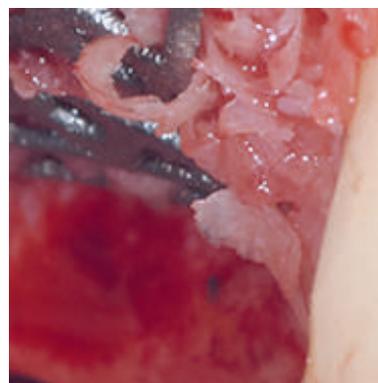
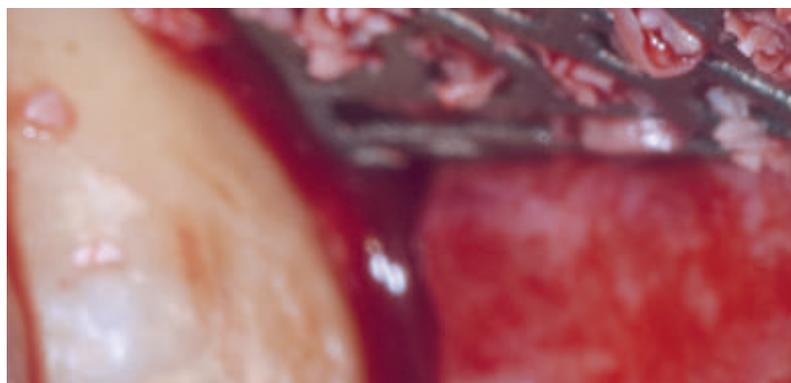
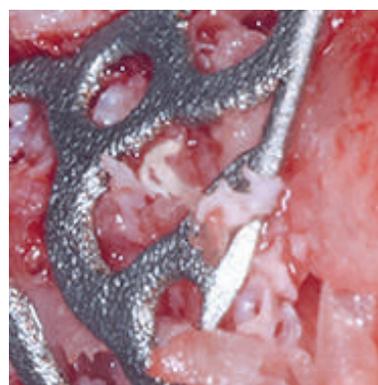
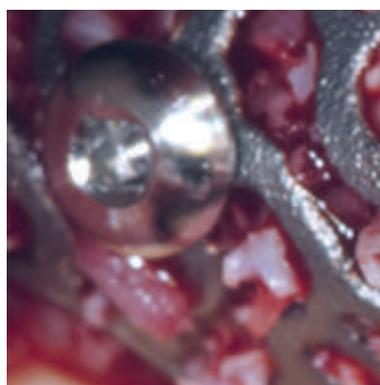
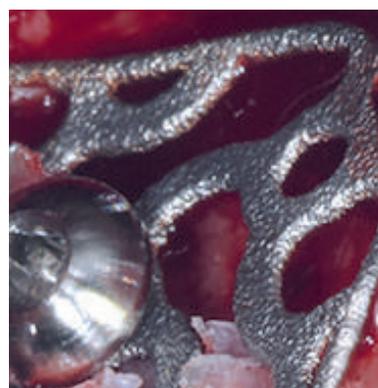
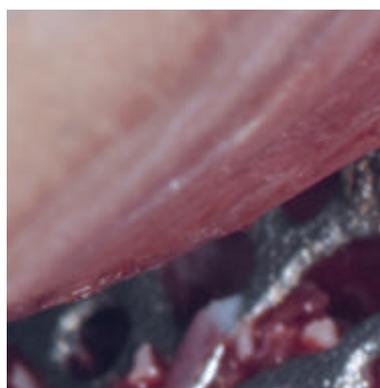


QUINTESSENZA INTERNAZIONALE

01/20

Marzo 2020
Volume 34



Quintessenza Edizioni S.r.l. - Via Ciro Menotti 65 - 20017 Rho (MI) - Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI



Organo Ufficiale
Italian Academy
of Osseointegration



QUINTESSENZA PUBLISHING

Utilizzo di collutori preoperatorivi contro il virus SARS-CoV-2 (COVID-19): revisione della letteratura e raccomandazioni cliniche



Matteo Basso

Responsabile del Centro di Riabilitazione Orale Mininvasiva Estetica e Digitale (CROMED), Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Clinica Odontoiatrica Universitaria, Direttore prof. L. Francetti, Milano

Giordano Bordini

Libero Professionista, Milano e Verbania

Francesca Bianchi

Laureata in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Senior Lecturer Lake Como Institute, Libero Professionista, Como

Loris Prosper

Responsabile Reparto Odontoiatria Estetica, IRCCS San Raffaele, Milano
Coordinatore Scientifico Master II Livello, Università di Roma Sapienza

Tiziano Testori

Responsabile del Reparto di Implantologia e Riabilitazione Orale, Clinica Universitaria Odontoiatrica (Dir. Prof. Luca Francetti), Università degli Studi di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Scienze biomediche, chirurgiche e odontoiatriche, IRCCS, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano.
Adjunct Clinical Associate Professor, Department of Periodontics and Oral Medicine, University of Michigan, School of Dentistry, Ann Arbor, Michigan

Massimo Del Fabbro

IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Clinica Odontoiatrica Universitaria, Milano. Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano

**Matteo Basso, Giordano Bordini,
Francesca Bianchi, Loris Prosper,
Tiziano Testori, Massimo Del Fabbro**

La pandemia dovuta al virus SARS-CoV-2 ha provocato un'emergenza sanitaria globale e costretto buona parte della popolazione mondiale a modificare le proprie abitudini e subire limitazioni nella vita quotidiana. Questo ha interessato anche moltissime attività professionali. Per l'odontoiatria in particolare rappresenta una patologia di interesse decisamente superiore rispetto a tutte le altre attività lavorative poiché vede l'equipe odontoiatrica come più esposta in assoluto per la vicinanza al paziente e contatto con possibili aerosol contaminanti. È di fondamentale importanza quindi comprendere come poter contrastare questo nuovo virus qualora presente nel cavo orale del paziente e nell'aerosol odontoiatrico. Lo scopo di questo articolo è quello di offrire un'analisi della letteratura dei singoli principi attivi utilizzati per gli sciacqui preoperatori. In particolare sono stati esaminati quelli citati nelle pubblicazioni relative al SARS-CoV-2, la loro efficacia (dimostrata o presunta) contro le forme virali, e la possibilità di utilizzo singolo o sinergico con altri antisettici. Sulla base di queste considerazioni viene proposto uno schema di utilizzo clinico dello sciacquo preoperatorio (nel paziente potenzialmente positivo al virus).

Parole chiave: Infezioni crociate, Clorexidina, Oli essenziali, Collutori, Sciacquo preoperatorio, Cetilpiridinio cloruro, Coronavirus, Perossido d'idrogeno, Iodopovidone, SARS-Cov-2, COVID-19.

Indirizzo per la corrispondenza:

Matteo Basso
Università degli Studi di Milano
IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi
Clinica Odontoiatrica
Via R. Galeazzi 4, 20161 Milano
Studio Dentistico FP Dentistry
Via della Spiga 20, 20121 Milano
matteo.basso@unimi.it



Introduzione

La pandemia globale dovuta al virus SARS-CoV-2, responsabile di una patologia denominata COVID-19 (CoronaVirus Disease, rilevata per la prima volta nel 2019), ha determinato numerosi cambiamenti e limitazioni nella vita quotidiana della popolazione ma anche nelle numerose attività professionali presenti sul territorio. Se da un lato si è potuto intervenire con la chiusura di numerose attività commerciali e professionali, in quanto ritenute non essenziali in un momento di emergenza sanitaria, ad altre professioni fra le quali l'odontoiatria è stato richiesto di garantire un'attività di pubblica utilità. Ad esse infatti è stato richiesto di fornire supporto ai pazienti in caso di emergenze o di necessità di terapie farmacologiche, soprattutto per evitare che i pazienti trovando il proprio studio dentistico chiuso si potessero recare presso strutture di pronto soccorso ospedaliero, già in grave stato di difficoltà.

Sono stati numerosi i suggerimenti e le linee guida comportamentali pubblicati dagli ordini professionali,¹ da società scientifiche² o semplicemente da professionisti tramite comunicazioni ufficiali, pagine web professionali o anche attività svolta tramite social media. Le indicazioni principali sono orientate al corretto utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI), alla regolamentazione all'accesso allo studio odontoiatrico, al monitoraggio preventivo del paziente tramite triage telefonico (in pratica una serie di domande utili a capire se il paziente possa presentare sintomi simili a COVID-19 e quindi accedere in sicurezza allo studio o meno), alla tipologia di prestazioni da ritenersi indifferibili, ai presidi medici e sanitari da utilizzare per garantire sterilità e disinfezione anche nei confronti di questo nuovo e pericoloso patogeno.

