DOI 10.29184/1980-7813.rcfmc.366.vol.15.n2.2020

# A SALIVA COMO ALTERNATIVA PARA DIAGNÓSTICO DE COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

SALIVA AS AN ALTERNATIVE FOR COVID-19 DIAGNOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

Samuel Gomes da Silva Teles<sup>1</sup>, Maria Cecília Simões Riscado de Castro<sup>1</sup>, Sabrina Nogueira Dutra<sup>2</sup>, Lídia Márcia Silva Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discentes do curso de Odontologia do Centro Universitário Fluminense – UNIFLU, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.

<sup>2</sup>Docentes do curso de Odontologia do Centro Universitário Fluminense – UNIFLU, Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.

Autor correspondente: Samuel Gomes da Silva Teles

Centro Universitário Fluminense – UNIFLU, Campus II, Av. Visconde de Alvarenga. 143 | Pq. Leopoldina, Campos dos Goytacazes | RJ | CEP 28053-000. Tel.: (22) 2101.3350. E-mail: samuel.gomes100@hotmail.com

#### 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 como espécime alternativa eficaz para a detecção de SARS-CoV-2 e diagnóstico de COVID-19.

Palavras-Chave: COVID-19; SARS-CoV-2; 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 shortage has become a reality in many countries. Thus, the use of saliva is a promising alternative in epidemiological screening, in addition to being easy to collect and non-invasive. Objective: to perform a systematic review of the literature to assess the use of saliva as an alternative specimen for the detection of SARS-CoV-2. Methodology: systematic search was performed on seven databases (PubMed, Cochrane Library, Lilacs, Scielo, Web of Science, Scopus and Google Scholar) using a variation of the search terms (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR 2019 -nCoV) And "Saliva" in 2020, recovering 5480 publications. Results: after reading the titles and abstracts, 411 texts were conducted for full reading and 30 publications were evaluated for qualitative evaluation of the article. Conclusion: A saliva presents itself as an effective alternative specimen for the detection of SARS-CoV-2 and the diagnosis of COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Saliva; Diagnosis.

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi relatado um caso de pneumonia por 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 'coronavírus² da síndrome respiratória aguda grave¹ (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 Betacoronavírus, subgênero Sarbecovírus, coronavírus <sup>2</sup> da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)<sup>1,3</sup>. É um vírus grande, esférico e com um genoma de RNA de cadeia positiva de sentido positivo não segmentado com ~30 kb de comprimento<sup>4</sup>.

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 invasivo<sup>9</sup>. Portanto, realizamos uma revisão sistemática para avaliar o uso da saliva como um espécime alternativo para a detecção de SARS-CoV-2.

#### **METODOLOGIA**

## Protocolo de revisão sistemática

As diretrizes e procedimentos dos Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Metaanálises (PRISMA) foram seguidas no presente estudo<sup>10</sup>. E os critérios de inclusão e exclusão não consideraram a qualidade das publicações incluídas no estudo.

#### 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?". Com os seguintes critérios de elegibilidade:

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.

Critérios de exclusão: 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.

#### 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.

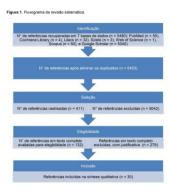
#### Extração dos dados e síntese

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 uma 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 na Tabela 1.

#### **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 (Tabela 1).

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

#### **DISCURSO**

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

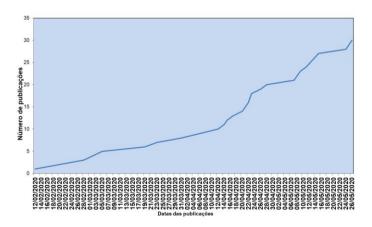


Figura 2. Número de publicações com a abordagem sobre o uso da saliva como alternativa para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19 segundo os critérios de busca da revisão sistemática, de acordo com a data da sua publicação.

