, V.; Ghosh, D.; Martinez-Chapa, S.O. Nanotechnology for COVID-19: Therapeutics and vaccine research. *ACS Nano*, **2020**, *14*(7), 7760-7782.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c04006> PMID: 32571007
- [29] Jones, G.W.; Monopoli, M.P.; Campagnolo, L.; Pietroiusti, A.; Tran, L.; Fadeel, B. No small matter: a perspective on nanotechnology-enabled solutions to fight COVID-19. *Nanomedicine (Lond.)*, **2020**, *15*(24), 2411-2427.
<http://dx.doi.org/10.2217/nmm-2020-0286> PMID: 32873192
- [30] Diag Liu, Y.; Ye, H.; Huynh, H.; Kang, P.; Xie, C.; Kahn, J.S.; Qin, Z. Single-particle counting based on digital plasmonic nanobubble detection for rapid and ultrasensitive diagnostics. *medRxiv*, **2021**, preprint.
- [31] Reina, G.; Peng, S.; Jacquemin, L.; Andrade, A.F.; Bianco, A. Hard nanomaterials in time of viral pandemics. *ACS Nano*, **2020**, *14*(8), 9364-9388.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c04117> PMID: 32667191
- [32] Rabiee, N.; Bagherzadeh, M.; Ghasemi, A.; Zare, H.; Ahmadi, S.; Fatahi, Y.; Dinarvand, R.; Rabiee, M.; Ramakrishna, S.; Shokouhimehr, M.; Varma, R.S. Point-of-use rapid detection of SARS-CoV-2: Nanotechnology-enabled solutions for the COVID-19 pandemic. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*(14), 5126.
<http://dx.doi.org/10.3390/ijms21145126> PMID: 32698479
- [33] Nikaeen, G.; Abbaszadeh, S.; Yousefinejad, S. Application of nanomaterials in treatment, anti-infection and detection of coronaviruses. *Nanomedicine (Lond.)*, **2020**, *15*(15), 1501-1512.
<http://dx.doi.org/10.2217/nmm-2020-0117> PMID: 32378459
- [34] Jackson, L.A.; Anderson, E.J.; Roupheal, N.G.; Roberts, P.C.; Makhene, M.; Coler, R.N.; McCullough, M.P.; Chappell, J.D.; Denison, M.R.; Stevens, L.J.; Pruijssers, A.J.; McDermott, A.; Flach, B.; Doria-Rose, N.A.; Corbett, K.S.; Morabito, K.M.; O'Dell, S.; Schmidt, S.D.; Swanson, P.A., II; Padilla, M.; Mascola, J.R.; Neuzil, K.M.; Bennett, H.; Sun, W.; Peters, E.; Makowski, M.; Albert, J.; Cross, K.; Buchanan, W.; Pikaart-Tautges, R.; Ledgerwood, J.E.; Graham, B.S.; Beigel, J.H. mRNA-1273 study group. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, **2020**, *383*(20), 1920-1931.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022483> PMID: 32663912
- [35] Lee, W.S.; Wheatley, A.K.; Kent, S.J.; DeKosky, B.J. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat. Microbiol.*, **2020**, *5*(10), 1185-1191.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5> PMID: 32908214
- [36] Zahid, M.N.; Moosa, M.S.; Perna, S.; Buti, E.B. A review on COVID-19 vaccines: stages of clinical trials, mode of actions and efficacy. *Arab. J. Basic App. Sci.*, **2021**, *28*(1), 225-233.
<http://dx.doi.org/10.1080/25765299.2021.1903144>
- [37] Kumar, A.; Dowling, W.E.; Román, R.G.; Chaudhari, A.; Gurry, C.; Le, T.T.; Tollefson, S.; Clark, C.E.; Bernasconi, V.; Kristiansen, P.A. Status report on COVID-19 vaccines development. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, **2021**, *23*(6), 9.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11908-021-00752-3> PMID: 33867863
- [38] Forni, G.; Mantovani, A. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.*, **2021**, *28*(2), 626-639.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9> PMID: 33479399
- [39] Antiochia, R. Nanobiosensors as new diagnostic tools for SARS, MERS and COVID-19: from past to perspectives. *Mikrochim. Acta*, **2020**, *187*(12), 639.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00604-020-04615-x> PMID: 33151419
- [40] Pinals, R.L.; Ledesma, F.; Yang, D.; Navarro, N.; Jeong, S.; Pak, J.E.; Kuo, L.; Chuang, Y.C.; Cheng, Y.W.; Sun, H.Y.; Landry, M.P. Rapid SARS-CoV-2 spike protein detection by carbon nanotube-based near-infrared nanosensors. *Nano Lett.*, **2021**, *21*(5), 2272-2280.