Un aspetto però è di notevole rilevanza: per l'odontoiatria, COVID-19 rappresenta una patologia di interesse decisamente superiore a tutte le altre attività lavorative, di qualsiasi genere. Nel report del Bureau of Labour Statistics statunitense, riportato in maniera intuitiva ed interattiva anche da una pubblicazione del New York Times,³ si evidenzia come l'odontoiatria coinvolga in assoluto le figure mediche più esposte ad un'infezione, in quanto soggette a rapporti di contatto molto più stretti rispetto ad altre discipline (per intenderci ben al di sotto di quel metro di distanza suggerito da molti Governi mondiali come "distanza di sicurezza") e per tempi anche molto prolungati. Entrando poi nello spe-

cifico, si scopre che fra le 5 figure coinvolte nell'attività odontoiatrica (dentista, assistente, segretaria, igienista e tecnico di laboratorio), l'igienista dentale rappresenta la figura professionale in assoluto più esposta non solo dell'odontoiatria, ma fra tutte le possibili attività lavorative,³ ben più di chi fronteggia in prima linea COVID-19 nei reparti ospedalieri dedicati. A cosa deve l'igienista dentale e chiunque svolga le attività dell'igienista dentale, questo triste primato? Fondamentalmente la procedura che viene svolta maggiormente dall'igienista dentale, ovvero la seduta di ablazione del tartaro a mezzo di strumenti ad ultrasuoni, richiede un tempo di lavoro prolungato, ad una distanza dal paziente inferiore spesso ai 40 cm, in prossimità del cavo orale e delle vie respiratorie, esponendosi ad una quantità di nebulizzazione elevatissima prodotta dagli strumenti ad ultrasuoni all'interno della bocca dove sono contenuti moltissimi microrganismi. Dato che il virus SARS-CoV-2 ha un'elevatissima affinità per le cellule epiteliali polmonari ma anche per quelle delle ghiandole salivari, una notevole quantità di virus viene escreta continuamente con la saliva nei soggetti infetti e da lì può passare nell'aerosol nebulizzato durante le procedure ed essere inalato dall'operatore. Ma questo ovviamente riguarda tutte quelle procedure che possano produrre nebulizzazione: oltre all'ablazione, anche strumenti rotanti e la siringa aria-acqua del riunito.⁴⁻⁷

Rispetto agli schizzi generati dalle procedure odontoiatriche, che possono in genere raggiungere distanze limitate e depositarsi in fretta dato il loro peso e volume,⁸ gli aerosol rappresentano una condizione ben più pericolosa. Innanzitutto, è noto da tempo che gli aerosol odontoiatrici possano contenere un gran numero di batteri e di virus, fra i quali anche *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella*, *HIV*, *epatite B e C*, *rinovirus* e *virus influenzali*, tra i quali appunto anche la specie *Coronavirus*.^{7,9} Altrettanto dimostrato è che questi microrganismi presenti negli aerosol odontoiatrici possano rimanere per lungo tempo sospesi nell'ambiente e che possano mantenere un potenziale infettivo nella trasmissione di diverse patologie,^{5,7,10,11} sebbene, è utile ribadirlo, ad oggi non esistono dimostrazioni scientifiche certe di trasmissione di patologie infettive attraverso aerosol odontoiatrici. In ultimo, ma non da trascurare, vi è la dimostrazione in letteratura che un aerosol possa depositare le proprie particelle e quindi, anche i microrganismi, in un raggio che può raggiun-

gere i 3 metri dalla sua origine^{12,13} e quindi tutte le superfici comprese in questo raggio possono esserne di conseguenza contaminate e come tali devono essere considerate.

È di fondamentale importanza quindi comprendere come e se il nuovo virus responsabile della patologia COVID-19 possa essere presente nell'aerosol odontoiatrico e quanto possa persistere nell'ambiente e sulle superfici. Proprio in merito al virus SARS-CoV-2, van Doremalen e Coll.¹⁴ hanno descritto la sopravvivenza del microrganismo sia nell'aerosol, sia sulle superfici sulle quali il virus potrebbe depositarsi. Questo esperimento di laboratorio, di fatto comprende dei test su aerosol e materiali che in passato sono stati associati alle trasmissioni ospedaliere del virus SARS-CoV-1, altrimenti noto più comunemente come virus SARS: plastica, acciaio, rame, cartone. In particolare, come si evince dal grafico 1, ricavato dagli autori sopra citati sulla base di test e di un modello matematico predittivo ritenuto affidabile, il virus SARS-CoV-2 può rimanere vitale in un aerosol sicura-

mente fino a 3 ore dopo la generazione dello stesso. Per tale motivo, in molte linee guida comportamentali sulla gestione della patologia COVID-19 viene ritenuto indispensabile areare frequentemente i locali, poiché essendo una patologia trasmissibile da umano a umano per via aerea, la persistenza del virus in un ambiente chiuso e non areato rappresenta un fattore di rischio molto elevato.

Interessante anche la valutazione sulla persistenza del virus SARS-CoV-2 sui materiali su cui può essersi depositato. Mentre abbiamo materiali come il rame dove la persistenza può essere limitata a circa 12-16 ore, su altri materiali la permanenza rilevata è molto più lunga: dal cartone, dove si stima una sopravvivenza fino alle 48 ore, all'acciaio e alla plastica dove la sopravvivenza può superare le 72 ore (Grafico 2). Dai dati di van Doremalen¹⁴ si può evincere che la sopravvivenza del virus SARS-CoV-2 sui materiali ambientali sarebbe superiore a quella del suo predecessore SARS-CoV-1 e la maggiore resistenza del primo potrebbe anche essere una delle possibili spiegazioni della maggiore diffusione della COVID-19 rispetto alla SARS.

Un aspetto però va tenuto in particolare considerazione: questi materiali sono comunemente presenti nelle strutture ospedaliere e nelle camere di rianimazione, così come anche nelle strutture odontoiatriche e la possibilità di permanenza e trasmissione del virus attraverso contatto diretto con superfici contaminate deve prevedere adeguati protocolli di prevenzione, come ad esempio la rimozione di materiale non indispensabile dalle aree a rischio, l'eliminazione delle cartelle cliniche cartacee, l'utilizzo di procedure di smaltimento che minimizzino il rischio di contatto. È infatti tristemente dimostrato dai dati epidemiologici che sono emersi relativamente alla pandemia di COVID-19 che molti casi possono essere ricondotti ad un'origine nosocomiale, ovvero a pazienti presumibilmente sani che recandosi presso le strutture ospedaliere hanno contratto il virus in ambienti contaminati e in cui non erano ancora in atto le misure rese obbligatorie da governi ed istituzioni sanitarie. È questa ad esempio l'origine ritenuta più attendibile per i focolai della regione Lombardia in Italia, ed è diventata di necessaria considerazione anche per l'attività odontoiatrica di routine per prevenire la diffusione del virus.



Grafico 1 Sopravvivenza del virus SARS-CoV-2 in aerosol. Esperimento di laboratorio tratto da van Doremalen e Coll., 2020.¹⁴

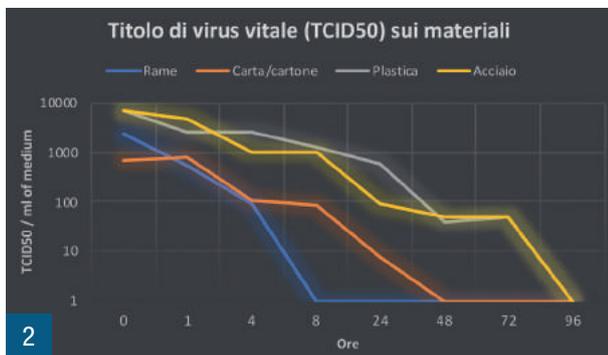


Grafico 2 Sopravvivenza del virus SARS-CoV-2 su diversi materiali comunemente reperibili nelle cliniche odontoiatriche. Esperimento di laboratorio tratto da van Doremalen e Coll., 2020.¹⁴

Collutori e aerosol ambientali

Dai pochi studi disponibili in odontoiatria sulla patologia COVID-19 al mese di marzo 2020 emergono prevalentemente raccomandazioni per la tutela e la protezione dell'operatore. L'alta contagiosità del virus e l'incremento esponenziale dei casi positivi, oltre alla nota possibilità di esserne portatore asintomatico o paucisintomatico, obbliga il personale di studio odontoiatrico in un momento di pandemia mondiale a considerare tutti i pazienti come potenzialmente infetti. Fra le varie raccomandazioni che emergono, una in particolare appare di rilevante interesse odontoiatrico ma anche di interesse diretto del paziente: l'utilizzo di un collutorio come possibile presidio di prevenzione delle infezioni crociate ambulatoriali, per la riduzione della contaminazione degli aerosol e per l'inattivazione del virus in cavità orale, data la sua elevata affinità per le ghiandole salivari.

È noto da moltissimo tempo che l'utilizzo di uno sciacquo preoperativo con un principio antisettico possa ridurre in maniera considerevole la carica di microrganismi in presente in cavità orale, di conseguenza, trasmissibile nell'ambiente tramite l'aerosol prodotto durante le procedure operative.^{5,7,12} Date le considerazioni sopra riportate e la potenzialità di SARS-CoV-2 di resistere per giorni sulle superfici dove potrebbe depositarsi, l'utilizzo di un collutorio antisettico efficace contro questo virus nel ridurre la presenza nell'aerosol ambientale rappresenta e rappresenterà per molto tempo dopo la fine della crisi pandemica, uno degli strumenti più potenti di cui l'odontoiatria possa disporre per contrastare la diffusione della COVID-19.

