


Relationship of the use of mouthwashes with the decrease in the viral load of SARS-CoV-2 in dental practice: topic review

Relación del uso de colutorios bucales con la disminución de la carga viral del SARS-CoV-2 en la práctica odontológica: revisión de tema

MIGUEL ALESSANDRO TABOADA-GRANADOS¹, ESTEBAN MAURICIO COLINA-NEYRA², ELIBERTO RUIZ-RAMIREZ³

¹ Estudiante de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.  0000-0002-5863-9697

² Estudiante de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.  0000-0001-7515-5945

³ Cirujano dentista. Magíster en farmacología. Docente, tiempo parcial, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.  0000-0002-5340-7168

Abstract

It is currently known that the dentist is one of the health professionals with the highest risk of contagion of COVID-19 due to its direct contact with the oral cavity. High exposure to aerosols generated by rotating instruments in COVID-19 patients increases contact with the SARS-CoV-2 viral load in routine procedures. It has been described that mouthwashes prior to dental care could be effective solutions to reduce contagion despite their little clinical evidence. Mouthwashes with cetylpyridinium chloride (CPC), hydrogen peroxide (H₂O₂), povidone-iodine (PVP-I) and chlorhexidine gluconate (CHX) show great potential to reduce the viral load of SARS-CoV-2 in the aerosols generated from saliva during the dental visit. Therefore, the objective of this article was to review the current scientific information on the relationship of the use of mouthwashes with the decrease in the viral load of SARS-CoV-2.

Key Words: Covid-19, cetylpyridinium, chlorhexidine, povidone-iodine, hydrogen peroxide, mouthwashes

Resumen

Actualmente, el odontólogo es uno de los profesionales de la salud con mayor riesgo de contagio de la COVID-19 debido a su contacto directo con la cavidad bucal. La alta exposición a los aerosoles, generados por los instrumentos rotatorios, en pacientes con la COVID-19, eleva el contacto con la carga viral del SARS-CoV-2 en los procedimientos de rutina. Se ha descrito que los colutorios bucales, previos a la atención odontológica, podrían ser soluciones efectivas para la reducción del contagio pese a su poca evidencia clínica. Los colutorios con cloruro de cetilpiridinio (CPC), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), povidona yodada (PVP-I) y gluconato de clorhexidina (CHX) muestran un gran potencial para reducir la carga viral del SARS-CoV-2 en los aerosoles generados a partir de la saliva durante la consulta odontológica. Por lo expuesto, el presente artículo tuvo por objetivo hacer una revisión de la información científica actual sobre la relación del uso de los colutorios bucales con la disminución de la carga viral del SARS-CoV-2.

Palabras clave: Covid-19, cetilpiridinio, clorhexidina, povidona yodada, peróxido de hidrógeno, antisépticos bucales

Submitted: Mayo 13/2021 – Accepted: Septiembre 06/2021

How to quote this article: Taboada-Granados MA, Colina-Neyra EM, Ruiz-Ramirez E. Relationship of the use of mouthwashes with the decrease in the viral load of SARS-CoV-2 in dental practice: review topic. Rev Fac Odontol Univ Antioq. 2021; 33(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rfo.v33n2a9>

INTRODUCCIÓN

A fines del 2019, en Wuhan, China se reportaron los primeros casos de una neumonía de origen desconocido que se propagaba rápidamente generando dificultad respiratoria aguda entre los infectados¹. Posteriormente, en los primeros meses del 2020, se descubrió que este cuadro respiratorio era generado por un agente infeccioso viral, al que se le denominó SARS-CoV-2². Este microorganismo es de tipo ácido ribonucleico (ARN) del género betacoronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (COVID-19)³. El SARS-CoV-2 está formado externamente por un conjunto de proteínas llamadas Non-Structural Proteins (NSPs), las cuales son las que se ensamblan para la replicación y la posterior transcripción del material genético viral⁴; asimismo, como la mayoría de coronavirus, posee unas glucoproteínas llamadas “de espícula tipo S” —o Spike S—, las cuales le da la característica estructural similar a una corona, siendo la principal encargada de la adhesión con el huésped y la causante de la virulencia⁵.