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.1c00118> PMID: 33635655
- [41] Qiao, J.; Qi, L. Recent progress in plant-gold nanoparticles fabrication methods and bio-applications. *Talanta*, **2021**, *223*(Pt 2), 121396.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121396>
- [42] Sharifi, M.; Hasan, A.; Haghighat, S.; Taghizadeh, A.; Attar, F.; Bloukh, S.H.; Edis, Z.; Xue, M.; Khan, S.; Falahati, M. Rapid diagnostics of coronavirus disease 2019 in early stages using nanobiosensors: Challenges and opportunities. *Talanta*, **2021**, *223*(Pt 1), 121704.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112436>
- [43] Vermisoglou, E.; Panáček, D.; Jayaramulu, K.; Pykal, M.; Frébort, I.; Kolář, M.; Hajdúch, M.; Zbořil, R.; Otyepka, M. Human virus detection with graphene-based materials. *Biosens Bioelectron.*, **2020**, *15*(166), 112436.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112436>
- [44] Rahimkhoei, V.; Rezaie, J.; Akbari, A.; Nourani, A.; Jabbari, N.; Lighvan, Z.M.; Amini, M. Nano-based methods for novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) diagnosis: A review. *Cell Biochem. Funct.*, **2021**, *39*(1), 29-34.
<http://dx.doi.org/10.1002/cbf.3606> PMID: 33319383
- [45] Castillo-Henriquez, L.; Brenes-Acuña, M.; Castro-Rojas, A.; Cordero-Salmerón, R.; Lopretti-Correa, M.; Vega-Baudrit, J.R. Biosensors for the detection of bacterial and viral clinical pathogens. *Sensors (Basel)*, **2020**, *20*(23), 6926.
<http://dx.doi.org/10.3390/s20236926> PMID: 33291722
- [46] Zhao, M.; Liao, L.; Xiao, W.; Yu, X.; Wang, H.; Wang, Q.; Lin, Y.L.; Kilinc-Balci, F.S.; Price, A.; Chu, L.; Chu, M.C.; Chu, S.; Cui, Y. Household materials selection for homemade cloth face coverings and their filtration efficiency enhancement with triboelectric charging. *Nano Lett.*, **2020**, *20*(7), 5544-5552.
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.nanolett.0c02211> PMID: 32484683
- [47] Campos, E.V.R.; Pereira, A.E.S.; de Oliveira, J.L.; Carvalho, L.B.; Guilger-Casagrande, M.; de Lima, R.; Fraceto, L.F. How can nanotechnology help to combat COVID-19? Opportunities and urgent need. *J. Nanobiotechnology*, **2020**, *18*(1), 125.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12951-020-00685-4> PMID: 32891146
- [48] Zhong, H.; Zhu, Z.; Lin, J.; Cheung, C.F.; Lu, V.L.; Yan, F.; Chan, C.Y.; Li, G. Reusable and recyclable graphene masks with outstanding superhydrophobic and photothermal performances. *ACS Nano*, **2020**, *14*(5), 6213-6221.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c02250> PMID: 32329600
- [49] Palmieri, V.; Papi, M. Can graphene take part in the fight against COVID-19? *Nano Today*, **2020**, *33*, 100883.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2020.100883> PMID: 32382315
- [50] Shanmugam, A.; Muralidharan, N.; Velmurugan, D.; Gromiha, M.M. Therapeutic targets and computational approaches on drug

- development for COVID-19. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2020**, 20(24), 2210-2220.
<http://dx.doi.org/10.2174/1568026620666200710105507> PMID: 32648845
- [51] Sabbah, D.A.; Hajjo, R.; Bardaweel, S.K.; Zhong, H.A. An updated review on betacoronavirus viral entry inhibitors: Learning from past discoveries to advance COVID-19 drug discovery. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2021**, 21(7), 571-596.
<http://dx.doi.org/10.2174/1568026621666210119111409> PMID: 33463470
- [52] Lai, C.C.; Shih, T.P.; Ko, W.C.; Tang, H.J.; Hsueh, P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2020**, 55(3), 105924.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924> PMID: 32081636
- [53] Ahmed, S.; Mahtarin, R.; Islam, M.S.; Das, S.; Al Mamun, A.; Ahmed, S.S.; Ali, M.A. Remdesivir analogs against SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **2021**, 1-14.
<http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2021.1955743> PMID: 34315339
- [54] Sharma, V.; Sharma, A.; Bharate, S.B. Natural products in mitigation of SARS CoV infections. *Curr. Med. Chem.*, **2021**, 28(22), 4454-4483.