Tabela 1. Características descritivas dos estudos sobre o uso da saliva como

Autores	Tipo de publicaçã o	Periódico	País de origem dos autores	Uso da saliva como alternativa para detectar SARS-CoV-2 e diagnosticar COVID-19
Abdul et al. <sup>11</sup> (2020)	Artigo de Revisão	J Adv Dent Sci Res	Arábia Saudita e Índia	Confirma o diagnóstico de COVII 19 poder ser realizado em teste salivares e aponta vantagens o teste salivar sobre o swa nasofaringeo e orofaringeo.
Azzi et al. <sup>12</sup> (2020)	Comunicaç ão breve	Oral Dis	Itália	Relata 2 pacientes positivo COVID-19 que apresentara resultados salivares positivos r mesmo dia em que esfregaço faringeos ou broncoalveolaro mostraram-se negativos.
Azzi et al. <sup>13</sup> (2020)	Artigo Original	J Infect	Itália	Estudo onde 2 paciente apresentaram teste positivo saliva mas o NPS foi negativo no mesm dia.
Becker et al. <sup>14</sup> (2020)	Artigo Original	MedRxiv	Estados Unidos	Fornece várias vantagens do uso o coleta de saliva para o diagnóstio
Braz-Silva et al. <sup>15</sup> (2020)	Carta ao Editor	Oral Dis	Brasil, Itália e China	de SARS-CoV-2.  Apresenta várias vantagens coleta de saliva sobre outros teste além de afirmar que a saliva tem u excelente potencial diagnóstico par COVID-19.
Chan et al. 16 (2020)	Artigo Original	J Clin Microbiol	China	O uso do ensaio COVID-1: RdRp/Hel para testar amostras o saliva pode ser uma manei simples e rápida de evitar necessidade de geração o aerossóis durante a coleta.
Chen et al. <sup>17</sup> (2020)	Artigo Original	Lancet	China	Confirma a expressão de ECA2 na glândulas salivares e conclui que saliva pode ser uma nova fonte d
Cheng et al. <sup>18</sup> (2020)	Artigo Original	Infect Control Hosp Epidemiol	China	Estudo com 42 pacientes. A cargas virais do primeiro cas confirmado foram menores no swa de nasofaringe e gargan agrupadas, enquanto bem maiore
Han, Ivanovski <sup>19</sup> (2020)	Artigo de Revisão	Diagn	Austráli a	na saliva no mesmo dia.  A saliva pode ser um métor alternativo e econômico pa melhorar a sensibilidade e precisão da detecção em largescala de COVID-19.
lwasaki et al. <sup>20</sup> (2020)	Comunicaç ão breve	J Infect	Japão	Apoiam o uso da saliva como un alternativa não invasiva aos swal nasofaringeos para facilitar o amp teste de PCR.
Krajewska et al. <sup>21</sup> (2020)	Artigo de Revisão	Eur Arch Otorhinolaryn gol	Polônia	Foi relatado que em vários casos saliva era um material mais precis para detectar coronavírus do que swab nasofaringeo. Otimiza um ensalo baseado e
Lalli et al. <sup>22</sup> (2020)	Artigo Original	MedRxiv	Estados Unidos	LAMP para a avaliação qualitativo de detecção do vírus SARS-CoV na saliva sem uma etapa o extração de RNA.
Li et al. <sup>23</sup> (2020)	Artigo de Revisão	J Pharm Anal	China	Demonstrou que a taxa de SAR: CoV-2 foi de 91,7% na saliva aut coletada dos pacientes usando R' qPCR.
