Efectividad de enjuagues bucales contra virus de la familia coronavirus. Revisión sistemática

Effectiveness of the mouth rinses against viruses of the coronavirus family. A systematic review

Andrea Álvarez- Ojeda[1], Ariana Lozada-Martínez[2], Stella Pupo Marrugo[3], Antonio Díaz-Caballero[4]

Resumen

La aparición del virus Sars-CoV-2 y la enfermedad Covid-19 han provocado un estado de emergencia en el sistema de salud. Teniendo en cuenta el potencial de la saliva como material contaminante, la práctica odontológica fue una de las áreas que se vio afectada debido al uso de instrumentos que pueden esparcir aerosoles y salpicaduras que contienen microorganismos hacia el medio ambiente. Por esta razón, conociendo su potencial en la inactivación de patógenos, se propuso la utilización de enjuagues bucales en la práctica clínica previo a la realización de procedimientos dentales, sin embargo la evidencia no es clara respecto a su efectividad. **Objetivo.** Establecer el estado de evidencia actual del efecto de los enjuagues bucales sobre los coronavirus que se encuentran en cavidad. **Métodos.** Se realizó una revisión sistemática siguiendo todos los parámetros descritos en las Directrices PRISMA basada en información obtenida en los buscadores Science direct, Pubmed y Dentistry and Oral Science Source. Los criterios de selección incluyeron estudios in vivo e in vitro de texto completo que evidenciaron la efectividad del enjuague bucal contra coronavirus. **Resultados.** Se obtuvieron 90 artículos, de los cuales sólo 12 cumplían con los criterios de inclusión,8 in vitro y 4 in vivo, que fueron sometidos a la evaluación de calidad metodológica utilizando la lista de verificación de evaluación crítica del JBI. **Conclusiones.** Los resultados sugieren que la povidona yodada es efectiva para la inactivación del virus Sars-coV-2 en todas sus concentraciones.

1. Semillero de investigación Grupo GITOUC, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Colombia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8883-7010

2. Semillero de investigación Grupo GITOUC, Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Colombia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5038-4581

3. Odontóloga, Universidad de Cartagena. Especialista en endodoncia, Universidad de Cartagena.
Docente pregrado, Universidad de Cartagena.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5897-0542

4. Odontólogo, Universidad de Cartagena. Especialista en Periodoncia Universidad Javeriana. Magister en educación, Universidad del Norte. Doctor en Ciencias Biomédicas, Universidad de Cartagena. Director grupo de investigaciones GITOUC.
Docente Universidad de Cartagena.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9693-2969

Correspondencia: aalvarezo1@unicartagena.edu.co

https://doi.org/10.22490/24629448.6590

Recibido: 03/03/2022
Aceptado: 24/05/2022

Palabras claves: efectividad, coronavirus, compuesto de amonio cuaternario, peróxido de hidrógeno, povidona yodada.

Abstract

The appearance of the Sars-CoV-2 virus and the Covid-19 disease have caused a state of emergency in the health system. Considering the potential of saliva as a contaminating material, dental practice was one of the areas that was affected due to the use of instruments that can spread aerosols and splashes containing microorganisms into the environment. For this reason, knowing its potential in the inactivation of pathogens, the use of mouthwashes was proposed in clinical practice prior to performing dental procedures, however the evidence is not clear regarding its effectiveness. **Objective.** To establish the current state of evidence of the effect of mouthwashes on coronaviruses found in the cavity. **Methods.** A systematic review was carried out following all the parameters described in the PRISMA Guidelines based on information obtained in the Science direct, Pubmed and Dentistry and Oral Science Source search engines. Selection criteria included full-text in vivo and in vitro studies that evidenced the effectiveness of mouthwash against coronavirus. **Results.** 90 articles were obtained, of which only 12 met the inclusion criteria, 8 in vitro and 4 in vivo, which were subjected to the methodological quality assessment using the JBI critical evaluation checklist. **Conclusions.** The results suggest that povidone iodine is effective for the inactivation of the Sars-coV-2 virus in all its concentrations.

Keywords: effectiveness, coronavirus, quaternary ammonium, hydrogen peroxide, povidone-iodine.

Introducción

El SARS-CoV-2 causante de la enfermedad Covid-19, desde su brote en Wuhan, China en diciembre de 2019 se ha propagado rápidamente, convirtiéndolo en una amenaza pública global (1, 2). Los pacientes infectados pueden presentar síntomas de fiebre, tos, fatiga, dificultad para respirar que puede progresar y causar insuficiencia respiratoria e incluso la muerte (3, 4).

De acuerdo con la evidencia actual, su transmisión es a través de gotitas respiratorias a la mucosa nasal en ambientes cerrados, a través del contacto cercano entre personas, y en menor proporción, como resultado de tocar una superficie contaminada (5, 6).

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presente en las células epiteliales que recubren la lengua y las glándulas sa-

livales actúa como receptor de la proteína estructural S presente en el SARS-CoV-2, a través del cual el virus gana acceso a la célula huésped, desestabilizan la membrana celular y permite la internalización del SARS-CoV-2, la replicación viral y la transmisión de célula a célula (7, 8).

Teniendo en cuenta su detección en saliva como material contaminante, la odontología representa una de las profesiones más expuestas al contagio debido a que el uso de ciertos equipos como dispositivos ultrasónicos, piezas de mano dentales de alta velocidad o jeringas de tres vías, puede esparcir aerosoles y salpicaduras que contienen microorganismos en el medio ambiente (9, 10).

