

O PAPEL DA SALIVA NA PANDEMIA POR COVID-19: ALTERNATIVA DIAGNÓSTICA PARA UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA GLOBAL

The Role of saliva in the Covid-19 Pandemic: Diagnostic Alternative for a Global Public Health Problem.



Autores:

Jonata Leal dos Santos

Graduando em Odontologia pela Faculdade Pitágoras de Imperatriz, MA, Brasil.

Caroline Rodrigues Tomes

Graduando em Odontologia Universidade Federal do Espírito Santo UFES, ES, Brasil.

Elisama de Oliveira Mendes

Graduando em Odontologia pela Faculdade Pitágoras de Imperatriz, MA, Brasil.

Wendel Chaves Carvalho

Graduando em Odontologia pela Faculdade Pitágoras de São Luis, MA, Brasil.

Antônio Gonçalves Oliveira Neto

Graduando em Odontologia pela Faculdade Pitágoras de Imperatriz, MA, Brasil.

Alfredo Carlos Rodrigues Feitosa

Orientador e Professor Associado IV do Departamento de Clínica Odontológica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)

Instituição na qual o trabalho foi realizado:

Faculdade Pitágoras Imperatriz–MA, Brasil.

Endereço para correspondência:

Jonata Leal dos Santos
Rua Godofredo Viana 2921
Telefone: (94) 9 9972-3928
E-mail: jonataleal.2@gmail.com

RESUMO

O objetivo desse estudo foi relatar as evidências disponíveis sobre o papel da saliva no diagnóstico da Covid-19. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de cunho qualitativo com buscas realizadas a partir das bases de dados eletrônicas PubMed, Google Acadêmico e Scielo, nos idiomas português e inglês utilizando os termos “Covid-19”, “Diagnóstico” e “Saliva”. Foi observado a utilização da saliva com a finalidade de se monitorar o estado de saúde e da doença de uma pessoa cujo objetivo tem se tornado extremamente desejável quanto à promoção da saúde e à pesquisa de cuidados em saúde. Nesse sentido, amostras de saliva podem ser usadas no diagnóstico da Covid-19. Um obstáculo crítico para o diagnóstico salivar pode ser a validação de amplo espectro em pacientes com Covid-19 durante o período de incubação, a fase de resposta viral e a fase inflamatória do hospedeiro de indivíduos assintomáticos e sintomáticos. Conclui-se que a saliva pode ter aplicações potenciais no contexto da Covid-19, mas, são necessários mais estudos para investigar o potencial diagnóstico da Covid-19 na saliva e seu impacto na transmissão desse vírus.

Palavras-chave: Covid-19. Diagnóstico. Saliva

ABSTRACT

The aim of this study was to review the available evidence on the role of saliva in the diagnosis of Covid-19. This is a narrative review of the literature of a qualitative nature whose search was carried out from the digital databases PubMed, Academic Google and Scielo, in Portuguese and English, using the terms “Covid-19”, “Diagnosis” and “Saliva”. It was observed that the use of saliva in order to monitor a person's state of health and illness it became an objective extremely desirable in terms of health promotion and health care research. In this sense, saliva samples can be used in the diagnosis of Covid-19. A critical obstacle for salivary diagnosis may be broad-spectrum validation in patients with Covi-19 during the incubation period, the viral response phase, and the host inflammatory phase in asymptomatic and symptomatic patients. It is concluded that saliva may have potential applications in the context of Covid-19, but further studies are needed to investigate the diagnostic potential of Covid-19 in saliva and its impact on the transmission of this virus.

Keywords: Covid-19. Diagnosis. Spittle.

INTRODUÇÃO

O coronavírus foi definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como novo Coronavírus 2019 (2019-nCoV), e, pelo Coronavirus Study Group do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, como um coronavírus responsável pela síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), que se encontra em disseminação mundialmente, produzindo a doença coronavírus 2019 (Covid-19). Por mais que seu mecanismo de infecção ainda não tenha sido totalmente elucidado, ele apresenta afinidade e poder de se replicar em células localizadas nas vias aéreas inferiores (GABUTTI et al., 2020).

