

## **Detecção de SARS-CoV-2 na saliva e em glândulas salivares – uma revisão sistemática**

**Detection of SARS-CoV-2 in saliva and salivary glands – a systematic review**

**Detección de SARS-CoV-2 en saliva y glándulas salivales- una revisión sistemática**

Recebido: 07/02/2022 | Revisado: 14/02/2022 | Aceito: 21/02/2022 | Publicado: 03/03/2022

### **Lavínia Bonfim Sampaio**

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-1042-7070>  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil  
E-mail: [laviniasampaio18.2@bahiana.edu.br](mailto:laviniasampaio18.2@bahiana.edu.br)

### **Bruna Carvalho Lopez Moreno**

ORCID: <https://orcid.org/000-00002-7936-1970>  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil  
E-mail: [brunamoreno20.1@bahiana.edu.br](mailto:brunamoreno20.1@bahiana.edu.br)

### **Anildo Alves de Brito Junior**

ORCID: <https://orcid.org/000-0002-7752-3104>  
Faculdade Adventista da Bahia, Brasil  
E-mail: [junioranildo02@gmail.com](mailto:junioranildo02@gmail.com)

### **Flávia Quadros Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9269-1037>  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil  
E-mail: [flaviaquadros.pos@bahiana.edu.br](mailto:flaviaquadros.pos@bahiana.edu.br)

### **Juliana Borges de Lima Dantas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9798-9016>  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil  
Faculdade Adventista da Bahia, Brasil  
E-mail: [julianadantas.pos@bahiana.edu.br](mailto:julianadantas.pos@bahiana.edu.br)

### **Alena Ribeiro Alves Peixoto Medrado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4074-4680>  
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil  
E-mail: [apmedrado@bahiana.edu.br](mailto:apmedrado@bahiana.edu.br)

### **Resumo**

No início da pandemia de COVID-19 foi observado que o contato com a saliva infectada representava uma forma de contágio possivelmente relacionada com a proximidade anatômica entre o trato respiratório superior e a cavidade oral. Estudos recentes indicam que o SARS-COV-2 pode infectar células epiteliais das glândulas salivares, o que impacta na prática clínica de cirurgões-dentistas. O presente trabalho objetivou coletar evidências acerca da presença de SARS-CoV-2 em glândulas salivares, da sua detecção por meio da saliva e discutir a relevância deste conhecimento na prática clínica odontológica. Foi realizada uma revisão sistemática com busca nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Google Scholar, Scielo, Cochrane e Medline, no período entre novembro/2020 a maio/2021. Foram adotadas as diretrizes PRISMA e o anagrama PICO para caracterização dos estudos de acordo com os critérios de inclusão, que compreenderam estudos prospectivos sobre a temática, com texto completo online disponível em inglês ou português, e publicados a partir de 2020. Entre os 17 artigos selecionados, 2 estudos prospectivos avaliaram a presença de SARS-CoV-2 no parênquima de glândulas salivares e todos os 16 trabalhos constataram a presença de SARS-CoV-2 na saliva. O tamanho da amostra variou de acordo com o tipo de estudo, e o total de participantes foi 3677. Este estudo ratifica a saliva como uma via de transmissão e, sendo assim, é crucial que todos os profissionais de saúde utilizem os equipamentos de proteção individual e tenham rigor com as normas de biossegurança.

**Palavras-chave:** Covid-19; Glândula salivar; Saliva e infecção.

### **Abstract**

At the beginning of the COVID-19 pandemic, contact with the saliva infected was observed to represent a form of contagion possibly related to the anatomical proximity between the upper respiratory tract and the oral cavity. Studies seem to indicate that SARS-COV-2 can infect epithelial cells of the salivary glands, and impacts the clinical practice of dental surgeons. This study aimed to collect current evidence on the presence of SARS-CoV-2 in salivary glands, its detection through saliva, and discuss the relevance of this knowledge in clinical dental practice. A systematic review was conducted in the databases Pubmed, Lilacs, Google Scholar, Scielo, Cochrane and Medline in the period from November/2020 to May/2021. PRISMA guidelines and the anagram PICO were adopted to characterize the selected studies according to the inclusion criteria, which comprised prospective studies, with full text available online in the English or Portuguese language and published from the year 2020. Among the 17 selected articles, 2 prospective studies

evaluated the presence of SARS-CoV-2 in the parenchyma of salivary glands and all 16 papers found the presence of SARS-CoV-2 in saliva. The size of the studies varied according to the type of study, and the total number of participants was 3677. This study ratifies saliva as a route of transmission, and it is crucial that all health care workers use personal protective equipment and adhere strictly to biosafety regulations.

**Keywords:** Covid-19; Salivary gland; Saliva and infection.

### Resumen

Ya la pandemia de COVID-19 se observó que el contacto con la saliva infectada representaba una forma de contagio relacionada con la proximidad anatómica entre el tracto respiratorio superior y la cavidad oral. Estudios indican que el SARS-COV-2 puede infectar las células epiteliales de las glándulas salivales, con un profundo impacto en la práctica clínica de los cirujanos dentales. Este estudio tenía como objetivo recopilar las pruebas sobre la presencia del SARS-CoV-2 en las glándulas salivales, su detección a través de la saliva y discutir la relevancia de estos conocimientos en la práctica clínica dental. Esta revisión sistemática se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Lilacs, Google Scholar, Scielo, Cochrane y Medline en el periodo entre noviembre/2020 y mayo/2021. Se adoptaron las directrices PRISMA y el anagrama PICO para caracterizar los estudios según los criterios de inclusión, que comprendían estudios con texto completo disponible en inglés y portugués, publicados a partir del año 2020. Entre los 17 artículos seleccionados, 2 estudios evaluaron la presencia de SARS-CoV-2 en el parénquima de las glándulas salivales y los 16 trabajos encontraron la presencia de SARS-CoV-2 en la saliva. El tamaño de la muestra variaba según el tipo de estudio, y el número total de participantes era de 3.677. Este estudio ratifica que la saliva es una vía de transmisión y, por lo tanto, es crucial que todos los profesionales sanitarios utilicen equipos de protección personal y cumplan rigurosamente las normas de bioseguridad.

**Palabras clave:** Covid-19; Glándula salival; Saliva y infección.

## 1. Introdução

A pandemia do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-Cov-2), originada em Wuhan, província da China, em dezembro de 2019, gerou grande preocupação na comunidade científica internacional, não só em razão de sua alta transmissibilidade, mas também por estar associada a uma considerável taxa de mortalidade. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), na atualização operacional semanal sobre a COVID-19 de 28 de janeiro de 2022, foram confirmados 364.191.494 de casos, e 5.631.457 mortes (OMS, 2022). Neste momento, faz-se necessário ampliar o conhecimento acerca da doença, bem como do seu controle e uma possível profilaxia, através de uma abordagem vacinal eficaz.

A magnitude desta pandemia está relacionada primariamente ao fato de sua transmissão se dar por gotículas de saliva e também pelas secreções respiratórias. Segundo Azzi et al. (2020), há evidência da presença de altos títulos do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) na saliva e nas secreções das vias respiratórias que chegam até a cavidade oral através do reflexo da tosse.