<http://dx.doi.org/10.2174/0929867327666201027153940> PMID: 33109028
- [55] Hartini, Y.; Saputra, B.; Wahono, B.; Auw, Z.; Indayani, F.; Adelya, L.; Namba, G.; Hariono, M. Biflavonoid as potential 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) inhibitor of SARS-coronavirus. *Results Chem.*, **2021**, 3, 100087.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rechem.2020.100087> PMID: 33520632
- [56] Farzin, L.; Sadjadi, S.; Sheini, A.; Mohagheghpour, E. A nanoscale genosensor for early detection of COVID-19 by voltammetric determination of RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) sequence of SARS-CoV-2 virus. *Mikrochim. Acta*, **2021**, 188(4), 121.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00604-021-04773-6> PMID: 33694010
- [57] Hu, C.J.; Chang, W.S.; Fang, Z.S.; Chen, Y.T.; Wang, W.L.; Tsai, H.H.; Chueh, L.L.; Takano, T.; Hohdatsu, T.; Chen, H.W. Nanoparticulate vacuolar ATPase blocker exhibits potent host-targeted antiviral activity against feline coronavirus. *Sci. Rep.*, **2017**, 7(1), 13043.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13316-0> PMID: 29026122
- [58] Abou-El-Naga, I.F.; El Kerdany, E.D.; Mady, R.F.; Shalaby, T.I.; Zaytoun, E.M. The effect of lopinavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir loaded PLGA nanoparticles on experimental toxoplasmosis. *Parasitol. Int.*, **2017**, 66(6), 735-747.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.parint.2017.08.007> PMID: 28838776
- [59] Refaat, H.; Mady, F.M.; Sarhan, H.A.; Rateb, H.S.; Alaeldin, E. Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. *Int. J. Pharm.*, **2021**, 592, 120028.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120028> PMID: 33166584
- [60] Cao, P.; Wu, S.; Wu, T.; Deng, Y.; Zhang, Q.; Wang, K.; Zhang, Y. The important role of polysaccharides from a traditional Chinese medicine-lung cleansing and detoxifying decoction against the COVID-19 pandemic. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 240, 116346.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116346> PMID: 32475597
- [61] Chen, X.; Han, W.; Wang, G.; Zhao, X. Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and vaccines. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 164, 331-343.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.07.106> PMID: 32679328
- [62] Otto, D.P.; de Villiers, M.M. Layer-By-Layer nanocoating of antiviral polysaccharides on surfaces to prevent coronavirus infections. *Molecules*, **2020**, 25(15), 3415.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules25153415> PMID: 32731428
- [63] Chen, Y.; Yao, F.; Ming, K.; Wang, D.; Hu, Y.; Liu, J. Polysaccharides from traditional chinese medicines: Extraction, purification, modification, and biological activity. *Molecules*, **2016**, 21(12), 1705.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules21121705> PMID: 27983593
- [64] Jiang, X.; Li, Z.; Young, D.J.; Liu, M.; Wu, C.; Wu, Y.L.; Loh, X.J. Toward the prevention of coronavirus infection: What role can polymers play? *Mater. Today Adv.*, **2021**, 10, 100140.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mtaadv.2021.100140> PMID: 33778467
- [65] Lee, C. Carrageenans as broad-spectrum microbicides: Current status and challenges. *Mar. Drugs*, **2020**, 18(9), 435.
<http://dx.doi.org/10.3390/md18090435> PMID: 32825645
- [66] Souza, P.R.; de Oliveira, A.C.; Vilsinski, B.H.; Kipper, M.J.; Martins, A.F. Polysaccharide-based materials created by physical processes: From preparation to biomedical applications. *Pharmaceutics*, **2021**, 13(5), 621.
<http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13050621> PMID: 33925380
- [67] Upadhyay, S.K.; Dan, S.; Girdhar, M.; Rastogi, K. Recent advancement in SARS-CoV-2 diagnosis, treatment, and vaccine formulation: A new paradigm of nanotechnology in strategic combating of COVID-19 pandemic. *Curr. Pharmacol. Rep.*, **2021**, 3(1), 1-14.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40495-021-00250-z> PMID: 33552875
- [68] Chavda, V.P.; Vora, L.K.; Pandya, A.K.; Patravale, V.B. Intranasal vaccines for SARS-CoV-2: From challenges to potential in COVID-19 management. *Drug Discov. Today*, **2021**, 26(11), 2619-2636.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2021.07.021> PMID: 34332100
- [69] Moitra, P.; Alafeef, M.; Dighe, K.; Frieman, M.B.; Pan, D. Selective naked-eye detection of SARS-CoV-2 mediated by N gene targeted antisense oligonucleotide capped plasmonic nanoparticles. *ACS Nano*, **2020**, 14(6), 7617-7627.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c03822> PMID: 32437124
- [70] Mesias, V.S.D.; Zhu, H.; Tang, X.; Dai, X.; Guo, Y.; Liu, W.; Huang, J. Effective ACE2 peptide-nanoparticle conjugation and its binding with the SARS-Cov-2 RBD quantified by dynamic light scattering. *Chem. Commun. (Camb.)*, **2021**, 57(57), 6979-6982.