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han recomendado el uso de enjuagues bucales que contienen agentes oxidantes como peróxido de hidrógeno al 1 % y 0,2 % yodo de povidona previos al procedimiento para reducir los patógenos de todo tipo en el aire antes de los procedimientos clínicos (11). Basados en esto, se ha propuesto el uso de colutorios para controlar la infección cruzada por Covid-19 durante la práctica dental ya que se considera que hacer gárgaras produce efectos favorables mediante la eliminación de la proteasa oral / faríngea que ayuda a la replicación viral (12). Sin embargo, su habilidad para inactivar virus SARS-CoV-2 no ha sido esclarecida (13, 14).

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es establecer el estado de evidencia actual del efecto de los enjuagues bucales sobre los coronavirus que se encuentran en cavidad oral, así como el tiempo de contacto que los colutorios en cavidad bucal para inducir la actividad antiviral que han resultado más efectivas.

Método

La estructuración de esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con los lineamientos para las guías de revisiones sistemáticas y metaanálisis PRISMA (15).

Como fuente de información y estrategia de búsqueda de literatura se utilizaron las bases de datos electrónicas Pubmed, Science direct y Dentistry & oral Sciences. Se utilizaron las palabras clave Coronavirus, Efectividad, Compuestos de amonio cuaternario, Aceites volátiles, Cetilpiridinio, Clorhexidina, Peróxido de hidrogeno, Povidona Yodada, verificadas en los tesauros MeSH y DeCS, combinadas entre si utilizando el operador booleano “AND”.

La estrategia de búsqueda en Pubmed se muestra en fue aplicada en todas las bases de datos para que pudiera ser reproducible y delimitada. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual utilizando la lista de referencias de los artículos seleccionados y artículos similares sugeridos por la base de datos. La recolección de los datos se realizó entre octubre de 2020 a julio de 2021.

Los criterios de inclusión para la selección de los artículos fueron ensayos clínicos aleatorizados y estudios in vitro. Los artículos elegibles debían ser artículos de texto completo, artículos publicados en revistas indexadas en las bases de datos: Pubmed, Science direct y Dentistry & Oral Science Source, publicados en inglés o español y que evidenciaran en sus resultados la efectividad del enjuague bucal contra coronavirus.

Se excluyeron revisiones sistemáticas y artículos en los que se utilizara otro tipo de enjuague bucal, o que se evaluara la efectividad sobre otros virus. No se establecieron criterios de exclusión relacionados con el periodo de tiempo de publicación de los documentos, teniendo en cuenta que se evidenció poca literatura disponible.

Calidad de la metodología: Para la medición de la calidad de los artículos se utilizó la lista de verificación de evaluación crítica del JBI (16) (ver figura 1). El método del instituto Joanna Briggs (JBI) se centra en la viabilidad, adecuación, significación y eficacia de las intervenciones de salud (17, 18).

Crítico: _____ **Fecha:** _____

Autor: _____ **Año:** _____ **Número de registro:** _____

	SI	NO	POCO CLARO	NO APLICABLE
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	☐	☐	☐	☐
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	☐	☐	☐	☐
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	☐	☐	☐	☐
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	☐	☐	☐	☐
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	☐	☐	☐	☐
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	☐	☐	☐	☐
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	☐	☐	☐	☐
8. ¿Se utilizó un análisis estadistico apropiado?	☐	☐	☐	☐

Valoración general: Incluir ☐ Excluir ☐ Busque más información ☐

Comentarios (incluido el motivo de la exclusión)

_____

_____

_____

Figura 1. Lista de verificación de evaluación critica del JBI.

Selección de datos: Los datos fueron obtenidos de manera individual por las dos revisoras y luego agrupados en una tabla con las variables: número de muestra, enjuague grupo control, enjuague grupo activo, efectividad y tiempo.

Resultado

En las 3 bases de datos, se obtuvieron un total de 272 artículos, de forma manual y electrónica. Luego de revisar los títulos, se excluyeron artículos que no cumplían con el objetivo del estudio y que se encontraban duplicados. Los tipos de artículos seleccionados para el estudio fueron en su mayoría in vitro y en menos proporción estudios in vivo , distribuyéndose de la siguiente manera: 8 in vitro y 4 in vivo (ver figura 2).