Segundo Benvenuto et al. (2020), Huang et al. (2020) e Chen et al. (2020), o SARS-CoV-2 é semelhante, em alguns aspectos estruturais e de comportamento biológico, a outros coronavírus já isolados, a exemplo do SARS-CoV-1 de 2002 e do MERS, de 2012. De acordo com Hoffman et al. (2020), devido à similaridade entre tais vírus, o SARS-CoV-2 utiliza a mesma via de entrada nas células humanas que o SARS-CoV-1, que se dá através da interação do patógeno a um receptor de membrana denominado angiotensina-convertase II (ACE2). Além dessa via de sinalização, Hoffman et al. (2020), evidenciaram que as espículas do envelope do SARS-CoV-2 podem se ligar também a uma serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) presente na membrana da célula hospedeira para a ativação de proteína S. O receptor ACE2 e a serina protease TMPRSS2 são essenciais para o vírus estabelecer uma interação com a superfície da proteína S e para se fundir à membrana com consequente entrada na célula hospedeira (Burgueño-Rodrigues et al., 2020). Tanto a ACE2 quanto a TMPRSS2 estão presentes em diversos tipos celulares do corpo humano. A TMPRSS2 tem sido expressa por células endoteliais (Kumar et al., 2020), além de ser também altamente expressa nas glândulas pituitária e próstata (Song et al., 2020). Por outro lado, a ACE2 está expressivamente presente nas células dos alvéolos pulmonares, nos rins, na mucosa oral (Xu et al., 2020), testículos, intestino delgado e tecido adiposo (Song et al., 2020) e células endoteliais de vasos sanguíneos e capilares (Kumar et al., 2020). Evidência mais recente também

indica que ambos os receptores, ACE2 e TMPRSS2, são significativamente expressos nas células epiteliais da mucosa oral e das glândulas salivares (Song et al., 2020).

Em um estudo experimental com ratos, Song et al. (2020), constataram que a considerável expressão da ACE2 e TMPRSS2 na membrana das células ductais e acinares de glândulas salivares, parece sugerir que o vírus pode se reproduzir no interior destas e essa localização anatômica poderia representar um sítio de replicação viral ativo alternativo aumentando a carga viral na saliva, além daqueles presentes nas células do aparelho respiratório.

Diante do exposto, tem aumentado o interesse por esse possível reservatório a fim de compreender melhor a patogênese da infecção pelo SARS-CoV-2. Em especial, esse conhecimento será relevante para os cirurgiões-dentistas, haja visto que estes profissionais lidam diretamente com a cavidade oral. Muitas vezes, os cirurgiões-dentistas entram em contato com portadores assintomáticos que podem apresentar uma carga viral significativa na mucosa oral e na saliva em razão da possível replicação viral no interior das glândulas salivares. Este aspecto já foi previamente documentado por Wang et al. (2004). Tais autores demonstraram que o SARS-CoV-1 pode ser detectado na saliva antes mesmo de existirem lesões nos pulmões.

A presente revisão sistemática objetivou compilar evidências científicas atuais acerca da presença de SARS-CoV-2 em glândulas salivares e na saliva e discutir a relevância deste conhecimento na prática clínica odontológica.

## **2. Metodologia**

### **2.1 Desenho do estudo**

Tratou-se de uma revisão sistemática qualitativa que foi elaborada de acordo com a metodologia PRISMA (Principais Itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises). Este estudo foi submetido à plataforma PROSPERO, com número de registro CRD42021235096 e objetivou responder à seguinte pergunta central: “Quais são as evidências científicas da presença de SARS-CoV-2 na saliva não aspirada e no parênquima de glândulas salivares?”

### **2.2 Estratégia de Busca**

Foi realizada uma busca por estudos publicados em revistas científicas indexadas, nas bases de dados eletrônicas Scielo, Pubmed, Cochrane, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google Acadêmico. O período de busca compreendeu os meses de novembro de 2020 a maio de 2021. Foram utilizados os seguintes descritores especificados no DeCS/MESH “Glândulas Salivares”, “Saliva”, “COVID-19” e “SARS-CoV-2” e seus correspondentes na língua inglesa, “Salivary Glands”, “Saliva”, “Covid-19” e “SARS-CoV-2”, através das seguintes combinações: “Glândulas Salivares E Covid-19”, “Glândulas Salivares E SARS-CoV-2”, “Glândulas Salivares E Covid-19 E SARS-CoV-2”, “Saliva E Covid-19”, “Saliva E SARS-CoV-2”, “Saliva E Covid-19 E SARS-CoV-2”, “Salivary Glands AND Covid-19”, “Salivary Glands AND SARS-CoV-2” e “Salivary Glands AND Covid-19 AND SARS-CoV-2”, “Saliva AND Covid-19”, “Saliva AND SARS-CoV-2” e “Saliva AND Covid-19 AND SARS-CoV-2”.

### **2.3 Critérios de Elegibilidade**

Os critérios de inclusão compreenderam estudos de acurácia diagnóstica e prospectivos, incluindo estudos de corte transversal, coorte, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, que avaliaram a COVID-19 e possível presença do SARS-CoV-2 na saliva não expectorada e em glândulas salivares. Os manuscritos selecionados deveriam estar disponíveis online, sob a forma de texto completo, nos idiomas português e inglês e publicados a partir do ano de 2020. Os artigos publicados em anos anteriores, revisões de literatura, relatos de caso clínico e aqueles que fugissem à temática proposta, não foram incluídos na presente revisão. Estudos que contemplaram a análise da saliva estimulada por tosse ou expectorada, não foram incluídos na presente revisão.

Os artigos selecionados de acordo com os critérios de inclusão e não inclusão foram analisados independentemente por dois avaliadores. Quaisquer divergências entre estes foram resolvidas por consenso. O nível de concordância entre os dois autores revisores foi avaliado através do índice Cohen kappa, com valor 0,95.

#### **2.4 Análise de Qualidade**

Os dados referentes à população, objetivo, metodologia, ano, tipo do estudo, resultados e desfecho foram extraídos independentemente pelos dois avaliadores e sumarizados em uma tabela descritiva desenvolvida especialmente para esta revisão sistemática. A escala de qualidade STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) também foi utilizada, atribuindo uma classificação para cada item da escala: item totalmente atendido, parcialmente atendido/ Conformidade do item não está claro. Aqueles que atenderam aos critérios de qualidade nesta revisão sistemática tiveram pelo menos 17 itens classificados como total ou parcialmente atendidos.

#### **2.5 Extração de Dados**

Para a extração dos dados dos estudos utilizou-se o anagrama PICO, onde foi definida a população de indivíduos com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2; a intervenção incluiu a realização de exames laboratoriais para detecção do SARS-CoV-2 na saliva e em glândulas salivares; foram considerados controles aqueles sem infecção; e o desfecho foi a detecção do vírus na saliva e/ou no parênquima de glândulas salivares.

