

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO

DANIELA CARIGNATTO PASSADORI

**XILITOL E SUA APLICAÇÃO COMO AGENTE
ANTIMICROBIANO EM INFECÇÕES
OTORRINOLARINGOLÓGICAS**

BAURU
2022

DANIELA CARIGNATTO PASSADORI

**XILITOL E SUA APLICAÇÃO COMO AGENTE
ANTIMICROBIANO EM INFECÇÕES
OTORRINOLARINGOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Orientadora: Prof.a Dra. Ana Carolina
Polano Vivan

BAURU
2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

P285x

Passadori, daniela Carignatto

Xilitol e sua aplicação como agente antimicrobiano em infecções
otorrinolaringológicas / Daniela Carignatto Passadori. -- 2022.
39f. : il.

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Xilitol. 2. Antimicrobiano. 3. Infecções otorrinolaringológicas.
4. Microrganismos patogênicos. I. Vivan, Ana Carolina Polano. II.
Título.

DANIELA CARIGNATTO PASSADORI

XILITOL E SUA APLICAÇÃO COMO AGENTE ANTIMICROBIANO EM INFECÇÕES
OTORRINOLARINGOLÓGICAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Farmácia - Centro Universitário Sagrado
Coração.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.^a Dra. Ana Carolina Polano Vivan (Orientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração

Prof.^a Dra. Erica Boarato David
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus filhos
Antônio Lucas e Ana Helena, com todo
amor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus filhos Ana Helena e Antônio Lucas, por serem meus maiores incentivadores nessa empreitada, por entenderem todas as vezes que precisei me ausentar e, mesmo assim, continuarem me apoiando. Obrigada ao meu esposo que me apoiou o tempo todo, física e psicologicamente, sempre com palavras de incentivo e de carinho, fazendo-me acreditar que eu conseguiria alcançar meus objetivos e sendo fundamental para que eu pudesse chegar ao fim do curso. Sou grata aos meus pais que também fizeram parte da minha rede de apoio, dando suporte durante as minhas ausências, principalmente à minha mãe que suportou um diagnóstico difícil sem que eu pudesse estar ao seu lado.

Agradeço também aos amigos e colegas de turma que me acolheram desde o início com muito afeto. Também sou grata ao corpo docente por todos os conhecimentos e experiência que me foram transmitidos, inclusive à Ana Paula Fávero Trombone Garlet, minha coordenadora, que além de todo suporte acadêmico, ainda me incentiva a continuar estudando.

Agradeço ainda, com muita afeição, minha orientadora Ana Carolina Polano Vivan pela disposição e compreensão dispensadas a mim e ao trabalho.

RESUMO

O xilitol é um carboidrato encontrado naturalmente em algumas frutas e vegetais. Estudos têm demonstrado benefícios do seu uso em diversas condições de saúde, mas principalmente como agente antimicrobiano em infecções otorrinolaringológicas. O presente trabalho teve como objetivo avaliar, por meio de revisão bibliográfica, as evidências de atividade antimicrobiana do xilitol e sintetizar os possíveis mecanismos de ação já propostos em diversos estudos. A revisão de literatura foi baseada em artigos científicos selecionados na plataforma PubMed, utilizando palavras-chave com vários critérios de busca que relacionavam o uso do xilitol em relação a seu efeito antimicrobiano, in vitro, in vivo e em níveis clínicos. A maioria dos artigos analisados demonstraram que o xilitol é eficaz contra o crescimento e aderência das principais bactérias responsáveis pelas infecções otorrinolaringológicas e apresenta pouco efeito em infecções já instauradas.

Palavras-chave: Xilitol; Antimicrobianos; Infecções otorrinolaringológicas; microrganismos patogênicos.

ABSTRACT

Xylitol is a naturally occurring carbohydrate found in some fruits and vegetables. Studies have demonstrated the benefits of its use in several health conditions, but mainly as an antimicrobial agent in otorhinolaryngological infections. The present study aimed to evaluate, through a bibliographic review, the evidence of the antimicrobial activity of xylitol and to synthesize the possible mechanisms of action already proposed in several studies. The literature review was based on selected scientific articles on the PubMed platform, using keywords with various search criteria that related the use of xylitol to its antimicrobial effect, in vitro, in vivo, and at clinical levels. Most of the articles analyzed showed that xylitol is effective against the growth and adhesion of the main bacteria responsible for otorhinolaryngological infections and has little effect on infections that have already started.