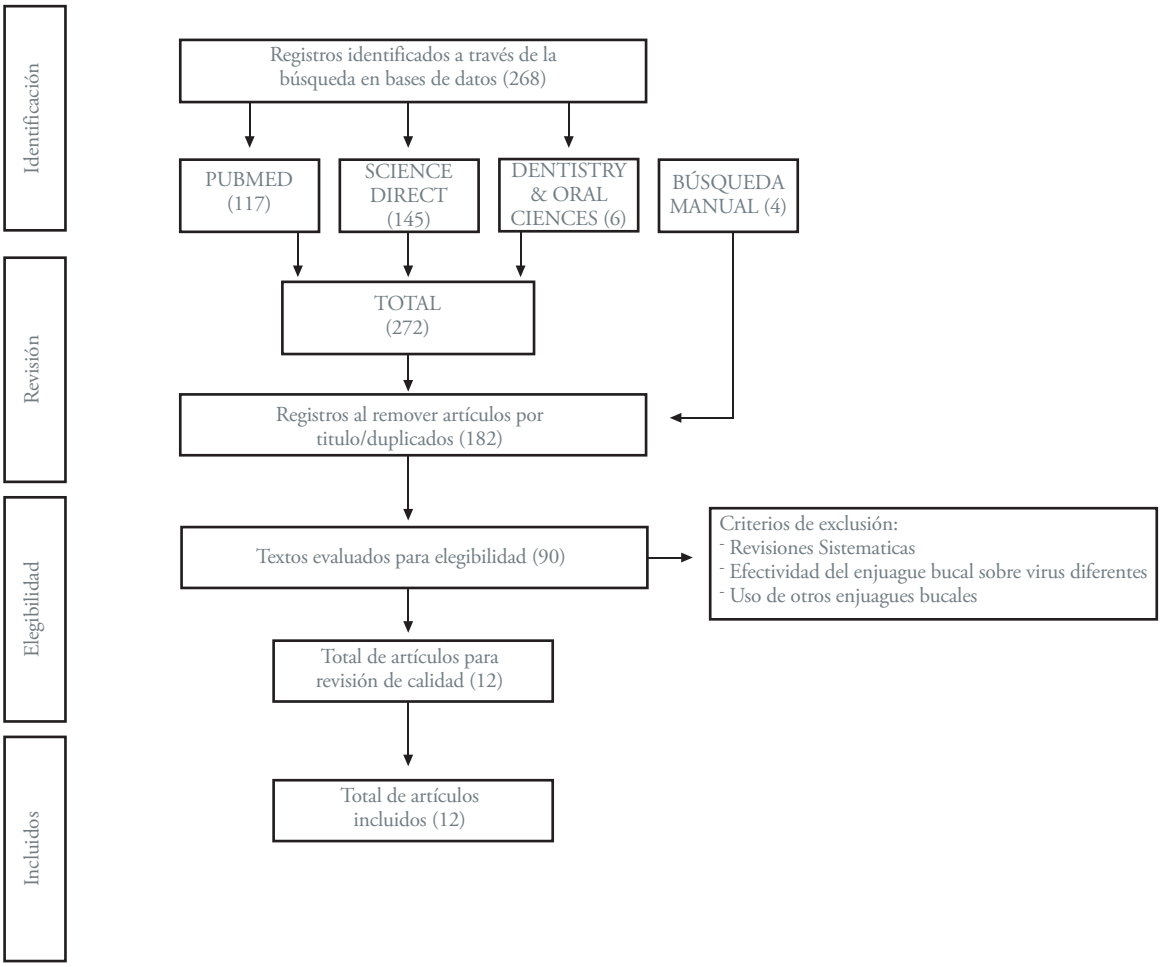

Figura 2. Diagrama de flujo de los estudios incluidos según la estrategia de búsqueda

Evaluación de la calidad metodológica

Se evaluó la calidad metodológica empleando la tabla del JBI la cual consta de 8 preguntas con respuestas de SI, NO, POCO CLARO y NO APLICABLE. Las respuestas de SI, tienen una puntuación de uno (1), NO y NO APLICABLE se califican como cero (0) y POCO CLARO equivale a 0,5 puntos. Del mismo modo, se estableció un rango para evaluar el sesgo de los artículos incluidos en la revisión donde 1 a 5 puntos se califica como sesgo alto, 6 a 7 puntos, sesgo moderado y 8 puntos como sesgo bajo. En este orden de ideas, se determinó que para los artículos in vivo tres de ellos tenían un sesgo bajo y uno presentó sesgo moderado; por otro lado, en los artículos in vitro, cuatro tuvieron sesgo alto y cuatro sesgo moderado.

Adicionalmente se realizó un promedio general de la puntuación de los estudios seleccionados arrojando así un puntaje de 6.7 que categoriza el conjunto de los estudios en un nivel de riesgo de sesgo moderado (ver tabla 1).

Tabla 1. Resultados escala JBI

AUTOR Y AÑO	¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	PUNTUACIÓN
A. Wood and D. Payne 1998	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	7/8
Avinash S. Bidra Jesse S Pelletier Jonna B Westover Samantha Frank Seth M Brown Belachew Tessema 2020	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	NO	5/8
Maren Eggers Torsten Koburger-Janssen Markus Eickmann Juergen Zorn 2018	SI	SI	SI	SI	POCO CLARO	POCO CLARO	SI	SI	7/8
Pelletier JS Tessema B Westover J Frank S Brown SM Capriotti JA	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	7/8
Danielle E. Anderson. Velraj Sivalingam Adrian Eng Zheng Kang Abhishek Ananthanarayanan Harsha Arumugam Timothy M. 2020	SI	POCO CLARO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	7.5/8

AUTOR Y AÑO	¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	PUNTUACIÓN
Maren Eggers Markus Eickmann Juergen Zorn 2015	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI	5/8
Hiroaki Kariwa Nobuhiro Fujii Ikuo Takashima 2006	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	7/8
Avinash S. Bidra Jesse S Pelletier Jonna B Westover Samantha Frank Belachew Tessema 2020	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO	5/8
Pranab K. Mukherjee *et al.* 2013	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8/8
Chaminda J. Seneviratne *et al.* 2020	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8/8
Gottsauner, M. J *et al.* 2020	SI	SI	SI	SI	POCO CLARO	POCO CLARO	SI	SI	7/8
Martínez Lamas L. *et al.* 2020	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	8/8

Características de los estudios

Los estudios incluidos presentan variedad en la elección del enjuague bucal; se destacó el uso de la povidona yodada y en menores proporciones la clorhexidina, peróxido de hidrogeno, cloruro de Cetilpiridinio. Otros colutorios como Compuestos de amonio cuaternario y Aceites volátiles no fueron sometidos a estudio.

Dentro de los resultados in vivo (ver tabla 2) se encuentran 2 estudios ensayos clínicos aleatorizados. En total son 110 los pacientes involucrados, en donde 46 pertenecían a los grupos control y eran los pacientes activos 64. Los tipos de enjuagues evaluados son: povidona yodada (PI), gluconato de clorhexidina y Cloruro de Cetilpiridinio.