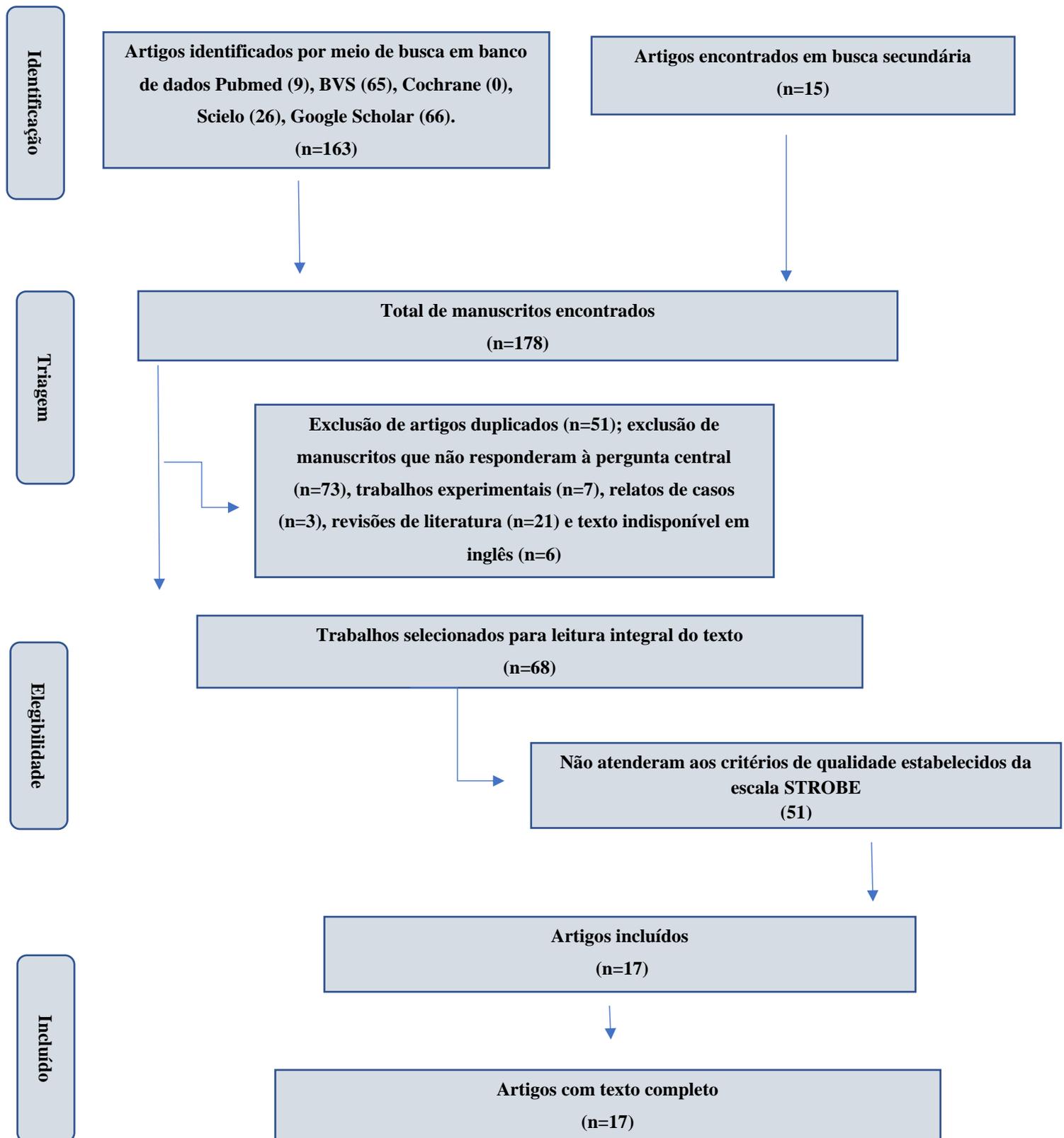
#### **2.6 Estratégia de Síntese de Dados**

Os dados foram sintetizados pelo método de síntese temática. Foi realizada análise da heterogeneidade clínica e da heterogeneidade metodológica dos manuscritos por meio do teste de heterogeneidade. Todos os dados foram resumidos em uma tabela descritiva e qualitativa desenvolvida especialmente para esta revisão sistemática.

### **3. Resultados**

Inicialmente, foram identificados 163 artigos por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados online seguindo a estratégia de busca: 9 no Pubmed, 65 no BVS, 26 no Scielo e 63 no Google acadêmico. Além disso, foi realizada uma busca ativa para outros estudos citados nas referências dos artigos identificados no primeiro levantamento, que culminou na inclusão de mais 15 estudos. No processo de triagem, 51 artigos duplicados foram excluídos. Cento e dez estudos foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos segundo as seguintes justificativas: 73 não responderam à pergunta central, 7 eram estudos experimentais, 3 relatos de caso clínico, 21 revisões de literatura e 6 não possuíam texto disponível em inglês. Após todas as etapas de refinamento, 17 artigos foram selecionados e considerados elegíveis. O fluxograma 1 ilustra a estratégia de busca.

**Fluxograma 1** - Estratégia de busca dos artigos de acordo com os critérios de inclusão. Período de busca: Novembro de 2020 até Maio de 2021. Salvador, Bahia.



Fonte: Autores.

Com relação à análise da qualidade metodológica dos artigos incluídos, optou-se por selecionar aqueles com pontuação acima de 70% na escala STROBE.

**Tabela 1** - Avaliação da qualidade metodológica de artigos utilizando a escala STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), onde ° corresponde a item atendido pelo artigo e X, parcialmente atendido pelo artigo ou a conformidade com o item não foi clara.

ESCALA STROBE - PONTUAÇÃO POR ITEM																	
	Vaz et al (2020)	Güçlü et al (2020)	Chen et al (2020)	Azzi et al (2020)	Herrera et al (2021)	Zhong et al (2020)	Caulley et al (2021)	Tuturcu et al (2021)	Wylie et al (2020)	Griesemer et al (2021)	Seneviratne et al (2020)	Yamazaki et al (2021)	Sakanashi et al (2021)	Mccormick et al (2020)	Williams et al (2020)	Contreras et al (2020)	Cassinari et al (2021)
Título e resumo	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
INTRODUÇÃO																	
Contexto/Justificativa	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Objetivos	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
MÉTODOS																	
Desenho do estudo	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Contexto	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Participantes	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Variáveis	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Fontes de dados/ Mensuração	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Vies	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Tamanho do estudo	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Variáveis quantitativas	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Métodos estatísticos	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
RESULTADOS																	
Participantes	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Dados descritivos	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Desfecho	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Resultados principais	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Outras análises	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
DISCUSSÃO																	
Resultados principais	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Limitações	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Interpretação	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
Generalização	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°
OUTRAS INFORMAÇÕES																	
Financiamento	X	X	°	X	°	°	°	°	°	°	°	X	°	°	X	°	°
TOTAL	21	21	20	20	22	22	20	22	22	22	22	19	18	20	18	22	19

Fonte: Autores.

Entre os 17 manuscritos selecionados, 2 estudos prospectivos avaliaram a presença de SARS-CoV-2 no parênquima de glândulas salivares e todos os estudos catalogados avaliaram a presença de SARS-CoV-2 na saliva. O tamanho da amostra variou de acordo com o tipo de cada estudo, e o total de participantes foi de 3677. As características dos estudos selecionados estão descritas a Tabela 2.

**Tabela 2:** Síntese dos manuscritos selecionados. Período de busca: novembro de 2020 até maio de 2021. Salvador. Bahia. Brasil.

Título	Periódico Autores	Objetivo	População Metodologia	Resultados	Conclusão
Saliva is a reliable non- invasive specimen for SARS-COV-2 detection	Braz J Infect Dis Vaz et al. (2020)	Validar a utilização da saliva como amostra biológica para o diagnóstico de COVID-19.	(n=155) Participantes que apresentaram sinais/sintomas sugestivos de infecção por SARS- CoV-2 foram submetidos à coleta com swab nasofaríngeo (NPS) e /ou swab orofaríngeo (OPS) e coleta de saliva. Amostras de saliva foram submetidas a RT- Real Time PCR para SARS- Cov-2.	A sensibilidade do RT-PCR com amostras de saliva foi de 94,4% (IC 95% 86,4 – 97,8) e 97,62% (IC 95% 91,7-99,3), respectivamente. Houve alta concordância geral (96,1%) entre os dois testes.	Amostras de saliva coletadas pela própria pessoa é uma alternativa fácil, conveniente e de baixo custo aos testes moleculares baseados em swab nasofaríngeo. Esses resultados podem permitir um uso mais amplo de testes moleculares para o manejo da pandemia de COVID-19, especialmente em locais com recursos limitados.
Comparision of saliva and oronasopharyngeal swab sample in the molecular diagnosis of COVID- 19	Rev Assoc Med Bras Güçlü et al. (2020)	Comparar os métodos de coleta de saliva e swab de naso e orofaringe (ONS)	(n=64) Pacientes foram divididos nos grupos 1, 2 e 3: G1 - pacientes com diagnóstico de COVID- 19 confirmado pela reação em cadeia da polimerase (PCR); G2 - achados compatíveis com COVID-19 em tomografia	O SARS- Cov-2 foi detectado em 27 (42,2%) amostras de saliva dos pacientes. Enquanto a sensibilidade e o valor preditivo positivo das amostras de saliva foi de 85,2%, a especificidade e o valor preditivo negativo foi 89,2%. O valor de Kappa apresentou concordância substancial (0.744), sendo	As amostras de saliva podem ser usadas em vez de amostras de região de nasofaringe na detecção de SARS- CoV-2. Investigar o SARS- CoV-2 com saliva é mais barato, mais fácil para o paciente em geral, é mais importante, pois apresenta menor risco de contaminação do SARS-

