

Odontologia em tempos de Covid-19: aspectos relativos ao vírus, transmissão, sintomatologia e diagnóstico

Dentistry in times of Covid-19: aspects associated to virus, transmission, symptoms, and diagnosis.

Elerson Gaetti Jardim Júnior¹

Ana Cláudia Okamoto¹

Ruan Henrique Delmonica Barra¹

Nathalia Galvão Schneidereit¹

Luciana Miranda da Silva¹

Christiane Marie Schweitzer²

Ellen Cristina Gaetti-Jardim³

Maria da Gloria Buzinaro⁴

¹Faculdade de Odontologia de Araçatuba- Univ. Estadual Paulista, 16015-050, Araçatuba-SP, Brasil.

²Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira- Univ. Estadual Paulista, 15385-000, Ilha Solteira-SP, Brasil.

³Faculdade de Odontologia-Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 79070-900, Campo Grande-MS, Brasil.

⁴Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias- Univ. Estadual Paulista 14884-900, Jaboticabal-SP, Brasil

Resumo

Esse ensaio discute os aspectos biológicos relativos à pandemia Covid-19, abordando aspectos básicos do vírus e sua transmissão, letalidade, processo infeccioso, resposta do hospedeiro, sintomatologia clínica, manifestações bucais, alterações laboratoriais, bem como comorbidades e testes diagnósticos mais relevantes. Foram consultados artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, em português ou inglês, a partir de busca às bases de dados Medline, LILACS e Scielo, além da ferramenta de busca Pubmed, entre 2019 e 2021, focando o agente infeccioso e o processo de transmissão e infecção, resposta do hospedeiro, diagnóstico, epidemiologia da infecção e sintomatologia. Alguns estudos relevantes de período anterior relativos a outros coronavírus também foram incluídos. A busca totalizou 202 estudos e destes, foram selecionados 45 artigos em função desses critérios. Diante das características observadas, fica evidente que o cirurgião-dentista trabalha junto a todos os principais meios de transmissão do vírus e requer cuidados especiais de paramentação e proceder.

Descritores: COVID-19, SARS-CoV-2, imunidade, infecção.

Abstract:

This essay discusses the biological aspects associated to the Covid-19 pandemic, addressing basic aspects of the virus and its transmission, lethality, infectious process, host response, symptoms, manifestations, laboratory changes, as well comorbidities and diagnostic tests. Scientific articles published between 2019 and 2021 in national and international journals, in Portuguese or English, were consulted through the search of the Medline, LILACS Scielo databases, and the Pubmed search tool, focusing on the infectious agent and the process of transmission and infection, host response, diagnosis, epidemiology of infection and symptomatology. Some relevant studies from previous periods related to other coronaviruses were also included. The search totaled 202 studies and of these, 45 papers were selected according to the criteria. In view of the characteristics observed, it is evident that the dental surgeon works with all the main means of transmission of the virus and requires special care to be worn and to proceed.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, immunity, infection.

INTRODUÇÃO

Relacionamento do homem com os agentes virais é muito antigo, provavelmente remonta à origem do próprio *Homo sapiens*, existindo evidências de viroses acometendo indivíduos na Mesopotâmia e no Egito antigos, sendo que marcas poliomielite já foram identificadas em múmias e imagens de seus efeitos foram gravadas em placas de calcáreas e graníticas, sendo clássicas as evidências de varíola na múmia do faraó Ramsés V (HORNUNG, 1992). Entretanto, foi a pandemia causada pelo vírus HIV que mudou o proceder clínico e os protocolos de biossegurança para proteger frente a agentes de disseminação hematogênica e por fluídos corporais e a pandemia pelo SARS-CoV-2, conhecida como Covid-19, que produziu essa transformação para os agentes de disseminação aerógena e por contato. Nada mais será da mesma forma no uso de máscaras, respiradores faciais, protetores de face e demais itens de paramentação e proceder.

Embora sempre recomendasse a utilização de paramentação pessoal adequada e pertinente, estimulasse a organização do trabalho e cuidados de biossegurança como forma de prevenção de doenças infecciosas, trazendo para vida de consultório os mesmos cuidados utilizados em ambiente nosocomial, o Conselho Federal de Odontologia e a Agência de Vigilância Sanitária tiveram que adaptar as antigas recomendações a um agente infeccioso pandêmico mais transmissível que o vírus da gripe da pandemia de 1918-1920. O mesmo ocorreu ao longo das décadas de 1980 e 1990, com o advento da AIDS e reconhecimento do papel das hepatites virais, modificando radicalmente todos os protocolos de biossegurança ligados a prevenção da transmissão de patógenos veiculados por líquidos orgânicos. Agora, a

resposta foi mais rápida e a Odontologia estava no centro do problema (HE et al, 2020; GIUDICE et al., 2020; HE et al., 2020; LUCACIU et al., 2020), como será discutido a seguir.

Entretanto, até recentemente, os cuidados relacionados com os agentes infecciosos de transmissão aerógena deixavam muito a desejar, sendo o uso adequado de máscara cirúrgica frequentemente negligenciado pelos clínicos gerais e especialistas de áreas não consideradas como de “risco”, a despeito dos esforços dos cursos de graduação e entidades de classe que sempre reiteravam a necessidade de uso adequado do arsenal de biossegurança, uma vez que infecções respiratórias, como as pneumonias, a gripe e a tuberculose sempre apresentaram elevada gravidade e poderiam ser veiculados pelo ar ou pelo contato.

Com a chegada do século XXI, diversas infecções respiratórias virais, produzindo pneumonias atípicas de rápida disseminação, alertavam que o panorama global poderia estar mudando. Paralelos com a epidemia de 1918 - 1920, pelo vírus da gripe (H1N1) logo foram traçados e o pânico, preconceito e sensacionalismos ocuparam o lugar que deveria ser do conhecimento e atenção.

