

Uso da saliva como um espécime alternativo para diagnóstico de COVID-19: uma revisão sistemática

Use of saliva as an alternative specimen for COVID-19 diagnosis: a systematic review
Uso de saliva como muestra alternativa para el diagnóstico del COVID-19: una revisión sistemática

Samuel Gomes da Silva **TELES**
Maria Cecília Simões Riscado **DE CASTRO**
Sabrina Nogueira **DUTRA**
Lídia Márcia Silva **SANTOS**

Departamento de Odontologia do Centro Universitário Fluminense (UNIFLU) 28053-000, Campos dos Goytacazes – RJ, Brasil

Resumo

Introdução: O padrão ouro atual para detectar o RNA de SARS-CoV-2 é por reação em cadeia da polimerase em tempo real de transcrição reversa (RT-rtPCR) em *swabs* nasofaríngeos (NPS). Por esse motivo, a demanda pelos NPS aumentou e sua escassez se tornou uma realidade em muitos países. Com isso o uso da saliva se mostra uma alternativa promissora na triagem epidemiológica além de ser de fácil coleta e não invasiva. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar o uso da saliva como um espécime alternativo para a detecção de SARS-CoV-2. **Metodologia:** A pesquisa sistemática foi realizada em sete bancos de dados (PubMed, Cochrane Library, Lilacs, Scielo, Web of Science, Scopus e Google Scholar) usando a variação dos termos de pesquisa (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV) AND "Saliva" no ano de 2020, recuperando 5480 publicações. **Resultados:** Após a leitura dos títulos e resumos, 411 textos foram conduzidos para leitura integral e 30 publicações foram consideradas para avaliação qualitativa do artigo. **Conclusão:** A saliva se apresenta um método alternativo eficaz para a detecção de SARS-CoV-2 e diagnóstico de COVID-19.

Descritores: Infecções por Coronavírus; Betacoronavirus; Saliva; Diagnóstico.

Abstract

Introduction: The current gold standard for detecting SARS-CoV-2 RNA is by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-rtPCR) in nasopharyngeal swabs (NPS). For this reason, the demand for NPS has increased and its scarcity it has become a reality in many countries, with the use of saliva proving to be a promising alternative in epidemiological screening, besides being easy to collect and non-invasive. **Objective:** to carry out a systematic review of the literature to evaluate the use of saliva as an alternative specimen for the detection of SARS-CoV-2. **Methodology:** The systematic search was carried out in seven databases (PubMed, Cochrane Library, Lilacs, Scielo, Web of Science, Scopus and Google Scholar) using the variation of the search terms (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV) AND "Saliva" in the year 2020, recovering 5480 publications. **Results:** After reading the titles and abstracts, 411 texts were conducted for full reading and 30 publications were considered for evaluation which one of the article. **Conclusion:** Saliva is an effective alternative method for the detection of SARS-CoV-2 and the diagnosis of COVID-19.

Descriptors: Coronavirus Infections; Betacoronavirus; Saliva; Diagnosis.

Resumen

Introducción: El estándar de oro actual para detectar ARN de SARS-CoV-2 es por reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (RT-rtPCR) en hisopos nasofaríngeos (NPS). Por esta razón, la demanda de NPS ha aumentado y su escasez se ha convertido en una realidad en muchos países, con el uso de la saliva demostrando ser una alternativa prometedora en el cribado epidemiológico, además de ser fácil de recolectar y no invasivo. **Objetivo:** llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura para evaluar el uso de la saliva como muestra alternativa para la detección de SARS-CoV-2. **Metodología:** La búsqueda sistemática se realizó en siete bases de datos (PubMed, Cochrane Library, Lilacs, Scielo, Web of Science, Scopus y Google Scholar) utilizando la variación de los términos de búsqueda (COVID-19 O SARS-CoV-2 O 2019-nCoV) Y "Saliva" en el año 2020, recuperando 5480 publicaciones. **Resultados:** Después de leer los títulos y resúmenes, se realizaron 411 textos para lectura completa y se consideraron 30 publicaciones para evaluación cual del artículo. **Conclusión:** La saliva es un método alternativo efectivo para la detección de SARS-CoV-2 y el diagnóstico de COVID-19.