			computorizada (TC) de pulmão, mas com PCR negativo; G3 - pacientes que se apresentaram à emergência com queixas compatíveis, mas com TC normal. Amostras de saliva e de nasofaringe foram coletadas no 3º dia de sintomas nos G1 e G2, enquanto no G3, foram coletadas na admissão hospitalar.	estaticamente (<0.001).	significativo	CoV-2 para os profissionais de saúde.
Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients	Cell Proliferation  Chen et al. (2020)	Realizar uma análise de perfis de RNA-seq de bancos de dados públicos e também uma pesquisa por questionário sobre sintomas orais em pacientes com COVID -19.	(n=31) A saliva e material orofaríngeo foram coletados. Os ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 na saliva foram detectados por reação em RT-PCR. Além disso, questionário sobre vários sintomas orais, xerostomia e ambligeusia, também foi respondido pelos pacientes.	Dos 4 casos com detecção positiva de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 na saliva, três (75%) estavam gravemente enfermos com suporte ventilatório. Além disso, relatou-se que os dois principais sintomas orais, xerostomia (46,3%) e ambligeusia (47,2%), foram manifestados por uma proporção relativamente alta de 108 pacientes com COVID-19 que responderam o questionário.		Este estudo confirmou a expressão de ACE2 nas glândulas salivares e demonstrou a possibilidade de infecção por SARS-CoV-2 nas glândulas salivares.
Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2	J Infect  Azzi et al. (2020)	Analisar amostras salivares de pacientes com COVID-19 e comparar os resultados com seus dados clínicos e laboratoriais.	(n=25) Amostras salivares de 25 pacientes com COVID-19 foram analisadas por RT-PCR. Foram documentados dados como idade, sexo, comorbidades e uso de drogas. Os valores da lactato desidrogenase (LDH) e da proteína C reativa ultrasensível (usRCP) foram registrados no mesmo dia em que a saliva foi coletada com swab. Foram consideradas a prevalência de positividade na saliva e a associação entre os dados clínicos e o limiar do ciclo como indicador semiquantitativo da carga viral.	Todas as amostras apresentaram resultados positivos para a presença de SARS-CoV-2. Dois pacientes apresentaram resultados positivos na saliva nos mesmos dias em que seus swabs faríngeos ou respiratórios mostraram conversão.		A saliva é uma ferramenta confiável para detectar SARS-CoV-2. O papel da saliva no diagnóstico da COVID-19 não se limita a uma detecção qualitativa de vírus, mas também pode fornecer informações sobre a evolução clínica da doença.
Saliva is a reliable and accessible source for the detection of SARS-CoV-2	Int J Infect Dis  Herrera et al. (2021)	Comparar a reprodutibilidade, precisão e viabilidade da amostragem de saliva seguida por RT-qPCR para identificar SARS-CoV-2 e avaliar o uso de saliva em estratégias de agrupamento de amostras.	(n=210) As amostras foram pareadas e coletadas de indivíduos assintomáticos da área de saúde e de trabalhadores de escritório na cidade do México. O processamento da amostra e a análise do material genético do vírus foram realizados.	A concordância entre os resultados de material coletado em nasofaringe (NPS) e a saliva foi de 95,2% (kappa 0,727, p=0,0001) e 97,9 %, respectivamente (p= 0,0001). A saliva teve um número menor de resultados inconclusivos do que o NPS (0,9% vs 1,9%). Além disso, mostrou concentração maior de RNA total e de cópias virais do que o NPS. A comparação dos resultados com os outros dois laboratórios mostraram 100% e 97% de concordância.		A saliva é tão eficaz quanto o material coletado em nasofaringe para a identificação de pacientes assintomáticos infectados com SARS-CoV-2.
Continuously high detection sensitivity of saliva, viral shedding in salivary glands and high viral load in patients with COVID-19	The Lancet Zhong et al. (2020)	Esclarecer a sensibilidade dos testes em detectar o SARS-CoV-2 na saliva, a eliminação viral nas glândulas salivares, a carga viral durante a	(n= 49) Os bancos de dados GTEx e TCGA foram usados para análise de expressão de ACE2. Foram obtidos esfregaços faríngeos, orais, e retais; amostras de sangue e	Um total de 538 amostras foram obtidas. A taxa de detecção de SARS-CoV-2 por casos positivos em saliva, esfregaços orais, faríngeos, retais e sangue foi de 90,2% (37/41), 49,0% (24/49), 83,7% (41/49), 63,6% (14/22) e 17,4% (4/23),		A saliva representa uma amostra melhor para detecção de SARS-CoV-2, pois o exame apresentou alta sensibilidade e houve economia de tempo. A alta expressão de ACE2, a alta taxa de detecção de RNA de