Com o advento da Covid-19, nome dado à pandemia associada a um coronavírus e cujo nome advém do fato dos primeiros casos terem sido identificados em 2019, o interesse pelo uso correto dos protocolos de biossegurança e cuidados para com a equipe odontológica e com os pacientes fez com o tema da prevenção viesse a ser novamente discutido com seriedade. Entretanto, quem conhecia em pormenores a biologia da virose e do vírus pouco conhecimento tinha da rotina da Odontologia clínica. Não raro, renomados infectologistas, microbiologistas, pneumologistas e outros profissionais de saúde davam orientações para a classe odontológica sobre como agir diante dos desafios da pandemia no exercício diário da clínica e numerosos foram os enganos. Odontologia é, quase sempre, aerossol e aerossol é o caminho do vírus SARS-CoV-2, o vírus causador da Covid-19. Ambos andam de mãos dadas.

OBJETIVOS

Abordar os principais aspectos biológicos da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, reforçando aspectos como seus mecanismos de infecção, disseminação e a importância de compreender o processo de diagnóstico laboratorial dessa doença infecciosa pandêmica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados artigos científicos publicados em periódicos nacionais e internacionais, em português ou inglês, a partir da consulta às bases de dados Medline, LILACS e Scielo, além da ferramenta de busca Pubmed, dos artigos publicados entre 2019 e 2021, incluindo-se textos que focavam o agente infeccioso, resposta do hospedeiro, diagnóstico, epidemiologia da infecção e sintomatologia. A busca totalizou 202 estudos e destes, foram selecionados 45 artigos em função desses critérios.

O VÍRUS

O agente infeccioso, o vírus SARS-CoV-2, é um vírus RNA de fita simples, sentido positivo, o que significa que pode atuar diretamente como RNA mensageiro durante o ciclo de replicação viral, com 26 a 32 Kda, demonstrando elevada similaridade gênica com o com coronavírus associado a síndrome respiratória aguda, SARS-CoV (NAQVI et al., 2020), e com o coronavírus ligado a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV).

O vírus pertence à família *Coronaviridae* e a ordem *Nidovirales*, onde estão incluídos 4 gêneros dessa família, três dos quais, Alfa, Beta, Teta coronavírus, infectam mamíferos, sendo os dois primeiros de importância para humanos (NAQVI et al., 2020). Característica proeminente do grupo é o caráter zoonótico das infecções e sua grande capacidade de se adaptar a outras espécies hospedeiras (UZOIGWE, 2020; YADAV et al., 2020). Morfologicamente, o SARS-CoV-2 é um beta coronavírus de transmissão zoonótica (HE et al., 2020), com 60-140 nm de diâmetro e formato grosseiramente circular ou elipsoide, mas exibindo certo pleomorfismo, disseminando-se entre humanos através do contato direto, indireto e aerossóis.

Em média, cada pessoa infectada transmite o vírus para outros três indivíduos, sendo essa a taxa de infecção primária, responsável pelo crescimento exponencial de infecção e seu caráter pandêmico. Por ser um vírus envelopado, mostra-se bastante sensível ação de agentes tensoativos, como detergentes, sabões, solventes de lipídios, como o etanol 70%, agentes oxidantes, além de condições ambientais desfavoráveis e desidratantes (KAMPF et al., 2020; NAQVI et al., 2020).

Segundo Uzoigwe (2020), em extensa revisão de literatura sobre infectividade viral, o vírus SARS-CoV-2 é capaz de infectar mamíferos silvestres, como visons e civetas, além de humanos e felinos. Suspeita-se que os pangolins asiáticos, morcegos e hamsters também possam se converter em hospedeiros, enquanto cães seriam menos permissivos à replicação

viral, ao passo que aves e porcos mostrariam níveis mais elevados de resistência ao agente infeccioso.

O vírus apresenta quatro proteínas estruturais: proteína S, que constitui uma espícula que atua como adesina; proteína E ou de envelope; proteína M ou de membrana e a proteína N do nucleocapsídeo viral. Cabe à proteína S o papel de se ligar aos receptores celulares ACE 2 (WAN et al., 2020). A proteína S, ou espícula, é um heterodímero constituído de uma subunidade S1, capaz de reconhecer esse receptor, e uma subunidade S2, capaz de levar à fusão do envelope viral com a membrana celular. A grande quantidade dessas proteínas na superfície do virion é o que originou a denominação da família, uma vez que essas adesinas adquirem a conformação de uma verdadeira coroa (NAQVI et al., 2020; YADAV et al., 2020). Enquanto o SARS-CoV, parente próximo do SARS-CoV-2, se ligava ao mesmo receptor ACE 2 e o MERS-CoV se ligava em uma peptidase de ampla distribuição, DPP4 (dipeptidil peptidase 4), o SARS-CoV-2 atua sobre ambos os complexos proteicos receptores e essa relação pode ajudar a entender sua maior letalidade em idosos e outros grupos, uma vez que a proteína DPP4 parece ser mais amplamente distribuída e abundante nesses grupos (BASSENDINE et al., 2020).

O principal receptor viral acima (receptor da ACE 2) mencionado é o receptor da enzima conversora de angiotensina 2, que está presente na superfície de células dos alvéolos pulmonares, células cardíacas, renais, endoteliais, intestinais, células epiteliais bucais, bem como glândulas exócrinas, como as glândulas salivares (NAQVI et al., 2020; WAN et al., 2020). A expressão desse receptor em grande parte das células bucais, faz com que o vírus apresente titulações elevadas em saliva, convertendo a Odontologia em profissão de elevado risco para a Covid-19.