Tabla 2. Resumen de artículos in vivo que cumplieron con los criterios de inclusión.

Autores	Titulo	Año de publicación	Tamaño de muestra	Enjuague grupo activo	Enjuague grupo control	Resultados
Pranab K. Mukherjee *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.	2013	Grupo activo:50 Placebo:44	Cloruro de Cetilpiridinio, CPC) y otros componentes (glicerina y goma xantana)	Agua esterilizada purificada	Solución en spray 3 veces al día demostró disminuir sintomatología en paciente con signos de infecciones de las vías respiratorias superiores

Autores	Titulo	Año de publicación	Tamaño de muestra	Enjuague grupo activo	Enjuague grupo control	Resultados
Chaminda J. Seneviratne *et al.*	Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore	2020	Grupo activo: 14 Placebo:2	Povidona yodada=n4, gluconato de clorhexidina=n6 y cloruro de Cetilpiridinio n=4	Agua	PI: 5ml diluido 5ml de agua CHX: 15ml sin diluir CPC 20ml Control 15ml de agua estéril Por 30 segundos Resultado: PI y CPC efectivos . CHX variabilidad de resultados.
Gottsauner, M. J *et al.*	A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2	2020	Grupo activo: 10 Placebo: 0	Peróxido de hidrógeno al 1%	N/A	El enjuague bucal de peróxido de hidrógeno utilizado por 30s no produjo una reducción significativa de la carga viral intraoral.
Martínez Lamas L. *et al.*	Is povidone-iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo test	2020	Grupo activo: 4 Placebo:0	Povidona yodada al 1%	N/A	15 ml de povidona yodada al 1% durante 1 min resultó en una disminución significativa de la carga viral, que se mantuvo durante al menos 3 h.

Mukherjee PK *et al* (19) en su ensayo clínico piloto aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, establecen que el enjuague bucal de Cetilpiridinio se asoció con menos episodios y una menor duración y gravedad de los síntomas de las infecciones respiratorias superiores agudas de los pacientes evaluados.

Seneviratne CJ *et al* (20) en su estudio, formularon que los enjuagues bucales Cloruro de Cetilpiridinio y povidona yodada pueden ser útiles como un enjuague previo al procedimiento para ayudar a reducir la transmisión de COVID-19, mientras que para la Clorhexidina obtuvieron resultados variables que no aseguran su eficacia frente al virus.

En un estudio piloto clínico prospectivo realizado por Gottsauner, M. J *et al* (21), se incluyeron a 10 sujetos positivos para SARS-CoV-2, que sirvieron como sus propios controles. Por lo tanto, ningún grupo de control adicional se consideró necesario. En este obtuvieron como resultado que enjuague bucal de peróxido de hidrógeno al 1% realizado durante 30 segundos no tuvo ningún efecto sobre la reducción de la carga viral intraoral en sujetos positivos para SARS-CoV 2.

En otro estudio de Martínez Lamas L. *et al.* (13) se evalúa la efectividad de la Povidona yodada sobre 4 pacientes. En este, el uso del enjuague resultó en un caída significativa de la carga viral.

En los artículos in vitro (ver tabla 3), el enjuague más estudiado es la Povidona yodada. Eggers el al (22) utiliza este enjuague en un porcentaje de 0.23% y tiempo de contacto de 15s en virus del tracto respiratorio entre los que se encuentra el SARS -CoV y MERS-

CoV, resultando ser efectivo contra estos patógenos. En otro de sus estudios realiza esta evaluación sobre los MERS-CoV con el mismo enjuague en concentración de 1% y obtuvo una efectividad dentro de solo 15 s de exposición (23). Pelletier *et al* (24) evalúa la efectividad de este mismo enjuague sobre los virus SARS-Cov-2 en un tiempo de contacto de 60s, dentro de sus resultados obtiene que es efectivo. Anderson *et al* (25) demuestran que la Povidona yodada es efectiva contra el SARS-CoV-2 en un tiempo de contacto de 30 segundos. Kariwa *et al* (26) afirman en su estudio que la povidona yodada no fue completamente efectiva contra los virus SAR-CoV en un tiempo de contacto de 1 minuto, sin embargo con tiempo de contacto de 2 minutos los productos de povidona yodada inactivaron totalmente el virus.

Tabla 3. Resumen de artículos in vitro que cumplieron con los criterios de inclusión.