		infecção e a alteração dos exames laboratoriais após o início dos sintomas.	saliva para comparação da detecção de vírus. A carga viral foi determinada por RT-qPCR.	respectivamente. A taxa de detecção por tempos positivos foi de 83,3% (70/84), 40,5% (30/74) 53,7% (130/242), 52,7% (49/93) e 8,9% (4/45), respectivamente. A saliva teve a taxa de detecção mais alta após início da infecção.	SARS- CoV-2 na saliva e eliminação contínua de vírus nas glândulas salivares sugerem infecção por SARS- CoV-2 nas glândulas salivares.
Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore	Infection Seneviratne et al. (2020)	Avaliar a eficácia de três bochechos comerciais com iodo povidona (PI) e gluconato de clorexidina (CPC) na redução da carga viral SARS- CoV-2 salivar em pacientes com COVID-19 em comparação com a água.	(n=36) Um total de 36 pacientes com SARS-CoV-2 foi recrutado, dos quais 16 pacientes foram aleatoriamente designados para 4 grupos-grupo PI (n=4), grupo CHX (n=6), grupo CPC (n=4) e água como grupo controle (n=2). Amostras de saliva foram coletadas dos pacientes no início do estudo e 5min, 3 e 6h após aplicação de enxaguatórios bucais/água. Foi realizado RT-PCR para detecção de SARS-CoV-2.	Não foram relatadas diferenças significativas na comparação dos grupos.	Observou-se que o efeito da redução da carga salivar com enxágue bucal com Clorexidina e iodo povidona se manteve após 6 horas. Os autores sugerem que o uso de tais colutórios sob a forma de bochechos comerciais pode ser útil como pré-procedimento para ajudar a reduzir a transmissão do COVID-19.
Saliva samples for detection of SARS-CoV-2 in mildly symptomatic and asymptomatic patients	J Med Virol Tutuncu, Ozgur e Karamese (2021)	Avaliar o diagnóstico de amostras de saliva em pacientes com sintomas moderados e assintomáticos, com Covid-19 confirmado.	(n=53) Amostras de saliva dos pacientes foram analisadas por RT-PCR.	Entre os 53 pacientes com SARS- CoV-2 detectado na amostra de nasofaringe, o RT-PCR em tempo real foi positivo nas amostras de saliva em 48 (90,56%) pacientes.	As amostras de saliva podem ser consideradas uma alternativa confiável e menos invasiva para o rastreamento de infecções assintomáticas por SARS-CoV-2.
Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs	New England J Med Wyllie et al. (2020).	Avaliar a detecção de SARS- CoV-2 em esfregaços nasofaríngeos pareados e amostras de saliva coletadas de pacientes internados com COVID-19 e profissionais de saúde assintomáticos com risco moderado a alto de exposição a COVID-19.	(n=44) Para validar o uso de saliva para detecção de SARS-CoV-2, foram testadas amostras de nasofaringe e saliva de pacientes confirmados com COVID-19 e amostras auto-coletadas de profissionais de saúde em enfermarias de COVID-19.	A sensibilidade da detecção do SARS- CoV-2 na saliva é comparável, senão superior aos esfregaços nasofaríngeos no início da hospitalização e é mais consistente durante a hospitalização prolongada e a recuperação.	Os resultados indicam que o uso da saliva para detecção de SARS-CoV-2 é mais sensível e consistente do que o uso de swabs nasofaríngeos. No geral, foi demonstrado que a saliva deve ser considerada como um tipo de amostra confiável para aliviar as demandas dos testes COVID-19.
Evaluation of Specimen Types and Saliva Stabilization Solutions for SARS-CoV-2 Testing	J Clin Microb Griesemer et al. (2021).	Investigar tipos de espécimes alternativos e saliva que fornecem sensibilidade de detecção semelhante com menor exposição dos profissionais de saúde e potencial para auto-coleta.	(n=463) A sensibilidade de detecção do SARS- CoV-2 em esfregaços nasais (NS) e de saliva foi comparada com a as de nasofaringe (NPS) utilizando amostras correspondentes de dois ambulatórios do estado de New York.	A primeira coorte apresentou apenas 5,4% de positividade para o SARS-CoV-2, mas a segunda coorte (n=227) teve taxa de positividade de 41% com sensibilidade da ordem de 97,9% para NPS, 87,1% para NS e 87,1% para saliva. Amostras de NS e saliva simultaneamente resultou em 94,6% de sensibilidade para detecção de SARS- CoV-2.	A combinação de SN e saliva viabilizou semelhante ao NPS. Os autores encorajam o uso desse tipo de amostra mista e sugerem que seja testada em uma variedade de plataformas e através de diferentes protocolos de atendimento.
Development of a point-of-care test to detect SARS-CoV-2 from saliva which combines a simple RNA extraction method with colorimetric reverse transcription loop-mediated isothermal amplification detection	J Clin Virol Yamazaki, Matsumura, Thongchankaew-Seo, Yamazaki e Nagao (2021).	Avaliar preliminarmente o desempenho do teste em 44 amostras clínicas de saliva utilizando uma abordagem triplex RT- LAMP que faz leitura colorimétrica de um bloco de calor, com resultados avaliados a olho nu.	(n=44) Pacientes com suspeita de infecção de COVID-19 realizaram o teste proposto, o qual durou 45 minutos. Para detectar o COVID-19 em campo, um teste point-of-care (POCT) foi usado na saliva.	Foi detectada sensibilidade diagnóstica de 82,6% (19/23) e especificidade de 100% (21/21), em comparação com o padrão de referência.	A abordagem POCT recentemente desenvolvida propiciou extração simples de RNA a partir da saliva. Os autores sugerem que este tipo de exame pode ser usado em estações de inserção simples em um ambiente de campo, ajudando a reduzir o risco de infecção ao simplificar e acelerar os testes para COVID-19.

Comparative evaluation of nasopharyngeal swab and saliva specimens for the molecular detection of SARS-CoV-2 RNA in Japanese patients with COVID-19	Journal of Infection and Chemotherapy  Sakanash et al. (2021).	Investigar o uso da saliva como amostra obtida de forma não invasiva para a detecção molecular de RNA do SARS-CoV-2 em pacientes japoneses com COVID-19.	(n=12) No total, 28 amostras clínicas pareadas de saliva e esfregaço nasofaríngeo foram coletados de 12 pacientes em vários momentos após o início dos sintomas. Cada amostra foi testada usando RT-PCR.	As amostras de saliva e esfregaço nasofaríngeo apresentaram 19 e 15 resultados positivos, respectivamente. Os resultados qualitativos de cada espécime obtido no período imediatamente após o início dos sintomas foram semelhantes. Três pacientes convalescentes apresentaram resultados positivos para a saliva enquanto seus swabs nasofaríngeo foram negativos em 4 momentos diferentes, sugerindo que a saliva pode ser superior aos swabs nasofaríngeo em termos de obtenção de resultado de ensaio estável de SARS-CoV-2.	Os resultados sugerem que a saliva pode servir potencialmente como uma alternativa aos esfregaços nasofaríngeo como uma amostra para a realização de RT-PCR para SARS-CoV-2.
Saliva as an Alternate Specimen Source of Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients Using Cepheid Xpert SARS-CoV-2.	J Clin Microbiol  McComick-Baw et al. (2020).	Validar amostras de saliva para o diagnóstico de COVID-19 usando o teste de PCR Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Sunnyvale, CA).	(n=156) As amostras de saliva foram comparadas às amostras da região de nasofaringe (NPS). As amostras de saliva foram provenientes do departamento de emergência e de pacientes hospitalizados com COVID-19. As amostras de NPS foram coletadas de maneira padrão e, da mesma forma, os testes foram realizados de acordo com as instruções do fabricante.	A positividade geral foi de 50/156 (32,1%). A taxa de positividade da comunidade durante a semana de 11,1%. Um total de 153/156 (98%; intervalo de confiança de 95% [IC]. 94,48% a 99,60%) amostras estavam em concordância geral. Além disso, 47/49 amostras foram positivas na saliva em comparação com o NPS, resultando em uma concordância percentual positiva de 96% (IC de 95% 86,02% a 99,5%). Um total de 105/106 amostras teve um resultado negativo de saliva e NPS. Uma única amostra demonstrou níveis detectáveis de ácido nucleico SARS-CoV-2 na saliva, mas o NPS foi negativo (1/106), resultando em uma concordância percentual negativa de 99% (IC95%, 94,86% a 99,98%).	A saliva é uma alternativa aceitável para a detecção de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2. Outra vantagem da saliva em relação ao NPS é que o processo de coleta de saliva não é invasivo, e um paciente, com educação e treinamento, pode coletar as amostras por conta própria.
Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2	J Clin Microbiol  Williams, Bond, Zhang, Putland e Williamson (2020).	Investigar a viabilidade e a utilidade da coleta de saliva de pacientes ambulatoriais que se apresentaram a uma clínica de triagem de COVID-19 em Melbourne, Austrália.	(n=39) 622 pacientes foram testados para COVID-19. Todos tinham esfregaços de nasofaringe (NPS), e 522/622 (83,9%) também forneceram saliva.	No geral, 39/622 (6,3%; intervalo de confiança de 95% [IC], 4,6% a 8,5%) pacientes exibiram RT-PCR positivo com NPS e 33/39 pacientes (84,6%; IC de 95%, 70,0 a 93,1) apresentaram SARS-CoV-2 detectado na saliva.	Foram demonstradas a viabilidade, aceitabilidade e escalabilidade da coleta prospectiva de saliva de pacientes ambulatoriais. Os autores sugerem que a saliva representa uma amostra não invasiva para a detecção de SARS-CoV-2.
Saliva Sampling and its Direct Lysis, an Excellent Option To increase the Number of SARS-CoV-2 Diagnostic Tests in Settings with Supply Shortages.	J Clin Microbiol  Moreno-Contreras et al. (2020)	Evidenciar que as amostras de saliva lisadas diretamente podem servir como uma fonte adequada para a detecção de RNA viral, que são menos dispendiosas e podem ser tão eficientes quanto o protocolo clássico	(n=253) Amostras pareadas de esfregaços orofaríngeo e nasofaríngeo (OPSs e NPSs, respectivamente) e saliva foram coletados durante um período de 30 dias por profissionais de saúde.	Dos 182 pacientes com um único esfregaço coletado, 80 (43,9%) foram positivos para SARS-CoV-2. Destes, 41 (51,2%) apresentaram PCR positivo para os dois tipos de amostras, enquanto 28 (35%) foram positivos apenas com saliva e não com o esfregaço nasofaríngeo; e 11 (13,7%) foram positivos apenas com o OPS. No total, dos 80 indivíduos considerados positivos para o vírus, 69 (86,2%) foram identificadas corretamente pela saliva, enquanto apenas 52 (65%) foram identificados pelo OPS.	Os resultados indicam que um processamento rápido de saliva usando lise direta com tampão parece ser uma excelente alternativa para a análise de RNA do SARS-CoV-2. Trata-se de um método sensível, rápido e barato que pode ser usado para triagem massiva e particularmente, naqueles ambientes onde os suprimentos comuns necessários para os métodos clássicos estão em falta.
Assessment of Multiplex Digital	Clin Chem	Desenvolver e validar um teste para	(n=130)	Para as amostras de esfregaço de nasofaringe os resultados	Multiplex demonstrou ser uma