Atualmente, esfregaços nas os e orofaríngeos constituem as duas principais maneiras de se obter espécimes do trato respiratório superior recomendadas para o teste diagnóstico de Covid-19, por mais que o uso da saliva com finalidades diagnósticas da doença tenha sido sugerido recentemente (SABINO; JARDIM; SIQUEIRA, 2020; ASIRI; AL WADAANI, 2020).

A utilização desses swabs com finalidade diagnóstica apresenta inúmeras limitações, como o desconforto ocasionado ao paciente, além da própria obrigatoriedade de intervenção do profissional de saúde em uma doença de alto risco de transmissão nosocomial (PARA et al., 2019).

Além disso, essas ferramentas de coleta também podem induzir tosse e espirros, gerando aerossóis, que podem transmitir a doença e, em casos de trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio da coagulação, esse procedimento pode induzir sangramento. Assim, estas desvantagens limitam o uso de cotonetes, justamente considerando programas de monitoramento em série ou de teste em massa (CERON et al., 2020).

A saliva é definida como um líquido aquoso responsável pelo umedecimento da cavidade bucal, encontrado na boca e constituída por uma complexa mistura de produtos secretórios (orgânicos e inorgânicos) a partir de todas as glândulas salivares do organismo e de outras substâncias provenientes da mucosa da orofaringe, vias aéreas superiores, refluxo gastrintestinal, fluido do sulco gengival, restos alimentares e componentes derivados do sangue (DODDS; JONSON; YEH, 2005)].

Até a atualidade, mais de 700 espécies microbianas muitas das quais estão ligadas às doenças bucais e sistêmicas, foram encontradas na saliva. Por conseguinte, a saliva não apenas oferece um nicho ecológico para a colonização e desenvolvimento de microrganismos orais, mas, também evita o crescimento excessivo de patógenos específicos, buscando preservar a homeostase da cavidade oral. Além disso, ela pode servir como um guardião e

evitar que os patógenos se espalhem para o trato gastrointestinal e respiratório (LI et al.,2020).

Considerando que diversos estudos têm demonstrado certo potencial da saliva como um agente biomarcador de inúmeras doenças existentes, o objetivo desse estudo foi analisar o papel da saliva no diagnóstico do COVID-19, levando em consideração a sua composição, assim como suas funções e relevância para com o organismo humano.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho fundamentou-se em uma pesquisa de revisão de literatura bibliográfica narrativa de cunho qualitativo realizada, conforme Pereira et al. (2018) que demonstrou que os métodos qualitativos de pesquisa são considerados aqueles nos quais é fundamental a interpretação por parte do pesquisador com suas opiniões sobre o fenômeno em estudo através de busca de artigos em português e inglês, disponíveis nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e Scielo.

Foram incluídos artigos publicados sem data limite de publicação. Os descritores utilizados foram: “COVID-19” “Diagnóstico” e “Saliva”, assim como as suas palavras correspondentes na língua inglesa. A seleção dos estudos foi feita a partir dos títulos e resumos, apresentando como critérios de inclusão a análise de trabalhos que apresentassem relevância e relação com o potencial da saliva como diagnóstico do COVID-19. A pesquisa incluiu estudos clínicos, relatos de casos, revisões de literatura, além de monografias, teses, dissertações e capítulos de livros obtidos a partir da literatura cinzenta. Foram excluídos estudos com animais, estudos in vitro, estudos laboratoriais, editoriais e outros recursos didáticos que não abordassem essa temática de forma cientificamente comprovada. Após a identificação dos textos, realizou-se uma leitura e análise criteriosas a fim de se relacionar os textos que compuseram a revisão da literatura ao tema proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 34 estudos no trabalho. A partir desses estudos selecionados, obtivemos um sistema de leitura e obtenção de informações relevantes ao tema proposto, que se encontram descritas a seguir.

DEFINIÇÃO E APLICAÇÕES DA SALIVA

A saliva possui inúmeras funções já elucidadas no organismo. Na boca, participa de maneira efetiva na mastigação, fala, deglutição, sensibilidade gustativa, lubrificação dos tecidos, proteção das mucosas contra a invasão de diversas substâncias, atividades antibacteriana, antifúngica, antivirótica, maturação pós-eruptiva, regulação do balanço iônico na remineralização do esmalte, e dentina quando exposta, além da limitação da difusão de ácidos (SREENBNY, 1992).