<http://dx.doi.org/10.1039/D1CC02267A> PMID: 34190246
- [71] Ramezani, Z.; Dayer, M.R.; Noorzadeh, S.; Thompson, M. Deactivation of SARS-CoV-2 via shielding of spike glycoprotein using carbon quantum dots: Bioinformatic perspective. *COVID*, **2021**, 1(1), 120-129.
<http://dx.doi.org/10.3390/covid1010011>
- [72] Garg, P.; Sangam, S.; Kochhar, D.; Pahari, S.; Kar, C.; Mukherjee, M. Exploring the role of triazole functionalized heteroatom codoped carbon quantum dots against human coronaviruses. *Nano Today*, **2020**, 35, 101001.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101001> PMID: 33052202
- [73] Pandey, A.; Nikam, A.N.; Mutalik, S.P.; Fernandes, G.; Shreya, A.B.; Padya, B.S.; Raychaudhuri, R.; Kulkarni, S.; Prassl, R.; Subramanian, S.; Korde, A.; Mutalik, S. Architected therapeutic and diagnostic nanoplatforams for combating SARS-CoV-2: Role of inorganic, organic, and radioactive materials. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2021**, 7(1), 31-54.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsbomaterials.0c01243> PMID: 33371667
- [74] El-Atab, N.; Mishra, R.B.; Hussain, M.M. Toward nanotechnology-enabled face masks against SARS-CoV-2 and pandemic respiratory diseases. *Nanotechnology*, **2021**, 33(6), 062006.
<http://dx.doi.org/10.1088/1361-6528/ac3578> PMID: 34727530
- [75] El-Atab, N.; Qaiser, N.; Badghaish, H.; Shaikh, S.F.; Hussain, M.M. Flexible nanoporous template for the design and development of reusable anti-COVID-19 hydrophobic face masks. *ACS Nano*, **2020**, 14(6), 7659-7665.
<http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c03976> PMID: 32432461
- [76] Ali, M.A.; Hu, C.; Jahan, S.; Yuan, B.; Saleh, M.S.; Ju, E.; Gao, S.J.; Panat, R. Sensing of COVID-19 antibodies in seconds via aerosol jet nanoprinted reduced-graphene-oxide-coated 3D electrodes. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(7), e2006647.
<http://dx.doi.org/10.1002/adma.202006647> PMID: 33349975

- [77] Gazzi, A.; Fusco, L.; Orecchioni, M.; Ferrari, S.; Franzoni, G.; Yan, J.S.; Rieckher, M.; Peng, G.; Lucherelli, M.A.; Vacchi, I.A.; Chau, N.D.Q.; Criado, A.; Istif, A.; Mancino, D.; Dominguez, A.; Eckert, H.; Vázquez, E.; Ros, T.D.; Nicolussi, P.; Palermo, V.; Schumacher, B.; Cuniberti, G.; Mai, Y.; Clementi, C.; Pasquali, M.; Feng, X.; Kostarelos, K.; Yilmazer, A.; Bedognetti, D.; Fadeel, B.; Prato, M.; Bianco, A.; Delogu, L.G. Graphene, other carbon nanomaterials and the immune system: Toward nanoimmunity-by-design. *J. Phy. Mat.*, **2020**, 3(3), 034009. <http://dx.doi.org/10.1088/2515-7639/ab9317>
- [78] Jiang, Z.; Feng, B.; Xu, J.; Qing, T.; Zhang, P.; Qing, Z. Graphene biosensors for bacterial and viral pathogens. *Biosens. Bioelectron.*, **2020**, 166, 112471. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2020.112471> PMID: 32777726
- [79] Cordaro, A.; Neri, G.; Sciortino, M.T.; Scala, A.; Piperno, A. Graphene-based strategies in liquid biopsy and in viral diseases diagnosis. *Nanomaterials (Basel)*, **2020**, 10(6), 1014. <http://dx.doi.org/10.3390/nano10061014> PMID: 32466536