

**Saliva humana como biofluido no diagnóstico do COVID-19**

**Human saliva as biofluid in the diagnosis of COVID-19**

**Saliva humana como biofluidos en el diagnóstico de COVID-19**

Recebido: 09/07/2020 | Revisado: 14/07/2020 | Aceito: 15/07/2020 | Publicado: 20/07/2020

**Mauricy Nascimento Ferreira Filho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4659-2721>

Faculdades Nova Esperança, Brasil

E-mail: mauricyy1258@gmail.com

**Ismael da Silva Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2077-3302>

Faculdades Nova Esperança, Brasil

E-mail: ismaelsilvaa98@gmail.com

**Êmily Nascimento de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8632-0456>

UNIESP Centro Universitário, Brasil

E-mail: emily.n.souza@outlook.com

**Andressa Cavalcanti Pires**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4476-3547>

Faculdades Nova Esperança, Brasil

E-mail: andressa\_cavalcanti@hotmail.com

**Resumo**

A detecção rápida e precisa dos pacientes infectados pela COVID-19 é de extrema importância para obter um controle na população e nos hospitais. Revisar a literatura recente, apresentando a saliva humana como um biofluido para a detecção e diagnóstico do COVID-19. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine) e Scopus Preview através da CAPES, com as palavras chaves COVID-19 and dentistry, COVID-19 and saliva, no período de janeiro de 2020 a 11 de junho de 2020. A saliva tem sido amplamente utilizada para diagnosticar várias doenças, isso pela facilidade de acesso. Dessa forma, a saliva tem se apresentado como uma das alternativas viáveis para a detecção do novo coronavírus, visto que, o derramamento oral é mais significativo que viremia. O vírus SARS-CoV-2 podem ser encontrado na saliva humana, como também na

glândula salivar, apresentando-se como um biofluido para testar e diagnosticar a doença COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19; Odontologia; Infecções por Coronavírus; Saliva.

### **Abstract**

The fast and accurate detection of patients infected with COVID-19 is extremely important to obtain control in the population and in hospitals. To review recent literature, presenting human saliva as a biofluid for the detection and diagnosis of COVID-19. A bibliographic search was performed in the PubMed (National Library of Medicine) and Scopus Preview databases through CAPES, with the keywords COVID-19 and dentistry, COVID-19 and saliva, from January 2020 to 11 June 2020. Saliva has been widely used to diagnose various diseases, due to its easy access. Thus, saliva has been presented as one of the viable alternatives for the detection of the new coronavirus, since oral spillage is more significant than viremia. The SARS-CoV-2 virus can be found in human saliva, as well as in the salivary gland, presenting itself as a biofluid to test and diagnose COVID-19 disease.

**Keywords:** COVID-19; Dentistry; Coronavirus infections; Saliva.

### **Resumen**

La detección rápida y precisa de pacientes infectados con COVID-19 es extremadamente importante para obtener control en la población y en los hospitales. Revisar la literatura reciente, presentando la saliva humana como un biofluido para la detección y diagnóstico de COVID-19. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina) y Scopus Preview a través de CAPES, con las palabras clave COVID-19 y odontología, COVID-19 y saliva, desde enero de 2020 hasta el 11 de junio de 2020. La saliva se ha utilizado ampliamente para diagnosticar diversas enfermedades, debido a su fácil acceso. Por lo tanto, la saliva se ha presentado como una de las alternativas viables para la detección del nuevo coronavirus, ya que el derrame oral es más significativo que la viremia. El virus SARS-CoV-2 se puede encontrar en la saliva humana, así como en la glándula salival, presentándose como un biofluido para probar y diagnosticar la enfermedad COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; Odontología; Infecciones por Coronavirus; Saliva.

## 1. Introdução

O surgimento da doença COVID-19 provocou o medo em populações de todo o mundo, e deixou toda a comunidade médica do planeta horrorizada, com os altos número de infectados e com a fácil propagação do vírus em vários lugares do mundo, dessa maneira, a World Health Organization declarou, com apenas dois meses e meio do surto, uma pandemia. O vírus foi identificado inicialmente nas amostras de um grupo de pessoas infectadas na cidade de Wuhan, na China, onde um grupo de pessoas apresentavam quadros de pneumonia, entretanto a causa era desconhecida (Kim, 2020; Wang, Hu & Hu, 2020; Yang et al., 2020; Fan, Del Sorbo & Goligher, 2017).