Além disso, participa de outras inúmeras funções, no trato digestório como: a proteção da mucosa bucal e dos dentes, defesa através da lisozima, formação do bolo alimentar; digestão inicial de polissacarídeos, como o amido e o glicogênio; regulação do pH do meio bucal a 6,9, pelos tampões salivares, mucina, bicarbonato e monofosfato, evitando as lesões produzidas pelo excesso de ácidos e bases; e autóclise ou autolimpeza da boca por meio dos movimentos mastigatórios, e desempenha importante papel atribuído na fisiologia esofagiana, assim como na proteção das células gástricas (ARANHA, 2002).

Os primeiros estudos realizados com o fluxo salivar se restringiam apenas a cavidade oral, com análise de sua concentração e forma de apresentação por meio de anamneses nas primeiras consultas odontológicas. Entretanto, nas últimas décadas passaram a notar a sua importância para detecção de doenças não só orais, como também sistêmicas. Esse fato ocorreu através de inúmeros estudos microscópicos mais aprofundados, sendo investigada todas as particularidades que se apresentavam com suas composições (FUNAHARA et al., 2018)

Nesse sentido, a possibilidade de utilização da saliva com finalidade de se monitorar o estado de saúde e da doença de uma pessoa tornou-se um objetivo extremamente desejável no que se diz respeito à promoção da saúde e à pesquisa dos cuidados em saúde. Por conseguinte, os recentes avanços científicos e tecnológicos estão produzindo melhorias gradativas no que se refere à determinação dos componentes salivares, à obtenção de amostras comparativas e ao aumento da especificidade e da sensibilidade dos procedimentos utilizados. Portanto, estes progressos apontam para uma nova era, em que o diagnóstico molecular na cavidade bucal possuirá grande importância (ARANHA, 2002).

DEFINIÇÃO E CONTEXTUALIZAÇÃO DO COVID-19

O período compreendido desde o primeiro diagnóstico de coronavírus-19 (Covid-19) no início de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China, constituiu essa doença causada por um coronavírus, denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) como uma pandemia com um impacto global colossal (ZHOU et al.,2020).

Dessa maneira, a Covid-19 junto com a síndrome do desconforto respiratório agudo grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) são considerados atualmente como os terceiros surtos epidêmicos causados por coronavírus em seres humanos. Assim, o genoma do SARS-CoV-2 possui 80% de identidade de sequência com o do SARS-CoV, que ocasionou o primeiro surto em humanos há mais de uma década, e cerca de 97% de identidade de sequência com o genoma de um coronavírus de morcego (CoV RaTG13), o último indicando sua origem do vírus do morcego (WU et al.,2020).

Esse vírus possui transmissão de pessoa para pessoa através de gotículas respiratórias e aerossóis, portanto, o SARS-CoV-2 é mais contagioso, mas menos letal do que o SARS. Estima-se que cada pessoa infectada transmita o vírus a 2,1 indivíduos. Considerando o número reprodutivo básico acima, espera-se que a imunidade de rebanho seja alcançada quando cerca de 2/3 da população desenvolver imunidade (KWOK et al.,2020). Por conseguinte, estima-se que entre 10% e 30% dos infectados permaneçam assintomáticos, embora o verdadeiro número de infectados assintomáticos possa ser ainda maior, sendo que os indivíduos assintomáticos, por disseminação do vírus, constituem uma importante fonte de disseminação do vírus na população, tornando a exposição ao vírus inevitável (MARION, 2021).