Con respecto a las rutas de contagio, una de las principales es la vía salival. La transmisión puede darse por medio de micro gotas de saliva en forma de aerosol provenientes de una persona infectada, ya sea asintomática, presintomática o sintomática, a otra sana; estimándose que cerca del 48% al 62% de los contagios son por causa de pacientes asintomáticos^{6,7,8}. Los profesionales de la salud son los más expuestos al contagio, siendo los odontólogos uno de los grupos de más riesgo por tener contacto directo con la cavidad bucal⁹. En la boca, existen fluidos como la saliva y la sangre los cuales, al momento de la realización de los procedimientos odontológicos, pueden generar aerosoles cargados de partículas virales, colocando al profesional en un riesgo de contagio extremadamente alto^{10,11,12}.

Por otro lado, se sabe que el SARS-CoV-2 es susceptible a la oxidación generado por algunos compuestos químicos, como el peróxido de hidrógeno o la povidona yodada¹³. Algunas soluciones de uso oral pueden promover los procesos de oxidación y no dañar a la mucosa bucal, disminuyendo la carga viral en boca⁽¹⁴⁾. Algunos colutorios como la clorhexidina y el cloruro de cetilpiridinio reducen potencialmente la carga microbiológica total en hasta un 68,4%¹⁵; otros colutorios, como la povidona yodada o el peróxido de hidrógeno, han dado mejores resultados para la disminución específicamente de la carga viral¹⁶. Con base a lo mencionado, el presente estudio tuvo por objetivo hacer una revisión de la información científica actual sobre la relación del uso de los colutorios bucales con la disminución de la carga viral del SARS-CoV-2.

MÉTODOS

La presente búsqueda bibliográfica incluyó artículos publicados en las siguientes bases de datos: Medline mediante PubMed, ScienceDirect, Scopus, SCIELO y Google académico; dicha búsqueda se realizó sin restricción de idioma durante el periodo entre noviembre 28 del 2020 a marzo 16 del 2021 y se incluyeron trabajos publicados desde el 2017 hasta el 2020. Las palabras claves que se utilizaron fueron “SARS-CoV-2”, “cetilpiridinio”, “clorhexidina”, “povidona yodada” y “peróxido de hidrógeno”, con el fin de describir brevemente la estructura y fisiopatogenia del SARS-CoV-2, para así relacionarlas con las acciones virucidas de cuatro colutorios bucales. Se incluyeron revisiones sistemáticas, artículos originales, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones de la literatura, además de la última actualización del avance de la COVID-19 según la página de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se excluyeron cartas al editor, opiniones individuales y libros.

USO DE COLUTORIOS BUCALES PARA LA DISMUNUCIÓN DE LA CARGA VIRAL DEL SARS-COV-2 EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA

Para entender a qué nivel actúa cada colutorio, es necesario entender la fisiopatogenia del SARS-CoV-2, además de los principales mecanismos de acción de los colutorios.

Fisiopatogenia del SARS-CoV-2

El síndrome respiratorio agudo severo puede producirse por un virus del género betacoronavirus llamado SARS-CoV-2³. Este posee un genoma de 29.9 kb de ARN y una cápside de proteínas fosforiladas (nucleocápside), estando toda la estructura rodeada por una envoltura de naturaleza lipídica, glucoproteínas de espícula tipo S y Hemaglutinina – esterasa¹⁷. Las glucoproteínas Spike S del SARS-CoV-2 son fundamentales para la unión del coronavirus con los receptores tipo enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) de las células huésped, favoreciendo la replicación viral¹⁸; por otro lado, la membrana de bicapa lipídica que envuelve al nucleocápside protege el material genético del SARS-CoV-2, permitiendo su conservación para el posterior ingreso al huésped¹⁹.