Come è facile immaginare, data una relativa ignoranza della medicina attuale su questo virus emerso solo alla fine del 2019, non sono ad oggi disponibili dati che evidenzino se un principio attivo presente in un collutorio possa essere efficace o meno quando utilizzato come sciacquo preoperativo o come sciacquo domiciliare in un paziente affetto da COVID-19. I pochi studi disponibili in materia di SARS-CoV-2 e odontoiatria¹⁶⁻¹⁸ e che riportino argomentazioni sui collutori da utilizzare citano clorexidina, perossido di idrogeno al 1%, cetilpiridinocloruro (CPC) 0,1%, iodopovidone 1%, oli essenziali. In particolare, lo studio di Peng e Coll.¹⁶, di fatto il primo studio nel campo dell'odontoiatria proveniente dall'area cinese inizialmente coinvolta, rileva che i collutori più comunemente utilizzati negli studi odontoiatrici, come la

clorexidina, al momento non possono dare certezza di funzionamento in quanto non esistono studi a supporto. In alternativa, su una base però meramente deduttiva e non ancora supportata da evidenze sul SARS-CoV-2, suggeriscono di considerare anche l'utilizzo di sciacqui preoperativi con meccanismo ossidativo, come il perossido di idrogeno 1% o lo iodopovidone 1%, poiché dimostratisi efficaci contro numerosi virus in passato, anche se non specificatamente contro il virus della COVID-19. Analogamente, Li e Coll.¹⁷ introducono fra i possibili principi attivi utilizzabili oltre allo iodopovidone 1% anche il cetilpiridinocloruro allo 0,1% o gli oli essenziali. Queste considerazioni sottolineano come, al momento, esista ancora un vuoto nelle conoscenze sulla reale utilità dei collutori nella prevenzione e nel trattamento di un paziente affetto da SARS-CoV-2. Tuttavia, alcune comunicazioni apparse in comunicati ufficiali¹ e conseguenti probabilmente ad una lettura superficiale della letteratura anche se comprensibile dato il particolare momento di crisi sanitaria, hanno portato a definire alcuni principi fra cui l'utilizzatissima clorexidina erroneamente come "del tutto inefficace" sul virus SARS-CoV-2. In altre raccomandazioni,² fortunatamente, si è sottolineato come sia assolutamente irrazionale abbandonare i vantaggi dello sciacquo preoperativo con la clorexidina, ma che, piuttosto, sia più utile aggiungere un secondo, soprattutto perossido di idrogeno all'1% o iodopovidone all'1%. Prima di commentare quale sia il corretto modo di effettuare uno sciacquo preoperativo, quali i reali vantaggi e quali le modalità di impiego delle combinazioni di antisettici contro il SARS-CoV-2, occorre analizzare attentamente la letteratura riguardante i singoli principi attivi citati nelle pubblicazioni relative al nuovo virus, della loro efficacia (dimostrata o presunta) contro le forme virali e la possibilità di utilizzo contemporaneo con altri antisettici.

Perossido di idrogeno

Il perossido d'idrogeno o acqua ossigenata è una molecola molto semplice formata da due atomi di idrogeno e due di ossigeno H-O-O-H.

Il suo meccanismo d'azione è duplice. Per prima cosa, a contatto con i tessuti, la molecola di acqua ossigenata libera molto facilmente ossigeno non legato. Questo è fortemente reattivo e per sua natura tende a legarsi con un altro atomo uguale per formare O². Questo

meccanismo è quello che porta alla formazione di “microbollicine” che si liberano verso la superficie durante il suo utilizzo, operando una detersione meccanica.

Oltre a questo meccanismo puramente “meccanico”, l’acqua ossigenata ha anche una funzione di “denaturazione proteica”. L’ossigeno nascente, sempre liberato dal perossido iniziale, è molto reattivo e tende subito a legarsi alle molecole degli agenti infettanti, ossidandole e quindi degradandole. L’attività battericida è da ricondursi alla quota di radicali liberi che si producono: maggiore sarà la concentrazione di perossido nella soluzione, maggiore sarà il suo potere ossidante, ma maggiore sarà anche l’azione aggressiva sui tessuti del paziente. Pertanto, per l’utilizzo in cavità orale dove sono presenti mucose non particolarmente resistenti all’ossidazione viene utilizzato a concentrazioni basse. Spettro d’azione:

Gram positivi: ++, Gram negativi: +++, Micobatteri: +- , Miceti: +, Virus lipofili: +, Virus idrofili: +, Spore: -.

In odontoiatria viene solitamente prescritto come sciacquo in una soluzione che varia da 1 al 3% per due volte al giorno.¹⁹ Viene solitamente prescritto in presenza di problemi gengivali (gengiviti e parodontiti),²⁰ anche se la sua efficacia sembra minore rispetto ad altri principi attivi^{21,22} tranne che in presenza di lesioni ulcero-necrotiche. Altri utilizzi proposti sono come utilizzo nei pazienti allettati nelle terapie intensive per ridurre il rischio di polmoniti,²³ come sciacquo preoperatorio per abbattere la carica microbica o, seppur a differenti concentrazioni, per favorire un’azione sbiancante sullo smalto dentale.²⁴ I principali effetti collaterali del suo utilizzo sono il sapore, il possibile bruciore, l’alterazione del gusto e, non ultimo, la difficoltà nel dover realizzare la diluzione corretta, dal momento che nelle farmacie è reperibile la sola concentrazione al 3% (10 volumi) che può essere eccessiva per molti casi clinici. Esiste la possibilità di ordinare dei preparati galenici.

Per quanto riguarda la sua attività virucida nei confronti del virus SARS-CoV-2, responsabile della pandemia di COVID-19, non esiste una letteratura specifica al riguardo. Peng e Coll.¹⁶ riferiscono che dal momento che il virus 2019-nCoV si è mostrato vulnerabile all’ossidazione, come riportato nelle “Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia (the 5th edition)”, è suggerito l’utilizzo di uno sciacquo preoperatorio con perossido di idroge-

no all’1% per ridurre la carica virale. Tale suggerimento deriva dal comportamento di altri coronavirus²⁵ esposti al perossido di idrogeno o da studi relativi alla inattivazione del SARS-CoV-2 non *in vivo* ma dalle superfici ambientali. In tal senso un disinfettante di superficie con lo 0,5% di perossido di idrogeno si è dimostrato efficace nell’inattivazione del virus in un minuto.²⁶

Iodopovidone

Lo iodopovidone (PVP-I) è un complesso ottenuto dalla combinazione del polimero polivinilpirrolidone (PVP) con lo iodio sotto forma di ioni triioduro. È quindi una soluzione di iodio complessato con una molecola organica ad alto peso molecolare la quale funziona da trasportatore ed è in grado di rilasciare gradualmente lo iodio. I vantaggi di questi complessi rispetto allo iodio libero sono i seguenti:

- aumento della solubilità dello iodio in acqua;
- liberazione graduale dello iodio con diminuzione degli effetti indesiderati derivati dalle alte concentrazioni di questo elemento;
- proprietà tensioattive con conseguente migliore penetrazione nei substrati organici.

L’azione antisettica è garantita dal momento in cui lo iodio si libera dal complesso. Riesce infatti a penetrare la membrana cellulare microbica e interagire la cisteina e con altre proteine, acidi nucleici e membrana citoplasmatica favorendo la morte cellulare. Più nello specifico lo iodio altera la sintesi proteica dei patogeni, mediante ossidazione dei gruppi solfidrilici, formazione di N-iododerivati e inattivazione di altri gruppi fondamentali.

Spettro d’azione

Gram positivi: +++, Gram negativi: +++, Virus e Miceti: ++; Micobatteri: ++, Spore: +.

In campo odontoiatrico viene suggerito il suo utilizzo come collutorio antisettico in una concentrazione attiva del 1% con uno sciacquo di 30” per due volte al giorno per prevenire le infezioni orali e delle alte vie respiratorie,²⁷ come sciacquo preoperatorio per abbattere la carica microbica²⁸ e per prevenire le mucositi da chemioterapia.²⁹ Vanno tuttavia sottolineati importanti informazioni relative a questo principio attivo. Lo Iodopovidone è assolutamente controindicato nelle donne in gravidanza fino alla 32° settimana, in pazienti con disfunzioni tiroidee e che assumono litio (antidepressivi). È sconsi-

gliato durante l'allattamento e nei bambini. Per quanto attiene alla sua azione selettiva nei confronti del virus SARS-CoV-2, nel già citato lavoro di Peng X¹⁶ è suggerito, in alternativa al perossido di idrogeno al 1%, uno sciacquo preoperatorio con 0,2% di iodopovidone. Anche in questo caso, per assenza di studi in vivo, l'efficacia del principio attivo viene valutata dalla sua azione virucida come disinfettante di superfici. Nello studio di Kampf²⁶ del 2020 sono dimostrate efficaci nell'inattivare il coronavirus diverse concentrazioni di iodopovidone comprese tra 0,23 e 7,5%. Esiste poi un discreto numero di lavori in vitro sull'efficacia dello iodopovidone nei confronti di altri virus appartenenti alla famiglia delle Coronaviridae.^{30,31}

Cetilpiridinio cloruro (CPC)

Il Cloruro di cetilpiridinio è un composto di ammonio quaternario incluso nel gruppo dei tensioattivi, ha una forma monocationica, è solubile in alcol e in soluzioni acquose. Può agire come detergente e come antisettico ad ampio spettro di azione. La regione polare e quella apolare della molecola fanno sì che il CPC si comporti come un surfactante cationico con carica netta positiva. Le molecole di CPC si legano alla superficie caricata negativamente della membrana cellulare batterica. La regione apolare della molecola, con caratteristiche simili ai fosfolipidi di membrana, penetra nella membrana cellulare dei batteri alterando e generando un disequilibrio nella regolazione osmotica, che provoca la perdita del materiale citoplasmatico e, conseguentemente, la morte cellulare.

Spettro d'azione

È molto attivo nei confronti dei batteri gram positivi e dei funghi ed efficace anche contro batteri gram negativi e virus.