Descriptores: infecciones por Coronavirus; Betacoronavirus; Saliva; Diagnóstico.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi relatado um caso de pneumonia de agente etiológico não identificado em Wuhan, Província de Hubei, República Popular da China (RPC). Após análise de amostras respiratórias, os especialistas dos Centros de Controle de Doenças da RPC declararam que a pneumonia foi causada por um novo coronavírus¹. O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus chamou o vírus de 'síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2' (SARS-CoV-2). A designação de um nome formal para o novo coronavírus e para a doença causada pelo mesmo é propícia à comunicação em pesquisas clínicas e científicas².

O agente etiológico da COVID-19 é um Betacoronavirus, subgênero Sarbecovirus, coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)^{1,3}. É um vírus grande, esférico e com um genoma de RNA de cadeia positiva de sentido positivo não segmentado com ~30 kb de comprimento⁴.

A detecção de SARS-CoV-2 tem como atual

padrão ouro a reação em cadeia da polimerase em tempo real de transcrição reversa (RT-rtPCR) em *swabs* nasofaríngeos (NPS). Esse procedimento para diagnóstico gerou uma grande demanda e consequentemente uma escassez dos suprimentos de reagentes de laboratório e kits de testes em muitos países. O uso da saliva como um tipo de espécime alternativo para a triagem epidemiológica parece promissor, pois o RNA SARS-CoV-2 está presente na saliva com cargas e sensibilidade comparáveis ao NPS⁵⁻⁸, além de ser facilmente coletável e não invasivo⁹. Portanto, realizamos uma revisão sistemática para avaliar o uso da saliva como espécime alternativo para a detecção de SARS-CoV-2.

MATERIAL E MÉTODO

○ Protocolo de revisão sistemática

As diretrizes e procedimentos dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) foram seguidas no presente

estudo¹⁰. E os critérios de inclusão e exclusão não consideraram a qualidade das publicações incluídas no estudo.

o *Estratégia de busca e critério de elegibilidade.*

A pesquisa sistemática em sete bancos de dados (PubMed, Cochrane Library, Lilacs, Scielo, Web of Science, Scopus e Google Scholar) foi realizada por dois revisores independentes na busca de responder a pergunta: “Pode a saliva ser usada como um tipo de espécime alternativo para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19?”. Quando considerados os critérios de elegibilidade, foram critérios de inclusão: 1) publicações que relatam o uso da saliva para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19 como estratégia de triagem epidemiológica alternativa. 2) apresentam os termos COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR 2019-nCoV) AND "Saliva" e suas variações. 3) publicações em todos os idiomas disponíveis nas bases de dados pesquisadas e datadas no ano de 2020. Como critérios de exclusão considerou-se: 1) publicações onde os termos COVID-19 e Saliva constam apenas na afiliação dos autores ou nas referências. 2) publicações que não discutem diretamente o objetivo central do tema.

o *Rastreamento dos dados*

Os títulos de todas as publicações armazenadas foram lidos, e, quando necessário, as seções de resumo, introdução e/ou resultados e discussão foram cuidadosamente investigadas para garantir que as publicações atendessem aos critérios de elegibilidade. Após a triagem dos dois revisores independentes as discordâncias foram discutidas e resolvidas por consenso.

o *Extração dos dados e síntese*

As categorias coletadas foram autoria, título da publicação, título da revista, tipo de publicação, data da publicação e propostas quanto ao uso da saliva como alternativa para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19. Publicações que relatavam a relevância da saliva para a ampla testagem no combate à pandemia de COVID-19 também foram incluídas e apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

RESULTADOS

Foram selecionadas 30 publicações para elaboração da síntese do presente artigo após a aplicação do método de seleção. Inicialmente foram excluídas as duplicatas (n = 27), o procedimento de buscas eletrônicas recuperou 5453 publicações. Após a leitura dos títulos e resumos, 5042 foram excluídas (não discutiram diretamente o objetivo central do tema: n = 3312; os termos COVID-19 e Saliva constavam apenas na afiliação dos autores ou nas referências da publicação: n = 1730) e 411 textos foram conduzidos para leitura integral (Figura 1).