Autores	Titulo	Tipo de enjuague	Método	Resultados
A. Wood and D. Payne	The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses	Clorhexidina en concentración de 0.01125% w/v y povidona yodada al 4% w/v y 8% w/v	Se realizó la exposición del coronavirus al agente durante 60 s, en dos condiciones: una con el uso de sangre humana y otra con el uso de una mezcla de albúmina / levadura para asemejar condiciones contaminadas. Luego se determinó la cantidad de virus infecciosos que quedan durante y al final de la incubación.	Los antisépticos no fueron efectivos en la inactivación del coronavirus humano en ninguna de las condiciones.
Avinash S. Bidra,Jesse S Pelletier,Jonna B Westover,Samantha Frank, Seth M Brown& Belachew Tessema	Comparison of In Vitro Inactivation of SARS CoV-2 with Hydrogen Peroxide and Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinses.	Povidona Yodada al 0.5%, 1.25% y 1.5% Peróxido de hidrogeno al 3% y 1.5%	Las soluciones de enjuague bucal en las diferentes concentraciones se mezclaron directamente con la solución de virus, de modo que la concentración final fue de 50% del compuesto de prueba y 50% de la solución de virus. Las pruebas se realizaron en períodos de contacto de 15 segundos y 30 segundos.	Después de los tiempos de contacto de 15 y 30 segundos, la povidona yodada en las concentraciones 0,5%, 1,25% y 1,5% inactivó completamente al virus SARSCoV-2. Las soluciones de peróxido de hidrogeno a concentraciones de 1,5% y 3,0% mostraron mínima actividad viricida después de 15 segundos y 30 segundos de tiempo de contacto.
Maren Eggers , Torsten Koburger-Janssen, Markus Eickmann,Juergen Zorn	In Vitro Bactericidal and Virucidal Efficacy of Povidone-Iodine Gargle/Mouthwash Against Respiratory and oral pathogens	Povidona yodada en una concentración de 0,23%	El ensayo de prueba comprendió 100 µl de suspensión de virus, 100 µl de sustancia interferente que se mezcló con 800 µl de povidona yodada al 0.23% con tiempo de contacto de 15 s	La povidona yodada en una concentración de 0,23% mostró una actividad viricida para SARS-CoV, MERSCoV, después de 15 s de exposición.
Pelletier JS, Tessema B, Westover J, Frank S , Brown SM, Capriotti JA. 2020	In vitro efficacy of Povidone-Iodine Nasal and Oral Antiseptic Preparations Against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2	Povidona yodada en concentraciones de 0.5%,0,75% y 1.5%	Los compuestos de prueba se mezclaron directamente con la solución de virus para que la concentración final fuera 50% de cada compuesto de prueba individual y 50% de solución de virus. Se utilizaron concentraciones de 0.5%,0,75% y 1.5% con tiempo de contacto de 60 s.	Las soluciones antisépticas orales de Povidona yodada son efectivas para inactivar el virus SARSCoV-2 en todas las concentraciones después de 60 segundos de exposición.
Danielle E. Anderson. Velraj Sivalingam. Adrian Eng Zheng Kang. Abhishek Ananthanarayanan. Harsha Arumugam Timothy M.	Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV-2, The Virus Causing COVID-19 Disease	Povidona- yodada (PVP-I) al 0,45-1,0- 7,5 y 10 %	Evaluación in vitro, se evaluó la actividad viricida de 4 productos de PVP-I contra el SARS-CoV-2 en un ensayo de tiempo de muerte. Usaron células vero E6 que fueron infectadas con el virus y luego fueron expuestas a los productos PVP-I a temperatura de 21 °C durante 30 segundos.	Todos los productos de PVP-I probados generaron muerte del 99.99% del virus a los 30 segundos de contacto, lo que indica una rápida actividad viricida.

Autores	Titulo	Tipo de enjuague	Método	Resultados
Maren Eggers Markus Eickmann Juergen Zorn	Rapid and Effective Virucidal Activity of PovidoneIodine Products Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus	Povidona yodada (PVP-I) 1 %	Probaron tres productos antisépticos de PVP-I contra coronavirus MERS-CoV y MVA. Para el cultivo de MERS-CoV usaron celular Vero E6 y prueba de suspensión, para la evaluación de citotoxicidad se usó un tiempo de contacto entre virus y el producto de 15,30 o 60 segundos. Después del contacto, las células se cultivaron durante 5 días y luego se inspeccionaron para determinar el efecto citopático inducido por el virus en la morfología celular.	Los títulos virales de MERS-CoV mostraron una reducción de 99.99% para todos los productos analizados.
Hiroaki Kariwa Nobuhiro Fujii Ikuo Takashima	Inactivation of SARS Coronavirus by Means of Povidone-Iodine, Physical Conditions and Chemical Reagents	Povidona yodada (PVP-I 0.23,0.25,0.47 y 1%)	Estudio in vitro empleando células Vero E6 donde se propagó el virus SARS-CoV. Se mezclaron alícuotas de virus madre con un volumen igual de varios productos de PVP-I que incluyeron; solución isodine, isodine scrub, isodine palm, isodine gargle e isodine Nodo fresh. Dichas mezclas se incubaron y luego se diluyeron con tiosulfato de sodio 0,5% para neutralizar la citotoxicidad y la actividad viral de PVP-I	Todos los productos evaluados de PVP-I inactivaron por completo el virus.
Avinash S. Bidra Jesse S Pelletier Jonna B Westover Samantha Frank Belachew Tessema	Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse	Povidona yodada PVP-I (0,5%, 1% y 1,5%.)	Se probó la cepa de virus USA-WA1 / 2020 del (SARS-CoV-2), frente a soluciones antisépticas orales que consisten en povidona yodada acuosa (PVP-I) como único ingrediente activo. La PVP-I se probó a concentraciones diluidas de 0,5%, 1% y 1,5%. Se añadió medio de prueba sin virus a 2 tubos de los compuestos para que sirvieran como controles de toxicidad y neutralización. El etanol (70%) se probó en paralelo como control positivo y el agua solo como control negativo.	Después del tiempo de contacto de 15 segundos, todos los antisépticos de enjuague bucal PVP-I probados fueron efectivos para reducir el virus SARS-CoV. Igualmente, para el tiempo de contacto de 30 segundos, una vez más, todos los antisépticos de enjuague bucal PVP-I probados fueron efectivos para reducir > 3.33 log10 CCID50 el coronavirus.

Bidra *et al* (27) compara la Povidona yodada en concentraciones de 0.5 %, 1.25 % y 1.5 %, y el peróxido de hidrogeno se probó al 3 % y 1.5 % en tiempos de contacto de 15 y 30 segundos, demostrado que la povidona yodada en sus 3 concentraciones desactivó completamente el virus sars-cov-2 luego de los 15 y 30 segundos de contacto, mientras que el peróxido de hidrógeno tuvo una actividad mínima.