Li et al. <sup>24</sup> (2020)	Artigo Original	Int J Antimicrob Agents	China	Sugere que a saliva é um tipo o amostra não invasivo pa diagnóstico de pacientes co COVID-19.
McCormick- Baw et al. <sup>25</sup> (2020)	Carta ao Editor	J Clin Microbiol	Estados Unidos	Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV- e conclui que a saliva é uma fon alternativa aceitável para detect SARS-CoV-2.
Pasomsub et al. <sup>26</sup> (2020)	Artigo Original	Clin Microbiol Infect	Tailândi a	Conclui que a saliva pode ser un amostra alternativa para diagnóstico de COVID-19.
Sabino-Silva et al. <sup>27</sup> (2020)	Carta ao Editor	Clin Oral Invest	Brasil e Canadá	Sugere três vias diferentes para presença do SARS-CoV-2 na saliv
Sapkota et al.28 (2020)	Carta	BDJ	Noruega e Suécia	Especula que os anticorpos an COVID-19 também possam est presentes na saliva humana.
Sharma et al. <sup>29</sup> (2020)	Carta ao Editor	Int Endod J	Índia	A afinidade de SARS-CoV-2 com o receptores da enzima converso de angiotensina-2 humana por resultar na detecção de SARS-Co <sup>o</sup> 2 na saliva.
Tang et al.30 (2020)	Comentári o	J Clin Microbiol	Estados Unidos e China	A saliva pode ser usada como u tipo de espécime alternativo para triagem epidemiológica.
Tatikonda et al.31 (2020)	Artigo de Revisão	Cureus	Índia	A saliva pode desempenhar u papel central na detecção d COVID-19 e oferecer rastreamen em massa da população.
To et al. <sup>32</sup> (2020)	Artigo Original	Lancet Infect Dis	China	Utilizou saliva orofaringea posteri para determinar o perfil temporal o carga viral.
To et al. <sup>6</sup> (2020)	Comunicaç ão breve	Clin Infect Dis	China	A saliva é um tipo de amostra na invasiva para o diagnóstico e monitoramento da carga viral o 2019-nCoV.
Vinayachandr a, Saravanakarth ikeyan <sup>33</sup> (2020)	Artigo de Revisão	J Dent Sci	Índia	O COVID-19 foi detectad anteriormente na saliva, quase r mesmo nível do que nas amostra nasofaringeas.
Williams et al.34 (2020)	Carta ao Editor	J Clin Microbiol	Austráli a	A saliva pode ser um tes alternativo de triagem de primei linha adequado em situações co poucos recursos.
Wyllie et al.35 (2020)	Artigo Original	MedRxiv	Estados Unidos e China	infectados. Como resultado, carga virais 5 vezes maiores na saliva o que nas NPS.
Xu et al. <sup>7</sup> (2020)	Artigo de Revisão	Int J Oral Sci	China	A saliva pode ser um teste preditive e não invasivo para paciente afetados.
Yoon et al.36 (2020)	Artigo Original	J Korean Medical Sci	Coréia do Sul	A carga viral de SARS-CoV-2 f maior na saliva que o da orofarino durante o estágio inicial da doença
Zheng et al. <sup>37</sup> (2020)	Artigo Original de Pesquisa	Lancet	China	A taxa de detecção de SARS-CoV- é mais alta na saliva do que e outras amostras respiratórias.
Zhong et al.38 (2020)	Artigo Original	Lancet	China	Recomenda a saliva como un amostra para detecção de SAR