A partir das publicações selecionadas, foram encontrados: 13 (43,3%) artigos originais, 7 (23,3%) artigos de revisão, 5 (16,6%) Cartas aos editores, 3

(10,0%) Comunicações breves, 1 (3,4%) Carta e 1 (3,4%) Comentário. Foram encontrados autores de 14 países representando quatro continentes. Dentre as publicações, 28 (93,3%) apresentavam propostas quanto ao uso da saliva como uma alternativa para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19. Investigações relacionadas à proteção dos profissionais da saúde ao utilizar o teste salivar também foram encontradas (2; 6,7%). Dentre as publicações, trabalhos laboratoriais e ensaios clínicos foram os mais encontrados (19; 63,3%). Comparações enfáticas entre o teste salivar e o nasofaríngeo também foram encontradas (7; 23,3%). Outras 4 (13,4%) publicações, apenas relatavam a importância da ampla testagem salivar no combate à pandemia de COVID-19 (Tabelas 1 e 2).

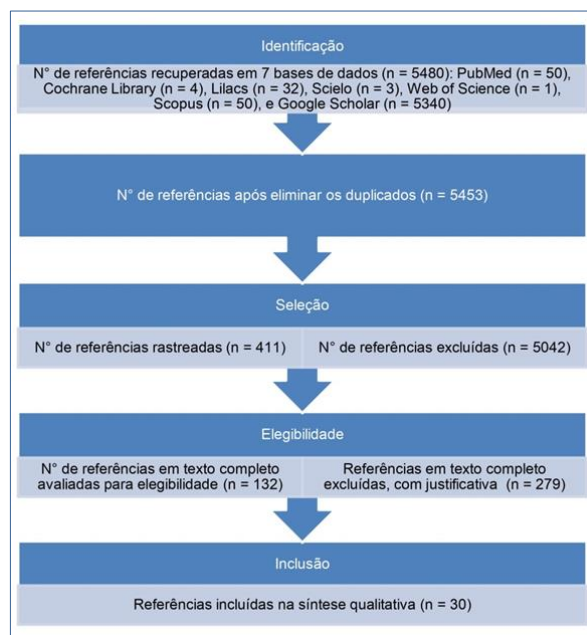


Figura 1: Fluxograma da revisão sistemática.

Tabela 1. Características descritivas dos estudos sobre o uso da saliva como alternativa para diagnosticar Covid-19

Autor/Ano	Tipo de Publicação	Periódico	País de origem dos autores	Uso da saliva para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19
Abdul et al. ¹¹ , 2020	Revisão	J Adv Dent Sci Res	Arábia Saudita e Índia	Confirma o uso de testes salivares para o diagnóstico da COVID-19 e aponta vantagens sobre swab nasofaríngeo e orofaríngeo.
Azzi et al. ¹² , 2020	Comunicação Rápida	Oral Dis	Itália	Relata 2 pacientes que apresentaram resultados salivares positivos no mesmo dia em que a coleta de esfregaços faríngeos ou broncoalveolares se mostram negativos
Azzi et al. ¹³ , 2020	Original	J Infect	Itália	Estudo onde 2 pacientes apresentaram teste positivo salivar, mas o NPS foi negativo no mesmo dia.
Becker et al. ¹⁴ , 2020	Original	MedRxiv	Estados Unidos	Fornece várias vantagens do uso da coleta de saliva para diagnóstico de SARS-CoV-2
Braz-Silva et al. ¹⁵ , 2020	Carta ao Editor	Oral Dis	Brasil, Itália e China	Apresenta várias vantagens da coleta salivar sobre outros testes, além de afirmar que a saliva tem excelente potencial para o diagnóstico da COVID-19
Chan et al. ¹⁶ , 2020	Original	J Clin Microbiol	China	O uso do ensaio COVID-19-RdRp/HEL para testar amostras de saliva pode ser uma maneira simples e rápida de evitar a necessidade de geração de aerossóis durante a coleta

Tabela 2. Características descritivas dos estudos sobre o uso da saliva como alternativa para diagnosticar Covid-19

