



SALIVA: uma perspectiva ao COVID-19

MARCELA EDUARDA GUADAGNINI BATISTA RIBEIRO¹
ADRIANO BATISTA BARBOSA²

RESUMO: Este trabalho é apresentado na forma de uma revisão narrativa de literatura que, objetiva salienta o papel da saliva, tanto na transmissão do SARS-CoV-2, quanto às possibilidades de seu uso no diagnóstico desta patologia. As buscas eletrônicas se deram nas principais bases de dados como: Pubmed, SciElo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Google Scholar*. O surto de pneumonia anunciado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, teve seu fator causador classificado como novo coronavírus. Estudos mostram o papel crescente da cavidade oral e da saliva na transmissão do vírus, devido a presença de receptores das células epiteliais nessa região, ao qual permite que o vírus da COVID-19 se instale nessas células. O método padrão para diagnosticar o SARS-CoV-2 é fundamentado na coleta de amostras na nasofaringe e orofaringe que detecta o RNA viral. Entretanto, esse procedimento resulta na interação entre os profissionais de saúde e pacientes, aumentando as taxas de disseminação, além da coleta ser dolorosa e causar sangramento. Conclui-se, portanto, que a saliva pode ser utilizada como meio de identificação do coronavírus, pela perspectiva de conter um imenso potencial como fluido de detecção do vírus. Se destaca como uma ferramenta essencial na luta contra o COVID-19 e oferece perspectivas promissoras para o controle de futuras doenças respiratórias.

PALAVRAS CHAVES: Saliva; SARS-CoV-2; Testes Diagnósticos.

SPITTLE: a perspective on covid-19

ABSTRACT: This work is presented in the form of a narrative literature review that aims to highlight the role of saliva, both in the transmission of SARS-CoV-2, and the possibilities of its use in the diagnosis of this pathology. Electronic searches were carried out in the main databases such as Pubmed, SciElo, Virtual Health Library (VHL) and Google Scholar. The pneumonia outbreak announced in Wuhan, China, in December 2019, had its causative factor classified as a novel coronavirus. Studies show the growing role of the oral cavity and saliva in the transmission of the virus, due to the presence of epithelial cell receptors in this region, which allows the COVID-19 virus to settle in these cells. The standard method for diagnosing SARS-CoV-2 is based on collecting samples from the nasopharynx and oropharynx that detect viral RNA. However, this procedure results in the interaction between health professionals and patients increasing the rates of dissemination, in addition to the collection being painful and causing bleeding. It is concluded, therefore, that saliva can be used as a means of detecting the coronavirus from the perspective of having immense potential as a virus detection fluid. This study explored the scientific race to develop more effective forms of diagnosis, thus highlighting the importance of saliva tests, which stand out mainly when considering time, accessibility and cost-effectiveness and, as a consequence, the role of dentistry has been continuously increasing.

KEYWORDS: Spittle; SARS-CoV-2; Diagnostic Tests.

¹ Acadêmica do Curso de Odontologia, Centro Universitário Fasipe – UNIFASIFE. Endereço eletrônico: marcelaeduardag@outlook.com.

² Prof. Esp. em saúde coletiva, Curso de Odontologia, Centro Universitário Fasipe - UNIFASIFE. Endereço eletrônico: adriano.b.b@hotmail.com.



1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China foi identificada uma epidemia causada por um novo vírus, pertencente à família do coronavírus, tais quais ocasionaram a síndrome respiratória grave (SARS-CoV), que foi relatada no ano de 2002 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) relatada em setembro de 2012. Se originou em um reservatório silvestre, ao qual teve contato com a população humana, sendo assim, surgiu o novo coronavírus (SARS-CoV-2) que causa uma doença infecciosa respiratória, chamada de COVID-19 (SOLITARIO; AHMAD, 2020).

Portanto, devido sua rápida transmissão, às exímias taxas de hospitalização e de mortalidade, a Organização Mundial de Saúde (WHO) declarou que, o surto do novo coronavírus detectado na China, constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e decretou, em 11 de março de 2020, estado de pandemia (GUÇLU *et al.*, 2020).

Até 20 de maio de 2020, o número de pessoas infectadas era de 4.789.205 com mais de 318.789 mortes em todo o mundo (FINI, 2020a). De acordo com o boletim epidemiológico da COVID-19, publicado em 25 de maio de 2023, já são mais de 766 milhões de casos confirmados desde então (WHO, 2023).

A magnitude da doença, sob a ótica da transmissibilidade, gravidade e letalidade, associada à rápida disseminação da doença pelos países, desencadeou enormes esforços por parte da WHO, lideranças globais e profissionais relacionados com a assistência objetivando a proteção individual e coletiva e a contenção da pandemia (PATEL; KUTE; AGARWAL, 2020).

A transmissão do SARS-CoV-2 ocorre tanto, por vias diretas como: espirro e inalação de gotículas, quanto por vias indiretas como: contato ocular, mucosas do nariz e dos olhos e através do fluxo salivar (MOURA; GONZALEZ; TABA JUNIOR, 2021). A patologia evidenciou os profissionais da assistência em saúde, pelo alto grau de susceptibilidade pelo desempenho de suas funções. Para os cirurgiões-dentistas, a proximidade com as vias aéreas superiores, impactava ainda mais o risco de contaminação, evidenciada pela carga viral presentes nas secreções das vias aéreas, sangue e saliva (MOURA *et al.*, 2020).

A saliva é um fluido corporal produzida pelas glândulas salivares, composta principalmente de água e moléculas orgânicas e inorgânicas, entretanto, ainda se tem a presença de resíduos de alimentos, soro, microrganismos orais e seus metabólitos, células epiteliais e glóbulos brancos (MARTINA; DIOTALLAVI; OFFIDANI, 2020). Além disso, exerce várias funções como: a lubrificação da cavidade oral; auxiliam na mastigação, digestão e percepção do sabor; tem propriedades antimicrobianas; serve como tampão para alimentos ácidos; e inibe a desmineralização dos dentes e os protege da doença cárie, mantendo assim a homeostase bucal (MAIA *et al.*, 2021).

De acordo com Li *et al.* (2020), até o momento foram encontradas mais de 700 espécies microbianas, presentes na saliva, as quais estão envolvidas em processos patológicos, sendo assim, o vírus SARS-CoV-2 pode estar alojado tanto na glândula salivar, quanto na saliva total.

Considerando o COVID-19, a saliva se mostra relevante no contexto da transmissibilidade, conduzindo os vírus pelos aerossóis e gotículas salivares. Tal constatação relaciona-se com o controle da disseminação viral, veiculada pela saliva no ambiente assistencial odontológico, principalmente evidenciado no período pandêmico da patologia (HAN; IVANOVSKI, 2020; LI *et al.*, 2020).

A saliva também exerce protagonismo no acompanhamento da doença respiratória, possibilitando o diagnóstico isento de invasibilidade e vigilância da conjuntura imunológica (HAN; IVANOVSKI, 2020). Logicamente, este fluido oral está intimamente ligado na disseminação do coronavírus, além disso, auxilia no processo de diagnóstico do mesmo, mostrando-se com uma alta taxa de detecção de doenças respiratórias (VAZ *et al.*, 2020).



Diante do exposto, o objetivo do trabalho consiste em explicar o papel da saliva, tanto na transmissão do SARS-CoV-2, quanto às possibilidades de seu uso, no diagnóstico desta patologia.

