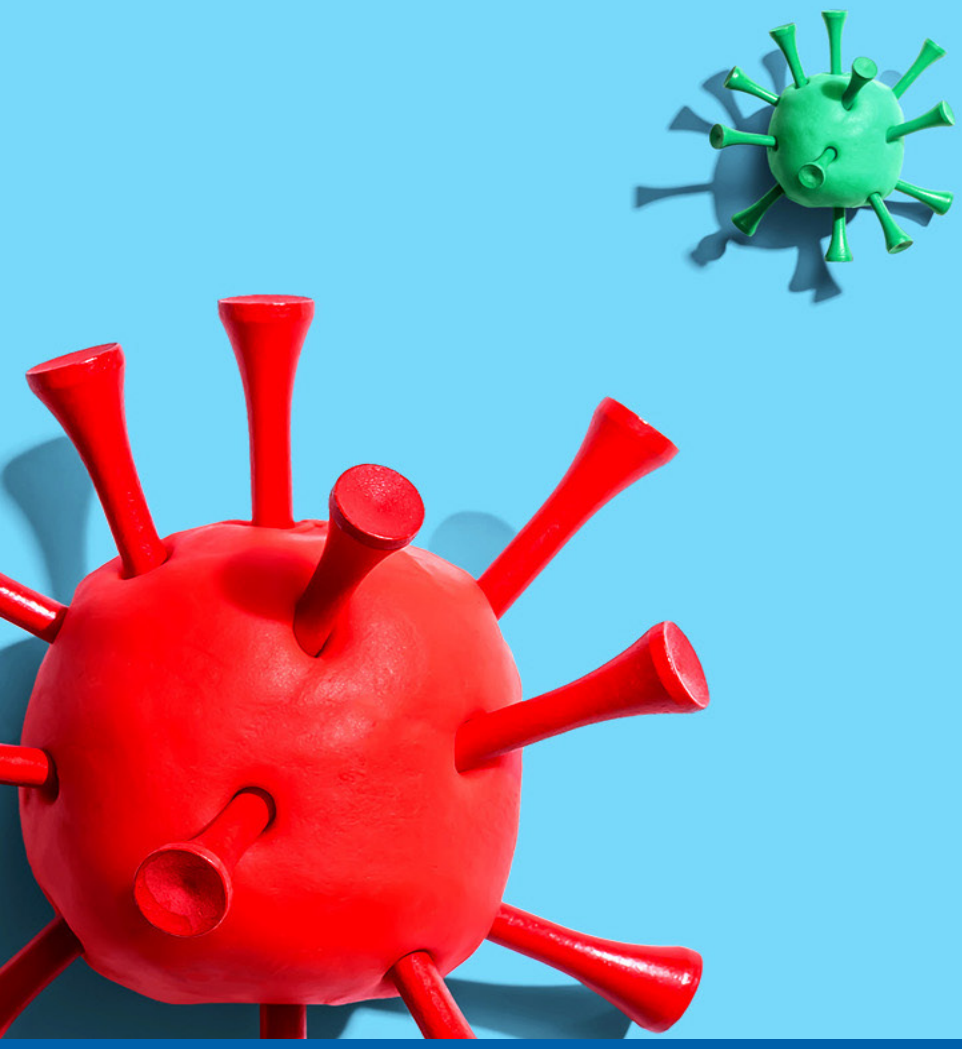
Prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2 nello studio odontoiatrico: l'importanza dell'utilizzo di collutori con principi attivi specifici



CURAPROX Italia

Dalle linee guida internazionali le raccomandazioni per operare con serenità

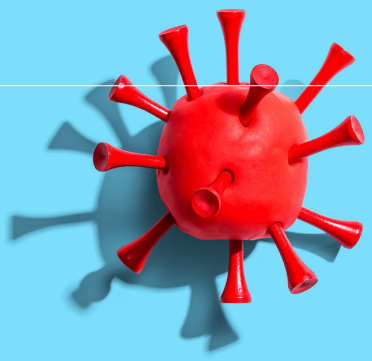
Alla luce della pandemia di COVID-19, le caratteristiche peculiari delle procedure odontoiatriche, in particolare quelle che generano aerosol, rendono le consuete misure di protezione durante l'attività clinica quotidiana non più sufficienti per prevenire questa patologia. Ciò comporta una revisione degli standard operativi nello studio e il professionista si trova a dover valutare con rinnovata attenzione i propri flussi di lavoro. Pertanto, la gestione del paziente richiede oggi nuovi protocolli per il controllo delle infezioni da SARS-CoV-2.

La letteratura internazionale fornisce spunti e suggerimenti per affrontare questa situazione e operare con serenità.
Le principali associazioni internazionali, e in Italia in particolare SiDP, ANDI e AIO, hanno diffuso alcune indicazioni che trovano riferimenti comuni nei protocolli di comportamento per affrontare questa situazione di emergenza, enfatizzando l'importanza, per quanto riguarda il controllo della carica batterica orale, dello sciacquo con collutori a base di clorexidina.
In tal senso i prodotti per l'igiene orale e, in particolare, i collu-

tori possono rappresentare un valido aiuto per odontoiatri e igienisti dentali nella loro attività quotidiana.

Ma che cosa è emerso dagli studi recenti? Quali sono i principi attivi che meglio rispondono alle esigenze attuali della professione?

Tra le varie sostanze disponibili sul mercato **le ciclodestrine**, come ha avuto modo di riferire il professor Denis Bourgeois dell'Università di Lione, «...**si stanno dimostrando estremamente preziose nella prevenzione degli attacchi virali alle mucose della bocca, della gola e del naso**». Ispirandosi a questa affermazione, la nota azienda di igiene orale CURAPROX ha realizzato il presente documento che, partendo dalla descrizione del SARS-CoV-2, analizza i dati in letteratura per spiegare come le soluzioni contenenti ciclodestrina possano contribuire a distruggere i virus rendendoli inattivi, minimizzando così il rischio di contagio.
L'obiettivo finale è proporre una serie di utili consigli a tutela della salute e della sicurezza di operatori e pazienti.