Autor/Ano	Tipo de Publicação	Periódico	País de origem dos autores	Uso da saliva para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19
Chen et al. ¹⁷ , 2020	Original	Lancet	China	Confirma a expressão de ECA2 nas glândulas salivares e conclui que a saliva pode ser uma nova fonte de amostras de diagnóstico
Cheng et al. ¹⁸ , 2020	Original	Infect control Hosp Epidemiol	China	Estudo com 42 pacientes. As cargas virais do primeiro caso confirmado foram menores no swab de nasofaringe e garganta agrupadas, e maiores na saliva no mesmo dia
Han e Ivanowski ¹⁹ , 2020	Revisão	Diagn	Austrália	A saliva pode ser um método alternativo e econômico para melhorar a sensibilidade e a precisão da detecção em larga escala da COVID-19
Iwasaki et al. ²⁰ , 2020	Comunicação Rápida	J Infect	Japão	Apoiam o uso da saliva como uma alternativa não invasiva aos swabs nasofaríngeos para facilitar o teste PCR
Krajewska et al. ²¹ , 2020	Revisão	Eur Arch Otorhinolaryngol	Polônia	Foi relatado que em vários casos a saliva era um material mais preciso para detectar coronavírus do que o swab nasofaríngeo
Lalli et al. ²² , 2020	Original	MedRxiv	Estados Unidos	Otimiza um ensaio baseado em LAMP para a avaliação qualitativa de detecção do vírus SARS-CoV-2 na saliva sem uma etapa de extração de RNA
Li et al. ²³ , 2020	Revisão	J Pharm Anal	China	Demonstrou que a taxa de SARS-CoV-2 foi de 91,7% na saliva autocoletada dos pacientes usando RT-qPCR
Li et al. ²⁴ , 2020	Original	Int J Antimicrob Agents	China	Sugere que a saliva é um tipo de amostra não invasivo para diagnóstico de COVID-19
McCormick-Baw et al. ²⁵ , 2020	Carta ao Editor	J Clin Microbiol	Estados Unidos	Estabelece o Teste PCR Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 e conclui que a saliva é uma fonte alternativa aceitável para detectar SARS-CoV-2
Pasomsab et al. ²⁶ , 2020	Original	Clin Microbiol Infect	Tailândia	Conclui que a saliva pode ser uma amostra alternativa para o diagnóstico de COVID-19
Sabino-Silva et al. ²⁷ , 2020	Carta ao Editor	Clin Oral Invest	Brasil e Canadá	Sugere 3 vias diferentes para a presença do SARS-CoV-2 na saliva
Sapkota et al. ²⁸ , 2020	Carta ao Editor	BDJ	Noruega e Suécia	Discute a possibilidade dos anticorpos anti-COVID-19 também estarem presentes na saliva humana
Sharma et al. ²⁹ , 2020	Carta ao Editor	Int Endod J	Índia	A afinidade de SARS-CoV-2 com os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 pode resultar na detecção de SARS-CoV-2 na saliva.
Tang et al. ³⁰ , 2020	Comentário	J Clin Microbiol	Estados Unidos e China	A saliva pode ser usada como um tipo de espécime alternativo para a triagem epidemiológica
Tatikonda et al. ³¹ , 2020	Revisão	Cureus	Índia	A saliva pode desempenhar papel central na detecção da COVID-19 e no rastreamento em massa da população
To et al. ³² , 2020	Original	Lancet Infect Dis	China	Utilizou saliva orofaríngea posterior para determinar o perfil temporal da carga viral A saliva é um tipo de amostra não invasiva para o diagnóstico e o monitoramento da carga viral de 2019-nCoV
To et al. ⁶ , 2020	Comunicação Rápida	Clin Infect Dis	China	A COVID-19 foi detectada anteriormente na saliva que no mesmo nível de detecção das amostras nasofaríngeas
Vinayachandra et al. ³³ , 2020	Revisão	J Dent Sci	Índia	A saliva pode ser um teste alternativo de triagem de primeira linha adequado em situações com poucos recursos
Williams et al. ³⁴ , 2020	Carta ao Editor	J Clin Microbiol	Austrália	Estudo com 44 pacientes infectados. Como resultado, cargas virais 5 vezes maiores na saliva do que nas NPS
Wyllie et al. ³⁵ , 2020	Original	MedRxiv	Estados Unidos e China	A saliva pode ser um teste preditivo e não invasivo para pacientes afetados
Xu et al. ⁷ , 2020	Revisão	Int J Oral Sci	China	A carga viral de SARS-CoV-2 foi maior na saliva que o da orofaringe durante o estágio inicial da doença
Yoon et al. ³⁶ , 2020	Original	J Korean Medical Sci	Coreia do Sul	A taxa de SARS-CoV-2 é mais alta na saliva que nas amostras respiratórias
Zheng et al. ³⁷ , 2020	Original	Lancet	China	Recomenda saliva para detecção da SARS-CoV-2
Zheng et al. ³⁸ , 2020	Original	Lancet	China	

No período avaliado, foi observado um aumento no número de publicações ao longo dos meses do ano de 2020 (Figura 2).