A ação do vírus sobre esse receptor viral depende de sua atividade proteolítica sobre a proteína S, que apresenta vários pontos de clivagem, ativando-a e permitindo que esse vírus e seus congêneres infectem uma ampla gama de células do hospedeiro, manifestando-se, principalmente, como infecção respiratória, perda de sensibilidade gustativa e sintomatologia gastrointestinal, geralmente leves e transitórias (MILLET; WHITTAKER, 2015; WIERSINGA et al., 2020). Essa dependência do processo de clivagem acaba corroborando para que o vírus se adapte a diferentes espécies hospedeiras, uma vez que cada ponto de clivagem origina adesinas com diferentes especificidades (NAQVI et al., 2020).

O vírus pode penetrar na célula não apenas pela fusão do envelope com a membrana citoplasmática, mas também por direcionar um processo de endocitose ligado às interações de superfície (NAQVI et al., 2020) e, logo após a penetração do virion, seu RNA de fita simples

dá início a tradução de grandes proteínas policistrônicas, diretamente ligadas aos ribossomos das células afetadas, que serão submetidas a um processo de maturação pela ação de proteases responsáveis pela liberação das proteínas estruturais do virion

Embora pronunciado, o efeito citopático viral não parece ser o principal responsável pelas infecções graves e pelos milhões de óbitos ocorridos ao redor do mundo. Os principais mecanismos citopáticos virais envolvem a formação de sincício celular afuncional, bem como apoptose celular. Os quadros graves de Covid-19 geralmente estão associados à sua capacidade de induzir intensa destruição inflamatória dos alvéolos pulmonares e, também, vasculite generalizada, processos intimamente dependentes de linfócitos T4 e suas citocinas (NAQVI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020; YADAV et al., 2020)

No processo de patogênese da Covid-19, ganha destaque o papel desempenhado pela resposta inata e os receptores conhecidos como "receptores de padrões de patógenos", presentes na maioria das células e capazes de induzir a liberação das primeiras citocinas pró-inflamatórias, bem como direcionar a resposta imune adaptativa, ou específica, ao agente viral (NAQVI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020). Nos pacientes que desenvolveram quadros graves, a provável perda do equilíbrio da resposta adaptativa e inata são a principal causa da cascata de fenômenos inflamatórios respiratórios e vasculares que levam ao óbito, residindo nesse processo o efeito deletério das diferentes comorbidades.

A liberação dessas citocinas e quimiocinas depende do reconhecimento do RNA viral por receptores intracelulares de padrões de agentes patogênicos, induzindo intensa liberação de citocinas pró-inflamatórias, pelos diferentes tipos celulares, destacando-se a produção de fatores de proliferação de granulócitos e células mononucleadas, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-17. Durante a infecção também ocorre a redução da produção de citocinas capazes de antagonizar os elementos pro-inflamatórios, exacerbando o quadro conhecido como "tempestade de citocinas" (NAQVI et al., 2020; WIERSINGA et al., 2020).

Tendo em vista os mecanismos de invasão celular mobilizados pelo SARS-CoV-2, a elevada carga viral de saliva e as características da mucosa ocular, bucal e respiratória, pode-se dizer que estas constituem as principais portas de entrada do vírus, também atuando na sua disseminação e como reservatório dos mesmos, de forma que a saliva e demais secreções merecem atenção do ponto de vista epidemiológico (ADHIKARI et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

Muito se discute sobre a imunidade protetora que a infecção pelo SARS-CoV-2 induz, o que apresenta um claro Impacto sobre a eficiência dos diferentes modelos de imunizantes em

desenvolvimento ou em uso. Alguns dados evidenciam resposta imune humoral bastante transitória, incapaz de proteger a população no longo prazo, por outro lado sabe-se que a imunidade celular se reveste de especial importância nesses casos (LI et al., 2020; SILVA et al., 2021), sendo que pacientes infectados em meados do século XXI, pelo SARS-CoV, ainda apresentam diferentes graus de imunidade à variante pandêmica em circulação no presente (LI et al., 2020; SU et al., 2020). Essa informação se reveste de especial importância quando se observa a grande velocidade com que novas mutações surgem e novos vírus surgem na exata medida em que a pandemia se alastra pelo mundo em sua segunda onda de choque (LAHA et al., 2020).

Da mesma forma, existem evidências sólidas, tanto formais, publicadas em periódicos, quanto informais, entre membros de equipes de saúde, de relatos de casos de reinfecção pelo SARS-CoV-2, condição que vinha sob suspeita desde meados de 2020 (SILVA et al., 2021). Essas evidências sugerem atenção na euforia da mídia leiga no tocante ao início da imunização da população, ao mesmo tempo em que cobra dos profissionais de saúde a manutenção dos cuidados de biossegurança.

CONVERSANDO COM A HISTÓRIA

As infecções respiratórias severas associadas aos coronavírus não são novidade, mas desde meados do século XXI esses agentes infecciosos vêm sendo continuamente avaliados como possíveis agentes pandêmicos (LAI et al., 2005), sendo que em 2003, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, foram registrados 800 óbitos em 8000 casos ligados ao SARS-CoV (SILVA et al., 2021), vírus bastante semelhante ao que flagela o presente panorama global.

Quase uma década depois, com uma letalidade três vezes maior, o coronavírus ligado a síndrome respiratória do Oriente Médio, MERS-CoV, fez 209 óbitos em 699 casos de infecção. Se a pandemia pelo SARS-CoV-2 apresentasse a mesma letalidade da síndrome respiratória do Oriente Médio, observar-se-iam mais de 30 milhões de mortos entre os 110 milhões de infectados, não minimizando, obviamente, os mais de dois milhões de óbitos que a Covid-19 produziu até o presente (mais de 2.430.000 mortos até 18/02/2021).

Embora a atual pandemia pelo SARS-CoV-2 mostre uma letalidade significativamente menor do que as coronaviroses anteriores (LAHA et al., 2020), esse novo agente apresenta uma transmissibilidade mais elevada, convertendo-se em alvo da mais intensa campanha de desenvolvimento de imunizantes vista pela humanidade.