El SARS-CoV-2 infecta las células humanas, ingresando a través de los receptores ACE2 a la célula huésped. Los receptores ACE2 son proteínas transmembrana que se encuentran en alta proporción en las células alveolares pulmonares y en las células epiteliales de las mucosas de la cavidad oral, especialmente en la superficie de la lengua, gingiva y paladar^{20,21}. Un papel importante en la fisiopatogenia del virus lo cumple la serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la célula receptora, promoviendo la mejor fijación viral, la escisión de la proteína ACE2 y el ingreso del microorganismo patógeno a la célula huésped⁷.

En tanto, la cavidad oral se comporta como el principal lugar de transición entre el medio externo y nuestro organismo para este microorganismo²¹. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2, en su primera semana de replicación viral, es muy activa en las vías respiratorias superiores, especialmente en la orofaringe²². Algunos estudios indican la importancia de la gran parte de carga viral detectada en la saliva y su posible presencia en bolsas periodontales, por lo que sería importante la utilización de colutorios antes de los procedimientos dentales para la reducción de la carga viral y del riesgo de contagio hacia el profesional de la salud^{23,24,25}.

Cloruro de cetilpiridinio (CPC)

El cloruro de cetilpiridinio es un amonio cuaternario compuesto que ha sido utilizado por décadas en contra de diversos patógenos^{26,27}. Una hipótesis sobre su posible acción en el SARS-CoV-2 es que actúa a través de un mecanismo lisosomotrópico, disociando la bicapa lipídica y destruyendo así la envoltura viral^{28,29}.

Existen estudios in vitro e in vivo que demuestran la actividad del CPC en ciertos virus causantes de infecciones respiratorias superiores, incluyendo algunas cepas de coronavirus³⁰.

Clorhexidina (CHX)

La clorhexidina es un antiséptico de amplio espectro que actúa en bacterias gram positivas, gram negativas aerobias, anaerobias facultativas y también sobre hongos, incrementando la permeabilidad de la membrana celular y ocasionando lisis celular³¹. Existe evidencia del efecto virucida in vitro en los virus con envoltura lipídica, como la Influenza tipo A, Parainfluenza, Herpes tipo 1 y Hepatitis B; asimismo, el SARS-CoV-2 es un virus con envoltura lipídica, por lo que se sugiere que el gluconato de CHX al 0,12% tiene un efecto mínimo o nulo contra los coronavirus, en comparación con otros colutorios bucales^{32,33}.

Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)

El peróxido de hidrógeno juega un rol importante en el balance de la micro-ecología oral debido a sus propiedades antimicrobianas³⁴. En las células epiteliales, la enzima superóxido dismutasa cataliza una reacción que logra conducir al peróxido de hidrógeno a un ion superóxido³⁵. El estrés oxidativo, inducido por este compuesto, estimula una respuesta local innata a través de receptores tipo toll y el factor de transcripción NF-KB^{35,36}. El estrés oxidativo inducido en el virus actúa en la regulación del sistema inmune del huésped³⁷.

Un estudio in vitro encontró que el peróxido de hidrogeno al 3% inactiva eficientemente algunos tipos de virus, entre los que se encuentran los coronavirus y el virus de influenza³³. El uso de peróxido de hidrógeno pre procedimental como agente oxidante, en su presentación de colutorio al 1%, sugiere una disminución en la carga viral salival debido a que el SARS-CoV-2 es vulnerable a la oxidación^{35,38}.