O presente trabalho releva-se de importância ao abordar o tema, sob a perspectiva de incorporar conhecimentos científicos à formação de acadêmicos do Curso de Odontologia e, também, capacitando o cirurgião-dentista em sua prática clínica, melhorada principalmente sob o aspecto da biossegurança. Contudo, a presente doença ainda se encontra com severidade atualmente, com grande revitalização dos casos de COVID-19. Desta maneira, a problematização que norteia a realização deste estudo, baseia-se no papel que saliva assume na transmissão viral e detecção da doença respiratória.

Esta pesquisa é desenvolvida no formato de uma revisão narrativa de literatura, destacando que esta modalidade de estudo, objetiva a descrição do estado da arte de um tema percebido como prioritário, desencadeando a abordagem e discussão aprofundada, garantindo assim, reconhecido teor teórico de cunho científico (ISER *et al.*, 2020). Este trabalho efetivou-se por buscas eletrônicas, nas bases de dados como: Pubmed, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Google Scholar. Faz-se uso de palavras-chave e descritores como “COVID-19”, “relação entre o SARS-CoV e a saliva”, “diagnóstico salivar”, “formas de contágio da doença coronavírus”.

O principal meio de seleção dos trabalhos utilizados, como base de pesquisa foi a leitura crítica de resumos, conteúdo na íntegra e termos associados à questão principal que, se busca retratar neste estudo. Foram baixados 88 artigos científicos e os materiais que não condiziam com o tema proposto foram excluídos, num total de 40 arquivos. Utilizou-se de trabalhos publicados nos últimos 5 anos, em língua portuguesa, inglesa, espanhola e chinesa.

Em um cenário marcado pela pandemia do COVID-19, a importância da saliva como um indicador fundamental não pode ser subestimada. Não apenas atua como um veículo potencial para a transmissão do vírus, mas também desempenha um papel crucial na detecção da doença e no monitoramento da resposta imunológica. Portanto, confirmando a relevância da saliva, tanto na prevenção da propagação viral no contexto odontológico, quanto no diagnóstico de doenças respiratórias, é evidente que sua análise e compreensão desempenhem um papel crucial, na gestão eficaz desta pandemia e em esforços mais amplos de saúde pública. Assim, a pesquisa e o monitoramento contínuo da saliva, representam uma ferramenta valiosa para o enfrentamento do COVID-19 e possivelmente outras doenças no futuro.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Saliva

De acordo com Lima *et al.* (2020), a saliva é definida como um fluido aquoso secretado pelas glândulas salivares maiores e menores, tendo como principais as glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, as glândulas salivares menores se encontram por toda a cavidade oral. É produzido cerca de 500 ml a 1500 ml por dia de fluido salivar, levando em consideração sua diminuição durante a noite (MARTINA; DIOTALLEVI; OFFIDANI, 2020).

Esta secreção apresenta várias funções dentro da cavidade oral como: de lubrificação; auxilia na mastigação e deglutição do bolo alimentar; tem propriedades antibacterianas; e sua capacidade tampão regula o PH bucal, mantendo a homeostase e inibindo a desmineralização dental (LI *et al.*, 2020).

A composição do fluido salivar é 99% de água e proteínas, e seu 1% restante é combinado por mucinas, imunoglobulinas, eletrólitos, enzimas, lipídios e substâncias inorgânicas (MOURA; GONZALEZ; TABA JUNIOR, 2021). Além disso, em sua composição podemos encontrar também,

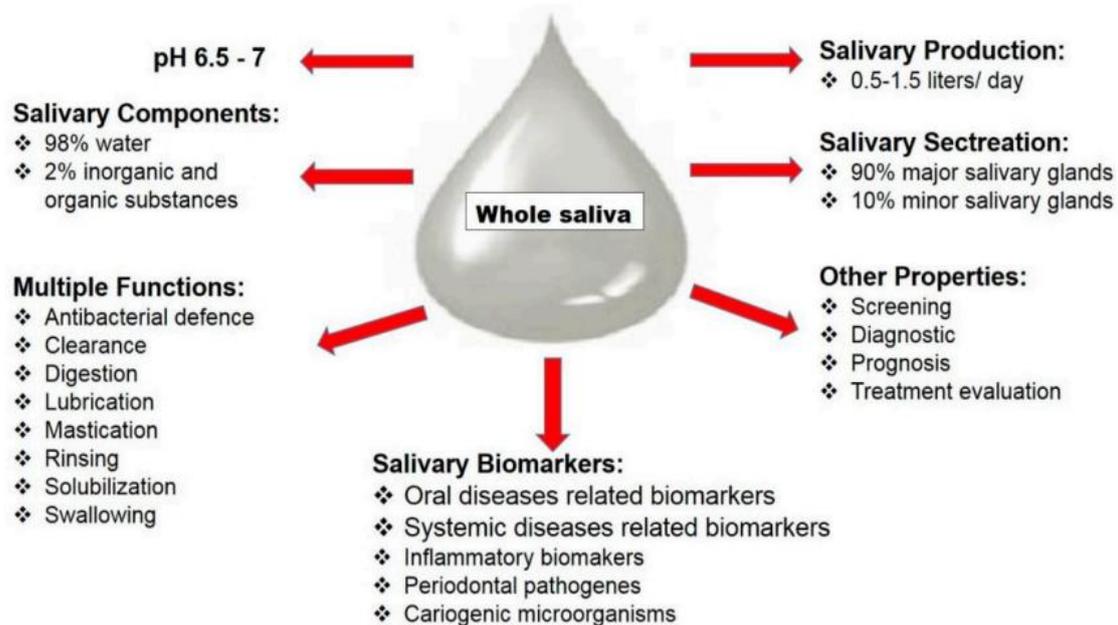


substâncias provenientes das vias aéreas superiores, da mucosa orofaríngea, fluido do sulco gengival, refluxo gastrointestinal, componentes derivados do sangue e restos alimentares (BOROUMAND *et al.*, 2021).

Fini (2020a) explica que, a saliva é um habitat propício para a colonização e desenvolvimento de microrganismos orais, e, previne o crescimento excessivo de patógenos para manter homeostase da cavidade oral, ainda, esse fluido pode convir como um guardião e impedir que, as bactérias se espalhem para o trato gastrointestinal e respiratório.

Podemos observar na figura 1 algumas informações importantes relacionadas à saliva (PAPALE *et al.*, 2022).

Figura 1. Origem, composição, propriedades, funções e os biomarcadores salivares.



Fonte: Papale *et al.* (2022)

A presença de biomarcadores na saliva está intimamente ligada, com a condição da saúde do indivíduo, podendo alterar-se com a presença de patologias, deste modo, utiliza -o como um indicador de certas doenças (ROCHA *et al.*, 2022). Os biomarcadores se apresentam de várias formas como: material genético (DNA e RNA), microrganismos, anticorpos, proteínas, lipídeos, entre outros (SHAH, 2018).