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<sup>6,16,20,21,29</sup>. 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 orofaríngeos<sup>21</sup>. Além de ser um procedimento de coleta não-invasivo promissor<sup>6,13,15,17,19,29,33</sup>. Também foi relatado que em vários casos a saliva demonstrou ser o material mais preciso para detectar coronavírus frente ao swab nasofaríngeo<sup>7,19,26,32,35</sup>.

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 e técnicas para buscar marcadores para o uso de dispositivos de diagnóstico rápido<sup>15</sup>, <sup>28</sup>.

A afinidade da proteína S (spike) do SARS-CoV-2 com a enzima conversora de angiotensina 2 humana presentes nas glândulas salivares pode favorecer a detecção de SARS-CoV-2 na saliva<sup>17</sup>,<sup>29</sup>. 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, amostras 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 com COVID-19 apresentou resultados salivares positivos no mesmo dia em que amostras faríngeas ou broncoalveolares mostraramse negativas. 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 usar meios nãoinvasivos de obtenção de amostras e ser de fácil coleta. Os resultados mostram que a saliva é um tipo de amostra confiável que pode ser usada para detectar SARS-CoV-2 e digna 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 in fected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395:497-506.
- 2. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A reviewofthe 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) basedoncurrentevidence. 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. CoronaviridaeStudyGroupoftheInternationalCommitteeonTaxonomyof V. 2020. The speciesSevereacuterespiratorysyndrome-relatedcoronavirus: classifying 2019-nCoVandnaming 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 IncubationPeriodofCoronavirusDisease 2019 (COVID-19) FromPubliclyReportedConfirmed Cases: EstimationandApplication. Ann Intern Med. 2020;172:577-582.
- 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. ClinInfectDis. 2020;149:5734265.
- 7. Xu R, Cui B, DuanX, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potentialdiagnosticvalueandtransmissionof 2019-nCoV. Int J Oral Sci. 2020;12:11.
- 8. KhurshidZ, Asiri FYI, Al Wadaani H. Human Saliva: Non-InvasiveFluid 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 CollectionDevices 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 Manifestationsof Covid-19-Are theytheintroductorysymptoms?. J AdvDentSci 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 salivaryand negative pharyngealorrespiratoryswabsat hospital discharge: A risingconcern. 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 todetect 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 islesssensitivethannasopharyngealswabs for COVID-19 detection in the community setting. medRxiv. 2020;20092338.
- 15. Braz-Silva PH, Pallos D, Giannecchini S, To KKW. SARS-CoV-2: Whatcan saliva tellus?. Oral Dis. 2020;13365.
- 16. Chan JFW, Yip CCY, To KKW, Tang THC, Wong SCY, Leung KH, et al. Improved molecular diagnosisof COVID-19 bythe novel, highlysensitiveandspecific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assayvalidated in vitro andwithclinicalspecimens. J Clin Microbiol. 2020;58:5.
- 17. Chen L, Zhao J, Peng J, Li X, Deng X, Geng Z, et al. Detection 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. Escalatinginfectioncontrol response totherapidlyevolvingepidemiologyoftheCoronavirusdisease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. InfectControlHospEpidemiol. 2020;41:493-498.
- 19. Han P, Ivanovski S. Saliva—FriendandFoe in the COVID-19 Outbreak. Diagn. 2020;10:290.
- 20. Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, Kamada K, Yamashita Y, Fukumoto T, et al. Comparisonof SARS-CoV-2 detection in nasopharyngealswaband saliva. J Infect. 2020;20:30349.
- 21. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologistpractice: a reviewofcurrentknowledge. EurArchOtorhinolaryngol. 2020;1-13.
- 22. Lalli MA, Chen X, Langmade SJ, Fronick CC, Sawyer CS, Burcea LC, et al. Rapidandextraction-freedetection of SARS-CoV-2 from saliva with colorimetric LAMP. medRxiv. 2020;7273276.
- 23. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immunepathogenesisanddiagnosisof COVID-19. J Pharm Anal. 2020;10:101-108.
- 24. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirusdisease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. Int J AntimicrobAgents. 2020;105951.
- 25. McCormick-Baw C, Morgan K, Gaffney D, Cazares Y, Jaworski K, Byrd A, et al. Saliva as anAlternateSpecimenSource for Detection of SARS-CoV-2 in SymptomaticPatientsUsingCepheidXpertXpress 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-invasivespecimen for thediagnosisofcoronavirus disease-2019 (COVID-19): a cross-sectionalstudy. ClinMicrobiolInfect. 2020;20302780.
- 27. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impactstodentistryandpotentialsalivarydiagnosis. 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. Rapiddetection of SARS-CoV-2 in saliva: Cananendodontisttakethe lead in point-of-care COVID-19 testing?. IntEndod J. 2020;13317.
- 30. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: CurrentIssues and Challenges. J Clin Microbiol. 2020;58(6).
- 31. Tatikonda SS, Reshu P, Hanish A, Konkati S, Madham S. A ReviewofSalivaryDiagnosticsand Its PotentialImplication 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 samplesandserumantibody responses duringinfection by SARS-CoV-2: anobservational cohortstudy. Lancet InfectDis. 2020;20:565-574.
- 33. Vinayachandran D, Saravanakarthikeyan B. Salivarydiagnostics in COVID-19: Future researchimplications. J DentSci. 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. JClin 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 patientsthannasopharyngealswabs. Medrxiv. 2020;20067835.
- 36. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H, et al. ClinicalSignificanceof a High SARS-CoV-2 Viral Load in the Saliva. J Korean MedSci. 2020;35(20).
- 37. Zheng S, Yu F, Fan J, Zou Q, Xie G, Yang X, et al. Saliva as a DiagnosticSpecimen for SARS-CoV-2 by a PCR-BasedAssay: A DiagnosticValidityStudy.Lancet. 2020;3543605.
- 38. Zhong F, Liang Y, Xu J, Chu M, Tang G, Hu F, et al. Continuously High DetectionSensitivityof Saliva, Viral Shedding in SalivaryGlandsand High Viral Load in Patientswith COVID-19. Lancet. 2020;3576869.