Inúmeros fatores têm sido associados à apresentação clínica de Covid-19, como: idade, sexo biológico, condições médicas pré-existentes associadas a doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade. Caso contrário, as razões para: variabilidade interindividual na suscetibilidade ao SARS-CoV-2, que varia de um curso assintomático para uma doença grave que requer intubação, são amplamente desconhecidas. Dentro desse contexto, a variabilidade provavelmente reflete interações estocásticas complexas entre vários fatores, que incluem uma possível carga de exposição, eliminação viral, anticorpos neutralizantes pré-existentes que apresentam reação cruzada com proteínas SARS-CoV-2, diferenças nas respostas imunes celulares do hospedeiro, composição das células imunes, incluindo células T, grupos sanguíneos, além de composição genética dos indivíduos (ELLINGHAUS et al., 2020; LEVANTOVSKY; VAN DER HEIDE, 2020; SNYDER et al., 2020).

Os sintomas mais comuns da doença em indivíduos sintomáticos constituem febre ou calafrios, tosse, dispneia, fadiga, mialgia, dor de cabeça, perda do paladar (disgesia) ou cheiro (anosmia), dor de garganta, rinorreia, náusea, vômito e diarreia. O quadro da doença é autolimitado na maioria dos pacientes, mas cerca de 15% dos pacientes requerem hospitalização principalmente por causa da hipóxia, especialmente nas pessoas com co-morbidades. Cerca de 5% dos pacientes sintomáticos infectados desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo e requerem suplementação de oxigênio por meio de intubação e outros procedimentos invasivos. Os pulmões são o principal órgão envolvido, mas o envolvimento de outros órgãos, principalmente indiretamente devido a tempestades de citocinas, não é incomum. O coração está envolvido em cerca de 20% dos casos, conforme evidenciado por níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B (BNP) e troponina I cardíaca (TNNI3), bem como anormalidades regionais e globais de movimento da parede com fração de ejeção reduzida ao ecocardiograma. O envolvimento cardíaco direto é menos certo. O envolvimento cardíaco é um dos principais determinantes dos resultados clínicos em pacientes com Covid-19. Em casos avançados, a falência de múltiplos órgãos, incluindo coagulopatia e linfopenia, se desenvolve e evolui para a morte (RICHARDSON et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) atualmente instrui recomendações de que todas as amostras provenientes de pacientes com suspeita de Covid-19 devem ser isoladas de amostras do trato respiratório superior e / ou inferior, como esfregaços nasais e faríngeos, escarro ou fluido de lavagem broncoalveolar para teste de diagnóstico de amplificação de ácido nucleico (OMS, 2020). Uma vez que o Covid-19 se transmite principalmente através de gotículas, os profissionais de saúde têm riscos de se infectarem durante a coleta dessas amostras. Portanto, há necessidade de métodos de amostragem que não corram o risco de infectar os profissionais de saúde (STRONG et al., 2020).

O PAPEL DA SALIVA NO DIAGNÓSTICO DA COVID-19

A ideia da utilização da saliva com finalidade de análise para métodos de diagnóstico já perdura há muito tempo, desde 1975, quando foi sugerido por Dawes (1975) em seu estudo que a criação dessa metodologia alternativa poderia ser pertinente e viável por conta da facilidade da coleta desses fluidos e a quantidade de informações determinantes em seus constituintes.

As vantagens do uso da saliva como um método diagnóstico de doenças, são representadas pelo fato dela constituir um método simples e não invasivo de coleta, além de um armazenamento fácil e de baixo custo quando comparada à

coleta de sangue. Isso tem despertado especial interesse nos pesquisadores com o intuito de acrescentar uma nova possibilidade de exame complementar (MOURA et al., 2007). Além disso, ela pode ser auto coletada facilmente por adultos e crianças, enquanto o paciente expectora em um recipiente estéril. Assim, a coleta de saliva eliminará a necessidade de profissionais de saúde e reduzirá a infecção hospitalar. Isso reduz o tempo e o custo associados à coleta da amostra, o que ajudará no aumento dos testes de pacientes e na triagem em massa. A coleta de amostras pode ser feita onde as câmaras de ventilação negativa não estão disponíveis, como em clínicas ambulatoriais, comunidades ou áreas residenciais (HARIKRISHNAN, 2020).