De acordo com Lima *et al.* (2020), 40% das proteínas plasmáticas presentes na saliva, agem como biomarcadores para inúmeras doenças como: doenças periodontais, câncer, doenças cardiovasculares e endócrinas, além de infecções virais e desordens autoimunes, ao qual, auxilia no diagnóstico e prognóstico das mesmas, podendo determinar sua presença e localidade. Isso acontece porque os glóbulos internos das glândulas salivares são altamente permeáveis e estão intimamente em contato, com os capilares sanguíneos, que fazem o extravasamento de moléculas proteicas, que são absorvidas por células glandulares e, em seguida, secretadas como saliva na cavidade oral, com essa troca livre de moléculas de proteína provenientes do sangue, na secreção oral, permite a detecção precoce e o monitoramento de doenças orais e sistêmicas. (ADEOYE; THOMSON, 2020).

A saliva é considerada um ultrafiltrado do sangue, pois sua composição muda de acordo com as alterações patológicas, portanto a chamam de espelho do corpo, contudo a um grande interesse em seu estudo, devido seu potencial em diagnosticar doenças sistêmicas (LIMA *et al.*, 2020).



Os testes salivares têm muitas vantagens em comparação com os de sangue, pois não são invasivos, não se faz a utilização de agulhas, são econômicos, simples e rápidos, tornando-se um fluido de diagnóstico perfeito para crianças e idosos (MAIA *et al.*, 2021). Em comparação com o soro, sua amostragem, transporte e armazenamento são mais econômicos, não tem a necessidade de uma equipe médica treinada, se obtêm várias amostras facilmente, a coleta pode ser feita em casa, há diminuição de contaminação cruzada, além disso, a saliva não coagula e pode ser facilmente manipulada colacionada ao sangue (SANTOSH *et al.*, 2020).

2.2 COVID-19 e suas ligações à saliva

O SARS-CoV-2 é um vírus individual e de alto risco comunitário, que se espalha facilmente entre as pessoas, sua propagação pode partir por gotículas respiratórias que, tem origem por tosse, espirros ou pela fala de indivíduos infectados, esses pacientes podem ser tanto assintomáticos, quanto sintomáticos (BAHL *et al.*, 2020). As gotas lançadas podem percorrer mais de 2 metros de distância e o tamanho das partículas do vírus, variam entre 0,06 e 0,14 microns, sendo muito pequenas a olho nu (ZHU *et al.*, 2020).

A difusão do coronavírus, ocorre por gotículas respiratórias, produzidas pelos indivíduos infectados e pelo contato direto com superfícies e fômites contaminadas pelo vírus, tendo essas como as principais vias de transmissão (KARADAG; KAYIRAN; RAPUANO, 2022). O contágio pelo patógeno em ambiente odontológico pode ocorrer, tanto pelo contato em superfícies, quanto pela inalação dos microrganismos transportados pelo ar, que permanecem suspensos no ar por longos períodos, portanto, esse fenômeno é causado pelo uso de aerossóis (VELARDE; PACO; FLORES, 2020).

Os aerossóis são partículas transportadas pelo ar, que variam seu tamanho em 0,5 a 10 micros (KARADAG; KAYIRAN; RAPUANO, 2022). Durante o atendimento odontológico, esses fragmentos são produzidos pelo uso de dispositivos de alta potência, que precisam de ar e água para ter um funcionamento efetivo, um exemplo é a caneta de alta rotação (GUO *et al.*, 2020). Quando se utiliza esses aparelhos, há uma mistura dos aerossóis com saliva e sangue, ao qual abrigam microrganismos patogênicos e não patogênicos, levando à contaminação de superfícies e da equipe odontológica (RIVERA, 2020; FINI, 2020b).

Para se obter um controle da infecção na prática odontológica, é indispensável o uso de equipamentos de proteção individual, é essencial o uso de máscara, gorro, luvas, óculos de proteção ou *face shields* (VELARDE; PACO; FLORES, 2020). É interessante fazer uso de enxaguantes bucais, para a diminuição da virulência durante os atendimentos, como também fazer o uso do isolamento absoluto, para tentar minimizar a produção de aerossóis (LI *et al.*, 2020).

A preocupação com a biossegurança no ambiente odontológico, vem sendo discutido, antes mesmo da pandemia do coronavírus (PENG *et al.*, 2020). Portanto, com o conhecimento que temos hoje sobre o COVID-19, verifica-se que as medidas de biossegurança utilizadas na prática clínica diária, não são efetivas para conter sua disseminação, com isso se exige protocolos mais rigorosos para o controle da infecção, como apresentados no Quadro 1 (SILVEIRA *et al.*, 2021).

Quadro 1. Normas de biossegurança para atendimento odontológico durante a pandemia de COVID-19

Sala de espera	
I.	Instalar um tapete antibacteriano na entrada do consultório odontológico;
II.	A área da sala de espera deve ser de 1,2 m ² por pessoa;
III.	Distância mínima de 1 m entre os assentos;
IV.	Colocar avisos visuais (por exemplo, cartazes, flyers e placas) na entrada da clínica odontológica e locais estratégicos (por exemplo, áreas de espera, estacionamento e elevadores) orientando pacientes e acompanhantes /visitantes sobre como higienizar as mãos, etiqueta respiratória (cobrir a boca e o nariz com o antebraço, parte interna do cotovelo ou lenço para tossir ou espirrar) e distanciamento social;
V.	Disponibilizar lenços descartáveis para higiene respiratória. Deve haver também uma lixeira com pedal para



posterior descarte do tecido usado;

VI. Dispensadores com solução de álcool 70% ou gel para higienização das mãos acessíveis aos pacientes;

VII. Lavatório disponível com pia para lavar rosto e mãos, dispensador de sabonete líquido, porta papel toalha e lixeira com tampa e abertura sem contato das mãos;

VIII. Disponibilizar máscaras cirúrgicas em casos de necessidade de cobertura de nariz e boca com fácil acesso aos pacientes. Instruções de uso também devem ser oferecidas;

IX. Desinfetar bolsas/bolsas que entrem na clínica com spray de álcool 70%; outros pertences devem ser guardados em armários. Sempre que houver necessidade de manusear esses objetos, a lavagem das mãos é necessária;

X. Manter ambiente ventilado;

XI. Remover, restringir ou controlar o uso de objetos compartilhados pelos pacientes (por exemplo, canetas, pranchetas, telefones e revistas);

XII. Espaço de tempo entre as consultas o suficiente para evitar ou minimizar o contato entre os pacientes na sala de espera;

XIII. Restringir a presença de acompanhantes na sala de exame. Permitir a permanência de acompanhantes apenas em casos específicos, como durante procedimentos para pacientes pediátricos, pessoas com necessidades especiais e idosos;

XVI. Sempre que possível, disponibilize uma sala reservada confortável para que pacientes com possível infecção permaneçam, enquanto aguardam uma consulta. Esta sala também deve ser utilizada como sala de recuperação pós-tratamento em casos de necessidade. Se tal espaço não existir, uma cadeira deve estar disponível na sala de espera com distância de 1 a 2 m das demais cadeiras.