Os centros internacionais de infecção de controle e prevenção de doenças estão trabalhando para monitorar a pandemia. Os sintomas mais comuns do novo coronavírus incluem febre, tosse e doença respiratória aguda, podendo evoluir para casos mais graves levando a morte. Apesar dos esforços da saúde pública para conter a doença e retardar a disseminação do vírus, vários países foram confrontados com uma crise nos cuidados intensivos, chegando a faltar equipamentos de proteção individual para os profissionais da saúde (Nicholson PJ, 2020; Wynants L et al, 2020; Sabino-Silva R, Jardim & Siqueira, 2020).

Até o momento o sequenciamento genético do genoma do COVID-19 de amostras clínicas, sugere que ele está relacionado ao coronavírus do morcego. O COVID-19 pertence a uma grande família de vírus que pode causar doenças graves, como a Síndrome Respiratória Grave (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). A origem do SARS de animais para humanos ainda não foi identificada, entretanto, acredita-se que ocorreu no mercado de frutos do mar Huanam (Sabino-Silva R, Jardim & Siqueira, 2020; Odeh, et al, 2020; Alves & Pires, 2020).

Os principais sintomas apresentados pelos pacientes infectados pelo vírus foram, febre, tosse, fadiga, tomografia torácica anormal, alguns outros sintomas também foram notificados, produção de escarro, dor de cabeça, hemoptise e diarreia, esses sintomas podem se agravar em pacientes com doenças crônicas, diabetes, hipertensão e cardiopatas (Sabino-Silva R, Jardim & Siqueira, 2020; Odeh, et al, 2020; Alves & Pires, 2020).

O novo coronavírus pode ser transmitido por vias diretas, com espirros, tosse e inalação de pequenas partículas presente no ar, a transmissão também pode acontecer por contato nas mucosas orais, oculares e nasais (Baghizadeh, 2020; WHO, 2020). Os pacientes sintomáticos são as principais fontes de transmissão, foram realizadas descobertas que mostram que pacientes assintomáticos também repassa o vírus. Outra forma de contaminação

é tocar em superfícies ou em objetos que contenham gotículas infectadas e logo após entrar em contato com os olhos, nariz ou boca (Sabino-Silva R, Jardim & Siqueira, 2020; Baghizadeh, 2020; WHO, 2020).

A detecção rápida e precisa dos pacientes infectados pela COVID-19 é de extrema importância para obter um controle na população e nos hospitais. Os testes de diagnóstico atuais do novo coronavírus, são reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR), RT-PCR em tempo real (rRT-PCR) e amplificação isotérmica medida por loop de transcrição reversa (RT-LAMP) (Zhai, Ding, Long & Li, 2020). Para a realização dos testes são coletadas amostras de swabs de escarro nasofaríngeo e orofaríngeo (Han & Ivanovski, 2020; Hamid et al, 2020; Azzi et al, 2020). Assim, o objetivo desse trabalho é revisar a literatura recente, apresentando a saliva humana como um biofluido para a detecção e diagnóstico do COVID-19.

## **2. Metodologia**

O método adotado foi revisão de literatura, dessa maneira, foi realizado uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed (National Library of Medicine) e Scopus Preview através da CAPES, com as palavras chaves COVID-19 and dentistry, COVID-19 and saliva, no período de janeiro de 2020 a 11 de junho de 2020 e foram encontrados trezentos e um artigos, entretanto apenas doze desses artigos foram selecionados.

Em uma primeira etapa, os artigos considerados para a inclusão na revisão, foram, artigos originais na língua inglesa publicados no ano de 2020, e que tivesse a sua versão completa gratuita disponibilizada, a respeito de humanos. A segunda etapa da pesquisa incluiu em avaliar os títulos dos artigos, com o objetivo de determinar se tinham o potencial para a inclusão. Para ser incluído o artigo tinha que ter em seu título informações sobre saliva e COVID-19, finalizando em 15 artigos. Logo após, os resumos de cada artigo foram lidos excluindo os que não traziam a saliva como potencial no diagnóstico do COVID-19.