Um diagnóstico rápido e eficiente se tratando de Covid-19 tem sido primordial no que se refere ao monitoramento da pandemia (KHURSHID; ASIRI; AL WADAANI, 2020). Nesse contexto, a principal estratégia de identificação para Covid-19 que vem sendo adotada constitui a reação em cadeia da polimerase quantitativa por transcrição reversa (RT-q PCR), que é comumente usada para extrair RNA viral de esfregaços orofaríngeos e nas os faríngeos e nasofaríngeos ou amostras de escarro (HAN; IVANOVSKI, 2020)

Dessa maneira, os tipos de espécimes provenientes do trato respiratório superior sugeridos para diagnosticar Covid-19 são as zaragatoas orofaríngeas e as nas ofaríngeas. No entanto, a coleta desses tipos de espécimes envolve uma interação direta entre profissionais de saúde e pacientes, apresentando alto risco de transmissão do vírus. Além disso, a coleta de amostras orofaríngeas ou nasofaríngeas geralmente - traz dor e pode causar sangramento, principalmente em pacientes que apresentam trombocitopenia. Por isso, os esfregaços orofaríngeos ou nasofaríngeos não podem ser adequados para o controle serial da carga viral (KHURSHID; ASIRI; AL WADAANI, 2020). A radiografia de tórax também pode ser um método diagnóstico imprescindível na identificação de pneumonia bilateral, exibindo-se como opacidades em vidro fosco multiloculares com distribuição assimétrica, periférica e posterior (HAN; IVANOVSKI, 2020).

O entusiasmo no desenvolvimento de novas plataformas salivares para o diagnóstico e monitoramento do Covid-19 é compreensível. No entanto, a verdadeira precisão desses novos protocolos para detectar SARS-CoV-2 na saliva foi discutida em vários cenários, como durante o período de incubação, a fase de resposta viral e a fase inflamatória do hospedeiro de pacientes sintomáticos. Além disso, os níveis de sensibilidade diagnóstica em pacientes assintomáticos Covid-19 também permanecem obscuros em amostras salivares e nasofaríngeas. É importante ressaltar que a implementação do diagnóstico salivar do Covid-19 antes de um conhecimento abrangente de suas limitações pode suscitar questões futuras sobre a aplica-

ção dos testes de diagnóstico salivar em outras doenças sistêmicas (CAIXETA et al., 2021).

Assim, as amostras de saliva podem ser convenientemente administradas conforme as instruções direcionadas aos pacientes para expectorarem em um recipiente estéril (KHURSHID; ASIRI; AL WADAANI, 2020). Tratando-se do SARS-CoV-2, sabe-se que ele apresenta pelo menos três vias distintas para se apresentar na saliva. Assim, o SARS-CoV-2 no trato respiratório inferior e superior atinge a cavidade oral junto com as gotículas de líquido, no sangue ele pode entrar na boca através do fluido gengival das fendas e em caso de infecção maior e menor da glândula salivar, a entrada pode ocorrer por meio da conseqüente liberação de partículas na saliva através dos dutos salivares (SABINO; JARDIM; SIQUEIRA, 2020).

Kzumbel et al. (2020) desenvolveram uma metanálise, superando assim as limitações do pequeno tamanho das amostras em estudos individuais, a fim de estimar a sensibilidade diagnóstica da detecção do vírus baseada na saliva e de resumir os protocolos de estudo que foram registrados em registros de ensaios clínicos para investigar o diagnóstico de Covid-19 baseado na saliva no futuro. Os resultados encontrados inferiram 91% (IC 80–99%) de sensibilidade para testes de saliva e 98% (IC 89–100%) de sensibilidade para testes de swab nasofaríngeo (NPS) em pacientes Covid-19 previamente confirmados, com heterogeneidade moderada entre os estudos. Foi ressaltado que os testes de saliva constituem uma alternativa promissora aos testes de esfregaço nasofaríngeo para o diagnóstico de Covid-19, e, ensaios de saliva otimizados e validados oferecem a possibilidade de autocoleta confiável de amostras para testes Covid-19 no futuro. No entanto, ainda existem muitas questões em aberto a serem respondidas antes que a especificidade e sensibilidade precisas dos testes baseados na saliva possam ser determinadas e procedimentos padronizados apropriados introduzidos na prática clínica.