Triagem

I. Certifique-se de que, todos os pacientes sejam questionados sobre sintomas de infecção respiratória, ou contato com possíveis pacientes com o novo coronavírus;

II. Ao agendar consultas, pergunte se o paciente apresenta sintomas de infecção respiratória (por exemplo: tosse, coriza, dificuldade para respirar). Esses pacientes devem ser instruídos a adiar a consulta, até que os sintomas melhorem se possíveis;

III. Aconselhar os pacientes a adotarem medidas preventivas adequadas se apresentarem sintomas (por exemplo, uso de máscara cirúrgica ao entrar no serviço, adoção de etiqueta respiratória e lavagem das mãos);

IV. Se um paciente precisar de um acompanhante, esse indivíduo também deve ser rastreado para COVID-19;

V. Procedimentos eletivos (aqueles não classificados clinicamente como urgentes) devem ser adiados;

VI. O atendente deve medir a temperatura corporal dos pacientes que entram na clínica, com termômetro digital infravermelho e atualizar o histórico do paciente (mesmo para pacientes em consultas de retorno, sempre perguntar sobre sintomas virais ou se algum familiar, amigo ou conhecido teve ou tem algum sintoma);

VII. Se um paciente tiver uma temperatura superior a 37°C, deve ser fornecida uma máscara, informá-lo sobre os sintomas e solicitar sua voltar para casa para descansar e procurar atendimento médico.

Desinfecção do Ambiente

Espaço físico

I. A limpeza da cadeira e mocho odontológico, pia do consultório, mangueiras, fios elétricos e demais equipamentos periféricos manipulados pelo dentista e/ou assistente deve ser realizada com água e sabão neutro e a desinfecção deve ser feita com hipoclorito de sódio 1%, amônia quaternária, e biguanida, glucoprotamina ou álcool a 70%. Na presença de matéria orgânica, aplicar hipoclorito de sódio 1% sobre a matéria orgânica e aguardar cinco minutos para remover, em seguida realizar a limpeza com água e sabão;

II. A limpeza e a desinfecção devem começar do local menos contaminado, para o mais contaminado. Em seguida, paredes e pisos devem ser limpos em uma única direção com um pano ou esponja e depois secos com panos limpos;

III. Para a limpeza do biofilme das mangueiras de ar e água, use ácido peracético a 0,2% para desinfecção de alto nível;

VI. É necessário garantir a limpeza de objetos que, tiveram contato com indivíduos com doenças respiratórias agudas, como peças de mão, que devem ser desinfetadas com solução à base de álcool;

V. A promoção da ventilação no ambiente, deve ser constante e o gerenciamento de resíduos deve ser realizado, de acordo com protocolos estaduais e federais.

Instrumentos dentais

I. Todas as peças de mão (alta e baixa velocidade) devem passar por um processo de descontaminação com detergente enzimático, limpeza e esterilização;

II. Os instrumentos devem ser previamente molhados e limpos com detergente enzimático (ver instruções do fabricante). Os materiais odontológicos a serem desinfetados, devem ser imersos em detergente enzimático por cinco minutos, em recipiente plástico ou cubo de ultrassom. Em seguida, a etapa de limpeza deve ser realizada até que



todos os resíduos sejam removidos dos instrumentos. A secagem deve ser realizada com papel toalha ou compressa cirúrgica estéril e o material deve ser embrulhado para posterior esterilização;

III. A esterilização de objetos por meios físicos deve ser realizada com o uso de calor úmido (autoclave), seguindo as instruções do fabricante, cujo equipamento deve ser registrado no Ministério da Saúde, ou o uso de calor seco (forno) a 170° C por duas horas;

Cuidados Clínicos

I. Bochechos pré-procedimento com peróxido de hidrogênio a 0,5 ou 1% ou solução aquosa de iodopovidona a 0,2%. Devido a sensibilidade do vírus à oxidação, este procedimento pode reduzir a carga viral na saliva do paciente;

II. As radiografias extraorais devem ser consideradas alternativas às radiografias intraorais, que devem ser evitadas devido à estimulação da secreção de saliva e tosse;

III. Controlar a produção de aerossóis. Os instrumentos manuais devem ser priorizados. Peças de mão de alta velocidade, dispositivos de ultrassom e a seringa de ar-água devem ser evitados tanto quanto possível;

VI. Sempre que possível, utilizar isolamento absoluto com dique de borracha para reduzir a dispersão de gotículas e aerossóis;

V. Os cuidados devem ser realizados com as quatro mãos para melhor controle de infecção.

VI. Use bomba de sucção de alta potência para reduzir a quantidade de saliva na cavidade oral e minimizar o estímulo da tosse;

VII. Preferencialmente utilizar fio de sutura reabsorvível, eliminando a necessidade de consulta de retorno para remoção;

VIII. Quando o tratamento farmacológico da dor é necessário, o ibuprofeno deve ser evitado.

Fonte: Silveira *et al.* (2021)

A saliva pode hospedar vários vírus, principalmente aqueles que causam infecções respiratórias, incluindo o SARS-CoV-2, ao qual há possibilidades de sua transmissão por ela, sendo inevitável no consultório odontológico (LI *et al.*, 2020). Com base na experiência do combate à epidemia de COVID-19, a interrupção na transmissão de doenças pela saliva na clínica odontológica é vital para a segurança de profissionais e pacientes (CHEN, 2020).

Existem três vias de infecção do vírus SARS-CoV na cavidade oral, são elas: pelo trato respiratório inferior e superior que já estão infectados, sendo assim, o vírus tem acesso a boca devido às trocas de líquidos que, ocorrem regularmente por esses órgãos; pela via sanguínea que é infectada através do fluido crevicular; e pelas glândulas salivares maiores e menores que, depositam a saliva infectada na cavidade bucal, por meio dos ductos salivares (SILVA; JARDIM; SIQUEIRA, 2020).

De acordo com Ortega e Ortega (2020), a infecção do COVID-19 se instala no organismo humano, devido a ligação do vírus com a superfície da célula hospedeira. A proteína Spike (S) pertencente a este patógeno permite que, ele invada a célula-alvo e se ligue a célula hospedeira, por meio do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (VINAYACHANDRAN; BALASUBRAMANIAN, 2020).

A ACE2, funciona como um receptor celular para a invasão do coronavírus nas células humanas, com isso, é essencial salientar que, as células das glândulas salivares e da mucosa oral, podem ser um alojamento do vírus, tornando assim a saliva, como um alto fator tanto de transmissão do COVID-19, quanto de diagnóstico do mesmo (LI *et al.*, 2020).

2.3 Comparação dos meios de diagnóstico da COVID-19

Desde o surgimento da doença do coronavírus em 2019, muita atenção tem sido dada a métodos de diagnóstico rápido e precoce, tornando -se crucial para um tratamento oportuno, rastreamento de indivíduos que, tiveram contato com pessoas infectadas e conter a propagação viral (ALMEIDA *et al.*, 2022).

Os métodos padrão para detectar o COVID-19, envolve as abordagens de biologia molecular. Atualmente, o teste de diagnóstico do coronavírus mais utilizado e considerado padrão ouro é a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), sendo as amostras mais comum, o swabs nasofaríngeos e orofaríngeos. Entretanto, este método afeta diretamente os profissionais da saúde,



devido o contato direto com pacientes infectados, durante a coleta da amostra, deixando-os extremamente expostos a esta infecção viral (JENKINS *et al.*, 2022; JUSTO *et al.*, 2021).

Embora comum, o teste de swab deve ser coletado por profissionais da saúde qualificados e de forma correta para se obter resultados precisos, quando há uma amostragem inadequada pode estar associada a resultados falsos-negativos, podendo contribuir para a disseminação da infecção. É importante ressaltar que, este tipo de exame é considerado invasivo, desconfortante para o paciente, podendo resultar na falta de vontade de testar regularmente, e podendo também causar sangramento (PETRUZZI *et al.*, 2020; JENKINS *et al.*, 2022).