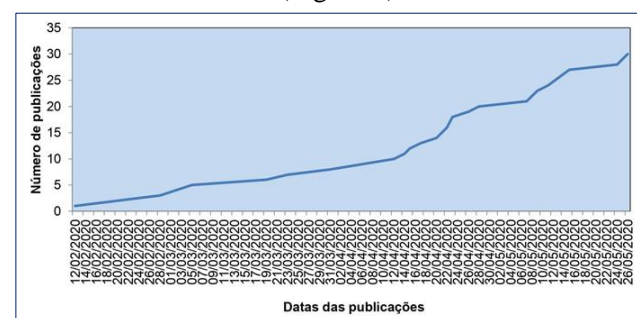


Figura 2: Número de publicações com a abordagem sobre o uso da saliva como alternativa para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19 segundo os critérios de busca da revisão sistemática, de acordo com a data da sua publicação.

DISCUSSÃO

A detecção rápida e precisa do SARS-CoV-2 é imprescindível no controle do surto na comunidade e nos hospitais. Os swabs nasofaríngeos e orofaríngeos são os tipos de amostras recomendados para as vias aéreas superiores para os testes de diagnóstico de COVID-19. Porém, a coleta desses tipos de amostras requer contato próximo entre profissionais de saúde e pacientes, o que pode representar um risco de transmissão do vírus para esses profissionais^{6,16,20,21,29}. Já a saliva, pode ser autocoletada por um paciente. Isso poderia eliminar a exposição do profissional de saúde ao contato próximo com um paciente enquanto utiliza swabs naso- ou orofaríngeos²¹. Além de ser um teste não-invasivo promissor^{6,13,15,17,19,29,33}. Também foi relatado que em vários casos a saliva era um material mais preciso para detectar coronavírus do que o swab nasofaríngeo^{7,19-26,32,35}.

O uso da saliva para fins de diagnóstico abre a possibilidade de usar outras ferramentas além da detecção direta do patógeno, como o uso de proteômica, metabolômica, detecção de anticorpos, especialmente IgA, citocinas, quimiocinas, técnicas para buscar marcadores para o uso de dispositivos de diagnóstico rápido^{15,28}.

A afinidade de SARS-CoV-2 com os receptores da enzima conversora de angiotensina-2 humana presentes nas glândulas salivares pode resultar na detecção de SARS-CoV-2 na saliva^{17,29}. Outro estudo forneceu evidências científicas para recomendar a saliva como uma amostra melhor para detecção de SARS-CoV-2 em relação ao NPS³⁸.

Em pesquisa com 42 pacientes com COVID-19 a comparação do teste de NPS e saliva apresentou um índice de carga viral de 3,3 e de 5,9, respectivamente, em coleta no mesmo dia¹⁸. Outro estudo com 2 pacientes positivos COVID-19 que apresentaram resultados salivares positivos no mesmo dia em que esfregaços faríngeos ou broncoalveolares mostraram-se negativos. Portanto,

esses estudos também reforçam a saliva como alternativa na detecção de SARS-CoV-2¹².

A escassez dos *swabs* nasofaríngeos é um problema que foi identificado em alguns países e a saliva auto-coletada apresenta-se como uma alternativa para a triagem epidemiológica diminuindo a demanda do NPS que ficariam reservados para pacientes hospitalizados^{16,30}.