Como o número de infectados a partir de cada caso confirmado por variar globalmente, possivelmente dentro de um mesmo país, particularmente aqueles de grandes proporções territoriais e populosos como o Brasil, em função de aspectos culturais, econômicos e sociais, o percentual mínimo de vacinados para conferir alguma proteção de grupo também varia (MARTINS-FILHO et al., 2021). Assim, mesmo que esses imunizantes sejam efetivos e estejam disponíveis para a população, a cobertura vacinal não será atingida nos próximos meses, ficando para 2022 a conclusão do processo.

Sem abordar aspectos controversos, pode-se dizer que a disseminação da infecção é uma sobreposição do grande fluxo de pessoas e mercadorias ao redor do mundo, fruto do próprio processo de globalização a que todos estão expostos. Esse padrão de disseminação aerógena e por contado pode ser acompanhado em tempo real, por meio de páginas da WEB, podendo-se inferir o comportamento futuro da pandemia, ainda distante de um fim, com o uso de complexas e amplas ferramentas computacionais, capazes de direcionar medidas preventivas, detectar grupos de risco e avaliar orientações à população, como o distanciamento social, a mais universal e poderosa estratégia preventiva (KYRYCHKO et al., 2020).

LETALIDADE

De acordo com Petrosillo et al. (2020), a letalidade da Covid-19 está em torno de 2% a 3% dos casos, enquanto sua transmissibilidade varia de 1,4 a 5,5 novos casos para cada contaminado, valores ligeiramente superiores aos relatados para o vírus H1N1 em sua variante associada à gripe de 1918-1920 e significativamente mais elevada do que a variante H1N1 atualmente disseminada.

Outro aspecto relevante é que a maioria dos óbitos está ligada às comorbidades, como obesidade, diabetes, imunocomprometimento, bem como o envelhecimento da população, atingindo até 30% dos infectados mais idosos e/ou debilitados, em alguns países. Deve ser ressaltado que crianças, nas mais variadas faixas de idade, podem apresentar carga viral até 100 vezes mais elevada do que adultos, mesmo que não apresentem sintomatologia clínica significativa (HEALD-SARGENT et al., 2020) e ajuda a entender os surtos em escolas e o risco do pleno retorno às atividades presenciais. Por outro lado, existem os relatos de casos severos em algumas crianças, notadamente em função de problemas respiratórios e de coagulação sanguínea.

É possível que o recrudescimento da letalidade do vírus em pacientes idosos e diabéticos esteja ligada a componentes celulares de superfície ou solúveis, como a protease

DPP4, mais abundante nesses grupos, abrindo novo caminho para tratar e prevenir complicações (BASSENDINE et al., 2020).

Segundo Chhikara et al. (2020), essas características do vírus convergem para que dois aspectos mereçam especial atenção para diagnóstico e prevenção:

a) SARS-CoV-2 é extremamente contagioso e se dissemina muito rapidamente, não apenas no âmbito global, mas, principalmente, no seio familiar, comunidades e em ambientes de trabalho;

b) embora esse vírus se apresente geneticamente semelhante aos demais coronavírus, sua transmissibilidade se mostra significativamente maior e o virion pode ser encontrado em fezes, escarro, sangue e, de grande importância odontológica, saliva.

Pode-se acrescentar que, por se tratar de um vírus envelopado, SARS-CoV-2 pode ser facilmente eliminado pela ação de agentes tensoativos, como detergentes e álcoois, o que constitui aspecto bastante relevante na prevenção de sua disseminação (KAMPF et al., 2020). Da mesma forma, embora sensível a condições de desidratação ambiental (SHI et al., 2020), esse vírus e seus congêneres podem manter a infectividade por horas a dias em ambientes variados, principalmente se a temperatura e a umidade não foram extremamente reduzidas (SIZUN et al., 2000; WARNES et al., 2015).

SINTOMATOLOGIA E COMORBIDADES

Em função da Ampla distribuição dos receptores virais ACE2 e DPP4, associados a dinâmica de infecção viral, a sintomatologia ligada ao SARS-CoV-2 é bastante variável, desde mal-estar geral, febre, tosse, tosse seca, dispneia, mialgia, fadiga e, como mais recentemente se observou, perda de apetite, alteração de paladar, diarreia e, com certa frequência, erupções vésico-bolhosas na mucosa bucal em pacientes sem histórico de infecções herpéticas recentes (HUANG et al., 2020; CARRERAS-PRESAS et al., 2020). Segundo Casas et al. (2020), algumas das manifestações cutâneas vem ganhando notoriedade, como as lesões vesiculares na face, lesões semelhantes à urticária, eritema multiforme e de púrpura.

Certos pacientes desenvolvem lesões bucais, talvez como consequência da elevada e intensa distribuição de receptores ACE 2 nas células da mucosa bucal e como resultado da relativa exaustão do sistema imune adaptativo nesses indivíduos, muitos dos quais passam a apresentar quadros de gengivite e periodontite necrosante e relativa imunossupressão (PATEL; WOODLEY, 2020).

A partir de extensa revisão de literatura com metanálise, Mao et al. (2020) observaram que pacientes hospitalizados apresentavam com frequência febre (70-90%), tosse seca (60% - 86%), fadiga (38%), mialgias (15-44%), fenômenos gastrointestinais/náuseas/vômitos (15% - 39%), dor de cabeça (25%), rinorréia (7%), fraqueza geral (25%), sendo que, em 3% dos pacientes, a anosmia (perda do olfato) e a ageusia (perda do paladar) eram os únicos sintomas relatados. Entretanto, não se pode desconsiderar que a sintomatologia de qualquer processo infeccioso é resultado da interação entre componentes do agente agressor e os mecanismos adaptativos e inatos de defesa do hospedeiro, culminando, geralmente, com o desenvolvimento de uma resposta inflamatória local ou sistêmica, além de febre e outros reflexos, com tosse e diarreia, além do aumento de secreções.