Este mismo autor, en otra publicación, evalúa la povidona yodada en concentraciones de 0.5 %, 1 y 1.5 % y confirman que es efectiva contra los virus sars-cov-2 en un tiempo de contacto de 15 y 30 segundos (28).

Wood *et al* (29) demostraron que los antisépticos no fueron eficaces en la inactivación del el virus humano envuelto coronavirus incluso en el punto de tiempo de 10 minutos.

Discusión

Debido a la naturaleza contagiosa de la enfermedad Covid-19, esta representa un ries-

go para pacientes y trabajadores de la salud por lo que el uso de soluciones antimicrobianas se ha propuesto para reducir el riesgo de infección (30, 31).

La literatura reportada refleja que existe un vacío en la evidencia que soporte el uso de enjuagues bucales como posibles agentes reductores de la carga viral contra SARS-CoV-2. Moosavi *et al* 2020 (32) sólo contó con 4 estudios in vitro para realizar una revisión de la efectividad de los colutorios orales frente a coronavirus, igualmente, en el presente trabajo se encontraron limitantes al momento de realizar la búsqueda de estudios en los motores seleccionados.

La clorhexidina (CHX) es un antiséptico de amplio especto; actúa aumentando la permeabilidad de la pared celular bacteriana, lo que resulta en lisis bacteriana (33, 34). Su papel ante el SARS-CoV-2 ha generado controversias. En algunos estudios in vivo se afirma su utilidad contra el virus (35, 36). Sin embargo, en el estudio realizado por A Wood (29) utilizado en la presente revisión no mostró efectividad contra SARS-CoV-2 en ninguna de sus concentraciones. Esto concuerda con otros estudios que demuestran la poca eficacia de este sobre el virus SARS-CoV-2 (37, 38) y lo reportado por Xian Peng *et al* 2020 (39) y la *Guía para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía por coronavirus nuevo* (la quinta edición) publicada por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China, donde se informa que la clorhexidina puede no ser eficaz para eliminar la Covid 19.

El peróxido de hidrogeno según lo reportado en la literatura demuestra eficacia alta contra virus (40). Brida *et al* (28) realiza un estudio in vitro que concluye tuvo una efectividad mínima contra los coronavirus cuando se administró en concentraciones de 1.5% y 3.0%. En otro estudio in vivo de Gottsauner, M. J *et al*. (21) evaluaron 12 pacientes con una concentración del colutorio al 1% y obtuvieron como resultado que el enjuague bucal con H_2O_2 no produjo una reducción significativa de la carga viral intraoral. En contraste Cervantes *et al*. (41) en una serie de casos, utilizan una concentración de 1.5% con gárgaras de 30 segundos y logró establecer una reducción en la carga viral en la saliva de pacientes infectados.

El cloruro de Cetilpiridinio (CPC) es un compuesto de amonio cuaternario que se ha utilizado históricamente para combatir gran variedad de patógenos; actúa alterando la bicapa lipídica microbiana a través de interacciones fisicoquímicas (42). El CPC en estudios in vitro ha demostrado su capacidad viricida contra el SARS-CoV-2 en concentraciones bajas (43, 44). En los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en este estudio se le acredita la capacidad de los enjuagues bucales con cloruro de Cetilpiridinio de reducir la carga viral de SARS-CoV-2 (19, 20). Similar a estos resultados, en un estudio in vivo, Eduardo *et al*. (45) evidenciaron que

la carga viral se redujo significativamente hasta por 60 min en pacientes infectados por Covid-19 que fueron expuestos al enjuague por 30 segundos en concentraciones de 0,075 %.

La povidona yodada no es más que yodo con el polímero soluble en agua polivinilpirrolidona, (PVP-I). Jing JLJ, *et al* 2020 (46) reportan que el yodo puede penetrar fácilmente a través de las membranas celulares de los patógenos, seguido por el ataque de proteínas vitales, nucleótidos y ácidos grasos de la célula, haciendo a este producto acreedor de una actividad germinicida favorable para ayudar a mitigar la propagación del COVID-19 previo a procedimientos odontológicos. Se considera que tiene el espectro de acción más amplio en comparación con otros antisépticos comunes y ha demostrado ser activo contra los coronavirus en estudios in vitro (47, 48). en los estudios incluidos las concentraciones de PVP-I variaron. Algunos utilizaron concentraciones desde 0,23% (25, 26), 0,45% (25), otros desde concentraciones de 0,5% (24, 27, 28) y otra con el 1% (22), en general todos ellos coinciden en su eficacia.

En un estudio in vivo Martínez *et al*. (13) realizaron un enjuague con 15 ml de povidona yodada al 1% durante 1 min. Luego tomaron muestras seriadas de saliva a los 5 minutos, 1 hora, 2 horas y 3 horas después del enjuague. Como resultado, en 2 de los 4 participantes el PVP-I resultó en una caída significativa de la carga viral que se mantuvo durante al menos 3 horas. Por el contarios, Ferrer *et al*. (49) en un ensayo clínico utiliza el enjuague con una concentración del 2 % señalan que no hubo cambios estadísticamente significativos en la carga viral salival tras el uso de los diferentes enjuagues bucales

Autores como Tiziano Testori, *et al*. (50) reportaron que el uso de clorhexidina, peróxido de hidrógeno, PVP-I y cloruro de Cetilpiridinio se describe como aconsejable en los artículos que emplearon para su publicación; además sugieren que existe una heterogeneidad entre los distintos protocolos empleados en la cavidad oral para reducir la carga viral por lo que es necesario realizar más investigaciones que permitan crear un protocolo homogéneo y eficaz; concordando con lo encontrado en el presente trabajo donde no se obtuvo mucha información en las bases de datos, lo que reafirma la necesidad de crear más y mejores investigaciones en este campo.