Sendo assim, existem várias contraindicações para o teste RT-PCR, como: coagulopatia ou terapia anticoagulante e desvio significativo do septo nasal. Além disso, este procedimento tem alguns obstáculos associados a gastos e tempo que precisam ser aprimoradas, para que haja melhorias, em questões relacionadas ao transporte de materiais contaminados, a disponibilidade de equipamentos e a precisão de testes mais rápidos (ALMEIDA *et al.*, 2022).

Segundo Tobik *et al.* (2022) o swabs nasofaríngeos e orofaríngeos por já serem utilizados na identificação de outros vírus respiratórios, no início da pandemia foram colocados como padrão para a detecção do coronavírus. Devido este método ser caro, invasivo e os profissionais de saúde, ficarem muito expostos ao contágio do vírus do SARS-CoV-2, há uma necessidade de testes mais rápidos (ALMEIDA *et al.*, 2022).

Com esses fatos e a progressão da disseminação do vírus SARS-CoV-2, fontes de amostras adicionais são necessárias, como: fezes, saliva e sangue, podendo ser utilizadas como alternativas ou combinadas com as amostras respiratórias. No entanto, somente 15% dos pacientes hospitalizados com COVID-19, apresentaram RNA detectável no soro, e 55% dos mesmos tiveram RNA positivo em amostras fecais. Entretanto, foi relatado em diferentes estudos clínicos que 87%, 91,6% e 100% dos pacientes foram identificados como positivos para COVID-19 em amostras salivares, se tornando uma alternativa atraente para a identificação do coronavírus (HAN; IVANOVSKI, 2020).

Os testes atualmente disponíveis, demandam tempo laboratorial e custos mais elevados, o que leva à necessidade de desenvolver testes diagnósticos, baseados em saliva mais rápidos e acessíveis, para serem utilizados no consultório odontológico (MOURA; GONZALEZ; TABA JUNIOR, 2021).

Apesar de ser uma substância heterogênea, esse fluido é vastamente utilizado como ferramenta diagnóstica para diversas doenças orais e sistêmicas, pois sua composição para análises é muito informativa, sendo considerada como um agente biomarcador (CZUMBEL *et al.*, 2020). Os biomarcadores salivares auxiliam na detecção do câncer bucal, cárie dentária, doenças periodontais, diabetes, câncer de mama e pulmão, e infecções virais (dengue, Chikungunya, ebola, Zika, febre amarela e o coronavírus) (KHURSHID; ASIRI; WADAANI, 2020). Esse líquido representa uma opção atrativa de biofluido para a detecção do coronavírus, por ter a capacidade de “espelhar” doenças sistêmicas e locais (HAN; IVANOVSKI, 2020).

A saliva como amostra diagnóstica, há várias vantagens em relação aos *swabs* nasofaríngeos, sendo que não são invasivas, é confortável para o paciente, de fácil coleta, não há a necessidade de profissionais qualificados para a extração de amostras, podendo ser feito em casa. Também, são realizadas em pouco tempo e seus custos são baixos, pois não requer o uso de equipamento de proteção individual e nem de solução de transporte viral (VAZ *et al.*, 2020; VINAYACHANDRAN; BALASUBRAMANIAN, 2020).

Como não causam desconforto algum, são exames arrebatadores para crianças, idosos e pessoas com algum tipo de deficiência. Portanto, a utilização da saliva como forma de diagnóstico para o coronavírus é uma alternativa excelente, além de ser mais barato (TEE *et al.*, 2022).

De acordo com González-Losada *et al.* (2021), o vírus SARS-CoV-2, está presente na saliva devido a invasão de secreções do trato respiratório superior. Esses fluidos podem passar do sangue



para o líquido crevicular gengival, infectando a saliva ou pode haver a colonização deste patógeno, nas glândulas salivares maiores e menores pela ligação, entre a proteína S, presente no vírus, com a enzima conversora de angiotensina dois, sendo assim, a cavidade oral tem alta suscetibilidade à infecção por COVID-19 (VINAYACHANDRAN; BALASUBRAMANIAN, 2020).

Algumas cepas virais foram detectadas na saliva, até 29 dias após a infecção, sendo assim, em um dos casos de pacientes diagnosticados com COVID-19, foi identificado a presença do SARS-CoV-2 na saliva, até o 11º dia após a internação. Também foi encontrado neste fluido, quase os mesmos níveis do vírus deparado em amostras de nasofaringe. Portanto, pode ser um indicativo de uma plataforma não invasiva, para diferenciar rapidamente os biomarcadores usando a saliva, melhorando assim, a detecção de doenças (SILVA; JARDIM; SIQUEIRA, 2020).

Existem vários métodos de diagnósticos usando amostras de saliva, o mais utilizado foi a reação em cadeia da polimerase quantitativa, com transcrição reversa (RT- qPCR). As outras ferramentas inclui a cultura viral, RT-PCR, Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Cepheid), RT- qPCR direto, amplificação isotérmica mediada por loop de transcrição reversa (RT-LAMP) e teste de antígeno. A saliva babada, saliva expelida pela tosse, *swab* oral, secreção glandular, saliva orofaríngea posterior e saliva da garganta estão entre os métodos de amostragem (FERNANDES *et al.*, 2020).

Existe no mercado, muitos dispositivos utilizados para realizar a coleta da saliva de forma segura e estéril, sem comprometer a quantidade e qualidade dela. A figura 2 mostra os dispositivos de amostragem de saliva disponível comercialmente, junto ao nome de suas empresas (KHURSHID; ASIRI; WADAANI, 2020).

Figura 2. Diferentes dispositivos de coleta de saliva utilizados na amostragem de doenças infectocontagiosas. (A) Salivette® (Sarstedt); (B) Quantisal® (Imunólise); (C) SCS® (Greiner-BioOne), (D) Versi•SAL® e (E) Super•SAL™ da Oasis Diagnostics® Corporation



Fonte: Khurshid, Asiri, Wadaani (2020)

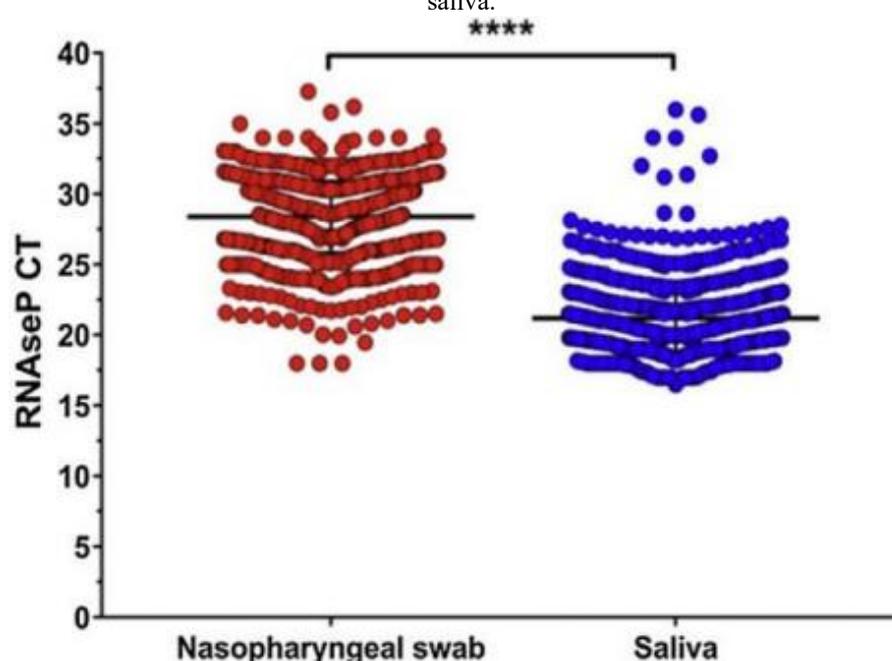
Para se identificar a carga viral do RNA do SARS-CoV-2 na saliva, foi utilizado os valores do limiar do ciclo (Ct), sendo assim, um fator importante para o sucesso dos exames. Portanto, para considerar um resultado positivo o valor de Ct, tem que ser inferior a 40, e quando esse valor é até 30, está relacionado a testes mais confiáveis, ao qual indica maior carga viral (JUSTO *et al.*, 2021).