Um dos kits de teste de Covid-19 baseados em saliva recém aprovado foi construído no TaqPath SARS- CoV Assay existente, desenvolvido pelo Rutgers Clinical Genomics Laboratory, para identificar qualitativamente o RNA do vírus. Este ensaio empregou primers e sondas validados pela autorização de uso de emergência (EUA) para amostras respiratórias, nasofaríngeas e orofaríngeas. Para permitir o teste de amostra de saliva, os protocolos de coleta e os tampões de extração de ácido nucleico são modificados. As amostras de saliva podem ser transportadas e armazenadas em temperatura ambiente, mas devem ser processadas dentro de 48 horas após a coleta. O sistema recomendado para extração de RNA é o Perkin Elmer Chemagic 360 com Chemagic Viral DNA / RNA 300 Kit H96. O Rt-PCR pode ser realizado usando o kit Applied Biosystems Taq Path Combo no sistema de PCR em tempo real Ther-

moFisher Applied Biosystems QuantStudio 5 ou o sistema de PCR em tempo real Applied Biosystems ViiA7 (FDA, 2020).

Sendo assim, o diagnóstico salivar envolve principalmente a “Salivaômica”, que constitui a identificação dos vários constituintes “ômicos” da saliva, como o proteoma salivar, transcriptoma, microRNA, metaboloma e microbioma (WANG et al., 2021). Dessa maneira, foram relatadas inúmeras técnicas analíticas rápidas, econômicas e de alta sensibilidade usando amostras salivares para detectar doenças bucais, infecções virais como a Covid-19 e testes de estresse em humanos (YAMAGUCHI, 2010).

Na Covid-19, estudos proteômicos podem permitir a descoberta de novos biomarcadores para a doença e ajudar a elucidar a perda do olfato e paladar em alguns pacientes (GAUTIER; RAVUSSIN, 2020). Sendo assim, nota-se que o proteoma da saliva está relacionado à sensibilidade ao paladar (LAMY et al., 2020). Nesse contexto, possíveis alterações no proteoma da saliva nessa doença podem estar associadas à redução da percepção do paladar (CERON et al., 2020).

Assim, a saliva é sugerida como um fluido diagnóstico para Covid-19 e a literatura atual relevante é explorada e discutida, conforme o que se segue:

Azzi et al. (2020) em seu estudo realizaram a coleta de saliva por meio de baba?? passiva. Trata-se de pacientes que foram submetidos à intubação endotraqueal e ventilação mecânica, com a coleta realizada por via intraoral através do uso de pipeta, sendo que essas amostras provavelmente também apresentavam secreções respiratórias. Assim, nessas condições, o SARS-CoV-2 foi detectado em todos os espécimes de saliva coletados de um grupo de 25 indivíduos com a doença dentro dos parâmetros grave a muito grave. Estes pacientes foram diagnosticados através da presença do vírus em esfregaços faríngeos ou broncolaveolares, tendo sido utilizado um Rt-PCR para detecção na carga viral sem quantificação das cópias virais por milímetros.

Por sua vez, Han et al. (2020) realizaram a coleta de saliva de um indivíduo recém-nascido de 27 dias com diagnóstico de Covid-19 e relataram valores na faixa de 105 cópias/ml que foram semelhantes aos valores obtidos de swabs faríngeos, porém inferiores aos swabs broncolaveolares.

Um obstáculo crítico para o diagnóstico salivar pode ser a validação de amplo espectro em pacientes com Covid-19 durante o período de incubação, a fase de resposta viral e a fase inflamatória do hospedeiro em pacientes assintomáticos e sintomáticos. Foi proposto que os pacientes podem ser infectados e após 24 a 72 horas o início dos sintomas pode ocorrer. Cerca de 50% da transmis-

são dos casos é de indivíduos Covid-19 assintomáticos. Os níveis virais do RNA SARS-CoV-2 são presumivelmente detectados em esfregaços nasofaríngeos ou antes do início dos sintomas, o que é um desafio importante no diagnóstico, disseminação e contenção de Covid-19 (GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020)