Conclusión

Dentro de las limitaciones de este trabajo, se encontró que el colutorio que mostró ser efectivo y reducir la carga viral contra covid-19 en todas las concentraciones evaluadas fue la povidona yodada (PVP-I). Futuros estudios in vivo y con mayor número de pacientes son requeridos para comprobar su eficacia.

Referencias

1. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. Virology [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Jan 24];551:1–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513802/

2. Ge Z yu, Yang L ming, Xia J jia, Fu X hui, Zhang Y zhen. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. J Zhejiang Univ Sci B [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2021 Jan 24];1–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089481/

3. Baghizadeh Fini M. What dentists need to know about COVID-19. Oral Oncol [Internet]. 2020 Jun [cited 2020 Oct 12];105:104741. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837520301779

4. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, Li X, Hung IFN, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. Emerg Microbes Infect [Internet]. [cited 2022 Oct 2];10(1):507–35. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006950/

5. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 Oct 12];21(7). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177898/

6. Contini C, Nuzzo MD, Barp N, Bonazza A, Giorgio RD, Tognon M, et al. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. J Infect Dev Ctries [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2021 Jan 24];14(03):254–64. Available from: https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32235085

7. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. Oral Oncol [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Jan 20];108:104821. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250788/

8. Tavares C de AM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Cardozo FAM, Fernandes JR, Girardi ACC, et al. ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jan 24];115(4):701–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0066-782X2020001200701&lng=en&nrm=iso&tlng=en

9. Retamal-Valdes B, Soares GM, Stewart B, Figueiredo LC, Faveri M, Miller S, et al. Effectiveness of a pre-procedural mouthwash in reducing bacteria in dental aerosols: randomized clinical trial. Braz Oral Res [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 14];31(0). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242017000100221&lng=en&tlng=en

10. Villani FA, Aiuto R, Paglia L, Re D. COVID-19 and Dentistry: Prevention in Dental Practice, a Literature Review. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jan 25];17(12). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7344885/

11. Kohn WG, Collins AS, Cleveland JL, Harte JA, Eklund KJ, Malvitz DM. Guidelines for infection control in dental health-care settings-2003. 2003;

12. Berry M, Gamieldien J, Fielding BC. Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. Viruses [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2020 Sep 27];7(3):996–1019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379558/

13. Martínez Lamas L, Diz Dios P, Pérez Rodríguez MT, Del Campo Pérez V, Cabrera Alvargonzalez JJ, López Domínguez AM, et al. Is povidone iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests. Oral Dis. 2020 Jul 2;

14. Kelly N, Nic Íomhair A, McKenna G. Can oral rinses play a role in preventing transmission of Covid 19 infection? Evid Based Dent. 2020;21(2):42–3.

15. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Syst Rev [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2021 Feb 14];4(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320440/

16. Moola S. Chapter 7: systematic reviews of etiology and risk in: Aromataris E, Munn Z, eds Joanna Briggs institute reviewer's manual. The Joanna Briggs Institute, 2017.

17. Negri EC, Mazzo A, Martins JCA, Pereira GA, Almeida RG dos S, Pedersoli CE. Clinical simulation with dramatization: gains perceived by students and health professionals. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2021 Jul 20];25:e2916. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626175/

18. Santos WM dos, Secoli SR, Püschel VA de A. The Joanna Briggs Institute approach for systematic reviews. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2018 Nov 14 [cited 2021 Jul 20];26(0). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692018000100701&lng=en&tlng=en

19. 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 14;17(1):74.

20. Seneviratne CJ, Balan P, Ko KKK, Udawatte NS, Lai D, Ng DHL, et al. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore. Infection [Internet]. 2020 Dec 14 [cited 2021 Feb 15];1–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7734110/

21. Gottsauner MJ, Michaelides I, Schmidt B, Scholz KJ, Buchalla W, Widbiller M, et al. A prospective clinical pilot study on the effects of a hydrogen peroxide mouthrinse on the intraoral viral load of SARS-CoV-2. Clin Oral Investig [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2020 Oct 6];1–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464055/

22. 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 [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Sep 9];7(2):249–59. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5986684/

23. Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapid and Effective Virucidal Activity of Povidone-Iodine Products Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). Infect Dis Ther [Internet]. 2015 Dec [cited 2020 Sep 27];4(4):491–501. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675768/

24. Pelletier J, Tessema B, Westover J, Frank S, Brown S, Capriotti J. In Vitro Efficacy of Povidone-Iodine Nasal And Oral Antiseptic Preparations Against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). medRxiv [Internet]. 2020 May 26 [cited 2020 Oct 6];2020.05.25.20110239. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.25.20110239v1

25. Anderson DE, Sivalingam V, Kang AEZ, Ananthanarayanan A, Arumugam H, Jenkins TM, et al. Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV-2, The Virus Causing COVID-19 Disease. Infect Dis Ther. 2020 Sep;9(3):669–75.

26. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS coronavirus by means of povidone-iodine, physical conditions and chemical reagents. Dermatol Basel Switz. 2006;212 Suppl 1:119–23.

27. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, Frank S, Brown SM, Tessema B. Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse. J Prosthodont [Internet]. 2020 Jul [cited 2020 Sep 9];29(6):529–33. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jopr.13209

28. 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 [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 9];29(7):599–603. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jopr.13220

29. Wood A, Payne D. The action of three antiseptics/disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. J Hosp Infect. 1998 Apr;38(4):283–95.

30. Baker N, Williams AJ, Tropsha A, Ekins S. Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. Pharm Res [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 2];37(6):104. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247743/

31. Reis INR, do Amaral GCLS, Mendoza AAH, das Graças YT, Mendes-Correa MC, Romito GA, et al. Can preprocedural mouthrinses reduce SARS-CoV-2 load in dental aerosols? Med Hypotheses [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Oct 2];146:110436. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7691843/

32. Moosavi MS, Aminishakib P, Ansari M. Antiviral mouthwashes: possible benefit for COVID-19 with evidence-based approach. J Oral Microbiol [Internet]. [cited 2020 Sep 29];12(1). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7482897/

33. Carrouel F, Conte MP, Fisher J, Gonçalves LS, Dussart C, Llodra JC, et al. COVID-19: A Recommendation to Examine the Effect of Mouthrinses with β-Cyclodextrin Combined with Citrox in Preventing Infection and Progression. J Clin Med [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2022 Sep 30];9(4):1126. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230644/

34. Vergara-Buenaventura A, Castro-Ruiz C. Use of mouthwashes against COVID-19 in dentistry. Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Jan 20];58(8):924–7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428696/

35. Elzein R, Abdel-Sater F, Fakhreddine S, Hanna PA, Feghali R, Hamad H, et al. In vivo evaluation of the virucidal efficacy of chlorhexidine and povidone-iodine mouthwashes against salivary SARS-CoV-2. A randomized-controlled clinical trial. J Evid-Based Dent Pract [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 Sep 30];21(3):101584. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8080510/

36. Huang YH, Huang JT. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. J Med Virol [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Sep 30];93(7):4370–3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8251493/

37. Natto ZS, Bakhrebah MA, Afeef M, Al-Harbi S, Nassar MS, Alhetheel AF, et al. The short-term effect of different chlorhexidine forms versus povidone iodine mouth rinse in minimizing the oral SARS-CoV-2 viral load: An open label randomized controlled clinical trial study. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2022 Jul 29 [cited 2022 Sep 30];101(30):e28925. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9333084/

38. Davies K, Buczkowski H, Welch SR, Green N, Mawer D, Woodford N, et al. Effective in vitro inactivation of SARS-CoV-2 by commercially available mouthwashes. J Gen Virol [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2022 Sep 30];102(4):001578. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8290272/

39. 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 [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2021 May 8];12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054527/

40. Goyal SM, Chander Y, Yezli S, Otter JA. Evaluating the virucidal efficacy of hydrogen peroxide vapour. J Hosp Infect [Internet]. 2014 Apr [cited 2022 Sep 30];86(4):255–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132520/

41. Cervantes Trejo A, Castañeda ID, Rodríguez AC, Andrade Carmona VR, Mercado MDPC, Vale LS, et al. Hydrogen Peroxide as an Adjuvant Therapy for COVID-19: A Case Series of Patients and Caregivers in the Mexico City Metropolitan Area. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 2021;2021:5592042.

42. 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 [Internet]. 2017 Jun 26 [cited 2022 Sep 30];2(2):253–69. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605151/

43. Takeda R, Sawa H, Sasaki M, Orba Y, Maishi N, Tsumita T, et al. Antiviral effect of cetylpyridinium chloride in mouthwash on SARS-CoV-2. Sci Rep [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2022 Sep 30];12:14050. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9386671/

44. Okamoto N, Saito A, Okabayashi T, Komine A. Virucidal activity and mechanism of action of cetylpyridinium chloride against SARS-CoV-2. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol [Internet]. 2022 Nov [cited 2022 Sep 30];34(6):800–4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9010230/

45. Eduardo F de P, Corrêa L, Heller D, Daep CA, Benitez C, Malheiros Z, et al. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. Heliyon [Internet]. 2021 Jun 18 [cited 2022 Sep 30];7(6):e07346. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8222261/

46. Jing JLJ, Pei Yi T, Bose RJC, McCarthy JR, Tharmalingam N, Madheswaran T. Hand Sanitizers: A Review on Formulation Aspects, Adverse Effects, and Regulations. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 May [cited 2021 Feb 15];17(9). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246736/

47. Khan MM, Parab SR, Paranjape M. Repurposing 0.5% povidone iodine solution in otorhinolaryngology practice in Covid 19 pandemic. Am J Otolaryngol [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 1];41(5):102618. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7301800/

48. Naqvi SHS, Citardi MJ, Cattano D, Ostrosky-Zeichner L, Knackstedt MI, Karni RJ. Povidone-iodine solution as SARS-CoV-2 prophylaxis for procedures of the upper aerodigestive tract a theoretical framework. J Otolaryngol - Head Neck Surg [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2022 Oct 1];49:77. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590913/

49. Ferrer MD, Barrueco ÁS, Martinez-Beneyto Y, Mateos-Moreno MV, Ausina-Márquez V, García-Vázquez E, et al. Clinical evaluation of antiseptic mouth rinses to reduce salivary load of SARS-CoV-2. Sci Rep [Internet]. 2021 Dec 22 [cited 2022 Oct 1];11:24392. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8695582/

50. Testori T, Wang HL, Basso M, Bordini G, Dian A, Vitelli C, Miletic I, Del Fabbro M.COVID-19 and Oral Surgery: A narrative review of preoperative mouth rinses [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7871429/