In odontoiatria il cetilpiridinio cloruro viene utilizzato in collutorio con formulazioni che variano tra lo 0,05 e 0,12%³² come unico principio attivo o in associazione alla clorexidina.³³ Il suo utilizzo è suggerito come prevenzione di gengivite e mucosite perimplantare, in pazienti con infiammazione gengivale o inadeguato controllo del biofilm batterico.³⁴ La posologia più comune è di due sciacqui al dì per un minuto. Presenta uno spettro d'azione simile a quello della clorexidina ma una sostantività (permanenza sulle superfici) *in vivo*

inferiore e, probabilmente in conseguenza di questo, un'efficacia antisettica lievemente inferiore.³⁵

Gli effetti collaterali del cetilpiridinio cloruro sono legati alla possibile formazione di pigmenti brunastrati sui tessuti duri e sul dorso linguale e, in misura minore, irritazione gengivale e comparsa di lesioni aftose.

Nei confronti del coronavirus SARS-CoV-2, lo studio recente di Li Zhiyong¹⁷ suggerisce come sciacquo preoperatorio per abbattere la carica virale anche l'uso di cetilpiridinio cloruro in una concentrazione compresa tra 0,05 e 0,10, in quanto si è dimostrato efficace nei confronti del virus MERS-CoV, un Coronavirus responsabile della sindrome respiratoria medio-orientale. Non è chiaro se questo dato sia trasferibile anche al Coronavirus responsabile dell'attuale pandemia.

Oli essenziali

Da sempre oli essenziali di origine vegetale con proprietà antimicrobiche sono stati studiati e analizzati in medicina e odontoiatria. Di questi circa 300 hanno un interesse commerciale nell'industria alimentare, farmaceutica o cosmetica. Alcuni di questi vengono studiati e utilizzati da molti anni grazie alle loro note proprietà antisettiche nei confronti dei patogeni del cavo orale.^{36,37} Tali oli essenziali sono eucaliptolo al 0,092%, timolo 0,064%, metilsalicilato 0,060% e il mentolo 0,042%. Con questa precisa formulazione gli oli essenziali sono in grado di provocare la morte dei microrganismi disgregandone le pareti cellulari e inibendone l'attività enzimatica. Sono in grado di prevenire l'aggregazione batterica e rallentare la crescita del biofilm orale.³⁸ Penetrano nella placca e agiscono per un tempo prolungato sia a livello sopragengivale che sottogengivale. Sempre con questa precisa formulazione in odontoiatria vengono utilizzati da molti anni per prevenire e curare infiammazioni gengivali, per coadiuvare il controllo meccanico della placca quotidiano e per combattere l'alitosi.³⁹ Mostrano una sostantività ed un'efficacia nei confronti dell'inibizione della placca e controllo dell'infiammazione gengivale ben documentata e solida anche se leggermente inferiore a quelle delle clorexidina.³⁵ I principali effetti collaterali noti sono la formazione di pigmenti sui denti, formazione di tartaro, alterazioni del gusto e irritazioni delle mucose.⁴⁰ Non va dimenticato che alcune formulazioni di oli essenziali contengono percentuali non trascurabili di alcol e, laddove proposti

per uso quotidiano, devono essere attentamente valutate dal clinico per non indurre possibili irritazioni o lesioni alle mucose.⁴¹ Sfortunatamente, la concentrazione di alcol presente in questi collutori (dal 9 al 26%) ha una funzione conservante e non ha alcun valore antisettico e antivirale in quanto l'alcool svolge questa funzione ad una concentrazione del 70%.

Spettro d'azione

Molti oli essenziali oltre ad avere proprietà antibatteriche hanno anche proprietà antivirali.

Tuttavia, non esiste alcun lavoro clinico che abbia indagato in vitro o in vivo un collutorio agli oli essenziali nei confronti del SARS-CoV-2. Nel già citato lavoro di Li¹⁷ viene suggerito come sciacquo preoperatorio in alternativa allo iodio-povidone all'1% o al cetilpiridinio cloruro al 0,05-0,1, proprio un collutorio agli oli essenziali, "per le sue note proprietà di ridurre il numero di microrganismi in goccioline e aerosol generati dalle operazioni orali", senza far riferimento alcuno alla capacità diretta di contrasto nei confronti dei Coronavirus o alla presenza o meno di alcol nella formulazione suggerita. Si noti che, nel quasi contestuale lavoro di Peng e Coll.¹⁶, viene confermata l'indicazione per lo sciacquo con iodio-povidone 1% ma quella con gli oli essenziali viene sostituita da quella con il perossido d'idrogeno 1%.

Clorexidina

È un composto biguanidico cationico dotato di gruppi lipofili. Viene salificato con l'acido gluconico per renderlo solubile in acqua. La struttura molecolare della clorexidina le conferisce un'affinità particolare per le proteine il che le garantisce rapida adesione al substrato ed elevata sostantività. La clorexidina determina a livello batterico alterazioni di membrana con perdita dei componenti citoplasmatici (azione batteriostatica); ad alte concentrazioni produce coagulazione delle proteine citoplasmatiche (azione battericida). L'efficacia del composto, oltre che dalla concentrazione, è dipendente dal pH, i cui valori devono essere tra 5 e 7.

Spettro d'azione

Gram positivi: +++, Gram negativi: ++, Micobatteri: + -, Virus lipofili: +, Miceti: +, Virus idrofilii: -, Spore: -.

La clorexidina è da decenni considerato il "gold standard" del controllo chimico della placca,^{35,42} viene pro-

posta come prima scelta nelle condizioni cliniche in cui si debba rinunciare temporaneamente al controllo meccanico della placca e come terapia coadiuvante all'igiene meccanica per contrastare le infiammazioni gengivali.⁴³ Le formulazioni più utilizzate variano dal 0,12 allo 0,2% per uso domiciliare con due sciacqui giornalieri di 1' con 10 ml - 15 ml di prodotto non diluito. Per lo sciacquo preoperatorio alla poltrona viene commercializzata anche una formulazione allo 0,3% da utilizzare per 30".

I principali effetti collaterali della clorexidina sono legati alla formazione di pigmentazioni giallo-brunastre,⁴⁰ anche se numerose pubblicazioni ed una recente revisione della letteratura hanno dimostrato l'efficacia di un sistema antipigmentazione denominato ADS nel contrastare la formazione delle macchie da clorexidina mantenendo inalterata l'efficacia del principio attivo.⁴⁴ Altri effetti collaterali sporadici sono alterazione del gusto, secchezza delle fauci ed irritazioni mucose.⁴⁰

La clorexidina è nota per la sua attività ad ampio spettro contro i batteri, funghi ed anche virus come quello dell'epatite B e in particolare contro i virus con pericapside quali il virus dell'immunodeficienza umana HIV.⁴⁵ Non esiste al momento nessuno studio che analizzi l'efficacia della clorexidina nei confronti del SARS-CoV-2 *in vivo*. Lo studio di Kampf²⁶ mostra come la clorexidina ad una concentrazione bassa (0,02%) non sia efficace per inattivare il virus dalle superfici rispetto ad altri principi attivi. Lo studio di Geller³¹ conferma questo dato nei confronti però di altri coronavirus mostrando come l'azione virucida della clorexidina necessiti di un tempo di contatto troppo lungo per essere efficace clinicamente. Per questo motivo Peng¹⁶ sconsiglia la clorexidina come sciacquo preoperatorio nell'abbattere la carica virale in pazienti potenzialmente positivi al SARS-CoV-2 preferendo principi attivi con un meccanismo d'azione "ossidante". Tuttavia, questi dati sembrano in contrasto con la revisione di Lim⁴⁶ che mostra come la clorexidina abbia un'ottima azione virucida, anche nei confronti di coronavirus, a concentrazioni perfino inferiori di quelle testate nei due studi precedentemente citati (Tab. 1).

Discussione

Alla luce di quanto disponibile in letteratura, tutti i principi attivi sopra elencati possiedono delle attività antivirali, quindi non è possibile affermare, per ognuno di essi, che

Tabella 1. Schema riassuntivo dei principi attivi considerati al marzo 2020 come antisettici per lo sciacquo preoperativo per il virus SARS-CoV-2.

Principi attivi	Meccanismo azione	Specialità	Formulazioni più utilizzate	Effetti collaterali	Controindicazioni	Azione virucida vs SARS-Cov-2
Perossido idrogeno	Ossidante	Presidio medico chirurgico	Tra 1 e 3%. Può essere necessario diluire una parte di prodotto con due parti di acqua	Brucciore o irritazione	Allergia o sensibilizzazione ai principi attivi o eccipienti	Efficace. Valutata solo in vitro e come disinfettante di superfici
Iodopovidone	Attivo contro batteri, virus, funghi e spore	Farmaco	1% (pari a soluzione attiva di 0,1% di iodio). Può essere necessario diluire una parte di collutorio con una o due parti di acqua	Brucciore o irritazione. Lo iodio può rallentare la guarigione delle ferite	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con patologie tiroidee • Pazienti in terapia con litio • Donne in gravidanza fino alla 32 settimane • Allergia o sensibilizzazione ai principi attivi o eccipienti 	Efficace. Valutata solo in vitro e come disinfettante di superfici
Cetilpiridinio Cloruro	Altera la sintesi proteica e porta a lisi cellulare. Attivo contro batteri, virus, funghi e spore	cosmetico	0,05-0,12% sola o in associazione a clorexidina	Pigmentazioni Irritazioni mucose	Allergia o sensibilizzazione ai principi attivi o eccipienti	Non testato
Oli essenziali	Denaturazione proteica e lisi cellulare. Attivo contro batteri, funghi e virus	cosmetico	Miscela di eucalipto, timolo, metilsalicilato e mentolo	Alterazione del gusto Irritazioni mucose	Allergia o sensibilizzazione ai principi attivi o eccipienti	Non testato
Clorexidina	Denaturazione proteica e lisi cellulare. Batteriostatico e battericida, attivo anche contro virus e funghi	Cosmetico. Farmaco o Medical device in alcune formulazioni e Paesi	0,12-0,2% 0,3% come sciacquo preoperatorio	Pigmentazioni Irritazioni mucose	Allergia o sensibilizzazione ai principi attivi o eccipienti	Minor efficacia e dopo contatto prolungato. Valutata solo in vitro e come disinfettante di superfici

non siano attivi contro i virus. Nello specifico del virus SARS-CoV-2 tuttavia, nessuno dei principi attivi possiede ad oggi una dimostrazione certa di azione inattivante o antivirale se utilizzato come collutorio. Quello che è possibile fare oggi sono quindi delle deduzioni fondate sul meccanismo di azione, su risultati ottenuti su virus simili in passato, su risultati ottenuti in vitro o in altri campi non odontoiatrici e su azioni su superfici inanimate nel campo della disinfezione. Inoltre, nel suggerire un modo pratico di utilizzo, è doveroso fare anche un'analisi di come questi principi attivi debbano essere preparati ed utilizzati, oltre ad eventuali effetti collaterali durante l'utilizzo.