No final da seleção, sobraram 12 artigos. Seus textos completos foram revisados e usados no presente estudo. Também foram utilizados dados fornecidos pela World Health Organization.

### **3. Resultados e Discussão**

#### **Características Clínicas do COVID-19**

O novo coronavírus pode afetar os seres humanos de diferentes maneiras. As características clínicas mais comuns incluem, febre, tosse seca e cansaço. Em pacientes suscetíveis, a doença pode evoluir para um caso mais grave e causar pneumonia viral grave, falência múltipla de órgãos. Outros sintomas incluem produção de escarro, hemoptise, dor de cabeça e sintomas gastrointestinais como diarreia, náusea e vômito. Grande parte dos infectados consegue se recuperar sem a necessidade de tratamentos especiais (WHO, 2020; Han & Ivanovski, 2020; Divya & Saravanakarthikeyan, 2020).

Os sintomas do COVID-19 são muito semelhantes à de um resfriado comum, por isso, existe a necessidade de realizar testes para a confirmação da doença incluindo os pacientes assintomáticos, essa tem sido uma das principais estratégias para se obter um controle da pandemia (WHO, 2020; Silva, Pallos, Gianecchini & To, 2020). Ainda não existe uma vacina contra o vírus COVID-19. Assim a melhor maneira de prevenir e desacelerar a transmissão do vírus, é diminuindo os contatos pessoais e mantendo os hábitos de higiene. Vários ensaios clínicos estão em andamento para obter possíveis tratamentos (WHO, 2020).

#### **Transmissão do COVID-19**

O COVID-19 é causado por SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave coronavírus) chamado provisoriamente de 2019-nCoV, é um vírus de RNA não-segmentados com sentido positivo, com uma alta taxa de mutação e recombinação, sendo a terceira infecção por coronavírus animal que afeta humanos. Apesar da natureza zoonótica do COVID-19, sua disseminação entre os seres humanos acontece de maneira muito rápida. E sua transmissão se dá através do contato humano (Divya & Saravanakarthikeyan, 2020; Han & Ivanovski, 2020).

A transmissão do COVID-19 acontece de pessoa para pessoa, seja pelo contato direto por espirro, tosse ou inalação de gotículas, ou transmissão de contato ocular através das mucosas dos olhos e nariz ou saliva (Hurshid, Asiri & Al, 2020; Baghizadeh, 2020). A disseminação aérea por gotas respiratórias e salivares do vírus é a principal forma de transmissão do SARS-CoV-2, foi sugerido que as gotículas podem viajar até quatro metros com uma tosse descoberta (Han & Ivanovski, 2020).

Existe a possibilidade de infecção pelo toque em superfícies contaminadas, uma vez que, o COVID-19 pode sobreviver em diferentes superfícies por horas ou dias, o que vai depender da temperatura e umidade favoráveis. Mas, desinfetantes considerados simples podem inativá-lo, como, 75% de etanol, 0,1% de hipoclorito de sódio e 0,5% de peróxido de hidrogênio (WHO, 2020; Han & Ivanovski, 2020).

### **Diagnostico do COVID-19**

Na atualidade o teste considerado padrão-ouro para a detecção de infecção por COVID-19 é o ensaio de Reação Quantitativa em cadeia da Polimerase (RT-qPCR) que compete em ampliar os ácidos nucleicos do RNA viral , para isso é realizado uma coleta de amostra moderadamente invasiva, as amostras são de swabs de escarro nasofaríngeo e orofaríngeo, podendo também ser coletado por expectoração, aspirado endotraqueal esse específico para pacientes com pneumonia (Han & Ivanovski, 2020; Hamid et al, 2020; Azzi et al, 2020; Sapkota et al, 2020).

Embora seja relativamente fácil de coletar as amostras e os testes seja sensível, o esfregaço de garganta são considerados invasivos, além de, induzirem tosse e em alguns casos causarem sangramento, aumentando o risco de contágio para o profissional da saúde (Sapkota et al, 2020; Xu et al, 2020). A coleta de escarro é uma opção não invasiva, entretanto alguns pacientes não produzem os níveis adequados para o diagnóstico (Hamid et al, 2020).