5
Il SARS-CoV-2

6
La trasmissione nell'ambiente odontoiatrico

7
Il protocollo per il paziente alla poltrona

8
Le alternative alla clorexidina per il controllo delle infezioni

9
Collutori alla ciclodestrina in combinazione al Citrox

10
Come sfruttare al massimo l'azione delle ciclodestrine

Lo scorso gennaio l'OMS (1) ha identificato un nuovo virus della famiglia dei Coronavirus, il SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), causa della pandemia di COVID-19 che continua a mietere vittime e a rallentare le attività a livello mondiale. La ricerca scientifica sul virus ha avuto una forte spinta a causa della sua letalità e diffusione globale nel giro di pochi mesi, nell'intento di trovare il metodo per fronteggiare questa emergenza. Infatti, essendo un virus nuovo, la letteratura in materia è relativamente limitata e non è ancora possibile prevedere l'andamento della pandemia.
Per quanto riguarda il settore dentale, l'attività degli studi odontoiatrici ha subito un forte arresto; prima di tutto perché i dentisti, e ancor più gli igienisti dentali, rappresentano le categorie di professionisti maggiormente a rischio (2). La letteratura scientifica (3) ha sostenuto la convinzione che, anche in conseguenza alle misure di lockdown, gli studi dovessero operare solo per "prestazioni urgenti", rimanendo quindi diffusamente chiusi anche nel timore di contravvenire alla deontologia professionale. Tale cautela, per quanto giustificata, potrebbe però generare nei pazienti, da un lato il timore che gli operatori dentali non siano in grado di garantire protocolli preventivi adeguati per il controllo della contaminazione e dall'altro, la percezione che le terapie odontoiatriche non siano poi così importanti per la salute generale. In tal senso, in un recente contributo sulla stampa di settore (4), il professor Luca Levrini (Professore associato in Malattie Odontostomatologiche e Presidente del Corso di Laurea in Igiene Dentale all'Università degli Studi dell'Insubria) ha ricordato, invece, l'utilità di distinguere tra prestazioni urgenti (come pulpiti, ascessi, flemmoni, ecc.) e prestazioni che, in autonomia e con responsabilità, l'odontoiatra giudica non rinviabili per il bene del paziente (rimozione di punti di sutura, consegna di protesi già realizzate, applicazione di corone già pronte, ecc.) (4).
Ed è proprio la necessità di adottare misure preventive efficaci uno degli aspetti emersi nelle primissime fasi della diffusione del SARS-CoV-2, a maggior ragione per la fase successiva al lockdown, viste le probabilità di contagio anche da parte di individui asintomatici (5).

IL SARS-COV-2

Come sappiamo i Coronavirus sono noti da tempo e a questa famiglia appartengono anche Coronavirus di tipo alfa 229E e NL63 e di tipo beta OC43 e HKU1, responsabili di alcune forme di raffreddore (6).
Il nuovo Coronavirus, identificato per la prima volta a Wuhan (in Cina) nel dicembre 2019, è il SARS-CoV-2 (Fig. 1), mentre la malattia che esso provoca è definita COVID-19 (COronaVIrusDisease). Questo virus rappresenta una zoonosi, in quanto passato dall'animale all'uomo attraverso il cosiddetto spill over (salto di specie), un rischio in progressivo aumento, anche in relazione alle modifiche agli ecosistemi conseguenti ai cambiamenti climatici (7).
La trasmissione del SARS-CoV-2 avviene da uomo a uomo tramite le goccioline di saliva (aerosol) emesse durante i colpi di tosse e gli starnuti (droplet) (Fig. 2), durante un contatto stretto con un soggetto in-

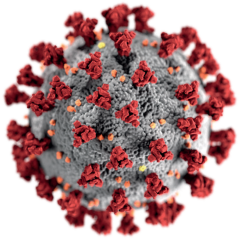


Fig. 1
Il SARS-CoV-2.