---

Droplet RT-PCR as a Diagnostic Tool for SARS- CoV-2 Detection in Nasopharygeal Swabs and Saliva Samples	Cassinari et al. (2021).	COVID-19 do tipo multiplex RT-ddPCR com 6 conjuntos de primers de sonda já validados em ensaios qPCR, e então avaliar o desempenho do ensaio para a detecção de SARS-CoV-2 em nasofaringe e amostras de saliva coletadas em uma coorte de pacientes.	Foi desenvolvido um ensaio multiplex de transcrição reversa digital de gotículas PCR (RT-ddPCR), visando 6 regiões genômicas do SARS- CoV-2, e material coletado em nasofaringe e amostras de saliva coletadas de 130 indivíduos com COVID-19, sendo esses pacientes ambulatoriais positivos ou negativos, que apresentaram sintomas sugestivos de infecção por SARS- CoV-2 leve ou moderada.	obtidos com os ensaios 6-plex RT-ddPCR e RT-qPCR foram todos concordantes. O ensaio 6-plex RT-ddPCR foi mais sensível do que RT-qPCR (85% versus 62%) em amostras de saliva de pacientes com esfregaços da região de nasofaringe.	ferramenta alternativa e complementar para o diagnóstico de COVID-19, em particular para controlar resultados ambíguos de RT-qPCR. Também pode ser aplicado à saliva para amostragem e teste repetitivos de indivíduos para os quais o esfregaço nasofaríngeo não é possível.
---	--------------------------	--	---	---	---

---

Fonte: Autores.

#### 4. Discussão

O presente estudo objetivou compilar evidências científicas atuais acerca da presença de SARS-CoV-2 em glândulas salivares e na saliva e discutir a relevância deste conhecimento na prática clínica odontológica. Esse tema assume grande relevância tendo em vista as crescentes “ondas” de infecções provocadas pelo vírus e suas variantes em todo o mundo e por permitir avaliar o potencial da saliva como meio de transmissão da doença e o desenvolvimento de testes diagnósticos menos invasivos. Recentemente, McCormick-Baw et al. (2020), demonstraram que o teste PCR Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 (Sunnyvale, CA) foi eficaz em detectar ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 na saliva. Este resultado demonstra que a coleta da saliva para o diagnóstico de COVID-19 pode ser considerado um método opcional, não invasivo, rápido e eficaz, principalmente em locais em que há escassez de insumos para testes que são realizados com material coletado a partir da nasofaringe e que necessitam de alternativas para realização de exames diagnósticos.

Na presente revisão sistemática observou-se que Zhong et al. (2020) evidenciaram, em estudo com 49 pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, uma significativa taxa de expressão do receptor ACE2 nas glândulas salivares, assim como uma contínua eliminação de SARS-CoV-2 e detecção de RNA de SARS-CoV-2 na saliva. Além disso, constataram que a taxa de detecção na saliva de 90,2% foi mais alta e mais sensível do que no esfregaço faríngeo (83,7%), mucosa oral (49,0%), mucosa retal (63,6%) e amostras de sangue que se situaram em torno de 17,4%. Estes dados se repetiram nas análises seriadas e também naquelas realizadas em um único momento de coleta. Foi constatado, através do presente levantamento da literatura, um único estudo que avaliou a presença do SARS-Cov-2 em saliva coletada diretamente do ducto de Wharton a fim de conseguir fluido estéril do canal das glândulas. Esta análise foi realizada por Chen et al. (2020), os quais demonstraram em seu estudo diagnóstico com 31 pacientes, que 13 deles tiveram resultado positivo para COVID-19 e 4 indivíduos apresentaram positividade nas amostras de saliva, os quais representaram 75% dos casos graves que necessitaram de intubação.

Vaz et al. (2020), em um estudo epidemiológico com 155 participantes, constataram que 96,1% apresentaram RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 tanto na saliva quanto nos esfregaços faríngeo e nasofaríngeo, sendo que o maior percentual de testes positivos foi constatado em material colhido da região faríngea e nasofaríngea. Além disso, ao utilizar como padrão-ouro o RT-PCR de amostras faríngeas e nasofaríngeas para avaliar a especificidade e sensibilidade deste teste nas amostras de saliva, observou-se percentuais elevados da ordem de 97,62% e 94,4%, respectivamente.

Azzi et al. (2020), avaliaram 25 pacientes e observaram que 2 destes apresentaram resultado positivo nas amostras de saliva no mesmo dia em que o material coletado dos esfregaços faríngeos ou broncoalveolares apresentaram resultados negativos. No estudo de acurácia diagnóstica de Tutuncu et al. (2021), que também utilizou o RT-PCR para o diagnóstico de SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngeas, com 53 pacientes, 90,56% demonstraram positividade no RT-PCR para SARS-CoV-2 nas amostras

de saliva. Tais estudos parecem indicar que a saliva pode ser um material biológico útil adicional para análise da presença do SARS-Cov-2, tanto em situação de infecção ativa, quanto em indivíduos assintomáticos.

Há crescente evidência na literatura que tem ratificado a presença do SARS-Cov-2 na saliva e nas glândulas salivares. Güçlü et al. (2020), em estudo prospectivo que acompanhou 64 participantes, documentaram detecção de SARS-CoV-2 na saliva em 42,2% da amostra. Cerca de 36% dos participantes apresentaram teste positivo tanto para o esfregaço oronasofaríngeo quanto para a amostra de saliva. Tal investigação também foi realizada por Wyllie et al. (2021). Estes autores realizaram um estudo prospectivo de coorte com 44 pacientes testados positivos para SARS-CoV-2 usando esfregaços nasofaríngeo e/ou orofaríngeo e saliva. Foi demonstrado também que os títulos de SARS-CoV-2 na saliva foram significativamente maiores do que na amostra nasofaríngea ao se analisar cada pacientes individualmente. Além disso, em 21% das amostras foi detectado SARS-CoV-2 na saliva, mas não nos esfregaços nasofaríngeos. Resultados semelhantes foram descritos por Griesemer et al. (2021).

Adicionalmente, alguns outros estudos também têm procurado avaliar de forma comparativa a acurácia de testes diagnósticos em material biológico oriundo de esfregaços orofaríngeos e aquele representado pela saliva. Neste contexto, Moreno-Contreras et al. (2020), realizaram em estudo prospectivo de acurácia diagnóstica com 253 pacientes ambulatoriais com suspeita de infecção por COVID-19. Nesse sentido, um grupo de 182 pacientes foi submetido a um único esfregaço orofaríngeo e 80 testaram positivo para SARS-CoV-2. O teste com material orofaríngeo e nasofaríngeo, (82,3%) demonstrou maior eficácia na detecção do vírus em relação ao material biológico salivar (73,5%), com uma taxa de coincidência de 55,8%. Resultados divergentes foram descritos por Herrera et al. (2021), através de estudo de coorte transversal com 2107 profissionais de saúde, no qual 98% dos testes mostraram resultados semelhantes com a saliva e o esfregaço nasofaríngeo. Além disso, a saliva apresentou menor percentual de resultados inconclusivos do que aqueles resultantes dos esfregaços nasofaríngeos. Percebe-se que ainda não existe um consenso na literatura sobre a acurácia dos diferentes tipos de testes existentes quando estes são realizados utilizando-se saliva.