Povidona yodada (PVP-I)

La povidona yodada es un complemento de yodo soluble en agua, el cual ha sido utilizado ampliamente como antiséptico cutáneo prequirúrgico y como colutorio bucal³³. La acción antimicrobiana de este agente sucede luego de que el yodo libre se disocia de la polivinilpirrolidona y penetra en los microbios para alterar la conformación de las proteínas, oxidando estructuras del ácido nucleico y ocasionando la muerte del microbio^{39,40}. La efectividad de la povidona yodada ha sido demostrada numerosas veces en varios estudios in vitro, con diferentes tipos de virus, incluyendo el SARS-CoV y el MERS-CoV^{41,42}. Un estudio demostró la inactividad completa del SARS-CoV-2 usando la PVP-I como antiséptico oral in vitro en todas sus concentraciones, siendo el tiempo mínimo de exposición necesaria de 15 segundos⁴³.

¿Los colutorios bucales son indicados para reducir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 en la consulta odontológica?

La pandemia del SARS-CoV-2 afectó severamente varias áreas del sector salud y ocasionó un gran cambio en las medidas de bioseguridad requiriendo que, de manera drástica, se mejoraran las formas de protección y precaución. Los odontólogos no son ajenos a esta situación; según Herrera, los odontólogos son los más propensos a contagiarse por el contacto directo con la cavidad bucal y

los fluidos que esta tiene, además del instrumental rotatorio que, al generar aerosoles, promueve la propagación de micro gotas y aumenta el riesgo de infección¹⁶.

Sabiendo que la probabilidad de contagio de la COVID-19 en la consulta odontológica es alta, y que además existen pacientes infectados que no desarrollan síntomas, sería importante la utilización de algún colutorio bucal para disminuir la carga viral, y así reducir el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2. Es por eso que algunos autores recomiendan el uso de colutorios bucales de manera preventiva a cualquier procedimiento dental, tal y como afirma Siles en su investigación, los colutorios bucales disminuyen la carga viral en boca y se debe escoger uno que no dañe la mucosa bucal al ejercer su función virucida⁶. Mauri hizo una revisión sistemática donde concluye que los colutorios disminuyen la carga de microorganismos en aerosol, reduciendo el riesgo de contagio¹⁵, por otro lado Bidra, en su estudio in vitro, donde relacionaba la acción del peróxido de hidrógeno y la povidona yodada con la inactivación del SARS-CoV-2, concluye recomendar la utilización de los colutorios como medida de primera protección⁴³.

Autores como Araya y Vergara-Buenaventura recomiendan el uso de colutorios bucales previo a los procedimientos en la práctica odontológica, pese a la poca evidencia que existe en pruebas in vivo^{14,33}. Otras investigaciones realizadas por Li e Izzetti, indican que solo deberían utilizarse en procedimientos en los que no se usarán dique de goma, ya que afirman que el uso de este impide totalmente el paso de la saliva al campo operatorio^{12,23}.

O'Donnell no menciona directamente que recomienda el uso de colutorios bucales previo a la atención, pero afirma que la evidencia publicada contra otros virus con envoltura apoya la idea de crear un protocolo para reducir el contagio de la COVID-19³⁰; por su parte, Ge plantea que los colutorios son uno de los métodos más efectivos para reducir microorganismos en aerosol, pero que desconoce su eficacia para reducir el contagio de la COVID-19⁴⁴.

Por otro lado, Sadat no niega que los colutorios bucales reducen el riesgo de transmisión de los virus en aerosol, pero no está de acuerdo con que los profesionales de la salud den protocolos de enjuagues previo a la consulta odontológica para prevenir la COVID-19, ya que hay una falta estudios que verifiquen su eficacia in vivo⁴⁵. Herrera dice que la evidencia del uso de colutorios bucales en contra del SARS-CoV-2 es indirecta y débil¹⁶.

¿Cuál colutorio sería el indicado?