### **Diagnóstico pela Saliva para COVID-19**

A saliva tem sido amplamente utilizada para diagnosticar várias doenças, isso pela facilidade de acesso. No processo de amostragem da saliva não é necessário intervenção invasiva, além de ser barato e útil, oferecendo o mínimo risco de transmissão do vírus para o profissional da saúde, pois é possível uma auto-coleta. É um reservatório de indicadores biológicos, que podem variar de modificações em ácidos nucleicos, proteínas e bioquímicos à microflora, e tem uma conexão com doenças sistêmicas. Atualmente os biomarcadores da saliva são usados na detecção de câncer oral, cárie dentária, doenças periodontais, diabetes, câncer de mama e câncer de pulmão (Hamid et al, 2020; Hurshid, Asiri & Al, 2020; Baghizadeh, 2020; Eloise et al, 2020).

As células que possuem o receptor das enzimas de conversão da angiotensina II da superfície (ACE2) são mais suscetíveis ao COVID-19. Glândulas salivares humanas

apresentam reservatórios do vírus, pois, como o receptor ativo para SARS-CoV-2 é o ACE-2, nas glândulas salivares existe um maior percentual desses receptores e no trato respiratório inferior, em contrapartida com a faringe. Isso faz da amostra de saliva melhor no diagnóstico da COVID-19, em oposição às amostras de faringe (Hamid et al, 2020; Alzargar, Sh, Aghamohammadi & Hatefi, 2020).

A saliva tem se apresentado como uma das alternativas viáveis para a detecção de vírus, visto que, o derramamento oral é mais significativo que viremia, se caracterizando com potencial para o diagnóstico (Giannecchini & To, 2020). A saliva também é considerada uma via de transmissão muito importante, podendo infectar pessoas por contato direto com as gotículas expressas (Han & Ivanovski, 2020).

Foi registrado que três métodos de capturar a saliva podem ser eficazes para o diagnóstico, zaragatoas de saliva, tosse e diretamente de ducto da glândula salivar. Entretanto, na aplicação clínica que é necessária uma fonte de taxa positiva de identificação de vírus, a saliva da garganta profunda tem melhores propriedades para o diagnóstico precoce do COVID-19 (Azzi et al, 2020; Baghizadeh, 2020; Xu et al, 2020).

Em um estudo que investigou o uso da saliva para a detecção de COVID-19 em humanos. Foram testados 622 pacientes para o novo coronavírus, com amostra de salivas e swabs nasofaríngeo ao mesmo tempo. Entre todos os pacientes, 39 apresentaram o resultado positivo com amostras nasofaríngeas, já com o teste feito pelas amostras de saliva foi identificado 33 pacientes, não registrando apenas 2 casos<sup>12</sup>. Sabendo que os swabs de nasofaringe também não são muito sensíveis para a detecção de SARS-CoV-2, a saliva é comparável com o método convencional de amostra por nasofaringe (Hamid et al, 2020; Azzi et al, 2020; Alzargar, Sh, Aghamohammadi & Hatefi, 2020).

A presença do vírus COVID-19 na saliva tem origem nas glândulas salivares provenientes de ductos ou fluidos gengival, gengival, como também pode ser proveniente do trato respiratório, tanto o superior como o inferior<sup>16</sup>. Um estudo realizado em macacos rhesus mostrou que as células epiteliais ACE2 das glândulas salivares, se mostraram ser o alvo inicial para o COVID-19, na fase inicial da infecção (Han & Ivanovski, 2020; Hamid et al, 2020; Han & Ivanovski, 2020; Baghizadeh, 2020;). Também deve-se considerar as glândulas salivares com um possível reservatório do vírus, e uma infecção latente pode ser reativada (Han & Ivanovski, 2020).

#### 4. Considerações Finais

Como mostrados nessa pesquisa bibliográfica, o vírus SARS-CoV-2 podem ser encontrados na saliva humana, como também na glândula salivar, apresentando-se como um biofluido para testar e diagnosticar a doença COVID-19, sendo possível detectar na fase assintomática como na sintomática.

Na situação atual de pandemia é de extrema importância que seja desenvolvido um método de diagnóstico, utilizando a saliva como amostra de biópsia líquida para diagnosticar os pacientes com COVID-19, podendo ser um ponto crucial na detecção rápida no vírus. Dessa forma, seria possível identificar e isolar portadores da doença com a esperança de conter e controlar a disseminação do vírus.