Em função da elevada diversidade de respostas possíveis, não poderia deixar de surpreender que a ausência total de sintomatologia é bastante frequente, principalmente entre os mais jovens. Assim, a inexistência de sintomatologia não implica na inexistência do processo infeccioso: a comunidade científica desperta para o papel dos assintomáticos na transmissão do SARS-CoV-2 e seu impacto nas profissões de saúde (DU et al., 2020; GUO et al., 2020; HEALD-SARGENT et al., 2020).

Nessa mesma linha, Heald-Sargent et al. (2020) revelaram que crianças, mesmo assintomáticas, podem apresentar viremia 100 vezes maior do que a observada entre adultos sintomáticos, representando um importante impacto sobre o atendimento odontopediátrico ambulatorial e sobre o retorno presencial pleno às atividades escolares.

Os achados laboratoriais ligados a essa síndrome respiratória grave são bastante inespecíficos, quase sempre apontando para quadros de pneumonias agudas, com elevação dos níveis de proteína C reativa (> 60% dos pacientes), lactato desidrogenase (50% - 60% dos pacientes), alanina aminotransferase (25%) e aspartato aminotransferase (33%), como a redução dos níveis de albumina sérica. A presença de linfopenia na maioria dos pacientes hospitalizados pode indicar que essa síndrome respiratória aguda pode reduzir a resistência imunológica, facilitando a ocorrência de outras infecções (GUAN et al., 2020). Da mesma forma, alguns sugerem evidências de formação de coagulopatias, com prolongamento do tempo de protrombina e leve trombocitopenia (GUAN et al., 2020).

Mesmo entre profissionais de saúde propagou-se a ideia de que o SARS-CoV-2 produz infecções graves e sequelas APENAS entre idosos, diabéticos e obesos. No entanto, diversos fatores são reconhecidos como capazes de agravar esses quadros de infecção (HUANG et al., 2020), destacando-se o tabagismo, a idade avançada, hipertensão arterial, doença

cardiovascular grave, doença pulmonar crônica obstrutiva e o diabetes como os principais fatores agravantes (HUANG et al., 2020), muito comuns em uma população atravessando a transição demográfica e envelhecimento progressivo. De acordo com o Centro de Controle de Doenças e Endemias dos Estados Unidos e a Organização Mundial de Saúde, as principais complicações da infecção pelo SARS-CoV-2 seriam consequência de falha respiratória, síndrome respiratória aguda grave, injúrias cardíacas, inflamação envolvendo estruturas músculo-esqueléticas e sistema nervoso central, infecções bacterianas secundárias e deterioração das condições sistêmicas existentes, quase sempre envolvendo pulmão, coração sistema nervoso ou diabetes.

COMENTÁRIOS SOBRE O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Todas as políticas de prevenção da disseminação do agente infeccioso dependem da triagem de novas linhagens virais e reconhecimento dos diferentes elos de sua disseminação, além do acompanhamento das medidas de prevenção baseadas na realização de testes maciços em parcela significativa da população.

Essas testagens devem ser rápidas, seguras, confiáveis, e de baixo custo. Infelizmente, praticamente todos os testes existentes esbarram em aspectos ligados à biologia viral, resposta imune do hospedeiro, custo de sua realização e/ou necessidade de pessoal qualificado para sua realização (SHARFSTEIN et al., 2020).

O método padrão, reconhecido pela Organização Mundial da Saúde, para detecção da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 baseia-se na transcrição reversa do RNA viral e sua amplificação por meio da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Entretanto, para que este método dê os resultados esperados, o paciente deverá estar em fase ativa de replicação viral, onde o agente circula nas secreções e está presente nos tecidos do paciente (CARUANA et al., 2020; SHARFSTEIN et al., 2020).

A utilização de métodos baseados em ácidos nucleicos para detecção de agentes infecciosos depende de o teste ser realizado em período de infecção ativa, o que no caso do SARS-CoV-2 se concentra na primeira semana de infecção, sendo que é comum a sintomatologia se manifestar a partir do terceiro ou quarto dia pós-transmissão, de forma que o uso do RT-PCR não pode ser protelado, visto que abre uma janela de apenas cinco a dez dias para ser realizado com maior eficácia. Estima-se que a sensibilidade do teste é de apenas 33% no quarto dia após o contato com o vírus, 62% no primeiro dia do aparecimento da

sintomatologia, e 80% no terceiro dia após o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas (KUCIRKA et al., 2020; WANG et al., 2020).

As amostras do trato respiratório inferior são as mais adequadas ou reconhecidas para a detecção do agente viral, enquanto os espécimes oriundos da mucosa respiratória superior são mais susceptíveis a produzir resultados falso-negativos. Em condições ideais, espera-se os seguintes resultados positivos com o RT-PCR em pacientes reconhecidamente infectados e em fase aguda: lavado de broncoalveolar, 93%; swabs nasais, 63%; swabs fariangeanos, 32%; escarro, 70-87%; e saliva, 70%-90% (WANG et al., 2020; WILLIAMS et al., 2020). Segundo Takeuchi et al. (2020), a utilização de saliva pode constituir vantagem, visto que produz resultados positivos comparáveis ou até mais elevados do que os próprios “swabs” de nasofaringe, além de apresentar menor risco de exposição da equipe de trabalho e representar processo mais rápido, prático e menos traumático para análise.