Gerba señala que los amonios cuaternarios tienen acción virucida contra virus con envoltura — como el SARS-CoV-2—, ya que estos reaccionan con la envoltura lipídica de la membrana y la desorganizan²⁶. Siles e Izzetti proponen al CPC como amonio cuaternario de elección para incluirlo en protocolos de enjuagues previos a la atención odontológica^{6,12}. Baker, Vergara-Buenaventura y O’donnell sostienen que el CPC podría promover la inactivación del SARS-CoV-2, destruyendo su envoltura lipídica por su acción lisosomotrópica^{28,30,33}. Herrera describe que los colutorios que contengan CPC tienen una gran posibilidad de reducir la carga viral en la boca pese a que no existe evidencia directa que la relacione con el SARS-CoV-2, mencionando que este compuesto ha sido protagonista en diferentes estudios in vitro e in vivo, donde logró inactivar diferentes cepas del virus de la Influenza y del AH1N1 por su mecanismo de lisar la envoltura del virus¹⁶.

Siles, Araya y Peng concuerdan en que no es recomendado el uso de la CHX por su pobre o nula acción contra los virus^{6,14,38}, afirmación que se complementa con lo investigado por Pedraza, donde expone que la Comisión Nacional de Salud del Gobierno Chino, mediante su Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Neumonía por Coronavirus, dijo que no es efectiva para reducir el contagio de la COVID-19⁴⁶. Por otro lado, Herrera menciona que la CHX es eficaz contra algunos virus como el VHS, el VIH o la Influenza, pero que no tiene efecto sobre ninguna cepa del coronavirus humano con envoltura⁽¹⁶⁾. Izzetti menciona que la CHX tiene efecto sobre un virus con envoltura, pero que no existe evidencia alguna que apoye su uso contra el SARS-CoV-2¹². Investigaciones realizadas por Vergara-Buenaventura y Pahar manifiestan que la eficacia de la CHX contra virus envueltos ha sido demostrada por diferentes pruebas in vitro contra la Influenza A, Parainfluenza, VHS-1, Citomegalovirus y Hepatitis B, pero a pesar que el SARS-CoV-2 es un virus con envoltura, la CHX tiene poco o ningún efecto a comparación de otros colutorios^{33,41}. Por otro lado, Yoon realizó un estudio in vivo donde a 4 pacientes con COVID-19 se les tomó muestras salivales, confirmando altas cargas virales en dichas muestras, en la que después de una dosis de enjuague bucal de 15 ml clorhexidina al 0,12%, se redujo transitoriamente por un periodo de dos horas en dos pacientes⁴⁷.

Siles, Vargas, Araya y Peng sostienen que el SARS-CoV-2 es susceptible a la oxidación^{6,13,14,38}, por su parte, Izzetti recomienda usar colutorios que contengan agentes oxidantes para la reducción del contagio de la COVID-19¹². Estudios de Cabrera, Pereira y Pedraza recomiendan realizar enjuagues de peróxido de hidrógeno por su capacidad oxidativa, ya que este desnaturaría las proteínas Spike S, causando la inactivación del virus^{9,46,48}, sin embargo, Herrera menciona que su uso contra

el SARS-CoV-2 tiene evidencia limitada¹⁶. Vergara-Buenaventura menciona que se sometió, de 1 a 30 minutos, a la acción in vitro del peróxido de hidrógeno a diferentes tipos de virus, donde los coronavirus y los virus de influenza fueron los más sensibles³³; Brida menciona que en un estudio in vitro se expuso al SARS-CoV-2 con el peróxido de hidrógeno al 1.5% y al 3% por 30 segundos donde tuvo un efecto mínimo contra el virus⁴³. O'Donnell menciona que el peróxido de hidrógeno es rápidamente inactivado en boca por huéspedes y bacterias por la catalasa salival y otras peroxidases endógenas, por lo que en las pruebas in vitro tiene cierta inactivación del virus, pero como colutorio no tendría el mismo efecto³⁰.