CONCLUSÃO

A saliva representa uma opção promissora para a detecção de SARS-CoV-2, por ser não invasiva, fácil de coletar e de baixo custo. Os resultados mostram que saliva e escarro são tipos de amostra confiáveis que podem ser usados para detectar SARS-CoV-2 e dignos de promoção clínica. A alta demanda dos *swabs* nasofaríngeos e o baixo suprimento de reagentes de laboratório e kits de teste destacam a necessidade de métodos alternativos para facilitar a triagem universal precisa da COVID-19, principalmente para as regiões mais afetadas pela pandemia de COVID-19. Portanto, de acordo com os dados analisados, conclui-se que a saliva se mostrou um método alternativo eficaz para a detecção de SARS-CoV-2 e diagnóstico de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
2. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *J Antimicrob Agents* 2020;105948.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536-544.
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-82.
6. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020;149:5734265.
7. Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci*. 2020;12:11.
8. Khurshid Z, Asiri FYI, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17.
9. Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb S, Zafar MS, Slowey PD, Almas K. Human Saliva Collection Devices for Proteomics: An Update. *Int J Mol Sci*. 2016;17.
10. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. E Serviços Saúde* 2015;24:335-42.
11. Abdul MSM, Fatima U, Khanna SS, Bhanot R, Sharma A, Srivastava AP. Oral Manifestations of Covid-19-Are they the introductory symptoms?. *J Adv Dent Sci Res*. 2020;8:5.
12. Azzi L, Carcano G, Dalla Gasperina D, Sessa F, Maurino V, Baj A. Two cases of COVID-19 with positive salivary and negative pharyngeal or respiratory swabs at hospital discharge: A rising concern. *Oral Dis*. 2020;00:1-3.
13. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Dalla Gasperina D, Genoni A, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;81:45-50.
14. Becker D, Sandoval E, Amin A, De Hoff P, Leonetti N, Lim YW, et al. Saliva is less sensitive than nasopharyngeal swabs for COVID-19 detection in the community setting. *medRxiv*. 2020;20092338.
15. Braz-Silva PH, Pallos D, Giannecchini S, To KKW. SARS-CoV-2: What can saliva tell us?. *Oral Dis*. 2020;13365.
16. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH, et al. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2020;58:5.
17. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection of 2019-nCoV in saliva and characterization of oral symptoms in COVID-19 patients. *Lancet*. 2020;3556665.
18. Cheng VC, Wong SC, Chen JH, Yip CC, Chuang VW, Tsang OT, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:493-498.
19. Han P, Ivanovski S. Saliva—Friend and Foe in the COVID-19 Outbreak. *Diagn*. 2020;10:290.
20. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. *J Infect*. 2020;20:30349.
21. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;1-13.
22. Lalli MA, Chen X, Langmade SJ, Fronick CC,

- Sawyer CS, Burcea LC, et al. Rapid and extraction-free detection of SARS-CoV-2 from saliva with colorimetric LAMP. medRxiv. 2020;7273276.
23. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. J Pharm Anal. 2020;10:101-108.
24. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. Int J Antimicrob Agents. 2020;105951.
25. McCormick-Baw C, Morgan K, Gaffney D, Cazares Y, Jaworski K, Byrd A, et al. Saliva as an Alternate Specimen Source for Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients Using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2. J Clin Microbiol. 2020;01109-20.
26. Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a cross-sectional study. Clin Microbiol Infect. 2020;20302780.
27. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. Clinical oral investigations. 2020;1-3.
28. Sapkota D, Thapa SB, Hasséus B, Jensen JL. Saliva testing for COVID-19?. BDJ. 2020;228:658-659.
29. Sharma S, Kumar V, Chawla A, Logani A. Rapid detection of SARS-CoV-2 in saliva: Can an endodontist take the lead in point-of-care COVID-19 testing?. Int Endod J. 2020;13317.
30. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol. 2020;58(6).
31. Tatikonda SS, Reshu P, Hanish A, Konkati S, Madham S. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. Cureus. 2020;12(4).
32. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20:565-574.
33. Vinayachandran D, Saravanakarhikeyan B. Salivary diagnostics in COVID-19: Future research implications. J Dent Sci. 2020;7177105.
34. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. J Clin Microbiol. 2020;00776-20.
35. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. Medrxiv. 2020;20067835.
36. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, et al. Clinical Significance of a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. J Korean Med Sci. 2020;35(20).
37. Zheng S, Yu F, Fan J, Zou Q, Xie G, Yang X, et al. Saliva as a Diagnostic Specimen for SARS-CoV-2 by a PCR-Based Assay: A Diagnostic Validity Study. Lancet. 2020;3543605.
38. Zhong F, Liang Y, Xu J, Chu M, Tang G, Hu F, et al. Continuously High Detection Sensitivity of Saliva, Viral Shedding in Salivary Glands and High Viral Load in Patients with COVID-19. Lancet. 2020;3576869.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Samuel Gomes da Silva Teles

Av. Visconde de Alvarenga. 143 - Pq. Leopoldina
28053-000 Campos dos Goytacazes - RJ, Brasil
e-mail: samuel.gomes100@hotmail.com

Submetido em 16/07/2020

Aceito em 24/08/2020