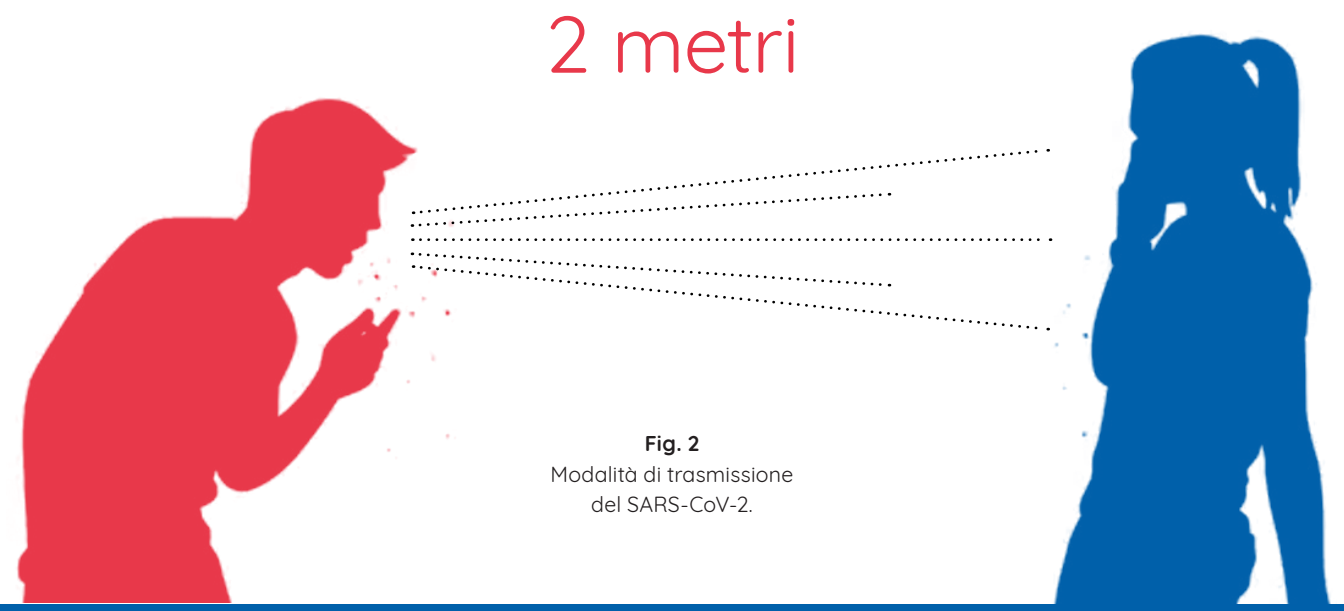


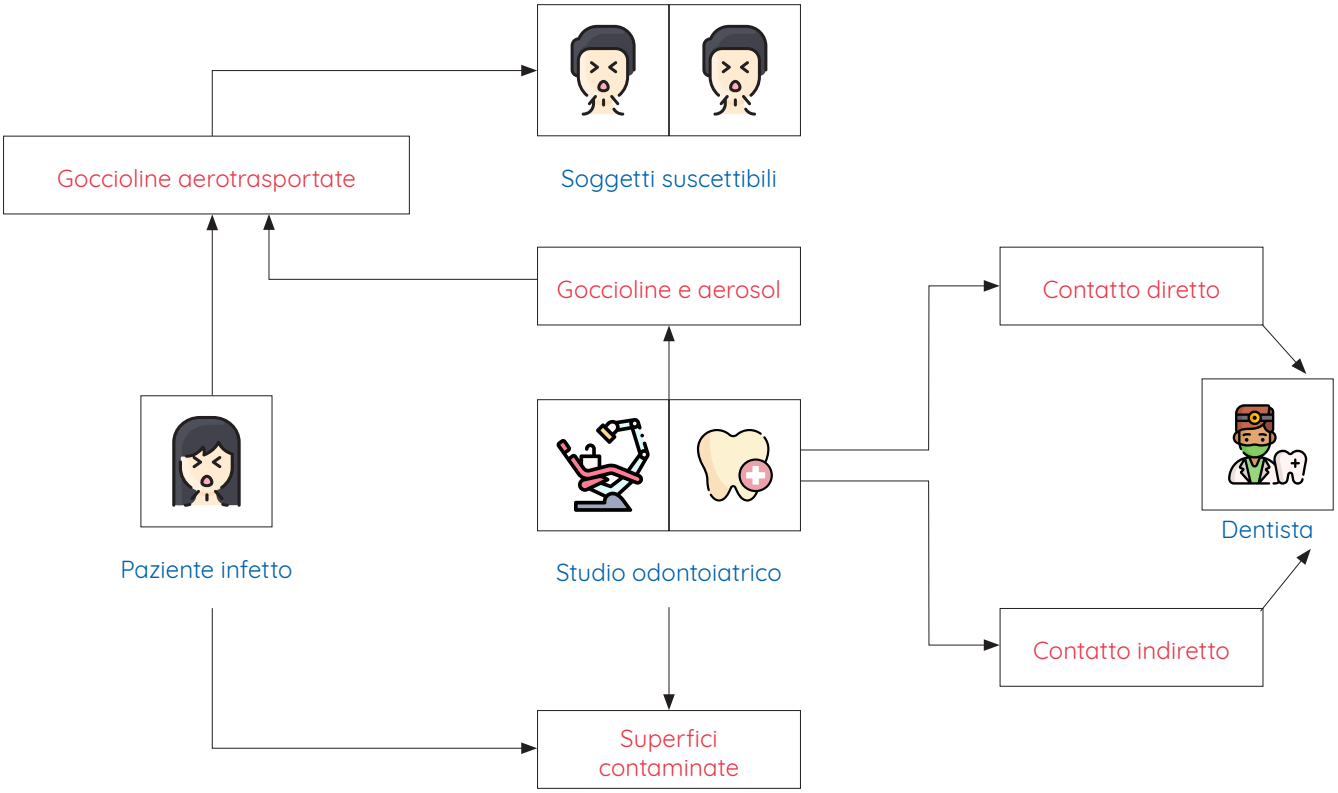
Fig. 2
Modalità di trasmissione del SARS-CoV-2.

fetto (8), da intendersi come convivenza, contatto fisico diretto (per esempio, una stretta di mano se il soggetto infetto porta le mani alla bocca, agli occhi o al naso e poi stringe la mano di un'altra persona e questa poi avvicina a sua volta la mano alla bocca o agli occhi) o anche senza contatto a una distanza minore di 2 metri per almeno 15 minuti, e il contatto diretto con fazzoletti di carta (6).
La sopravvivenza del virus (9) varia da giorni (tre giorni sulle superfici in plastica e acciaio, un giorno su quelle in cartone) a ore (4 sul rame). L'aerosol può rimanere sospeso nell'aria per mezz'ora e anche un'ora, in funzione del flusso di aria. Il periodo medio di incubazione è di 5,1 giorni e il 97,5% dei soggetti affetti manifesta i sintomi nel giro di 11,5 giorni (10). Per questo, oltre al distanziamento sociale, è consigliata la detersione frequente di maniglie delle porte, suppellettili e altre superfici con disinfettanti contenenti etanolo al 75% o cloro all'1%. Non sono ancora chiari i rischi del contagio attraverso superfici contaminate in ambienti e mezzi di trasporto pubblici (6).

LA TRASMISSIONE NELL'AMBIENTE ODONTOIATRICO

La saliva (11) e la mucosa del cavo orale rappresentano una via a elevato rischio potenziale di infezione da SARS-CoV-2 (12). La trasmissione del virus in ambiente odontoiatrico (Fig. 3) (13) trova ulteriori canali nel contatto diretto con sangue, saliva e altri fluidi orali o materiali del paziente (14), nel contatto delle mucose orali, nasali o congiuntivali con droplet e aerosol, generati da un individuo infetto ed emessi a breve distanza attraverso colpi di tosse o la fonazione senza l'utilizzo di mascherina (15, 16), o ancora nel contatto diretto con strumenti o superfici ambientali contaminati (17). Inoltre, il recettore ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina-2) è il principale recettore delle cellule ospiti del COVID-19 (18) ed è espresso nel cavo orale a livello delle cellule epiteliali, e in maniera più elevata a livello della lingua rispetto ai tessuti vestibolari e gengivali: ciò indica che la mucosa del cavo orale può essere una via potenzialmente ad alto rischio di infezione da SARS-CoV-2 (12).
Non bisogna poi trascurare l'ipotesi, per quanto non supportata dalla letteratura, che l'esposizione a una carica virale elevata, a cui sono maggiormente sottoposti gli operatori, possa influire sulla severità della patologia, e quindi all'estrema conseguenza dell'obitus. In tal senso i dentisti e lo staff odontoiatrico, attuando terapie che generano aerosol, risultano nella categoria "ad alto rischio di esposizione sul lavoro", con una probabilità di