Investigaciones realizadas por Frank, Martínez, Tessema y Herrera, reportan que la povidona yodada (PVP-I), en concentraciones de 0.2% en colutorios bucales, utilizadas previo al procedimiento dental, disminuye notablemente la carga viral en la saliva por su efecto oxidativo, recomendando su uso en pacientes con COVID-19 positivos durante los procedimientos dentales^{16,49-51}; sin embargo Herrera refiere que el uso a largo plazo puede presentar ciertos riesgos, como reacciones alérgicas o disfunción tiroidea, por lo que se debe evitar su uso en pacientes con alteraciones tiroideas que estén recibiendo terapia iodada radioactiva, alergias y mujeres embarazadas¹⁶. Estudios in vitro más actuales, como el de Bidra, demostraron la inactivación completa del SARS-CoV-2 usando PVP-I en concentraciones entre 0.5% y 1.5% con tiempos de contacto mínimos de hasta 15 segundos, recomendando su uso por sobre el peróxido de hidrógeno como colutorio bucal previo a procedimientos dentales⁴³.

CONCLUSIONES

Existe evidencia muy diversa sobre los efectos in vivo e in vitro de las soluciones colutorias bucales sobre el SARS-CoV-2, por lo que no se puede establecer un solo protocolo eficaz de utilización de colutorios bucales para la reducción de la transmisión de la COVID-19 en la consulta odontológica diaria. Por otro lado, de los colutorios propuestos en la presente investigación, el que posee mayor potencial para ser considerado como primera opción sería el cloruro de cetilpiridinio al 0,05%, utilizado por 1 minuto en un volumen de 15 ml, ya que dicha recomendación es planteada por su potencial efecto virucida contra agentes similares al SARS-CoV-2. Otros colutorios con menor capacidad virucida que el CPC, pero que podrían utilizarse como opciones alternativas, son los que contengan H₂O₂ al 2%, PVP-I al 0,5% o CHX al 0,12% respectivamente, siendo los que contengan

CHX los que poseen la menor actividad virucida encontrada, todos ellos utilizados en un protocolo de tiempo de 1 minuto a volúmenes de 10 a 15 ml.

AGRADECIMIENTOS

Especial mención y agradecimiento a la Universidad Científica del Sur, por su apoyo desinteresado en la evaluación ética por parte de su comité especializado en dicho rubro para el proceder de esta investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Miguel Alessandro Taboada Granados

alessandrogranados0510 @gmail.com

Av. Félix B. Cárdenas #206. Distrito Santa María, Provincia Huaura

(+51) 980 891 642

Lima, Perú

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Listings of WHO's response to COVID-19 [Internet]. 2020 [acceso 28 de noviembre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. Clin Med (Lond). 2020; 20(2): 124–7. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>

3. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*. 2020; 368(6492): 779–82. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb7498>
4. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2020; 16(8): e1008762. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>
5. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 601–4. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1739565>
6. Siles-Garcia AA, Alzamora-Cepeda AG, Atoche-Socola KJ, Peña-Soto C, Arriola-Guillén LE. Biosafety for dental patients during dentistry care after COVID-19: a review of the literature. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020; 15(3): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.252>
7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020; 324(8): 782–93. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
8. Morawska L, Tang JW, Bahnfleth W, Bluyssen PM, Boerstra A, Buonanno G et al. How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environ Int*. 2020; 142: 105832. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105832>
9. Cabrera-Tasayco FDP, Rivera-Carhuavilca JM, Atoche-Socola KJ, Peña-Soto C, Arriola-Guillén LE. Biosafety measures at the dental office after the appearance of COVID-19: a systematic review. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020; 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.269>
10. Zhang W, Jiang X. Measures and suggestions for the prevention and control of the novel coronavirus in dental institutions. *Front Oral Maxillofac Med*. 2020; 2: 4. <https://doi.org/10.21037/fomm.2020.02.01>
11. Mattos FF, Pordeus IA. COVID-19: a new turning point for dental practice. *Braz Oral Res*. 2020; 34: e085. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0085>