Herreraa *et al.* (2021) realizou um estudo fazendo a comparação de amostras de swabs nasofaríngeos, com amostras salivares, utilizando o método de diagnóstico RT- qPCR. Foi utilizado um total de 2.107 amostras, ao qual, mostrou uma concentração de RNA total significativamente



maior na saliva, do que no *swabs* nasofaríngeos indicando que, a saliva é tão sensível, quanto a nasofaringe para detecção de SARS-CoV-2, como podemos observar na figura 3.

Figura 3. Porcentagens de amostras positivas, negativas e inconclusivas. (A) *swabs* nasofaríngeos e (B) amostras de saliva.



Fonte: Herreraa *et al.* (2021).

Outro estudo revelou uma técnica mais rápida para o diagnóstico de COVID-19 que, utiliza amostras de saliva. O Xpert Xpress SARS-CoV-2 é um teste rápido de RT-PCR em tempo real, proposto para a detecção qualitativa de ácido nucleico do coronavírus, com um tempo de execução de aproximadamente 30 a 51 minutos. Esta ferramenta foi validada com sucesso na saliva, em comparação com amostras *swabs* nasofaríngeos (FERNANDES *et al.*, 2020).

A amplificação isotérmica mediada por loop de transcrição reversa (RT-LAMP) é um ensaio colorimétrico que, pode detectar o RNA do coronavírus em amostras salivares, em diferentes estágios da infecção, com uma especificidade geral de 100%, sensibilidade de 80% e precisão de 99,59%. Além disso, ainda leva menos tempo que, o método considerado padrão-ouro, é simples e com baixo custo, sendo adequado para triagem de grandes grupos (SANTOS *et al.*, 2021).

Na cidade de Istambul na Turquia, foi criado um produto chamado MyMagiCon, que possibilita utilizar amostra de gargarejo e enxaguatório bucal, para o diagnóstico de COVID-19. O MyMgiCon é uma mistura em pó que, contém um polímero que, promove a rápida remoção de pequenas moléculas das soluções. Os grânulos de polímero incham rapidamente absorvendo água e outras moléculas pequenas, realizando a concentração de microrganismos e macromoléculas presentes nas amostras de gargarejo e bochechos, podendo assim fazer a identificação dos agentes infecciosos, tanto do vírus SARS-CoV-2, quanto do vírus da influenza e outros agentes causadores de doenças respiratórias (KOCAGOZ *et al.*, 2021).

Santos *et al.* (2022), encontrou resultados aonde a sensibilidade de testes salivares, foi de 91% e os exames utilizando *swab* nasofaríngeo, teve sensibilidade de 98% em pacientes confirmados previamente com COVID-19. Portanto, constituem uma alternativa promissora aos testes de esfregaço nasofaríngeo, para o diagnóstico do coronavírus.

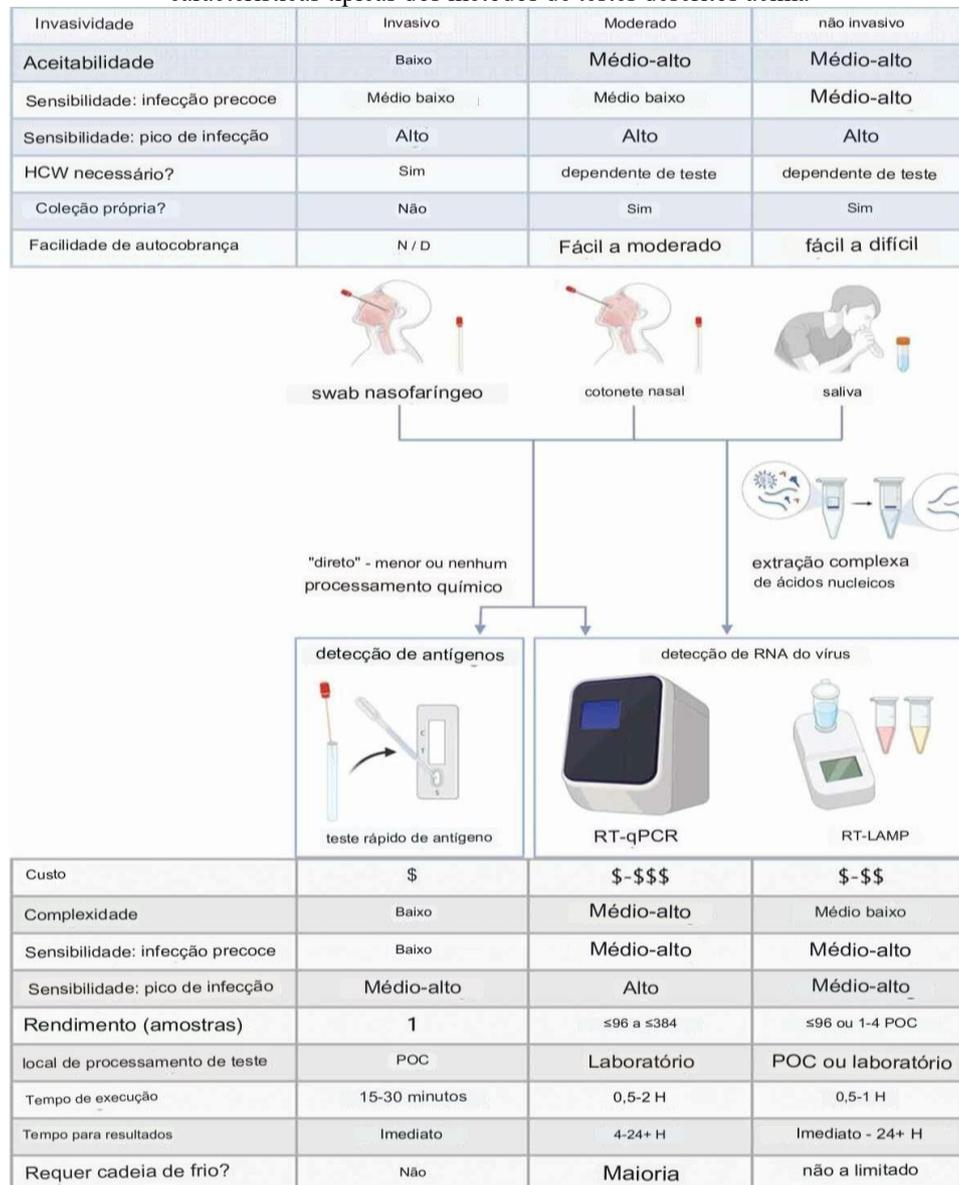


Em outro estudo, a sensibilidade da saliva chegou a 98,6% comparada aos *swabs* nasofaríngeos. Sendo assim, a carga viral analisada pelo Ct foi menor nas amostras de saliva, principalmente nos quatro primeiros dias dos sintomas. Logicamente, esses achados indicam que a saliva é tão competente, quanto um *swab* nasofaríngeo (JUSTO *et al.*, 2021).