Fig. 3
La trasmissione del virus in ambiente odontoiatrico (modificata da Peng et al., 2020) (13).



infezione più elevata rispetto ad altri operatori sanitari. Infatti, gli strumenti odontoiatrici generano aerosol e droplet contaminati (13, 19) dalla saliva e dal sangue del paziente, che possono restare sospesi nell'aria per periodi anche prolungati, prima di depositarsi sulle superfici ambientali o nelle vie respiratorie; evenienza peraltro molto difficile da evitare, in particolare durante l'utilizzo di strumentazione che utilizza gas ad alta velocità per azionare la turbina e il getto d'acqua (20).
Per tali motivazioni sono più che mai necessarie nuove linee guida per poter svolgere l'attività clinica odontoiatrica in sicurezza. Numerosi autori a livello internazionale, ma anche molti autorevoli ricercatori italiani, hanno approfondito le informazioni provenienti dagli autori cinesi per trovare delle procedure di prevenzione e sicurezza in studio, nell'attesa, non breve, che venga reso disponibile il tanto auspicato vaccino.
Dalla letteratura internazionale è possibile trarre una serie di procedure aggiuntive rispetto alle normali pratiche di controllo della contaminazione, già attuate da decenni in ambito clinico per evitare la diffusione dei virus epatitici e l'HIV, e all'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale per l'operatore e barriere protettive per il riunito.
In particolare, **le indicazioni prevedono anche di fare effettuare sempre al paziente uno sciacquo preoperatorio con collutorio per ridurre la carica batterica e la carica virale da SARS-CoV-2**. La clorexidina è considerata generalmente il gold standard.

IL PROTOCOLLO PER IL PAZIENTE ALLA POLTRONA

Intanto la fase 2, cioè la ripresa delle attività, va affrontata con molta cautela e attenzione. Allo stato attuale, in mancanza sia di un dispositivo diagnostico rapido a elevata sensibilità/specificità sia di una terapia efficace e/o di un vaccino contro il SARS-CoV-2, bisogna considerare ogni paziente come un potenzialmente COVID-19 positivo.
Le maggiori associazioni italiane di odontoiatria, quali SiDP, ANDI e AIO, concordano su un protocollo di comportamento per affrontare questa situazione di emergenza. Relativamente alla riduzione della carica batterica orale, è fondamentale lo sciacquo con collutori a base di clorexidina, anzi il suggerimento è di far precedere lo sciacquo da un gargarismo.
Importante è ribadire che gli sciacqui possono ridurre la carica batterica, ma non sono in grado di eliminare i virus contenuti nel cavo orale, pertanto i consigli vertono sul minimizzare i rischi di contagio.
A tale scopo numerosi autori hanno proposto protocolli per la prevenzione della contaminazione crociata in studio, in particolare il gruppo dell'Università di Siena ha elaborato, sulla base dei dati presenti in letteratura scientifica e delle indicazioni dell'American Dental Association, dei Centers for Disease Control and Prevention, dell'American Dental Hygienists's Association e dell'Istituto Superiore di Sanità, un protocollo (20) per ridurre al minimo il rischio contagio all'interno degli studi odontoiatrici (Fig. 4). In par-