Inicialmente, no transcurso da pandemia, em função da necessidade de implementar diagnóstico laboratorial rápido para a infecção pelo SARS-CoV-2, optou-se pela realização do teste rápido, também conhecido como teste caseiro, que independentemente do fabricante e do processo imunológico envolvido, resultava em parcela elevada de casos falso-negativos e falso-positivos, reduzindo significativamente o valor epidemiológico e diagnóstico do procedimento (YADAV et al., 2020). Esses testes “rápidos” são do tipo imunocromatográficos e a efetividade dos diferentes kits em utilização é bastante heterogênea (ONG et al., 2020), sendo mais eficazes em pacientes apresentando sintomatologia por mais de uma semana, o que reduz sua utilidade de triagem e rastreamento, já que o indivíduo passa diversos dias transmitindo o agente infeccioso entre o período assintomático e a fase aguda.

Os métodos diagnósticos laboratoriais mais comuns se baseiam na detecção da resposta imunológica do hospedeiro ao vírus, como o ELISA, a qual pode ser observada no sangue a partir do quarto dia de infecção na maioria das pessoas. Como todos os métodos, esses também têm suas limitações, uma vez que dependem da produção de anticorpos contra os antígenos virais, o que pode gerar resultados falso-negativos, no caso de pacientes infectados mas não reagentes, ou falso positivos, quando alguns anticorpos apresentarem reação cruzada. Essa última condição não é comum em função do uso de anticorpos com grande especificidade frente aos antígenos virais.

Todos os principais testes sorológicos apresentam elevada especificidade e são direcionados para a detecção de anticorpos, geralmente IgG ou IgM, voltados para dois antígenos virais, a proteína N do capsídeo viral e a proteína S, em particular sua subunidade S1,

presente no envoltório (CARUANA et al., 2020). Como essas proteínas elicitam respostas potentes do hospedeiro, mas que se mantêm por tempo variável, tornou-se recomendável a realização de duas testagens, voltadas para antígenos diferentes. A resposta primária do hospedeiro se manifesta por meio de IgM, mas no caso da Covid-19, a produção de IgG é rápida e praticamente simultânea (CARUANA et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia Covid-19 ocorreu em função da grande circulação de pessoas e mercadorias ao redor do mundo, estando ligada a agente infeccioso altamente transmissível pelo contato, aerossóis e pelo ar, em condições que levaram a milhões de mortes entre mais de cem milhões de infectados.

Em função da natureza do vírus, sua eliminação de superfícies, embora simples, esbarra nas inúmeras fontes de infecção, ao passo que os testes diagnósticos laboratoriais patinam nas próprias limitações da resposta dos hospedeiros e ciclo de replicação viral.

Da mesma forma, as inúmeras comorbidades agravantes, como idade avançada, diabetes e obesidade, exacerbam a letalidade do vírus e conduziram a uma falsa sensação de segurança para aqueles que não as possuem. Simultaneamente, surgem os primeiros estudos de casos mostrando a possibilidade de reinfecção e disseminação de numerosas variedades na medida em que o SARS-CoV-2 percorre as diferentes rotas comerciais e se dissemina, fazendo do distanciamento social consciente a mais eficaz estratégia de prevenção, uma vez que as vacinas imunizantes já disponíveis para uso ainda demorarão meses ou anos para atingir o nível de cobertura adequado.

REFERÊNCIAS

1. ABRAMOVITZ, I.; PALMON, A.; LEVY, D.; KARABUCAK, B.; KOT-LIMON, N.; SHAY, R.; KOLOKYTHAS, A.; ALMOZNINO, G. **Dental care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak: operatory considerations and clinical aspects.** Quintessence International, v. 51, 2020, pp. 418-429. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328595/>
2. ADHIKARI, S. P.; MENG, S.; WU, Y. J.; MAO, Y. P.; YE, R. X.; WANG, Q. Z.; ZHOU, H. **Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period:**

- a scoping review.** Infectious Diseases of Poverty, v. 9(1), 2020, 29. Disponível em: <https://idpjournals.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00646-x?report=reader>
3. BASSENDINE, M. F.; BRIDGE, S. H.; MCCAUGHAN, G. W.; GORRELL, M. D. **COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity?** Journal of Diabetes, v. 12, 2020, pp. 649-658. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1753-0407.13052>
 4. CARRERAS-PRESAS, C. M.; SANCHEZ, J. A.; LÓPEZ-SÁNCHEZ, A. F.; JANÉ-SALAS, E.; PÉREZ, M. L. S. **Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection.** Oral Diseases, v. 00, 2020, pp. 1-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13382>
 5. CARUANA, G.; CROXATTO, A.; COSTE, A. T.; OPOTA, O.; LAMOTH, F.; JATON, K.; GREUB, G. **Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results.** Clinical Microbiology and Infection, v. 26, 2020, pp. 117 - 118. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762951>
 6. CASAS, C. G.; CATALÀ, A.; HERNÁNDEZ, G. C.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, P.; FERNÁNDEZ-NIETO, D.; RODRÍGUEZ-VILLA LARIO, A.; FERNÁNDEZ, I. N.; RUIZ-VILLAVERDE, R.; FALKENHAIN-LÓPEZ, D.; VELASCO, M.M.; BANIANDRÉS, O.; MORILLAS-LAHUERTA, V.; CUBIRÓ, X.; NART, I. F.; SELDA-ENRIQUEZ, G.; ROMANI, J.; FUSTA-NOVELL, X.; MELIAN-OLIVERA, A.; RIESCO, M.R.; BURGOS-BLASCO, P.; ORTIGOSA, J. S.; RODRÍGUEZ, M. F.; GARCÍA-DOVA, I. **Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases.** British Journal of Dermatology, v. 183, 2020, pp. 71-77. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.19163>.
 7. CHHIKARA, B. S.; RATHI, B.; SINGH, J.; POONAM, F. N. U. **Corona virus SARS-CoV-2 disease COVID-19: infection, prevention and clinical advances of the prospective chemical drug therapeutics.** Chemical Biology Letters, v. 7, 2020, pp. 63-72. Disponível em: <http://thesciencein.org/journal/index.php/cbl/article/view/67>
 8. DU, Z., XU, X., WU, Y., WANG, L., COWLING, B. J., & MEYERS, L. A. (2020). **The serial interval of COVID-19 from publicly reported confirmed cases.** Emerging Infectious Diseases, 26(6). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2606.200357>