Il perossido di idrogeno o acqua ossigenata viene consigliato ad una concentrazione dell'1%.¹⁶ Normalmente, la formulazione più comunemente acquistabile da uno studio odontoiatrico o dal paziente è al 3%, definita anche acqua ossigenata ad uso alimentare, e può essere utilizzata come disinfettante, collutorio, sbiancante per capelli e unghie o per la cura degli animali. Questi pro-

dotti sono forniti spesso di una scheda di diluizione, che aiuta l'utilizzatore nella corretta preparazione a seconda dell'utilizzo che se ne deve fare. Secondo le indicazioni per il Coronavirus SARS-CoV-216-17, la soluzione al 3% andrebbe diluita al momento fino alla concentrazione dell'1% per poterla utilizzare come collutorio. Questa procedura non è strettamente necessaria, in quanto per un effetto antisettico potrebbe essere utilizzata anche al 3%, ma il gusto sgradevole e l'elevata reattività dell'acqua ossigenata sulle mucose e fluidi organici ne ostacola l'utilizzo non diluito come collutorio e la massiva produzione di bolle gassose potrebbe impedirne l'utilizzo per il tempo sufficiente di almeno 30 secondi. Dal punto di vista economico, rappresenta comunque un prodotto estremamente poco costoso e reperibile molto facilmente sul mercato, privo di effetti collaterali se non lievi fastidi locali o sensazioni di bruciore.

Lo iodopovidone è frequentemente utilizzato negli studi odontoiatrici come soluzione dermica per la disinfezione della cute periorale prima degli interventi chirurgici. Molto

più raramente è utilizzato nella formulazione di collutorio. Occorre in questo caso precisare che il collutorio allo iodopovidone 1% è classificato come farmaco, e pertanto è acquistabile solo in farmacia e non attraverso i comuni canali di approvvigionamento dello studio: se l'odontoiatra lo volesse utilizzare presso il proprio studio come sciacquo preoperativo, con le normative attuali dovrebbe andare ad acquistarlo direttamente presso la farmacia. Il collutorio allo iodopovidone si può utilizzare puro o diluito, soprattutto per ovviare alla problematica di un gusto piuttosto sgradevole per un prodotto che deve essere mantenuto nel cavo orale per almeno 30 secondi. Tuttavia, le pubblicazioni sul Coronavirus suggeriscono di utilizzare lo iodopovidone 1%, quindi una sua diluizione non è consigliata.

Le stesse pubblicazioni hanno determinato anche un incremento di utilizzo dei collutori allo iodopovidone in Italia negli studi odontoiatrici dall'inizio di marzo 2020, quando sono comparse le prime raccomandazioni delle società scientifiche.^{1,2,16,17} Pare tuttavia di non facile comprensione la mancanza di puntualizzazioni da parte delle medesime linee guida sulle possibili problematiche legate all'utilizzo di un prodotto a base di iodio. Non è infatti possibile pensare di utilizzare liberamente un collutorio allo iodopovidone come altri collutori di larga prescrizione come la clorexidina o gli oli essenziali per via di alcuni importanti effetti collaterali. Innanzitutto, lo iodio può essere facilmente assorbito e passare in circolo e quindi essere captato dalla ghiandola tiroide. Quindi una particolare attenzione deve essere posta per i soggetti con ipertiroidismo, ma l'utilizzo di questo collutorio potrebbe anche rendere manifesti casi di ipertiroidismo latente o subclinico. Lo iodio che passa in circolo nel sangue può inoltre raggiungere il feto ed il latte materno, pertanto l'utilizzo è sconsigliato fino alla trentaduesima settimana di gravidanza e in allattamento. L'odontoiatra dovrebbe quindi sempre sincerarsi del possibile stato di gravidanza, anche per un utilizzo singolo del prodotto come uno sciacquo preoperativo. È nota anche l'interazione con particolari farmaci come gli antidepressivi a base di litio che, anche se non più recentissimi come farmaci, presentano ancora una larga diffusione nella popolazione dei pazienti affetti da depressione e l'anamnesi del paziente deve essere incentrata anche su questo aspetto. Lo iodopovidone è inoltre sconsigliato nei pazienti con insufficienza renale. Rimane poi un aspetto molto particolare e rilevante: nel foglietto il-

lustrativo dell'unico collutorio allo iodopovidone 1% facilmente reperibile nelle farmacie,⁴⁷ assieme agli effetti collaterali ed interazioni sopra riportati, si specifica nelle avvertenze di "evitare l'uso contemporaneo di altri disinfettanti della bocca, delle gengive e della gola" e ancora di "non usare contemporaneamente sulla parte trattata con questo medicinale prodotti contenenti perossido di idrogeno". Di fatto questo risulta in contrasto con alcune linee guida più note ed edite da più società scientifiche e realtà accademiche,² che consigliano l'associazione fra iodopovidone e clorexidina, da usarsi come sciacqui in successione prima della seduta operatoria, ed anche in contrasto con alcuni protocolli proposti nell'emergenza da alcuni professionisti, che leggendo i suggerimenti di Peng e Coll.¹⁶ suggeriscono l'associazione dei collutori contenenti iodopovidone con quelli a base di perossido di idrogeno, da usarsi sempre in successione prima delle terapie. Quindi, l'utilizzo di un collutorio allo iodopovidone deve essere effettuato con le opportune precauzioni e considerazioni clinico-farmacologiche.

Il cetilpiridiniocloruro (CPC) è un principio attivo facilmente reperibile sul mercato ed è disponibile sia come unico principio attivo che associato ad altri. La sua utilità contro il coronavirus è riportata solo da Li e Coll.¹⁷, con un'indicazione piuttosto vaga sulla concentrazione utilizzabile (dallo 0,05 allo 0,10) e sulla base della sua efficacia rilevata contro il virus della MERS, specificando che non è nota però la sua attività contro altri coronavirus. Pare tuttavia un principio attivo più blando di quelli precedentemente utilizzati, e in letteratura mostra comunque un'attività antivirale inferiore agli altri principi attivi citati in questo studio e raccomandati per l'emergenza COVID-19.

Gli oli essenziali sono sempre citati nella sola pubblicazione di Li e Coll.¹⁷, ma prevalentemente per le loro abilità note da decenni di abbattere la carica batterica negli aerosol e sulle mucose orali. Sono definiti in grado di penetrare i biofilm batterici e presentano una discreta sostantività, sono facilmente reperibili sul mercato essendo presenti anche nella grande distribuzione ed hanno un costo estremamente accessibile per il paziente. Non presentano particolari effetti collaterali e possono essere utilizzati per periodi prolungati, anche quotidianamente. Contrariamente a quanto indicato in alcune comunicazioni,¹ Li e Coll.¹⁷ non specificano se gli oli essenziali da utilizzare debbano contenere o meno l'alcool, anche perché l'alcool per avere qualche funzione

antisettica dovrebbe avere una concentrazione del 70%. Quindi, sarebbe errato pensare che utilizzare un collutorio agli oli essenziali con alcool alle concentrazioni in cui esso è presente (massimo 26%) possa avere qualche effetto maggiore sui virus rispetto a degli oli essenziali senza alcool, poiché questo è già stato smentito per altri microrganismi e non esistono evidenze sui Coronavirus. La clorexidina è sicuramente il principio attivo più prescritto dai dentisti e più noto anche ai pazienti. Nelle prime pubblicazioni sul nuovo virus SARS-CoV-2^{1,2,16,17} è stata messa in dubbio la sua efficacia, poiché non esistono ancora studi che dimostrino tale azione, e perché il meccanismo di azione ha sicuramente un'attività sui batteri, mentre sui virus la sua capacità di inattivazione è poco verificabile in vivo. Alcuni importanti studi in vitro hanno però mostrato un'attività inequivocabile su molte specie virali, anche a concentrazioni molto più basse di quelle dei collutori comunemente utilizzati.⁴⁶

Si ricorda quindi che in linea generale la Clorexidina come antisettico ha proprietà antimicrobiche ad ampio spettro, che include un'ampia serie di batteri e funghi ma

è attiva altresì contro molti virus come quello dell'epatite B e in particolare contro i virus con pericapside quali il virus dell'immunodeficienza umana HIV. Il pericapside o "peplos" (detto anche "Envelope", involucro) è lo strato più esterno che ricopre alcuni tipi di virus. È posto esternamente al capsido ed è composto da un doppio strato di fosfolipidi, intervallati da numerose glicoproteine; tra il pericapside e il capsido si interpongono le proteine virus-specifiche della matrice virale, a costituire uno strato chiamato "tegumento". I coronavirus sono un genere di virus a RNA che fanno parte della sottofamiglia Orthocoronavirinae, della famiglia Coronaviridae, del sottordine Coronidovirineae, dell'ordine Nidovirales. Si tratta di virus dotati proprio di pericapside con un genoma a filamento singolo a senso positivo e con un nucleocapside di simmetria elicoidale. La dimensione genomica dei coronavirus varia da circa 26 a 32 kilobasi, la più grande per un virus a RNA. Se pertanto la Clorexidina è attiva contro i virus con pericapside, si potrebbe dedurre che potrebbe essere attiva anche contro i virus del genere Corona come il SARS-CoV-2. Nella tabella 2 sono evidenziati i

Tabella 2. Sensibilità di diversi tipi di virus e concentrazione di clorexidina testate. In molti casi l'attività antivirale della clorexidina si manifesta già a concentrazioni inferiori rispetto a quelle normalmente presenti nei collutori (da 0,05 a 0,3%) e nei gel (fino a 1%).