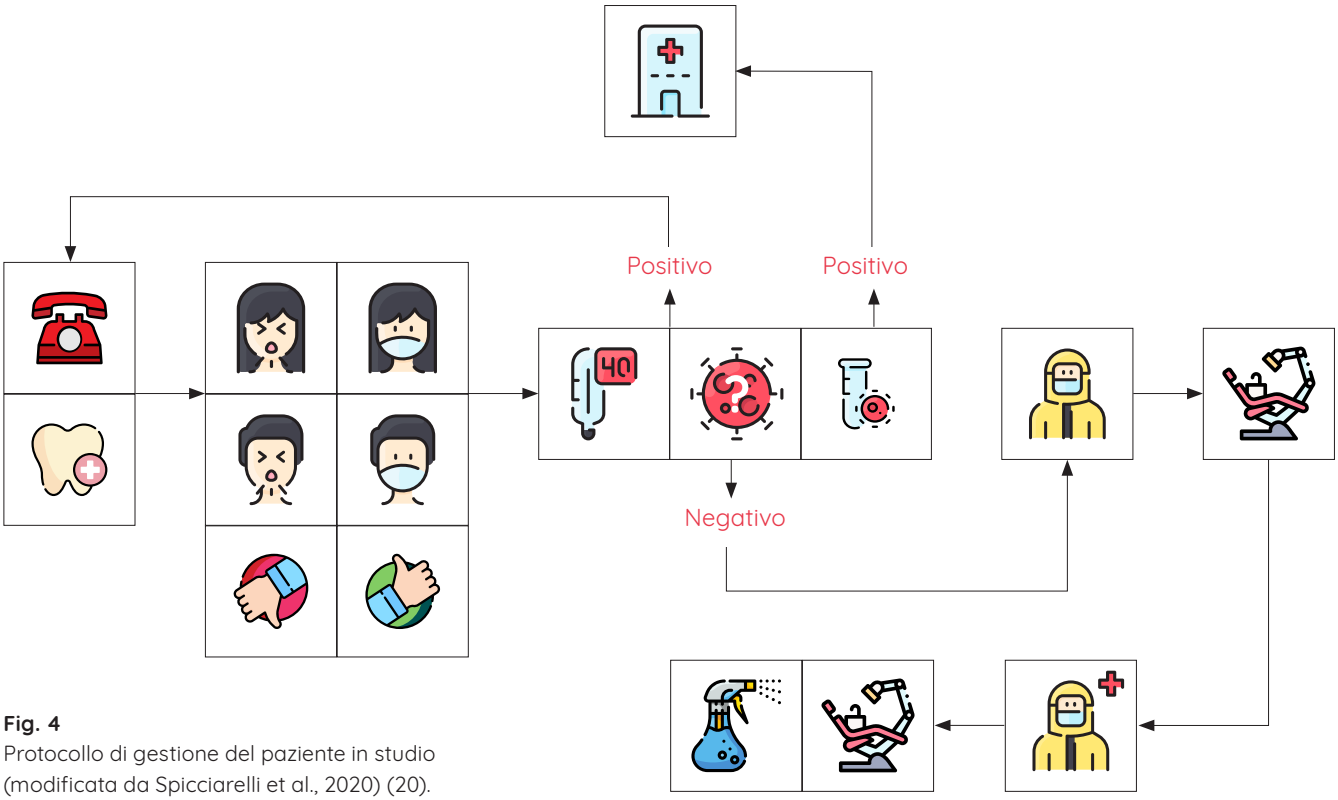


Fig. 4
Protocollo di gestione del paziente in studio (modificata da Spicciarelli et al., 2020) (20).

ticolare, è previsto lo sciacquo con collutorio (iodopovidone allo 0,2% o perossido di idrogeno 1% per 1 minuto, seguito da uno sciacquo con collutorio a base di clorexidina 0,2% per 1 minuto) e l'isolamento del campo operatorio con diga di gomma.

LE ALTERNATIVE ALLA CLOREXIDINA PER IL CONTROLLO DELLE INFEZIONI

Sono disponibili sul mercato, oltre a quelli alla clorexidina, anche altri collutori di nuova generazione che agiscono sul biofilm orale nel controllo di batteri virulenti. Grazie all'aggiunta di metalli, ossidi di metallo e altre nanoparticelle, sembrano molto interessanti per le loro proprietà fisico-chimiche (21). **Alcune sostanze come il Citrox e le ciclodestrine hanno dato in tal senso risultati molto promettenti.**
Le ciclodestrine sono particolari oligosaccaridi comunemente utilizzati nelle composizioni farmacologiche per le loro proprietà solubilizzanti, e permettono di far arrivare il farmaco là dove occorre. Nei farmaci antivirali per esempio, permettono al principio attivo di raggiungere le membrane delle mucose, dove i virus tendono a stabilirsi e diffondersi.
Sono dei derivati del glucosio, prodotti dall'amido mediante conversione enzimatica. Aiutano ad attirare i virus verso la molecola di zucchero e quindi aiutano a scomporre i virus stessi mentre entrano in contatto con le mucose della bocca e della gola. In pratica, **combattono i virus eliminando il colesterolo dalle particelle virali e causando, pertanto, la rottura della zattera lipidica: vanno a distruggere la membrana lipidica del virus, sconfiggendo efficacemente la sua attività e la sua diffusione** (Fig. 5).
Secondo un recente studio pubblicato su Science Advances (22), le ciclodestrine «mostrano un meccanismo d'azione virucida e irreversibile ad ampio spettro, presentando una elevata barriera alla resistenza virale e sono biocompatibili... Abbiamo dimostrato l'attività preventiva e terapeutica della ciclodestrina sia in linee cellulari che in istoculture di derivazione umana pseudo-stratificate e altamente differenziate che imitano fedelmente le vie respiratorie superiori» (22).
Chiamate anche gli "spazzini dei virus", sono risultate efficaci nella prevenzione di attacchi virali alle mucose della bocca (per esempio, in caso di virus dell'herpes simplex, della gola e del naso o in presenza di virus sinciziale respiratorio, principale causa di bronchiolite e polmonite nei bambini di età inferiore ai due anni).
Grazie alla loro particolare struttura, le ciclodestrine svolgono le seguenti funzioni:

- sono un veicolo che trasporta più efficacemente i principi attivi contenuti nei farmaci;
- sono biocompatibili e virucide a concentrazioni micromolari contro molti virus;
- consentono di avere una efficacia antimicrobica immediata e persistente.

Inoltre, sono maggiormente compatibili rispetto alla maggior parte degli ossidi contenuti nei prodotti per il cavo orale e sono considerate sicure per l'uomo (23).
Grazie alla loro sicurezza, biocompatibilità e struttura unica, le ciclodestrine possono essere modificate per fornire un'azione virucida non tossica.
Un altro campo d'impiego delle ciclodestrine è il drug delivery per la veicolazione degli anticorpi monoclonali. Gli anticorpi monoclonali sono proteine con un'affinità specifica per un determinato tipo di sostanza (antigene); in pratica sono in grado di riconoscere il virus e dare origine alla risposta immunitaria finalizzata all'eliminazione dell'agente estraneo. Poiché le proteine sono intrinsecamente instabili, la ricerca si è indirizzata verso la selezione di eccipienti adeguati, in funzione delle specifiche formulazioni, al fine di mantenere la stabilità degli anticorpi durante la conservazione del prodotto. In tale campo, la idrossipropil-beta-ciclodestrina si è dimostrata in grado di prevenire l'aggregazione delle proteine (un fenomeno che si verifica in alcune condizioni di stress, per esempio ambientale) (24, 25).

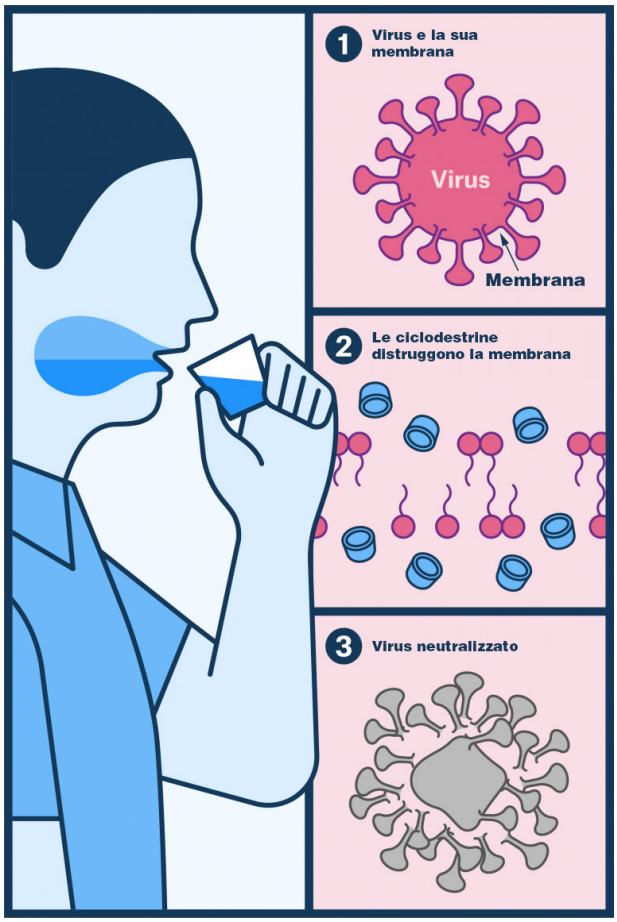


Fig. 5
Il meccanismo d'azione delle ciclodestrine.