12. Izzetti R, Nisi M, Gabriele M, Graziani F. COVID-19 transmission in dental practice: brief review of preventive measures in Italy. *J Dent Res.* 2020; 99(9): 1030–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520920580>
13. Vargas-Buratovic JP, Verdugo-Paiva F, Véliz-Paiva C, López-Tagle E, Ahumada-Salinas A, Ortuño-Borroto D. Recomendaciones odontológicas en la pandemia COVID-19: revisión narrativa. *Medwave.* 2020; 20(5): e7916. DOI: <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.05.7916>
14. Araya-Salas C. Considerations for emergency dental care and measures preventive for COVID-19 (SARS-CoV 2). *Int J Odontostomat.* 2020; 14(3): 268–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300268>
15. Marui VC, Souto MLS, Rovai ES, Romito GA, Chambrone L, Pannuti CM. Efficacy of preprocedural mouthrinses in the reduction of microorganisms in aerosol: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2019; 150(12): 1015-1026.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.06.024>
16. Herrera D, Serrano J, Roldán S, Sanz M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin Oral Investig.* 2020; 24(8): 2925–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03413-2>
17. Adhikari G. Intuition on virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J.* 2020; 4(5): 955–67. DOI: <https://dx.doi.org/10.21608/nrmj.2020.118446>
18. Pastian-Soto G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2): mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int J Odontostomatol.* 2020; 14(3): 331–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
19. Accinelli RA, Xu CMZ, Wang JJ, Yachachin-Chávez JM, Cáceres-Pizarro JA, Tafur-Bances KB et al. COVID-19: la pandemia por el nuevo virus SARS-CoV-2. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2020; 37(2): 302–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5411>
20. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Joe Z. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525(1): 135–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>

21. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020; 12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
22. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020; 30: 367–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>
23. Li Y, Ren B, Peng X, Hu T, Li J, Gong T et al. Saliva is a non-negligible factor in the spread of COVID-19. *Mol Oral Microbiol.* 2020; 35(4): 141–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/omi.12289>
24. Badran Z, Gaudin A, Struillou X, Amador G, Soueidan A. Periodontal pockets: a potential reservoir for SARS-CoV-2?. *Med Hypotheses.* 2020; 143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109907>
25. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020; 581: 465–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
26. Gerba CP. Quaternary ammonium biocides: efficacy in application. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81(2): 464–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.02633-14>
27. Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, Fujioka H, Rackley C, Salata R et al. Cetylpyridinium chloride (cpc) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun.* 2017; 2(2): 253-69. DOI: <https://doi.org/10.20411/pai.v2i2.200>
28. Baker N, Williams AJ, Tropsha A, Ekins S. Repurposing quaternary ammonium compounds as potential treatments for COVID-19. *Pharm Res.* 2020; 37(6). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02842-8>
29. Mukherjee PK, Esper F, Buchheit K, Arters K, Adkins I, Ghannoum MA et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis.* 2017; 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2177-8>

30. O'Donnell VB, Thomas D, Stanton R, Maillard J-Y, Murphy RC, Jones SA et al. Potential role of oral rinses targeting the viral lipid envelope in SARS-CoV-2 infection. *Function (Oxf)*. 2020; 1(1). DOI: <https://doi.org/10.1093/function/zqaa002>
31. Bibi S, Shah SA, Qureshi S, Siddiqui TR, Soomro IA, Ahmed W et al. Is chlorhexidine-gluconate superior than Povidone-Iodine in preventing surgical site infections? a multicenter study. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65(11): 1197–201.
32. Sharafi SM, Ebrahimpour K, Nafez A. Environmental disinfection against COVID-19 in different areas of health care facilities: a review. *Rev Environ Health*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0075>
33. Vergara-Buenaventura A, Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020; 58(8): 924–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.016>
34. Hu C, Wang LL, Lin YQ, Liang HM, Zhou SY, Zheng F et al. Nanoparticles for the treatment of oral biofilms: current state, mechanisms, influencing factors, and prospects. *Adv Healthc Mater*. 2019; 8(24): e1901301. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201901301>
35. Caruso AA, Del Prete A, Lazzarino AI. Hydrogen peroxide and viral infections: a literature review with research hypothesis definition in relation to the current covid-19 pandemic. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 109910. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109910>
36. Wang MM, Lu M, Zhang CL, Wu X, Chen JX, Lv WW et al. Oxidative stress modulates the expression of toll-like receptor 3 during respiratory syncytial virus infection in human lung epithelial A549 cells. *Mol Med Rep*. 2018; 18(2): 1867–77. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9089>
37. Bevacqua RJ, Perrone SV. COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. *Insufic C*. 2020; 15(2): 34–51.
38. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020; 12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>