Virus	Famiglia	Attività	Clorexidina (%)
Respiratory syncytial virus	Paramyxovirus	+	0,25
Herpes hominis/simplex	Herpesvirus	+	0,25
Polio virus type 2	Enterovirus	-	0,02
Adenovirus type 2	Adenovirus	-	0,02
Equine infectious anaemia virus	Retrovirus	+	2,0
Variola virus (smallpox)	Poxvirus	+	2,0
Herpes simplex virus type 1/type 2	Herpesvirus	+	0,02
Equine influenza virus	Orthomyxovirus	+	0,001
Hog cholera virus	Togavirus	+	0,001
Bovine viral diarrhoea	Paramyxovirus	+	0,001
Parainfluenza virus	Paramyxovirus	+	0,001
Transmissible gastroenteritis virus	Coronavirus	+	0,001
Rabies virus	Rhabdovirus	+	0,001
Canine distemper virus	Paramyxovirus	+	0,01
Infectious bronchitis virus	Coronavirus	+	0,01
Newcastle virus	Paramyxovirus	+	0,01
Pseudo rabies virus	Herpesvirus	+	0,01
Cytomegalovirus	Herpesvirus	+	0,1
Coxsackie virus	Picornavirus	-	0,4
Echo virus	Picornavirus	-	0,4
Human rota virus	Reovirus	-	1,5
Human immunodeficiency virus type I	Retrovirus	+	0,2

virus sensibili alla clorexidina secondo la revisione di Lim e Kam.

Rimane un ultimo, non indifferente aspetto da considerare: data la particolare affinità del SARS-CoV-2 per i tessuti epiteliali delle ghiandole salivari, il virus può ricolonizzare la cavità orale già immediatamente dopo lo sciacquo attraverso le nuove gocce di saliva prodotte dalle ghiandole infette.¹ Tuttavia, la clorexidina è dotata di una elevata sostantività, ovvero una proprietà intrinseca al principio attivo che può prolungare la persistenza e l'attività fino a 12 ore dopo lo sciacquo e che non ha uguali fra tutti gli altri principi attivi citati in questo articolo. In pratica, la clorexidina rimarrebbe attiva nel cavo orale per molte ore dopo lo sciacquo, ed una sua attività antivirale non sarebbe pertanto limitata al solo momento dello sciacquo, come può accadere per il perossido di idrogeno o per lo iodopovidone, ma neanche a poche ore come per il cetilpiridinio o gli oli essenziali. Se quindi l'attività della clorexidina può essere protratta nel tempo grazie alla sua sostantività, allora anche il virus SARS-CoV-2 secreto in cavità orale nelle ore successive allo sciacquo può essere soggetto all'attività antisettica. Questo farebbe della clorexidina un presidio irrinunciabile per la protezione dell'ambiente operativo e delle possibili contaminazioni crociate, ma anche per un potenziale controllo della trasmissione a livello sociale. Rimane comunque probabile anche dopo gli sciacqui, nel paziente infetto, la presenza del virus nel cavo orale e nella saliva, rendendo potenzialmente contaminante qualunque manovra odontoiatrica che generi aerosol.

Un'ultima considerazione va fatta sulle modalità di utilizzo di qualsiasi dei collutori sopra elencati. Nelle pubblicazioni relative al SARS-CoV-2^{16,17} si parla specificatamente di sciacqui e soprattutto di gargarismi. Il gargarismo è già ritenuto molto importante nelle aree ospedaliere di pneumologia per prevenire molte polmoniti, in quanto spesso i microrganismi trovano un terreno idoneo per la sopravvivenza e la replicazione nelle prime vie aeree e nella zona tonsillare. L'espressione più comunemente utilizzata in ambito pneumologico è "fermare il patogeno alle porte", alludendo al fatto che è possibile tramite dei gargarismi tentare di impedire che microrganismi presenti nel cavo orale e nelle prime vie aeree possano diffondersi nella trachea, nei bronchi e nei polmoni.⁴⁸ Pertanto, prima di una seduta odontoiatrica il paziente dovrebbe non solo

effettuare uno sciacquo ma anche terminare con un gargarismo prima di sputare il collutorio. Questa procedura permetterebbe anche di avere un altro vantaggio: anche se i principi attivi sopra elencati non hanno ancora dimostrato con certezza la loro utilità contro il SARS-CoV-2, alcuni collutori come la clorexidina sono in grado di eliminare alcuni enzimi come le "proteasi", che i virus respiratori usano comunemente per facilitare la loro replicazione. Essendo le proteasi localizzate soprattutto nella zona tonsillare e faringea, il gargarismo ne permetterebbe una netta riduzione con benefici sulla viremia e sulla replicazione. Non esiste in letteratura un consenso unanime su quella che dovrebbe essere una lunghezza ideale di un gargarismo, che nella maggior parte dei casi si attesta comunque intorno ai 30 secondi quando utilizzato come unica metodica di utilizzo dell'antisettico. Dato che il gargarismo per contrastare il SARS-CoV-2 dovrebbe essere un completamento da eseguirsi unitamente ad uno sciacquo di almeno 30 secondi (60 per la clorexidina) si ritiene che un gargarismo di almeno 15 secondi possa essere ragionevolmente sufficiente.

Conclusioni

In un momento in cui la conoscenza di quello che possa essere o meno efficace o utile contro il virus SARS-CoV-2 è assolutamente incerta, l'adozione di misure quanto più restrittive e razionali rappresenta l'unica possibile soluzione per attuare un modello di prevenzione efficace. Le figure professionali come dentista ed igienista sono purtroppo quelle più esposte alla contaminazione virale e alla possibile infezione fra tutte le attività lavorative umane. L'adozione di dispositivi di protezione individuale adeguati a filtrare l'aria ambientale e prevenire il contatto con goccioline respiratorie del paziente è fortemente raccomandata, ma può essere implementata da procedure aggiuntive come gli sciacqui preoperativi con antisettici.

Per quanto descritto e considerato in questo articolo, ed in base a quanto finora disponibile dalla letteratura e dalle linee guida nazionali ed internazionali per il SARS-CoV-2, relativamente ai collutori utilizzabili si può considerare quanto segue:

- Non esiste un collutorio che abbia ad oggi una dimostrazione scientifica di efficacia sul virus SARS-Cov-2 in cavità orale. Tutte le linee guida che

consigliano dei principi attivi sono basate su processi deduttivi e su articoli riportanti attività contro altre tipologie di virus oppure contro il virus SARS-CoV-2 ma non in ambiente orale.

- Perossido di Idrogeno 1% e Iodopovidone 1% non hanno una prova certa di efficacia se usati come collutori contro il virus SARS-CoV-2, ma il meccanismo di ossidazione che sta alla base del loro funzionamento è in grado di inattivare numerosi virus e anche il SARS-CoV-2 da superfici e aree contaminate.
- La clorexidina ha sicuramente dimostrato ampie capacità nel ridurre la presenza di microrganismi nell'aerosol prodotto dalle procedure odontoiatriche. È verosimile che la clorexidina abbia un'attività antivirale anche contro il virus SARS-CoV-2, avendo dimostrato attività anche contro diverse specie di virus con capsidi lipofilo tra cui anche Coronavirus.
- L'abbandono dello sciacquo preoperativo con clorexidina, anche in caso di sospetta inefficacia contro il virus SARS-CoV-2, è considerato da molte linee guida come non razionale, potendo comunque offrire una riduzione della quantità generale di microrganismi (batteri, funghi e altri virus) presenti in cavità orali e negli aerosol.
- La clorexidina presenta una elevata sostantività, fino a 12 ore. Quindi anche il virus secreto in cavità orale nelle ore successive allo sciacquo può essere potenzialmente soggetto all'attività antisettica e per un tempo molto prolungato. Non esiste tuttavia un'evidenza a supporto di questo, pertanto ogni manovra odontoiatrica che genera aerosol va considerata potenzialmente contaminante.
- Lo iodopovidone 1% è un farmaco ed il suo utilizzo presuppone considerazioni sullo stato di salute del paziente. Gli effetti collaterali possono essere rilevanti in caso di gravidanza, insufficienza renale, patologie della tiroide o terapie farmacologiche concomitanti.
- In alcuni protocolli per il SARS-CoV-2 viene consigliato uno sciacquo per 30" con iodopovidone, seguito da un altro sciacquo di 1 minuto con clorexidina. Tuttavia, nel foglietto illustrativo dello iodopovidone viene sconsigliato l'uso concomitante di altri collutori antisettici e pertanto questa pratica del doppio sciacquo comprendente iodopovidone dovrebbe essere sconsigliata.