L'infezione da virus cosiddetti "rivestiti" o "incapsulati", quali il Coronavirus e il virus dell'influenza, è mediata dal legame virale con i recettori cellulari e dalla fusione dell'involucro virale con la membrana della cellula ospite. Come abbiamo visto, le ciclodestrine sono in grado di sequestrare il colesterolo dalle particelle virali, causando in tal modo l'interruzione della zattera lipidica e la conseguente deformazione strutturale dell'involucro virale (26). Le ciclodestrine possono anche impoverire il colesterolo dalle membrane delle cellule ospiti, rendendole meno suscettibili all'infezione virale. Per esempio, è stato dimostrato che la beta-ciclodestrina metilata riduce il Coronavirus e l'infettività virale dell'influenza A attraverso l'esaurimento del colesterolo (26, 27, 28).
Pertanto, **l'applicazione di ciclodestrine sulle membrane mucose orali può aiutare a prevenire l'infezione e la diffusione dei virus nella bocca, nel naso e nella gola.**

Anche i flavonoidi, o bioflavonoidi, sono composti fenolici idrossilati, estratti da piante, che hanno mostrato essere attivi contro funghi, batteri e virus (29, 30).
Come inibitori della proteasi chimotripsina-simile coronavirale i flavonoidi hanno una funzione importante nel bloccare la replicazione del virus e hanno anche ulteriori funzioni per l'inibizione delle risposte immunitarie innate dell'ospite e potrebbero quindi essere utili nel combattere il COVID-19 (31). Queste sostanze vegetali possiedono proprietà antiossidanti e sono in grado di regolare diversi enzimi e recettori cellulari. Hanno anche dimostrato di avere un'attività antivirale, effetti antibatterici, antinfiammatori, antiangiogenici e proprietà citostatiche, analgesiche, apoptotiche, epatoprotettive, antiestrogeniche ed estrogeniche (30, 32-34). Altri autori hanno suggerito che l'attività anticoronavirus di alcuni flavonoidi (Rhoifolina, erbacetina e pectolinarina) fosse attribuibile all'effetto inibitorio della proteasi di tipo 3C (35).
Il Citrox è una combinazione di bioflavonoidi naturali solubili estratti dal frutto del citrus (arance amare) con attività antimicrobica sui microrganismi orali e pertanto può essere utilizzato nelle formulazioni di collutori terapeutici per il controllo della flora orale (36).
Poiché il SARS-CoV-2 è vulnerabile all'ossidazione, è consigliabile l'utilizzo di un collutorio contenente agenti ossidanti come il Citrox per ridurre la carica virale del microbiota orale nella saliva, compreso il potenziale trasporto di SARS-CoV-2.
Alcuni autori (37) hanno studiato l'effetto di collutori contenenti beta-ciclodestrina in combinazione con Citrox nella prevenzione dell'infezione da COVID-19 e la sua progressione. L'adesione dei batteri alle superfici è la prima tappa per la colonizzazione dell'ospite e, quindi, del processo infettivo. Ciò è importante perché i batteri all'interno del biofilm possono evadere le difese immunitarie dell'ospite, producendo i cosiddetti superantigeni, in grado di sopprimere la risposta immunitaria adattativa e contribuendo allo sviluppo e alla permanenza delle infezioni sostenute da batteri e virus (38). Un rischio che non può più essere sottostimato.
Per questi motivi alcuni autori hanno sottolineato l'utilità dell'impiego di collutori contenenti beta-ciclodestrine in combinazione con agenti flavonoidi, come per l'appunto il Citrox, perché potrebbe costituire un utile trattamento aggiuntivo per ridurre la carica virale di saliva e microbiota rinofaringeo, incluso il potenziale trasporto di SARS-CoV-2 (37).

COLLUTORI ALLA CICLODESTRINA IN COMBINAZIONE AL CITROX

Per quanto riguarda la giustificazione dell'uso della somministrazione di Citrox e il fatto che il SARS-CoV-2 sia vulnerabile all'ossidazione, i collutori contenenti agenti ossidanti come le ciclodestrine anfifiliche sembrano indicati per ridurre la carica batterica salivare. Le molecole di zucchero modificate rompono il capside del virus, distruggendo le particelle infettive mediante contatto virale (21). Questa proprietà può essere sfruttata per la riduzione della carica virale nella cavità orale attraverso soluzioni disinfettanti. Come abbiamo visto, effettuare sciacqui orali è una possibilità da tenere in considerazione per prevenire la trasmissione virale attraverso la via orofaringea.
Gli sciacqui orali con collutori alla ciclodestrina in combinazione con Citrox potrebbero rappresentare pertanto un utile trattamento aggiuntivo. Entrambi sono sistemi di rilascio somministrati a livello topico che potrebbero ridurre la carica virale e il microbiota rinofaringeo, che tende a ricoprire le particelle e le goccioline di aerosol superficiali quando il paziente tossisce o starnutisce.
Sono necessari studi clinici per valutare gli effetti preventivi degli sciacqui orali sul biofilm con colluttori terapeutici contenenti beta-ciclodestrine e Citrox nel ridurre la carica virale dell'infezione e, eventualmente, la progressione della patologia.