9. GIUDICE, A.; BERNNARDO, F.; ANTONELLI, A.; BARONE, S.; FORTUNATO, L. **Covid-19 is a new challenge for dental practitioners: advice on patients' management from prevention of cross infections to telemedicine.** The Open Dentistry Journal, v. 14, 2020, pp. 298-304. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/5c8e9922-256e-344e-85d3-ca7e5539016e/>.
10. GUAN W, NI Z, HU Y, LIANG, W.; OU, C.; HE, J.; SHAN, H.; LEI, C.; HUI, D.; DU, B.; LI, L.; ZENG, G.; YUEN, K.; CHEN, R.; TANG, C.; WANG, T.; CHEN, P.; XIANG, J.; LI, S.; WANG, J.; LIANG, Z.; PENG, Y.; WEI, L.; LIU, Y.; HU, Y.; PENG, P.; WANG, J.; LIU, J.; CHEN, Z.; LI, G.; ZHENG, Z.; QIU, S.; LUO, J.; YE, C.; ZHU, S.; ZHONG, N. **China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China.** New England Journal of Medicine, v. 382, 2020, pp. 1708-1720. Doi:10.1056/NEJMoa2002032
11. GUO, Y.; JING, Y.; WANG, Y.; TO, A.; DU, S.; WANG, L.; BAI, D. **Control of SARS-CoV-2 transmission in orthodontic practice.** American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, v. 158, 2020, pp. 321-329. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.05.006>
12. HE, X.; LAU, E. H. Y.; WU, P.; DENG, X.; WANG, J.; HAO, X.; LEUNG, G. M. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** Nature Medicine, v. 26, 2020, pp. 672–675. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
13. HEALD-SARGENT, T.; MULLER, W. I.; ZHENG, X.; RIPPE, J.; PATEL, A. B. KOCIOLEK, L. K. **Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** Journal of American Medical Association Pediatrics, v. 174, 2020, pp. 902-903. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2768952>
14. HORNUNG, E. The pharaoh. p. 192. In: The Egyptians. Ed Donatoni, S; Bianchi, R. University of Chicago Press, 1997.
15. HUANG C, WANG Y, LI X, REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEIL, Y.; WU, W.; XIE, X.; YIN, W.; LI, H.; CAO, B. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet, v. 395, 2020, pp. 497-506. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
16. KAMPF, G.; TODT, D.; PFAENDER, S.; STEINMANN, E. **Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.**

- Journal of Hospital Infections, v. 104, 2020, pp. 246-251. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
17. KUCIRKA, L. M.; LAUER, S. A.; LAEYENDECKER, O.; BOON, D.; LESSLER, J. **Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure.** Annals of Internal Medicine, v. 13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M20-1495>.
 18. KYRYCHKO, Y. N.; BLYUSS, K. B.; BROVCHENKO, I. **Mathematical modelling of the dynamics and containment of COVID 19 in Ukraine.** Nature Research, v. 10, 2020, pp. 19662. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76710-1.pdf>
 19. LAHA, S.; CHAKRABORTY, J.; DAS, S.; MANNA, S. K.; BISWAS, S.; CHATTERJEE, R. **Characterizations of SARS-CoV-2 mutational profile, spike protein stability and viral transmission.** Infection Genetics and Evolution, v. 85, 2020, pp. 1-11. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104445>
 20. LAI, M. Y.; CHENG, P. K.; LIM, W. W. **Survival of severe acute respiratory syndrome coronavirus.** Clinical Infectious Diseases, v. 41, 2005, pp. e67-e71. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/433186>
 21. LI, G.; FAN, Y.; LAI, Y.; HAN, T.; LI, Z.; ZHOU, P.; PAN, P.; WANG, W.; HU, D.; LIU, X.; ZHANG, Q.; WU, J. **Coronavirus infections and immune responses.** Journal of Medical Virology, v. 92, 2020, pp. 424-432. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25685>
 22. LUCACIU, O.; TARCZALI, D.; PETRESCU, N. **Oral healthcare during the COVID-19 pandemic.** Journal of Dental Sciences, V. 15, 2020, pp. 399-402. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252092/> 15, 399e402
 23. MAO, R.; QIU, Y.; HE, J. S.; TAN, J.-Y.; LI, X.-H.; LIANG, J.; SHEN, J.; ZHU, L.-R.; CHEN, Y.; IACUCCI, M.; NG, S. C.; GHOSH, S.; HU, M. **Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** Lancet Gastroenterol Hepatol, v. 5, 2020, pp. 667-678. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
 24. MARTINS-FILHO, P. R.; TANAJURA, D. M.; ARAÚJO, A. A. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; SILVA-JÚNIOR, W. M.; SANTOS, V. S. **Estimativas de nível crítico de cobertura vacinal contra o SARS-CoV-2 em Sergipe.** Revista Interdisciplinar de