- Lo sciacquo deve essere completato con un gargarismo, in quanto il virus si localizza facilmente anche negli spazi tonsillari e nelle prime vie aeree, che potrebbe anche permettere una riduzione delle proteasi utilizzate dal virus per replicarsi.

Dalle considerazioni sopra riportate si può concludere che allo stato attuale delle conoscenze è fortemente suggeribile utilizzare un doppio sciacquo preoperativo comprendente un collutorio con meccanismo ossidativo ed un collutorio con meccanismo antisettico ad ampio spettro.

Considerati i costi generali per paziente e professionista, disponibilità sul mercato, facilità di utilizzo, interazioni ed effetti collaterali dei due principi utilizzabili, viene suggerito il seguente schema di preparazione alla seduta:

1. Gargarismo con collutorio al perossido di idrogeno 1% per almeno 15 secondi con sciacquo finale di 30 secondi. Effettuare prima il gargarismo dello sciacquo permette di limitare la fastidiosa formazione delle bolle di perossido durante l'utilizzo. Al termine, non risciacquare con acqua e proseguire immediatamente con:
2. sciacquo con collutorio alla clorexidina 0,20% per almeno 60 secondi con gargarismo finale di almeno 15 secondi. Non risciacquare con acqua.

In alternativa alla clorexidina 0,20% è possibile utilizzare una clorexidina 0,30% che spesso viene suggerita per lo sciacquo preoperativo in ambito chirurgico, in quanto ha dimostrato di possedere una forte azione antisettica anche per tempi di sciacquo più ridotti. In questo caso lo sciacquo può ragionevolmente durare 30 secondi, ma sempre seguito da un gargarismo di 15 secondi.

È importante rispettare la durata degli sciacqui e soprattutto la sequenza sopra riportata. A differenza dello iodopovidone, il cui utilizzo unitamente ad altri antisettici orali è sconsigliato,⁴⁷ clorexidina e perossido di idrogeno sono stati, in passato, associati in disinfettanti, detergenti e collutori e non sembrano avere importanti interazioni tra loro.⁴⁹ Va sottolineato che non è comunque opportuno unire i due prodotti in un unico sciacquo perché nessuno studio ha valutato se sia possibile in tale modo mantenere al massimo la sostantività della clorexidina, che va opportunamente utilizzata come prodotto finale per poter perdurare più a lungo nel cavo orale.

Rilevanza clinica – Note conclusive

Il virus SARS-CoV-2 è responsabile della patologia denominata COVID-19 e ha una particolare affinità per i tessuti epiteliali delle ghiandole salivari. La saliva risulta quindi uno dei fluidi più contaminati e contrastare la presenza del virus prima di procedure odontoiatriche è di fondamentale importanza sia in tempi di emergenza sanitaria nella gestione delle urgenze irrimandabili, sia per la ripresa di una attività lavorativa odontoiatrica di routine al termine dell'emergenza. Non tutti i principi antisettici sono idonei a contrastare dei virus, e anche fra quelli suggeriti dalle poche pubblicazioni odontoiatriche esistenti alla data di Marzo 2020 possono esistere delle limitazioni o delle controindicazioni. Alla luce della revisione della letteratura disponibile, gli autori propongono il seguente schema terapeutico da eseguirsi in sequenza prima di una seduta odontoiatrica:

Perossido di Idrogeno 1%

Gargarismo di 15" seguito da sciacquo di 30"

Non risciacquare con acqua al termine dello sciacquo e proseguire con:

Clorexidina 0,20%

Sciacquo di 60" con gargarismo finale di 15"

Questo schema garantirebbe infatti una doppia modalità di azione (ossidativa e antisettica) aggredendo virus ed enzimi usati per la replicazione come le proteasi anche nelle prime vie aeree.

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Il Dott. Matteo Basso dichiara attività di consulenza scientifica per aziende del settore odontoiatrico:

- A.tron3D GmbH, Austria.
- GC Europe NV, Belgio.
- Curasept Spa, Italia.
- Permedica Spa, Italia.

Il Dott. Giordano Bordini dichiara attività di consulenza scientifica per aziende del settore odontoiatrico:

- Curasept Spa, Italia.

Bibliografia

1. www.fnomceo.it. Federazione regionale degli ordini dei medici e degli odontoiatri della Lombardia. Coronavirus: le indicazioni per gli odontoiatri lombardi. Consultato 8 Marzo 2020.
2. www.sidp.it. Società Italiana di Parodontologia ed Implantologia & autori Vari. COVID-2019: Norme per l'attività odontoiatrica. [Consultato 12 marzo 2020].
3. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/15/business/economy/coronavirus-worker-risk.html>. Bureau of Labour Statistics, O*Net. [Consultato 24 marzo 2020].
4. Klyn SL, Cummings DE, Richardson BW, Davis RD. Reduction of bacteria-containing spray produced during ultrasonic scaling. *Gen Dent*. 2001 Nov-Dec;49(6):648-52.
5. 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 Dec;150(12):1015-1026.e1.
6. Gupta G, Mitra D, Ashok KP, Gupta A, Soni S, Ahmed S, Arya A. Efficacy of preprocedural mouth rinsing in reducing aerosol contamination produced by ultrasonic scaler: a pilot study. *J Periodontol*. 2014 Apr;85(4):562-8.
7. Retamal-Valdes B, Soares GM, Stewart B, Figueiredo LC, Faveri M, Miller S, Zhang YP, Feres M. Effectiveness of a pre-procedural mouthwash in reducing bacteria in dental aerosols: randomized clinical trial. *Braz Oral Res*. 2017 Mar 30;31:e21.
8. Harrel SK, Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry: a brief review of the literature and infection control implications. *J Am Dent Assoc*. 2004 Apr;135(4):429-37.
9. Gralton J, Tovey E, McLaws ML, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect*. 2011 Jan;62(1):1-13.
10. Grenier D. Quantitative analysis of bacterial aerosols in two different dental clinic environments. *Appl Environ Microbiol*. 1995 Aug;61(8):3165-8.
11. Plotkowski MC, Bajolet-Laudinat O, Puchelle E. Cellular and molecular mechanisms of bacterial adhesion to respiratory mucosa. *Eur Respir J*. 1993 Jun;6(6):903-16.
12. Logothetis DD, Martinez-Welles JM. Reducing bacterial aerosol contamination with a chlorhexidine gluconate pre-rinse. *J Am Dent Assoc*. 1995 Dec;126(12):1634-9.
13. Veena HR, Mahantesha S, Joseph PA, Patil SR, Patil SH. Dissemination of aerosol and splatter during ultrasonic scaling: a pilot study. *J Infect Public Health*. 2015 May-Jun;8(3):260-5.
14. 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 Mar 17.
15. Chen YC1, Huang LM, Chan CC, Su CP, Chang SC, Chang YY, Chen ML, Hung CC, Chen WJ, Lin FY, Lee YT; SARS Research Group of National Taiwan University College of Medicine and National Taiwan University Hospital. SARS in hospital emergency room. *Emerg Infect Dis*. 2004 May;10(5):782-8.
 16. 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 Mar 3;12(1):9.
 17. Li ZY, Meng LY. The prevention and control of a new coronavirus infection in department of stomatology. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2020 Feb 14;55(0):E001.
 18. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res*. 2020 Mar 12:22034520914246.
 19. Fernandez y Mostajo M, van der Reijden WA, Buijs MJ, Beertsen W, Van der Weijden F, Crielaard W, Zaura E. Effect of an oxygenating agent on oral bacteria in vitro and on dental plaque composition in healthy young adults. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Jul 23;4:95.
 20. Wolff LF, Bandt C, Pihlstrom B, Brayer L. Phase contrast microscopic evaluation of subgingival plaque in combination with either conventional or antimicrobial home treatment of patients with periodontal inflammation. *J Periodontol Res*. 1982 Sep;17(5):537-40.
 21. Rashed HT. Evaluation of the effect of hydrogen peroxide as a mouthwash in comparison with chlorhexidine in chronic periodontitis patients: A clinical study. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016 May-Jun;6(3):206-12.
 22. Hossainian N, Slot DE, Afennich F, Van der Weijden GA. The effects of hydrogen peroxide mouthwashes on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2011 Aug;9(3):171-81.
 23. Nobahar M, Razavi MR, Malek F, Ghorbani R. Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2016 Sep-Oct;20(5):444-50.
 24. Karadas M, Hatipoglu O. Efficacy of Mouthwashes Containing Hydrogen Peroxide on Tooth Whitening. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:961403.
 25. Goyal SM, Chander Y, Yezli S, Otter JA. Evaluating the virucidal efficacy of hydrogen peroxide vapour. *J Hosp Infect*. 2014 Apr;86(4):255-9.
 26. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020 Mar;104(3):246-251.
 27. Kanagalingam J, Feliciano R, Hah JH, Labib H, Le TA, Lin JC. Practical use of povidone-iodine antiseptic in the maintenance of oral health and in the prevention and treatment of common oropharyngeal infections. *Int J Clin Pract*. 2015 Nov;69(11):1247-56.
 28. Kim SY, Noh KP, Kim HK, Kim SG, Kook JK, Park SN. Salivary bacterial counts after application of povidone-iodine and chlorhexidine. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2009;35:312-510.
 29. Adamietz IA, Rahn R, Böttcher HD, Schäfer V, Reimer K, Fleischer W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Support Care Cancer*. 1998 Jul;6(4):373-7.
 30. 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*. 2015 Dec;4(4):491-501.
 31. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses*. 2012 Nov 12;4(11):3044-68.
 32. Mankodi S, Bauroth K, Witt JJ, Bsoul S, He T, Gibb R, Dunavent J, Hamilton A. A 6-month clinical trial to study the effects of a cetylpyridinium chloride mouth rinse on gingivitis and plaque. *Am J Dent* 2005;18:9A-14A.
 33. García-Gargallo M, Zurlohe M, Montero E, Alonso B, Serrano J, Sanz M, Herrera D. Evaluation of new chlorhexidine- and cetylpyridinium chloride-based mouthrinse formulations adjunctive to scaling and root planing: pilot study. *Int J Dent Hyg*. 2017 Nov;15(4):269-279.
 34. Haps S, Slot DE, Berchier CE, Van der Weijden GA. The effect of cetylpyridinium chloride-containing mouth rinses as adjuncts to toothbrushing on plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2008 Nov;6(4):290-303.
 35. Van der Weijden FA, Van der Sluys E, Ciancio SG, Slot DE. Can Chemical Mouthwash Agents Achieve Plaque/Gingivitis Control? *Dent Clin North Am*. 2015 Oct;59(4):799-829.
 36. Van Leeuwen MP, Slot DE, Van der Weijden GA. The effect of an essential-oils mouthrinse as compared to a vehicle solution on plaque and gingival inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg*. 2014 Aug;12(3):160-7.
 37. Claffey N. Essential oil mouthwashes: a key component in oral health management. *J Clin Periodontol*. 2003;30 Suppl 5:22-4.
 38. Ouhayoun JP. Penetrating the plaque biofilm: impact of essential oil mouthwash. *J Clin Periodontol*. 2003;30 Suppl 5:10-2.
 39. Araujo MWB, Charles CA, Weinstein RB, McGuire JA, Parikh-Das AM, Du Q, Zhang J, Berlin JA, Gunsolley JC. Meta-analysis of the effect of an essential oil-containing mouthrinse on gingivitis and plaque. *J Am Dent Assoc*. 2015 Aug;146(8):610-622.
 40. Tartaglia GM, Tadakamadla SK, Connelly ST, Sforza C, Martín C. Adverse events associated with home use of mouthrinses: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf*. 2019 Sep 23;10:2042098619854881.
 41. Ustrell-Borràs M, Traboulsi-Garet B, Gay-Escoda C. Alcohol-based mouthwash as a risk factor of oral cancer: A systematic review.

- Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2020 Jan 1;25(1):e1-e12.
42. Tartaglia GM, Kumar S, Fornari CD, Corti E, Connelly ST. Mouthwashes in the 21st century: a narrative review about active molecules and effectiveness on the periodontal outcomes. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017 Aug;14(8):973-982.
 43. James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, Whelton H, Riley P. Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 31;3:CD008676.
 44. Van Swaaij BWM1, van der Weijden GAF, Bakker EWP, Graziani F, Slot DE. Does chlorhexidine mouthwash, with an anti-discoloration system, reduce tooth surface discoloration without losing its efficacy? A systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg.* 2020 Feb;18(1):27-43.
 45. Lang N e Lindhe J. *Parodontologia clinica e implantologia orale.* 5th Ed., Vol. 2, Edi Ermes, 2016.
 46. Lim KS, Kam PCA. Chlorhexidine – pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:502-512.
 47. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000020_023907_Fl.pdf&retry=0&sys=m0b1I3. AIFA. Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore: BETADINE 1% Collutorio. Aggiornamento 3 gennaio 2020. Consultato il 25 marzo 2020.
 48. Satomura K, Kitamura T, Kawamura T, Shimbo T, Watanabe M, Kamei M, Takano Y, Tamakoshi A; Great Cold Investigators-I. Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: a randomized trial. *Am J Prev Med.* 2005 Nov;29(4):302-7.
 49. Mathurasai W, Thanyasrisung P, Soorampon S, Ayuthaya BIN. Hydrogen peroxide masks the bitterness of chlorhexidine mouthwash without affecting its antibacterial activity. *J Indian Soc Periodontol.* 2019 Mar-Apr;23(2):119-123.



Efficacy of preprocedural mouthrinses to prevent SARS-CoV-2 (COVID-19) transmission: narrative literature review and clinical recommendations

An emerging pneumonia outbreak provoked by a novel coronavirus (SARS-CoV-2) and originating in Wuhan, China, in the late December 2019, has rapidly spread worldwide. The World Health Organization announced that the outbreaks of the novel coronavirus have constituted a public health emergency of international concern. Infection control and social distancing measures are necessary to prevent the virus from further spreading and to flatten the curve of diffusion. Due to the properties of this highly contagious virus and the characteristics of dental settings the risk of cross-infection can be high between patients and dental practitioners. It's urgent to identify an evidence-based infection control protocol during dental practice to block the inter-person transmission routes in dental clinics and hospitals. In this paper we evaluated the efficacy of preprocedural mouth rinses in reducing the number of microorganisms disseminated by means of the aerosol generated via dental procedures. Antiseptics proposed by recent studies as effective against SARS-CoV-2 were revisited in detail. Some basic clinical suggestions to perform an effective preprocedural oral disinfection were provided.

Keywords: Mouthrinses, Preprocedural, Aerosols, Chlorhexidine, Essential oils, Cetylpyridinium chloride, Hydrogen peroxide, Povidone iodine, Cross-infection, SARS-Cov-2, COVID-19, Coronavirus.



Quintessenza Internazionale
10

Utilizzo di collutori preoperativi contro il virus SARS-CoV-2 (COVID-19): revisione della letteratura e raccomandazioni cliniche

M. Basso, G. Bordini, F. Bianchi, L. Prosper, T. Testori, M. Del Fabbro


26

Impianti postestrattivi intramucosi e APAG con LPCGF: risultati preliminari a 6 mesi di uno studio clinico prospettico

S. Taschieri, R. Weinstein, T. Weinsteini


34

GBR di un difetto osseo del mascellare con griglia in titanio custom-made

M. Chiapasco, G. Tommasato, P. Casentini


44

Vertical Edgeless Preparation: la dominanza parodontale nella preparazione protesica. *Parte 1#4*

E. Foce, G. Noè, G. Di Febo, R. Bonfiglioli, G. Carnevale


60

Poster 3 °Congresso IAO

16-19 Ottobre 2019 - Milano



Articoli scientifici. Sezione di pratica professionale - Rubriche
70

Anatomia vascolare del seno mascellare in relazione all'intervento di sinus lifting

G. Rosano, J-F Gaudy, L. Lo Faro, T. Testori


76

GBR tridimensionale con membrana occlusiva individualizzata su modello stereo-litografico - F. Azzola, F. Orlando, A. Campiotti, C.A. Vitelli, F. Tironi,

B. Morandi, M. Di Stefano, L. Francetti


81

Framework metallici a barra per impianti multipli: soluzioni a confronto

S. Bortolini, T. Testori, M. Nanni, V. Cannillo, A. Bianchi, G. Rossi, U. Consolo

ABBONARSI È FACILE!



QUINTESSENZA INTERNAZIONALE

ISBN: 978-88-1111-112-2
Lingua: Italiano
Periodicità: Trimestrale (4 numeri all'anno)

Professionisti:	€ 100,00
Studenti:	€ 60,00
Online (professionisti) (studenti)	€ 70,00 € 40,00

Incluso accesso al JOMI online



THE INTERNATIONAL JOURNAL OF ESTHETIC DENTISTRY

ISBN: 978-88-1111-111-6
Lingua: Italiano
Periodicità: Trimestrale (4 numeri all'anno)

Professionisti:	€ 128,00
Studenti:	€ 70,00
Online (professionisti) (studenti)	€ 70,00 € 40,00



RIVISTA INTERNAZIONALE DI PARODONTOLOGIA & ODONTOIATRIA RICOSTRUTTIVA

ISBN: 978-88-1111-111-5
Lingua: Italiano
Periodicità: Bimestrale (6 numeri all'anno)

Professionisti:	€ 320,00
Studenti:	€ 230,00



JOMI THE INTERNATIONAL JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL IMPLANTS

ISBN: 978-88-1111-112-4
Lingua: Inglese
Periodicità: Bimestrale (6 numeri all'anno)

Abbonamento solo online: € 55,00



QUINTESSENZA ODONTOTECNICA

ISBN: 978-88-1111-111-8
Lingua: Italiano
Periodicità: Trimestrale (4 numeri all'anno)

Professionisti:	€ 100,00
Studenti:	€ 60,00
Online (professionisti) (studenti)	€ 70,00 € 40,00



Inquadra il QRCode e abbonati subito alla tua rivista preferita!

Oppure abbonati sul nostro sito www.quintessenzaedizioni.com

Le agevolazioni per gli studenti sono fruibili dietro presentazione della copia dell'attestato di iscrizione all'Università per l'anno in corso.

 **QUINTESSENCE PUBLISHING
ITALIA**

Per ulteriori informazioni:
abbonamenti@quintessenzaedizioni.it
Tel. +39.02.93180821 / +39.02.93182264