COME SFRUTTARE AL MASSIMO L'AZIONE DELLE CICLODESTRINE

Come abbiamo visto, è importante effettuare sciacqui orali sia prima di una seduta odontoiatrica che quotidianamente a casa per contribuire a prevenire e trattare le infezioni a tutto vantaggio della salute generale della bocca, della gola e del naso.
I prodotti per l'igiene orale e, in particolare, i collutori contenenti ciclodestrina possono essere un valido aiuto per dentisti e igienisti nella loro attività quotidiana. Le soluzioni contenenti ciclodestrina, infatti, contribuiscono a distruggere le membrane dei virus rendendole inattive e garantendo pertanto, la salute e la sicurezza di tutti. Come ha affermato il professor Denis Bourgeois dell'Università di Lione: «Si stanno dimostrando estremamente preziose nella prevenzione degli attacchi virali alle mucose della bocca, della gola e del naso».

Attualmente sul mercato esistono pochi prodotti per l'igiene orale che contengono ciclodestrine.
Regenerate (Fig. 6), il collutorio della linea PerioPlus+ di Curaprox con clorexidina allo 0,09%, contiene ciclodestrina e Citrox, che lo rendono in grado di esercitare un'azione antinfiammatoria e preventiva in presenza di patologie di diversa origine e natura (36, 39).

PerioPlus+ Regenerate è una ricca formulazione in grado di esercitare le seguenti azioni:

1. **disinfetta** grazie alla clorexidina allo 0,09% indicata durante le visite odontoiatriche, nella terapia parodontale e per inibire la formazione della placca;
2. **inibisce lo sviluppo e la moltiplicazione di microrganismi infettivi o patogeni** grazie al cetilpiridinio cloruro, un antisettico di sali di ammonio quaternari; penetra nella membrana cellulare dei batteri alterandoli e permettendo così alla clorexidina di essere ancora più efficace nell'eliminazione dei batteri stessi;
3. **aumenta l'efficacia nella prevenzione delle infezioni** grazie all'azione combinata di ciclodestrina e Citrox;
4. **prolunga la sua efficacia** grazie alla polilisina, un polipeptide che consente alle sostanze a cui viene aggiunto di aderire meglio alle superfici e, di conseguenza, permettere ai residui di principio attivo a cui è legato di continuare la loro azione (PerioPlus+ mantiene la sua efficacia per 12 ore);
5. **crea una pellicola protettiva** grazie al PVP-VA (Polivinilpirolidone vinilacetato), un polimero dalle elevate comprovate proprietà di inibizione della placca batterica;
6. **supporta la rigenerazione tissutale** grazie all'acido ialuronico. Quest'ultimo mantiene il grado di idratazione, turgidità, plasticità e viscosità dei tessuti e riesce a organizzarsi in modo da formare una struttura di tipo reticolare che ha due principali funzioni: creare una impalcatura molecolare per mantenere la forma e il tono del tessuto; agire da "filtro" contro la libera diffusione nel tessuto di particolari sostanze, batteri, agenti infettanti. Quindi tutte le sostanze di un certo peso molecolare, come anche batteri o virus, rimangono impigliate nella "rete" e trovano difficoltà a entrare in circolo nell'organismo;
7. **risulta gradevole al paziente perché è aromatizzato**. Infatti, uno degli svantaggi dei collutori a base di clorexidina è quello di avere un sapore sgradevole che spesso dissuade i pazienti dal farne uso o seguire correttamente i tempi di sciacquo. Per risolvere questo problema, PerioPlus+ è stato formulato in modo da lasciare un gusto gradevole in bocca.

PerioPlus+ Regenerate è un collutorio completo e per poterne sfruttare al massimo le proprietà, in particolare l'azione della ciclodestrina, il suo utilizzo è consigliato all'interno dello studio, prima, durante e dopo ogni seduta.
I pazienti possono eseguire gli sciacqui anche a casa: fino a 2 volte al giorno per 60 secondi con 10 ml di prodotto e per un periodo di tempo massimo di un mese.

CONCLUSIONI

In questo quadro generale, è disponibile in commercio un collutorio a base di clorexidina, additivata con importanti sostanze per il benessere della bocca. A oggi PerioPlus+ Regenerate è l'unico collutorio sul mercato che annovera al suo interno questa eccezionale combinazione di principi attivi.
In attesa di studi specifici sull'efficacia delle molecole nei confronti del SARS-CoV-2, è importante ricordare

Fig. 6
PerioPlus+ Regenerate è disponibile in farmacia.
Per maggiori informazioni
www.perioplus.com/it e www.curaprox.it.

Per maggiori informazioni su PerioPlus+ visitare
www.perioplus.com/it
talk.ictvonline.org/information/w/news/1300/page

che non si tratta di un prodotto con proprietà antivirali specifiche per questo virus. Allo stato attuale delle conoscenze l'utilizzo di PerioPlus+ Regenerate risulta però supportato dalla sua formulazione completa contenente ciclodestrine, che hanno dimostrato di poter essere potenzialmente utilizzate per contenere l'infezione o come agenti virucidi (37).