Em virtude da alta variação das cargas virais encontradas em testes de RT-qPCR, a busca por novas formas de diagnóstico para Sars-Cov-2 foi desenvolvida, principalmente para diferentes regiões do genoma viral. Cassinari et al. (2021), em análise prospectiva de esfregaços nasofaríngeos e amostras de saliva usando o ensaio 6-Plex RT-ddPCR (Bio-RadLaboratories) para 130 pacientes, demonstraram que a sensibilidade dos ensaios moleculares para COVID-19 realizados em material biológico salivar foi significativamente menor em comparação aos esfregaços nasofaríngeos, pois a carga viral média foi 400 vezes menor na saliva. Além disso, foi demonstrado maior sensibilidade do ensaio multiplex RT-ddPCR (85% (Bio-Rad Laboratories) em comparação com o RT-qPCR (62%) para análises de saliva. Yamazaki et al. (2021), em estudo diagnóstico com 44 amostras de saliva provenientes de pacientes com suspeita de infecção por COVID-19 utilizaram o teste triplex RT-LAMP realizado através de uma leitura colorimétrica a partir de um bloco de calor, com resultados avaliados a olho nu. Das amostras utilizadas, 23 tiveram resultados positivos e 21 tiveram resultados negativos pelo método de referência. A sensibilidade diagnóstica foi 82,6% e a especificidade de 100%. A partir destes achados, pode-se sugerir que até o presente estágio da pandemia, o RT-PCR que processa material coletado da região nasofaríngea ainda continua sendo o teste mais usado para o diagnóstico da COVID-19 devido à sua acurácia e alta sensibilidade.

Contudo, devido à escassez de insumos para realização de esfregaços orofaríngeos e nasofaríngeos em diversos países, além da redução do desconforto dos pacientes, urge a necessidade de alternativas para diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV-2. Williams et al. (2020), em estudo diagnóstico, analisaram a viabilidade e a utilidade da coleta de saliva de 622 pacientes que foram testados positivos para COVID-19. O diagnóstico por meio das amostras salivares representou 84,6% dos resultados do PCR em esfregaços nasofaríngeos já positivados. Para avaliar a especificidade, também foi testado um subconjunto de amostras salivares de 50 pacientes com esfregaços nasofaríngeos PCR-negativos, o SARS-CoV-2 foi detectado em 2% dessas amostras de saliva. Resultados semelhantes foram observados no estudo de McCormick-Baw et al. (2020), que buscaram validar amostras

de saliva para o diagnóstico de COVID-19 utilizando o teste PCR Cepheid Xpert Xpress (Sunnyvale, CA) com saliva não conservada coletada no pronto-socorro. É relevante notar que, nesse estudo, houve percentual próximo para os resultados positivos (96%) e negativos (99%) dos esfregaços nasofaríngeos e do material biológico salivar. Evidências similares também foram encontradas por Sakanash et al. (2020).

A pandemia do SARS-CoV-2 revolucionou as práticas em diversas áreas da saúde e na Odontologia este efeito não foi diferente. Os cirurgiões-dentistas representam um grupo de profissionais de saúde que apresentam grande risco de contrair a COVID-19 assim como infecção cruzada pois lidam diretamente com aerossóis provenientes do fluxo salivar e secreção do trato respiratório. O uso de máscaras eficazes, álcool a 70% e equipamentos para proteção individual (EPIs) tornaram-se fundamentais para diminuir a transmissão do SARS-CoV-2. Diversas autoridades internacionais sugeriram o uso de enxaguantes bucais como uma medida de controle de infecção pré-processual. Seneviratne et al. (2020), em estudo controle randomizado avaliaram a eficácia de três enxaguantes bucais: povidone-iodine (PI), cloroxidina gluconato (CHX) e cloreto de cetilítrio (CPC) em comparação com a água, na redução da carga viral salivar em pacientes com COVID-19. Foram selecionados 36 pacientes SARS-CoV-2 positivos, dos quais 16 pacientes foram atribuídos de forma aleatória a quatro grupos. Os grupos submetidos ao uso de PI e CHX apresentaram diminuição da carga salivar após o uso desses colutórios bucais. Os autores sugeriram que o enxágue pré-processual pode ser útil para reduzir a transmissão da COVID-19.

Especificamente, para pacientes críticos, a saliva tem um potencial maior para detecção de SARS-CoV-2. Embora a detecção positiva de ácidos nucleicos em swab orofaríngeo seja um dos critérios diagnósticos para testes de COVID-19, profissionais de saúde estão expostos a risco de infecção durante a coleta de amostras. Além disso, a coleta de amostras de orofaringe pode causar desconforto aos pacientes, como dor, náusea e até mesmo sangramento. Portanto, o estudo da saliva pode ser uma nova fonte de diagnóstico, especialmente para pacientes críticos, uma vez que pode ser facilmente coletado sem quaisquer procedimentos invasivos, o que é vantajoso tanto para profissionais de saúde e pacientes, especialmente para amostragem múltipla e monitoramento das cargas virais (Chen et al., 2020).

Como a amostragem de saliva é um procedimento de coleta não invasivo, ela representa, como demonstrado por um número crescente de estudos, uma estratégia apropriada para testar indivíduos repetidamente (por exemplo, em asilos), para testar indivíduos para os quais os swabs nasofaríngeos são contraindicados, ou para testar grandes populações suspeitas de apresentarem alta carga viral (Cassinari et al., 2021). Além disso, a saliva pode ser auto recolhida pelo paciente com o mínimo de orientação e intervenção do pessoal de saúde (Azzi et al., 2020).

O teste de saliva pode ser um teste de triagem de primeira linha alternativo adequado em vários ambientes, incluindo configurações de baixo recurso, com teste nasofaríngeo reservado para pacientes com um alto índice clínico contínuo de suspeita. Essas descobertas são altamente relevantes em face da escassez de swabs e equipamentos de proteção em muitos ambientes (Williams et al., 2020). A detecção do vírus em saliva também tem sido usada para monitorar a dinâmica da carga viral ao longo do tempo, indicando que a maior carga viral na saliva se apresenta durante a primeira semana após o início dos sintomas e depois diminui ao longo do tempo (Herrera et al., 2021).

A amostragem de saliva também pode ser considerada como amostra suplementar em pacientes com testes negativos em swabs nasofaríngeos, mas com sintomas fortemente sugestivos de COVID-19. Os resultados falsos negativos de RT-qPCR podem estar relacionados a uma menor celularidade dos swabs nasofaríngeos para amostragem. Esta ideia é apoiada pela observação de que, em algumas amostras, o RT-ddPCR detectou uma concentração viral maior na saliva do que no swab nasofaríngeo (Cassinari et al., 2021). Os resultados falsos negativos na saliva podem ser devidos à ausência ou níveis indetectáveis de vírus nas amostras, ou a problemas durante a coleta, transporte e/ou armazenamento antes de sua chegada ao laboratório. Griesemer et al. (2021), encontraram surpreendente estabilidade do RNA viral na saliva por até 7 dias, mesmo em temperatura ambiente, enquanto a adição de soluções de estabilização teve efeitos adversos. A estratégia de amostragem de

saliva tem limitações: pode não ser adequada para crianças, pacientes com deficiência mental ou pacientes graves. A coleta de saliva claramente não é adequada para pacientes intubados, e o uso de tipos alternativos de amostras deve ser continuado para essas situações.