#### Referências

Alizargar, J., S., M. E., Aghamohammadi, M., & Hatefi, S. (2020). Saliva Samples as an Alternative for Novel Coronavirus (COVID-19) Diagnosis. *Journal of the Formosan Medical Association*. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.030>.

Alves, U. E., Neto, Pires, A. C. (2020). Drogas e Medicamentos Investigados para o Tratamento do COVID-19. *J. Health Biol Sci.* 8(1), 1-7. doi: 10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3284.p1-7.2020.

Azzi, L., Carcano, G., Gianfagna, F., Grossi, P., Gasperina, D. D., Genoni, A., & Fasano, M., et al. (2020). Saliva is a Reliable Tool to Detect SARS-CoV-2. *Journal of Infection*. 45:50 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>.

Baghizadeh, F. M. (2020). Oral saliva and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Oral Oncol*. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104821.

Baghizadeh, F. M. (2020). What dentists need to know about COVID-19. *Oral Oncol*. 105:104741. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104741.

Eloise, W., Katherine, B., Bowen, Z., Mark, P., & Deborah, A. W. (2020). Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*. doi: 10.1128/JCM.00776-20.

Fan, E., Del Sorbo, L., Goligher, E. C. (2017). An official American Thoracic Society/ European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 195(9), 1253-1263. doi:10.1164/rccm.201703-0548ST.

Hamid, H., Khurshid, Z., Adanir, N., Zafar, M. S., & Zohaib, S. (2020). COVID-19 Pandemic and Role of Human Saliva as a Testing Biofluid in Point-of-Care Technology [publicado online antes da impressão, 2020 Jun 3]. *Eur J Dent*. doi:10.1055/s-0040-1713020.

Han, P., & Ivanovski, S. (2020). Saliva-Friend and Foe in the COVID-19 Outbreak. *Diagnostics (Basel)*. 10(5). doi:10.3390/diagnostics10050290.

Hurshid, Z., Asiri, F. Y. I., & Al Wadaani, H. (2020). Human Saliva: Non-Invasive Fluid for Detecting Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Int J Environ Res Public Health*. 17(7), 2225. doi:10.3390/ijerph17072225.

Kim, K. H. (2020). COVID-19. *Int Neurourol J*. 24(1):1. doi:10.5213/inj.2020edi.001.

Nicholson, P. J. (2020). COVID-19: opportunity to learn from necessity. *Occup Med (Lond)*. doi:10.1093/occmed/kqaa054.

Odeh, N. D., Babkair, H., Abu-Hammad, S., Borzangy, S., Abu-Hammad, A., & Abu-Hammad, O. (2020). COVID-19: Present and Future Challenges for Dental Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 17(9), 3151. doi:10.3390/ijerph17093151.

Sabino-Silva, R., Jardim, A. C. G., & Siqueira, W. L. (2020). Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig*. 24(4), 1619-1621. doi:10.1007/s00784-020-03248-x.

Sapkota, D., Thapa, S., Hasséus, B., et al. (2020). Teste de saliva para COVID-19 ?. *Br Dent J.* 228, 658-659. <https://doi.org/10.1038/s41415-020-1594-7>.

Silva, P. H. B., Pallos, D., Giannecchini, S., & To, K. K. (2020). SARS- CoV-2: What can Saliva Tell US?. *Oral Diseases.* <https://doi.org/10.1111/odi.13365>.

Vinayachandran, D., & Balasubramanian, S. (2020). Salivary Diagnostics in COVID-19: Future Research Implications. *Journal of Dental Sciences.* <https://doi.org/10.1016/j.jds.2020.04.006>.

Wang, D., Hu, B., & Hu, C. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 323(11): 1061-1069.

Xu, R., Cui, B., Duan, X., et al. (2020). Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral.* <https://doi-org.ez15.periodicos.capes.gov.br/10.1038/s41368-020-0080-z>.

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., et al. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 8(5), 475-481.

Zhai, P., Ding, Y., Wu, X., Long, J., Zhong, Y., & Li, Y. (2020). The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 55(5), 105955. [doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105955](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955).

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Mauricy Nascimento Ferreira Filho – 25%

Ismael da Silva Lopes – 25%

Êmily Nascimento de Souza – 25%

Andressa Cavalcanti Pires – 25%