BIBLIOGRAFIA

1. WHO. Technical guidance/ Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
2. Gamio L. The workers who face the greatest Coronavirus risk. New York Times March 15, 2020. https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/15/business/economy/coronavirus-worker-risk.html
3. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. J Dent Res 2020 May;99(5):481-487. doi: 10.1177/0022034520914246. Epub 2020 Mar 12. https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022034520914246
4. Levrini L. Editoriale. Doctor OS 2020; 5.
5. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science 2020 May 1;368(6490):489-493. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179701
6. Pregliasco F. COVID-19. Monografia. Tecniche Nuove: Milano; 2020.
7. Subudhi S, Rapin N, Misra V. Immune system modulation and viral persistence in bats: Understanding viral spillover. Viruses 2019 Feb; 11(2): 192. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410205/
8. Ministero della Salute. FAQ - Covid-19, questions and answers. http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioFaqNuovoCoronavirus.jsp?lingua=english&id=230#3
9. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020 Apr 16;382(16):1564-1567. Epub 2020 Mar 17. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2004973
10. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. the incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med 2020; 172(9):577-582. https://annals.org/aim/fullarticle/2762808/incubation-period-coronavirus-disease-2019-covid-19-from-publicly-reported?searchresult=1
11. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, Lung DC, Tam AR, Poon RW, Fung AY, Hung IF, Cheng VC, Chan JF, Yuen KY. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis 2020 Feb 12. pii: ciaa149. [Epub ahead of print] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108139/
12. Xu H, Zhong L, Deng J et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 2020; 12(1): 8. https://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x
13. 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: 9. https://www.nature.com/articles/s41368-020-0075-9
14. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. Microbes Infect 2020 Mar;22(2):69-71. Epub 2020 Feb 4. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457920300265
15. Cleveland JL et al. Transmission of blood-borne pathogens in US dental health care settings: 2016 update. J Am Dent Assoc 2016;147(9):729-38. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084444/
16. Harrel SK, Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry: a brief review of the literature and infection control implications. J Am Dent Assoc 2004; 135(4): 429–437. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093851/
17. Liu L , Wei Q, Alvarez X, Wang H, Du Y, Zhu H, Jiang H, Zhou J, Lam P, Zhang L, Lackner A, Qin C, Chen Z. Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques. J Virol 2011; 85(8): 4025–4030. https://jvi.asm.org/content/85/8/4025.long
18. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020; 579 (7798): 270-273. https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7
19. Wei J, Li Y. Airborne spread of infectious agents in the indoor environment. Am J Infect Control 2016; 44(9 Suppl): S102–S108. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115322/
20. Spicciarelli V, Marruganti C, Viviano M, Baldini N, Franciosi G, Tortoriello M, Grandini S. Prevention and safety in the dental office after Novel Human Coronavirus outbreak: unresolved questions and future directions. J Osseointegr 2020;12(2):155-164. https://www.journalofosseointegration.eu/index.php/jo/article/view/346 (traduzione: https://www.doctoros.it/articoli-scientifici/prevenzione-e-sicurezza-negli-studi-odontoiatrici-durante-la-pandemia-di-sars-cov-2/
21. Carrouel F, Viennot S, Ottolenghi L, Gaillard C, Bourgeois D. Nanoparticles as anti-microbial, anti-inflammatory, and remineralizing agents in oral care cosmetics: A review of the current situation. Nanomaterials (Basel) 2020;10(1). pii: E140. https://www.mdpi.com/2079-4991/10/1/140
22. Jones ST, Cagno V, Janeček M, Ortiz D, Gasilova N, Piret J, Gasbarri M, Constant DA, Han Y, Vuković L, Král P, Kaiser L, Huang S, Constant S, Kirkegaard K, Boivin G, Stellacci F, Tapparel C. Modified cyclodextrins as broad-spectrum antivirals. Science Advances 2020; 6(5): eaax9318. https://advances.sciencemag.org/content/6/5/eaax9318/tab-article-info
23. Kurkov SV, Loftsson T. Cyclodextrins. Int J Pharm 2013; 453(1): 167–180. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517312006540?via%3Dihub
24. Serno T, Carpenter JF, Randolph TW, Winter G. (3)Inhibition of agitation-induced aggregation of an IgG-antibody by

hydroxypropyl-β-cyclodextrin. J Pharm Sci, 2010, 99: 1193-1206. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jps.21931

25. Tavornvipas S, Tajiri S, Hirayama F, Arima H, Uekama K. Effects of hydrophilic cyclodextrins on aggregation of recombinant human growth hormone. Pharm Res 2004; 21: 2369-2376. https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-004-7691-5
26. 26) Barman S, Nayak DP. Lipid raft disruption by cholesterol depletion enhances influenza A virus budding from MDCK cells. J Virol 2007; 81 (22): 12169-12178. https://jvi.asm.org/content/81/22/12169.long
27. Pratelli A, Colao V. Role of the lipid rafts in the life cycle of canine coronavirus. J Gen Virol 2015; 96: 331-337. https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.070870-0#tab2
28. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. Biochem Biophys Res Commun 2008;369(2):344-9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092920/
29. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev 2000; 52(4): 673–751. http://pharmrev.aspetjournals.org/content/52/4/673
30. Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkeel R, Nair H, Schwartz SA, Kandaswami C. The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF-kappa beta system. Clin Vaccine Immunol 2006; 13(3), 319–328. https://cvi.asm.org/content/13/3/319.long
31. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol 2020; 92(5): 479–490. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25707
32. Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. J Pharmacol Sci 2004; 96(3): 229–245. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539763
33. Korkina LG, Afanas'ev IB. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. Adv Pharmacol 1997; 38: 151–163.
34. Li BQ, Fu T, Dongyan Y, Mikovits JA, Ruscetti FW, Wang JM. Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. Biochem Biophys Res Commun 2000; 276(2): 534–538. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X00934855?via%3Dihub
35. Jo S, Kim H, Kim S, Shin DH, Kim M-S. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors. Chem Biol Drug Des 2019; 94(6): 2023–2030. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cbdd.13604
36. Hooper SJ, Lewis MA, Wilson MJ, Williams DW. Antimicrobial activity of Citrox bioflavonoid preparations against oral microorganisms. Br Dent J 2011; 210(1): E22. https://www.nature.com/articles/sj.bdj.2010.1224
37. Carrouel F, Conte MP, Fisher J, Gonçalves LS, Dussart C, Llodra JC, Bourgeois D. COVID-19: A recommendation to examine the effect of mouthrinses with β-cyclodextrin combined with citrox in preventing infection and progression. J Clin Med 2020;9(4): pii. E1126. http://www.mdpi.com/resolver?pii=jcm9041126
38. Giacaman RA, Asrani AC, Gebhard KH, Dietrich EA, Vacharaksa A, Ross KF, Herzberg MC. Porphyromonas gingivalis induces CCR5-dependent transfer of infectious HIV-1 from oral keratinocytes to permissive cells. Retrovirology 2008; 5: 29. https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4690-5-29
39. Malic S, Emanuel C, Lewis MA, Williams DW. Antimicrobial activity of novel mouthrinses against planktonic cells and biofilms of pathogenic microorganisms. Microbiology Discovery 2013 Oct 4;1:11. http://www.hoajonline.com/microbiology/2052-6180/1/11

Realizzazione grafica: Ariesdue s.r.l