Alguns problemas críticos no isolamento de métodos de RNA para processar saliva são provenientes de forma exclusiva deste biofluido. O know-how e a prática para pipetar um biofluido com maior densidade podem explicar a discrepância entre a sensibilidade geral em diferentes estudos. Alguns protocolos indicaram a diluição da saliva em líquido padrão como ocorre em swabs de nasofaringe. Dessa forma, essa ação pode alterar a concentração de SARS-CoV-2 e reduzir a sensibilidade dos testes. Nesse contexto, a maior densidade da saliva que dificulta a pipetagem, os contaminantes da escovação e as alterações de volume são parâmetros que podem interferir no resultado (ALI et al., 2017). De maneira geral, o uso da metodologia do cordão magnético apresentou bons resultados para a sensibilidade da saliva, 97,2% (MILLER et al., 2020), possivelmente devido ao kit de isolamento de extração de RNA utilizado. Além disso, as enzimas presentes na saliva também fazem o RNA se degradar naturalmente. Portanto, a escolha de uma metodologia mais robusta é importante para a sensibilidade e especificidade do experimento (MILLER et al., 2020).

CONCLUSÕES

A saliva pode ter aplicações potenciais no contexto da Covid-19 pela detecção direta do vírus, quantificação das imunoglobulinas específicas produzidas contra ele e para a avaliação da resposta imune inata não específica do paciente. Além disso, um conhecimento mais aprofundado sobre as possíveis alterações no proteoma da saliva pode permitir a identificação de novos biomarcadores diagnósticos ou auxiliar no entendimento dos mecanismos associados à doença. Com o desenvolvimento de métodos apropriados de coleta, processamento de amostras e o uso de ensaios adequados, a saliva pode fornecer informações clínicas úteis sobre a doença e pode ser potencialmente incluída nas diretrizes para coleta de amostras para o diagnóstico, gerenciamento da doença e controle da Covid-19.

Nesse sentido, a saliva constitui uma opção promissora para a detecção de SARS-CoV-2, por ser não-invasiva, fácil de coletar e de baixo custo. Os resultados demonstraram que saliva e escarro são tipos de amostra confiáveis que podem ser usados para detectar SARS-CoV-2 e dignos de promoção clínica. Além disso, a alta demanda dos swabs nasofaríngeos e o baixo suprimento de reagentes de laboratório e kits de teste destacam a neces-

cidade de métodos alternativos para facilitar a triagem universal precisa da Covid-19, principalmente para as regiões mais afetadas por esta pandemia.

Mais estudos são necessários para investigar o potencial diagnóstico do Covid-19 na saliva e seu impacto na transmissão desse vírus, o que é fundamental para melhorar estratégias eficazes de prevenção, principalmente para dentistas e profissionais de saúde que realizam procedimentos geradores de aerossóis. Em suma, a saliva pode ter um papel fundamental na transmissão de pessoa para pessoa, e o diagnóstico salivar pode fornecer uma plataforma de tratamento conveniente e econômica para a infecção por Covid-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARANHA, F. L. **Bioquímica odontológica**. São Paulo: Sarvier. 2. ed. 116p, 2002.
2. ALI, M. Y.; BHATTI, R. COVID-19 (Coronavirus) Pandemic: Information Sources Channels for the Public Health Awareness. **Asia Pacific J Public Health**, 2020.
3. AZZI, L. et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. **J Infect**, 2020.
4. CAIXETA, D. C. et al. One-year update on Salivary Diagnostic of COVID-19. **Frontiers in Public Health**, v.9, 2021.
5. CERON, J. J. et al. Use of saliva for diagnosis and monitoring the SARS-CoV-2: A General Perspective. **J Clin Med**, v.9, 2020.
6. DAWES, C. Circadianrhythms in the flow rate and composition of unstimulated and stimulated human submandibular saliva. **J Physiol**, v. 244, v.2, p. 535 –548, 1975.
7. DODDS, M. W.; JONSON, D. A.; YEH, C. K. Health benefits of saliva: a review. **J Dent**, v.33, n.3, p. 223 –233, 2005.
8. ELLINGHAUS, D. et al. Genomewide Association Study of Severe C-19 with Respiratory Failure. **New Engl J Med**, v., n., p., 2020.
9. Food & Drug Administration. **Comparative data from the SARS-CoV-2 reference panel**. 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/me->



dical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/sar-cov-2-reference-panel-comparative-data. Acesso em:

10. FUNAHARA, M. et al. An analysis of the factors affecting the number of bacteria in the saliva of elderly adults in need or care. **Int J Gerontol**, v.12, n.1, p. 205 –207, 2018.
11. GABUTTI, G. et al. Coronavirus: Update Related to current Outbreak of COVID-19. **Infec Dis Ther**, v., n., p., 2020.
12. GAUTIER, J. F.; RAVUSSIN, Y. A. A new symptom of COVID-19: Loss of taste and smell. **Obesity**, v.28, n.848, 2020.
13. GANDHI, R. T.; LYNCH, J.B; DEL RIO, C. Mild or moderate Covid-19. **New Engl JMed**, v.387, p. 1757 –1766, 2020.
14. HAN, H. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clin Chem Labor Med**, v., n., p., 2020.
15. HAN, M. S. et al. Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul, South Korea. **Emer Infec Dis**, v.26, n.10, 2020.
16. HARIKRISHNAN, P. Saliva as a Potential Diagnostic Specimen for COVID-19 Testing. **J Craniofac Surg**, v.31, n.6, p. 653–655, 2020.
17. KHURSHID, Z. et al. Human saliva can be a diagnostic tool for Zika virus detection. **J Infec Public Health**, v. 12, n., p. 601 –604, 2019.
18. KZUMBEL, L. M.; KISS, S.; VARGA, G. Saliva as a candidate for COVID-19 diagnostic testing: A Meta-Analysis. **Frontiers Med**, v.7, n.465, p., 2020.
19. LAMY, E. et al. Saliva in Ingestive Behavior Research: Association with Oral Sensory Perception and Food Intake. **Saliva Health Dis**, v., n., p. 23 –48, 2020.
20. LEVANTOVSKY, R.; VAN DER HEIDE, V. Shared CD8 + T cell receptors for SARS-CoV-2. **Nat Rev Immunol**, v., n., p., 2020.
21. LI, L. et al. Comparison among nasopharyngeal swab, nasal wash, and oropharyngeal swab for respiratory virus detection in adults with acute pharyngitis. **BMC Infec Dis**, v., n., p., 2020.



22. MARIAN, M. et al. Testing individual and pooled saliva samples for sars-cov-2 nucleic acid: a prospective study. **Diag Microbiol Infec Dis**, v.101, n.3, p. ,2021.
23. MILLER, M. et al. Validation of a self-administrable, saliva-based RT-qPCR test detecting SARS-CoV-2. **Medrxiv**, v., n., p.,2020.
24. MOURA, S. A. B. et al. Valor diagnóstico da saliva em doenças orais e sistêmicas: uma revisão de literatura. **Pesq Bras Odontopediatr Clin Integr**, v.7, n.2, p.187 –194, 2007.
25. Organização Mundial da Saúde. **Preparação e resposta a emergências. Pneumonia de origem desconhecida -notícias sobre surto de doença na China**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Acesso em:
26. PARA, K. K. W. et al. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. **Clin Infec Dis**, v., n., p.,2019.
27. RICHARDSON, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **JAMA** v.323, n.20, p. 2052 –2059, 2020.
28. SABINO-SILVA, R.; JARDIM, A. C. G.; SIQUEIRA, W. L. Coronavirus COVID-19 Impacts to dentistry and Potential salivary diagnosis. **Clin Oral Invest**, v.24, n.,p. 1 –3, 2020.
29. SNYDER, T. M. Magnitude and Dynamics of the TCell Response to SARS-CoV-2 Infection at Both Individual and Population Levels. **MedRxiv [Preprint]** 2020.
30. SREENBY, L. Saliva: its role in health and disease. **Int Dent J**, v.42, n. 2, p. 287-304, 1992.
31. WANG, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v.325, n.11, 2021.
32. WU, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n.12, 2020.



33. YAMAGUSHI, S. T. F. et al. Padrão atípico de secreção de cortisol em profissionais de Enfermagem. **Rev Esc Enferm USP**, v.49, p. 109 – 116, 2010.
34. ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v.579, p. 270 –290, 2020