Além dos achados clínicos, é importante destacar a economia de custos, quando se utiliza amostras de saliva. A coleta de espécimes nasofaríngeos custa em média US\$ 104,87 por 100 amostra, incluindo o *swab*, tubo e meio de transporte viral, entretanto, na saliva, sua coleta dispensa o *swab* e o meio de transporte viral, ocorrendo uma redução de custos, chegando a um valor de US\$ 8,24 por 100 amostras salivares (FERNANDES *et al.*, 2020).

Na figura 4 podemos observar uma comparação entre os testes que, fazem a utilização do *swab* com os testes salivares (TOBIK *et al.*, 2022).

Figura 4. Comparação dos tipos de amostras e métodos de testes mais comuns no diagnóstico da COVID-19. A tabela em azul resume as características dos diferentes tipos de amostras descritos abaixo. A tabela em cinza resume as características típicas dos métodos de testes descritos acima



Fonte: Tobik *et al.* (2022). Adaptado



De acordo com Czumbel *et al.* (2020), para se obter testes com precisão, baseados em saliva, deve-se melhorar pelo menos três condições, primeiramente deve ser selecionado e otimizado um método específico de coleta de saliva. Segundo, necessita encontrar um recurso ideal para coletar, transportar e armazenar as amostras salivares, e por último deve haver um controle interno apropriado e otimizar um método de ensaio de RNA, seja RT-qPCR, RT-LAMP ou outro protocolo. Sendo assim, padronizando essas condições se obtém um teste de saliva confiável e sensível.

A saliva serve como uma excelente amostra alternativa de diagnóstico da COVID-19, devido permitir a coleta de amostras fora dos hospitais, onde as salas de isolamento de doenças transmitidas pelo ar, não estão disponíveis, como em ambulatórios. Além disso, quando muitos indivíduos necessitam de triagem, a saliva é uma ótima opção de amostra prática e não invasiva. Também, não menos importante é que, os profissionais da saúde não são obrigados, a realizar a coleta de amostras de saliva, eliminando o tempo de espera e os resultados estariam disponíveis muito mais rápidos (KAI-WANG *et al.*, 2020).

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, desencadeou uma busca incessante por métodos de diagnósticos mais eficazes e acessíveis. Um dos avanços notáveis nesse campo, tem sido a investigação do papel da saliva na transmissão e diagnóstico da doença. A saliva é uma fonte rica em informações biológicas, e sua análise oferece uma abordagem promissora para o combate à propagação do vírus.

Diante do exposto, o objetivo do trabalho consiste, em explanar o papel da saliva, tanto na transmissão do SARS-CoV-2, quanto às possibilidades de seu uso no diagnóstico desta patologia.

Os estudos realizados indicaram que, o vírus SARS-CoV-2 pode ser detectado na saliva de indivíduos infectados, mesmo na fase pré-sintomática. Além disso, a saliva pode conter uma carga viral significativa, tornando-se um veículo potencial de transmissão do vírus, principalmente em situações de contato próximo. No entanto, também foi observado que, a coleta de amostras salivares é menos invasiva, do que a coleta de amostras nasofaríngeas, o que se torna uma ferramenta de diagnóstico, mais atraente para testagem em larga escala.

Em suma, a saliva desempenha um papel crucial na transmissão do COVID-19, sendo uma fonte potencial de propagação do vírus. Ao mesmo tempo, sua utilidade como meio de diagnóstico, representa uma inovação valiosa no combate à pandemia, tornando o processo de rastreamento mais acessível e menos desconfortável para os pacientes.

A sua eficácia no diagnóstico precoce e a sua presença, como meio de transmissão, destacam a importância de continuar a investigação e o desenvolvimento de métodos de análises da saliva. A integração dessas descobertas em protocolos de testagem e medidas de controle, pode contribuir significativamente, para o controle da propagação do SARS-CoV-2 e o diagnóstico precoce da COVID-19, tornando-se uma ferramenta poderosa no combate a essa pandemia.

A partir desta pesquisa, pode-se buscar maiores informações sobre a saliva e apresentar anticorpos, após a vacinação contra a doença COVID-19.

REFERÊNCIAS

ADEOYE, John; THOMSON, Pedro. 'A faca de dois gumes' – uma hipótese para biomarcadores salivares induzidos por Covid-19. Hipóteses médicas, v. 143, p. 110124, 2020.



BAHL, Prateek *et al.* Precauções de transmissão aérea ou de gotículas para profissionais de saúde que tratam da doença por coronavírus 2019? *A Revista de Doenças Infecciosas*, v. 225, n. 9, pág. 1561-1568, 2022.

BOROUMAND, Mozghan *et al.* Saliva, um fluido corporal com aplicações diagnósticas reconhecidas e potenciais. *Revista da ciência da separação*, v. 44, n. 19, pág. 3677-3690, 2021.

CHEN, Jieliang. Patogenicidade e transmissibilidade do 2019-nCoV – uma rápida visão geral e comparação com outros vírus emergentes. *Micróbios e infecção*, v. 22, n. 2, pág. 69-71, 2020.

CZUMBEL, László Márk *et al.* Saliva as a candidate for COVID-19 diagnostic testing: a meta-analysis. *Frontiers in medicine*, v. 7, p. 465, 2020.

DA SILVA MOURA, Jackson Felipe *et al.* COVID-19: A odontologia frente à pandemia. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 4, p. 7276-7285, 2020.

DE ALMEIDA, Camila M. *et al.* Espectrometria de massa (MS) MALDI(+) FT-ICR combinada com aprendizado de máquina para triagem diagnóstica baseada em saliva para COVID-19. *Journal of Proteome Research*, v. 8, pág. 1868-1875, 2022.

DE LIMA, Manoel Pereira *et al.* Biomarcadores salivares no diagnóstico e no monitoramento de patologias orais e sistêmicas. *Revista Cubana de Estomatología*, v. 57, n. 1, p. 1-15, 2020.

DE SOUSA MAIA¹, Isaac Müller *et al.* Uso da saliva no auxílio do diagnóstico de doenças bucais e sistêmicas: revisão de literatura. In: II Congresso Nacional de Inovações em Saúde (CONAIS) – Fortaleza- Ceará, 2021. Disponível em: <<https://www.doity.com.br/anais/conais/trabalho/197687>>. Acesso em: 10/05/2023 às 18:41.

DOS SANTOS, Jonata Leal *et al.* O papel da saliva na pandemia por COVID-19: alternativa diagnóstica para um problema de saúde pública global. *Revista Fluminense de Odontologia*, v. 3, n. 59, p. 22-36, 2022.

FERNANDES, L. L. *et al.* Saliva in the diagnosis of COVID-19: a review and new research directions. *Journal of dental research*, v. 99, n. 13, p. 1435-1443, 2020.

FINI, Maryam Baghizadeh. O que os dentistas precisam saber sobre o COVID-19. *Oncologia Oral*, v. 105, pág. 104741, 2020b.