39. Kirk-Bayley J, Sunkaraneni S, Challacombe S. The use of povidone iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may protect healthcare workers and reduce cross infection. SSRN Electron J. 2020.
40. Tsuda S, Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Yanamoto S, Umeda M. Topical povidone iodine inhibits bacterial growth in the oral cavity of patients on mechanical ventilation: a randomized controlled study. BMC Oral Health. 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12903-020-1043-7>
41. Parhar HS, Tasche K, Brody RM, Weinstein GS, O'Malley BW, Shanti RM et al. Topical preparations to reduce SARS-CoV-2 aerosolization in head and neck mucosal surgery. Head Neck. 2020; 42(6): 1268–72. DOI: <https://doi.org/10.1002/hed.26200>
42. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of Povidone-Iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. Infect Dis Ther. 2018; 7(2): 249–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0200-7>
43. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, Frank S, Brown SM, Tessema B. Comparison of in vitro inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine oral antiseptic rinses. J Prosthodont. 2020; 29(7): 599–603. DOI: <https://doi.org/10.1111/jopr.13220>
44. Ge Z, Yang L, Xia J, Fu X, Zhang Y. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. J Zhejiang Univ Sci B. 2020; 21(5): 361–8. DOI: <https://doi.org/10.1631/jzus.b2010010>
45. Moosavi MS, Aminishakib P, Ansari M. Antiviral mouthwashes: possible benefit for COVID-19 with evidence-based approach. J Oral Microbiol. 2020; 12(1). DOI: <https://dx.doi.org/10.1080%2F20002297.2020.1794363>
46. Pedraza-Maquera KI, Lévano-Villanueva CJU. Efectividad de enjuagues bucales en el tratamiento dental durante la pandemia COVID-19. Rev Odontol Basadrina. 2020; 4(1): 48–53. DOI: <https://doi.org/10.33326/26644649.2020.4.1.915>
47. Yoon JG, Yoon J, Song JY, Yoon SY, Lim CS, Seong H et al. Clinical significance of a high SARS-CoV-2 viral load in the Saliva. J Korean Med Sci. 2020; 35(20): e195. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e195>

48. Pereira LJ, Pereira CV, Murata RM, Pardi V, Pereira-Dourado SM. Biological and social aspects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) related to oral health. *Braz Oral Res.* 2020; 34. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0041>
49. Frank S, Capriotti J, Brown SM, Tessema B. Povidone-Iodine Use in sinonasal and oral cavities: a review of safety in the COVID-19 era. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99(9): 586–93. DOI: <https://doi.org/10.1177/0145561320932318>
50. Martínez-Lamas L, Diz-Dios P, Pérez-Rodríguez MT, Del-Campo P, Cabrera-Alvargonzalez JJ, López-Domínguez AM et al. Is povidone-iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? first in vivo tests. *Oral Dis.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.13526>
51. Tessema B, Frank S, Bidra A. SARS-CoV-2 Viral inactivation using low dose Povidone-Iodine Oral Rinse—immediate application for the prosthodontic practice. *J Prosthodont.* 2020; 29(6): 459. DOI: <https://doi.org/10.1111/jopr.13207>