Desde o início da pandemia, tem havido uma preocupação crescente com o risco da transmissão do SARS-CoV-2 na prática odontológica. Profissionais de saúde bucal estão expostos a aerossóis da cavidade oral dos pacientes, o que pode ser um risco potencial para equipe e talvez outros pacientes (Seneviratne et al., 2020). Assim, além de medidas de proteção rigorosas, reduzir os títulos virais salivares em pacientes com COVID-19, através do uso de enxaguantes bucais, por exemplo, pode ser uma das principais abordagens para evitar a transmissão de COVID-19, particularmente em ambientes odontológicos.

## 5. Conclusão

Estudos de acurácia diagnóstica e prospectivos, estudos de corte transversal, coorte, ensaios clínicos randomizados e não randomizados, incluídos na presente revisão sistemática, revelaram evidências científicas atuais acerca da presença de SARS-CoV-2 em glândulas salivares e na saliva. Este conhecimento assume grande relevância para a prática clínica odontológica. Foi constatada a eficácia do RT-PCR com material salivar para detecção do SARS-CoV-2, semelhante aos testes baseados em esfregaços orofaríngeos e nasofaríngeos, principalmente no diagnóstico de pacientes assintomáticos, embora essa discussão ainda seja incipiente na comunidade científica internacional. A detecção de SARS-CoV-2 na saliva demonstrou ser uma alternativa segura e de fácil exequibilidade para obtenção de dados qualitativos em relação ao vírus e informações sobre o curso clínico da doença, todavia, mais estudos precisam ser realizados, com o objetivo futuro de implementação desta técnica facilitadora para obtenção do diagnóstico de COVID-19, de forma segura e eficaz.

## Referências

- Azzi, L., Carcano, G., Gianfagna, F., Grossi, P., Gasperina, D. D., Genoni, A., & Baj, A. (2020). Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *Journal of Infection*, *81*(1), e45-e50. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>
- Benvenuto, D., Giovanetti, M., Ciccozzi, A., Spoto, S., Angeletti, S., & Ciccozzi, M. (2020). The 2019-new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*, *92*(4), 455-459. <https://doi.org/10.1002/jmv.25688>
- Burgueño-Rodríguez, G., Méndez, Y., Olano, N., Dabezies, A., Bertoni, B., Souto, J., & Soler, A. M. (2020). Ancestry and TPMT-VNTR Polymorphism: relationship with hematological toxicity in uruguayan patients with Acute lymphoblastic leukemia. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 1-8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594262>
- Cassinari, K., Alessandri-Gradt, E., Chambon, P., Charbonnier, F., Gracias, S., Beaussire, L., & Frebourg, T. (2021). Assessment of multiplex digital droplet RT-PCR as a diagnostic tool for SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swabs and saliva samples. *Clinical Chemistry*, *67*(5), 736-741. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa323>
- Chen, L., Zhao, J., Peng, J., Li, X., Deng, X., Geng, Z., & Wang, S. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Cell Proliferation*, *53*(12), e12923. <https://doi.org/10.1111/cpr.12923>
- Chowdhury, P., Paul, S. K., Kaiser, S., & Moktadir, A. (2021). COVID-19 pandemic related supply chain studies: A systematic review. *Transportation Research Part E: Logistics and Transportation Review*, *148*, 102271. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2021.102271>
- Griesemer, S. B., Slyke, G. V., Ehrbar, D., Strle, K., Yildirim, T., Centurioni, D. A., & George, K. S. (2021). Evaluation of specimen types and saliva stabilization solutions for SARS-CoV-2 testing. *Journal of Clinical Microbiology*, *59*(5), e01418-e01420. <https://doi.org/10.1128/JCM.01418-20>
- Güçlü, E., Koroglu, M., Yürümez, Y., Toptan, H., Kose, E., Güneysu, F., & Karabay, O. (2020). Comparison of saliva and oro-nasopharyngeal swab sample in the molecular diagnosis of COVID-19. *Revista da Associação Médica Brasileira*, *66*(8), 1116-1121. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1116>
- Herrera, L. A., Hidalgo-Miranda, A., Reynoso-Noverón, N., Meneses-García, A. A., Mendoza-Vargas, A., Reyes-Grajeda, J. P., & Escobar-Escamilla, N. (2021). Saliva is a reliable and accessible source for the detection of SARS-CoV-2. *International Journal of Infectious Diseases*, *105*, 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.009>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, *181*(2), 271-280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- McCormick-Baw, C., Morgan, K., Gaffney, D., Cazares, Y., Jaworski, K., Byrd, A., & Cavuoti, D. (2020). Saliva as an alternate specimen source for detection of SARS-CoV-2 in symptomatic patients using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2. *Journal of clinical microbiology*, 58(8), e01109-20. <https://doi.org/10.1128/jcm.01109-20>
- Moreno-Contreras, J., Espinoza, M. A., Sandoval-Jaime, C., Cantú-Cuevas, M. A., Barón-Olivares, H., Ortiz-Orozco, O. D., & López, S. (2020). Saliva sampling and its direct lysis, an excellent option to increase the number of SARS-CoV-2 diagnostic tests in settings with supply shortages. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(10), e01659. <https://doi.org/10.1128/jcm.01659-20>
- Sakanashi, D., Asai, N., Nakamura, A., Miyazaki, N., Kawamoto, Y., Ohno, T., & Mikamo, H. (2021). Comparative evaluation of nasopharyngeal swab and saliva specimens for the molecular detection of SARS-CoV-2 RNA in Japanese patients with COVID-19. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 27(1), 126-129. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.027>
- Seneviratne, C. J., Balan, P., Ko, K. K. K., Udawatte, N. S., Lai, D., Ng, D. H. L., & Sim, X. Y. J. (2021). Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. *Infection*, 49(2), 305-311. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01563-9>
- Song, J. W., Zhang, C., Fan, X., Meng, F. P., Xu, Z., Xia, P., & Zhang, J. Y. (2020). Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nature Communications*, 11(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17240-2>
- Tutuncu, E. E., Ozgur, D., & Karamese, M. (2021). Saliva samples for detection of SARS-CoV-2 in mildly symptomatic and asymptomatic patients. *Journal of Medical Virology*, 93(5), 2932-2937. <https://doi.org/10.1002/jmv.26821>
- Vaz, S. N., Santana, D. S. de, Netto, E. M., Pedroso, C., Wang, W. K., Santos, F. D. A., & Brites, C. (2020). Saliva is a reliable, non-invasive specimen for SARS-CoV-2 detection. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 24(5), 422-427. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.08.001>
- Williams, E., Bond, K., Zhang, B., Putland, M., & Williamson, D. A. (2020). Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(8), e00776. <https://doi.org/10.1128/jcm.00776-20>
- Wyllie, A. L., Fournier, J., Casanovas-Massana, A., Campbell, M., Tokuyama, M., Vijayakumar, P., & Grubaugh, A. I. (2020). Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *New England Journal of Medicine*, 1-12. <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20067835>
- Yamazaki, W., Matsumura, Y., Thongchankaw-Seo, U., Yamazaki, Y., & Nagao, M. (2021). Development of a point-of-care test to detect SARS-CoV-2 from saliva which combines a simple RNA extraction method with colorimetric reverse transcription loop-mediated isothermal amplification detection. *Journal of Clinical Virology*, 136, 104760. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104760>
- Zhong, F., Liang, Y. J., Xu, J. B., Chu, M., Tang, G. F., Hu, F. Y., & Liao, G. Q. (2020). Continuously high detection sensitivity of saliva, viral shedding in salivary glands and high viral load in patients with COVID-19. *The Lancet*, (20), 1-23. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3576869>