FINI, Maryam Baghizadeh. Saliva oral e COVID-19. *Oncologia Oral*, v. 108, pág. 104821, 2020a.

GONZÁLEZ-LOSADA, Cristobal *et al.* Comparison between nasopharyngeal swabs and saliva as reliable specimens for the diagnosis of SARS-CoV-2. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, v. 20, n. 3, p. 1-7, 2021.

GÜÇLÜ, Ertuğrul *et al.* Comparison of saliva and oro-nasopharyngeal swab sample in the molecular diagnosis of COVID-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, p. 1116-1121, 2020.



GUO, Zhen-Dong *et al.* Aerossol e distribuição superficial do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave em enfermarias hospitalares, Wuhan, China, 2020. *Doenças infecciosas emergentes*, v. 7, pág. 1586, 2020.

HAN, Pingping; IVANOVSKI, Saso. Saliva – amiga e inimiga no surto de COVID-19. *Diagnóstico*, v. 10, n. 5, pág. 290, 2020.

HERRERA, Luis A. *et al.* A saliva é uma fonte confiável e acessível para a detecção do SARS-CoV-2. *Jornal Internacional de Doenças Infecciosas*, v. 105, p. 83-90, 2021.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 29, 2020.

JENKINS, Harry H. *et al.* Performance evaluation of a non-invasive one-step multiplex RT-qPCR assay for detection of SARS-CoV-2 direct from saliva. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 11553, 2022.

JUSTO, Alberto Fernando Oliveira *et al.* Comparison of viral load between saliva and nasopharyngeal swabs for SARS-CoV2: the role of days of symptoms onset on diagnosis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 116, 2021.

KARADAG, Remzi; KAYIRAN, Alp; RAPUANO, Christopher J. O novo coronavírus usa a superfície ocular como porta de entrada no corpo ou como local de infecção?. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 85, n. 1, p. 92-98, 2022.

KHURSHID, Zohaib; ASIRI, Faris Yahya Ibrahim; AL WADAANI, Hamed. Human saliva: non-invasive fluid for detecting novel coronavirus (2019-nCoV). *International journal of environmental research and public health*, v. 17, n. 7, p. 2225, 2020.

KOCAGOZ, Tanil *et al.* O método de concentração simples permite o uso de gargarejo e enxaguatório bucal em vez de coleta de swab nasofaríngeo para o diagnóstico de COVID-19 por PCR. *Jornal Europeu de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas*, v. 12, pág. 2617-2622, 2021.

LI, Yuqing *et al.* Saliva is a non-negligible factor in the spread of COVID-19. *Molecular oral microbiology*, v. 35, n. 4, p. 141-145, 2020.

MARTINA, Emanuela *et al.* Saliva e doenças bucais. *Revista de medicina clínica*, v. 2, pág. 466, 2020.

MOURA, Nathalya Maria Vilela; GONZALEZ, Amanda Ferreira; TABA JUNIOR, Mario. The importance of Dentistry in COVID-19 pandemic and the role of saliva as a diagnostic tool. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*, v. 69, 2021.

PAPALE, Flavia *et al.* The new era of salivaomics in dentistry: frontiers and facts in the early diagnosis and prevention of oral diseases and cancer. *Metabolites*, v. 12, n. 7, p. 638, 2022.



PARRA-ORTEGA, Israel; RODRIGUEZ-ORTEGA, Daniel. Impacto do SARS-CoV-2 na saúde bucal: uma visão geral. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, v. 2, pág. 91-94, 2021.

PATEL, Mohan P. *et al.* “Infodemia” COVID 19: mais pandemia que o vírus. *Revista Indiana de Nefrologia*, v. 3, pág. 188-191, 2020.

PENG, Xian *et al.* Rotas de transmissão do 2019-nCoV e controles na prática odontológica. *Revista internacional de ciência oral*, v. 12, n. 1, pág. 1-6, 2020.

PETRUZZI, Gerardo *et al.* COVID-19: nasal and oropharyngeal swab. *Head & neck*, v. 42, n. 6, p. 1303-1304, 2020.

RIVERA, César. Sprays dentais em relação à pandemia de COVID-19. *Revista Internacional de Odontostomatologia*, v. 14, não. 4, pág. 519-522, 2020.

ROCHA, Vanderlei Amadeu da *et al.* Biomarcadores salivares na avaliação da dor: revisão integrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 35, p. eAPE003202, 2022.

SABINO-SILVA, Robinson; JARDIM, Ana Carolina Gomes; SIQUEIRA, Walter L. Impactos do coronavírus COVID-19 na odontologia e potencial diagnóstico salivar. *Investigações clínicas orais*, v. 24, n. 4, pág. 1619-1621, 2020.

SANTOS, Carlos A. dos *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in saliva by RT-LAMP during a screening of workers in Brazil, including pre-symptomatic carriers. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 32, p. 2071-2077, 2021.

SANTOSH, Tatikonda Sri *et al.* Uma revisão do diagnóstico salivar e sua potencial implicação na detecção de Covid-19. *Cureus*, v. 12, n. 4, 2020.

SHAH, Sonalee. Salivaomics: The current scenario. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, v. 22, n. 3, p. 375, 2018.

SILVEIRA, Manuela Gonçalves de Souza *et al.* Mudanças na prática odontológica em tempos de COVID-19: revisão e recomendações para o cuidado odontológico. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*, v. 69, 2021.

SOLITÁRIO, Shabir Ahmad; AHMAD, Aijaz. Pandemia de COVID-19 – uma perspectiva africana. *Micróbios e infecções emergentes*, v. 1, pág. 1300-1308, 2020.

TEE, Michael L. *et al.* Saliva as alternative to naso-oropharyngeal swab for SARS-CoV-2 detection by RT-qPCR: a multicenter cross-sectional diagnostic validation study. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 12612, 2022.

TO, Kelvin Kai-Wang *et al.* Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clinical Infectious Diseases*, v. 71, n. 15, p. 841-843, 2020.



TOBIK, Emily R. *et al.* Saliva as a sample type for SARS-CoV-2 detection: implementation successes and opportunities around the globe. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, v. 22, n. 5, p. 519-535, 2022.

VAZ, Sara Nunes *et al.* A saliva é uma amostra confiável e não invasiva para detecção de SARS-CoV-2. *Revista Brasileira de Moléstias Infecciosas*, v. 24, p. 422-427, 2020.

VELARDE, Fernando; MAMANI-PACO, Rubén; ANDRADE-FLORES, Marcos. Estimativa da probabilidade de contágio de covid-19 por aerossóis em ambientes cerrados: aplicações a casos na cidade de La Paz, Bolívia. *Revista Boliviana de Física*, v. 37, pág. 22-30, 2020.

VINAYACHANDRAN, Divya; BALASUBRAMANIAN, Saravanakarthikeyan. Salivary diagnostics in COVID-19: Future research implications. *Journal of dental sciences*, v. 15, n. 3, p. 364, 2020.

WHO. Organização Mundial da Saúde. Atualização Epidemiológica Semanal da COVID-19. Edição 118, 25 maio 2023. Disponível em: file:///C:/Users/emanoelly/Downloads/20221116_Weekly_Epi_Update_118.pdf. Acesso em: 29 maio 2023.

ZHU, Na *et al.* Um novo coronavírus de pacientes com pneumonia na China, 2019. *New England Journal of Medicine*, v. 8, pág. 727-733, 2020.