- Pesquisa e Inovação, v. 8, 2021, pp. 1-6. Disponível em: <https://www.revista.ufs.br/index.php/revipi/article/view/15134>
25. MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. **Host cell proteases: critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis**. *Virus Research*, v. 202, 2015, pp. 120 – 134. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445340/>
 26. NAQVI, A. A. T.; FATIMA, K.; MOHAMMAD, T.; FATIMA, U.; SINGH, I. K.; SINGH, A.; ATIF, S. M.; HARIPRASAD, G.; HASAN, G. M.; HASSAN, I. **Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach**. *Molecular Basis of Disease*, v. 1866, 2020, pp. 165878. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544429/>
 27. ONG, D. S. Y.; MAN, S. J.; LINDEBOOM, F. A.; KOELEMAN, J. G. M. **Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected coronavirus disease 2019 presenting to the hospital**. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, 2020, 1094.e7 - 1094.e10. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.028>
 28. PATEL, J.; WOODLEY, J. **Necrotizing periodontal disease: oral manifestation of COVID-19**. *Oral Diseases*, v. 00, 2020, pp. 1-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.13462>.
 29. PETROSILLO, N.; VICECONTE, G.; ERGONUL, O.; IPPOLITO, G.; PETERSEN, E. **COVID-19, SARS and MERS: are they closely related?** *Clinical Microbiology and Infection*, v. 26, 2020, pp. 729 - 734. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1198743X20301713>
 30. SHARFSTEIN, J. M.; BECKER, S. J.; MELLO, M. M. **Diagnostic testing for the novel coronavirus**. *Journal of the American Medical Association*, v. 323, 2020, pp. 1437-1438. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762951>
 31. SHI, P.; DONG, Y.; YAN, H.; LI, X.; ZHAO, C.; LIU, W.; HE, M.; TANG, S.; XI, S. **The impact of temperature and absolute humidity on the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - evidence from China**. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20038919>.
 32. SILVA, C. N.; CEIA, F.; TAVARES, M. **Imunidade na infecção pelo SARS-CoV-2: O que sabemos**. *Medicina Interna*, v. 27(supl. 1), 2020, pp. 1 -7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.24950/rspmi/COVID19/CHUSJ/S/2020>

33. SILVA, W. M.; SILVA, M. E.; LIMA, J. M. G.; FERREIRA, A. P. C.; OLIVEIRA, F. V.; SOUZA, K. A. F.; PEREIRA, J. F. C.; BEZERRA, J. J.; SANTOS, M. P.; SILVA, W. K. L. B.; SOUZA, J. N. V. A.; SILVA, T. K. C.; SILVA, E. K. O. SILVA, C. A. O.; SILVA, J. M. M.; CARTACHO, V. O.; SILVA, W. R. S.; MACEDO, F. A.; SILVA, J. R.; SANTOS, N. F. G. **Reinfecção por COVID-19: uma revisão das novas evidências.** Research, Society and Development, v. 10, 2021, pp. 1-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i1.12016>.
34. SIZUN, J.; YU, M. W.; TALBOT, P. J. **Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections.** Journal of Hospital Infections, v. 46, 2000, pp. 55-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/jhin.2000.0795>
35. SOUZA, L. C.; SILVA, T. O.; PINHEIRO, A. R. S.; SANTOS, F. S. **SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais coronavírus do século.** Brazilian Journal of Health Review, v.4, 2021, pp. 1419-1439. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/23263>
36. SU, Q-D.; YI, Y.; ZOU, Y-N.; JIA, Z-Y.; QIU, F.; WANG, F.; YIN, W-J.; Y.; ZHOU, W-T.; ZHANG, S.; YU, P-C.; BI, S.-L.; SHEN, L.-P.; WUA, G.-Z. **The biological characteristics of SARS-CoV-2 spike protein Pro330-Leu650.** Vaccine, v. 38, 2020, pp. 5071-5075. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.070>
37. TAKEUCHI, Y.; FURUCHI, M.; KAMIMOTO, A.; HONDA, K.; MATSUMURA, H.; KOBAYASHI, R. **Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection.** Journal of Oral Science, v. 62, 2020, pp. 350-351. Disponível em: <https://doi.org/10.2334/josnusd.20-0267>
38. UZOIGWE, C. E. **Body temperature and host species preferences of SARS-CoV-2.** Clinical Microbiology and Infection, v. 26, 2020, pp.1709-1710. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.017>
39. WAN, Y.; SHANG, J.; GRAHAM, R.; BARIC, R. S.; LI, F. **Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS.** Journal of Virology, v. 94, 2020, pp. e00127–e220. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
40. WANG, W.; XU, Y.; GAO, R.; LU, R.; HAN, K.; WU, G.; TAN, W. **Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens.** Journal of American Medical

- Association, v. 323, 2020, pp. 1843-1844. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2762997>
41. WARNES, S. L.; LITTLE, Z. R.; KEEVIL, C.W. **Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials.** mBio, v. 6, 2015, pp. e01697-e01615. Disponível em: <https://mbio.asm.org/content/6/6/e01697-15.short>.
42. WIERSINGA, W. J.; RHODES, A.; CHENG, A. C.; PEACOCK, S. J.; PRESCOTT, H. C. **Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review.** Journal of the American Medical Association, v.324, 2020, pp. 782-793. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2768391>.
43. WILLIAMS, E.; BOND, K.; ZHANG, B.; PUTLAND, M.; WILLIAMSON, D. A. **Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2.** Journal of Clinical Microbiology, v. 21, 2020. Disponível em: <https://jcm.asm.org/content/jcm/early/2020/04/17/JCM.00776-20.full.pdf?wpmobileexternal=true>
44. YADAV, R.; IMRAN, M.; DHAMIJA, P.; CHAURASIA, D. K.; HANDU, S. **Virtual screening, ADMET prediction and dynamics simulation of potential compounds targeting the main protease of SARS-CoV-2.** Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2020. DOI:10.1080/07391102.2020.1796812. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1796812>
45. ZHANG, Z.; ZHANG, L.; WANG, Y. **COVID-19 indirect contact transmission through the oral mucosa must not be ignored.** Journal of Oral Pathology & Medicine, v. 49, 2020, pp. 450 - 451. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jop.13019>

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Elerson Gaetti Jardim Júnior
Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP
16015-050, Araçatuba-SP, Brasil
gaetti.jardim@unesp.br