Keywords: Xylitol; Antimicrobials; otorhinolaryngological infections; pathogenic microorganisms.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Número médio (S.D.) de bactérias aderentes às células orofaríngeas humanas. A redução na adesão foi estatisticamente significativa para *S. pneumoniae* e para *H. influenzae*. (a) *S. pneumoniae*, (b) *H. influenzae*, (c) *M. catarrhalis*. A = Controle; B = Células epiteliais expostas a 5% de xilitol; C = Bactérias expostas a 5% de xilitol; D = Células e bactérias expostas a 5% de xilitol.21
- Figura 2 - Transporte de álcoois de açúcar nos microrganismos. Ciclo fútil do xilitol onde o xilitol-5-fosfato é defosforilado (reação 8) e excretado para o meio extracelular. Para esse processo há consumo de energia para transporte e fosforilação do xilitol, mas o composto fosforilado não pode ser utilizado para obtenção de energia.30
- Figura 3 - *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619) após 2h em BHI (a) e 5% de xilitol (b e c).31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de buscas e os resultados encontrados e qualificados	14
Tabela 2 – Características e propriedades físico-químicas do xilitol	15
Tabela 3 – Uso do xilitol em outras condições de saúde	16
Tabela 4 – Estudo realizado avaliando o crescimento de cepas em contato com xilitol em duas concentrações diferentes.....	20
Tabela 5 – Estudos clínicos qualificados do uso de xilitol em casos de OMA.....	27
Tabela 6 – Estudos clínicos qualificados do uso de xilitol em casos de rinites e rinossinusites.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ATCC	American Type Culture Collection
BHI	Brain Hert Infusion
ERY	Eritritol
FC	Fibrose Cística
FDA	Food na Drug Administration
GRAS	Generally Regarded as Safe
GWI	Gulf War Illness
HSA	Albumina Humana
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IVAS	Infecções das Vias Aéreas Superiores
LYTA	Gene Codificador de Autolisina
OMA	Otite Média Aguda
PTA	Abcesso Peritonsilar
PTS	Sistema Frutose Transferase
rRNA	Acido Ribonucleico ribossômico
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
VAI	Vias aéreas Inferiores
XYL	Xilitol

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	DESENVOLVIMENTO.....	13
2.1	OBJETIVOS	13
2.1.1	Geral.....	13
2.1.2	Específicos	13
2.2	METODOLOGIA.....	13
2.3	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.3.1	Xilitol.....	14
2.3.2	Infecções otorrinolaringológicas	17
2.3.3	Estudos envolvendo o uso de xilitol contra microrganismos prevalentes nas infecções otorrinolaringológicas e respiratórias.....	20
2.3.4	Estudos clínicos envolvendo o uso de xilitol em infecções otorrinolaringológicas.	26
2.3.5	Possíveis mecanismos de ação do xilitol.	29
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
	REFERÊNCIAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

O xilitol é um poliol (álcool com mais de um grupo hidroxila) branco, cristalino e amorfo, amplamente utilizado como adoçante de baixa caloria em preparações dietéticas. Foi aprovado e classificado pela Food and Drug Administration (FDA) como um aditivo do tipo GRAS (Generally Regarded as Safe) por ser uma substância atóxica. Desde então seu uso é legalmente permitido, mas ele não se limita ao setor alimentício, sendo utilizado também em produtos odontológicos, médicos e farmacêuticos (FERREIRA *et al.*, 2015). Segundo levantamento feito por Mussato e Roberto (2008), há evidências sobre o efeito benéfico do xilitol em condições de saúde, como na anemia hemolítica, diabetes e osteoporose, entre outras condições, por variados mecanismos de ação relacionados às suas características moleculares e bioquímicas.

Os primeiros estudos sobre a eficácia do xilitol no controle de microrganismos começaram no final da década de 1970, quando um grupo de estudo da Universidade de Turku, na Finlândia, conseguiu demonstrar que seu uso trazia benefícios para a saúde bucal, agindo contra o crescimento de *S. mutans* (SCHEININ; MÄKINEN; & YLITALO, 1976). Desde então, novos estudos surgiram com a finalidade de avaliar os efeitos desse poliol em outros microrganismos, principalmente naqueles associados com mais frequência às infecções otorrinolaringológicas (vias aéreas superiores e otite) e pneumonias, incluindo estudos clínicos.

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) incluem todas as infecções do trato respiratório acima da laringe, mas podem evoluir para o comprometimento das vias aéreas inferiores (VAI), que começa na porção intratorácica da traqueia, envolvendo seus dois terços inferiores, tornando a infecção mais grave. A Otite média aguda é uma infecção otorrinolaringológica que acomete a mucosa da orelha média (TONELLI, 1987). Essas infecções são bastante comuns em crianças com idade inferior a 5 anos. O tratamento com antibióticos tem sido empregado nesses casos, porém estudos recentes relatam o constante aumento da resistência de *S. pneumoniae* às penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos e sulfametoxazol-trimetoprim. Cepas de *H. influenzae* produtoras de betalactamase vêm mostrando aumento lento, mas progressivo, de adaptação, o que as tornam resistentes às penicilinas e algumas cefalosporinas. Em 20 anos, a resistência de *M. catarrhalis* às penicilinas aumentou de 0 para 80%. O uso abusivo de antibióticos é considerado um fator importante de

risco para a adaptação das bactérias com mecanismos de resistência (OTORRINOLARINGOLOGIA, 2017).

Vários estudos já publicados mostram os efeitos do xilitol sobre os microrganismos associados com mais frequência às infecções otorrinolaringológicas (vias aéreas superiores e otite) e pneumonias bacterianas. Os estudos in vitro incluem a investigação do crescimento, da adesão e das mutações das bactérias mais prevalentes nas infecções otorrinolaringológicas, quando essas são expostas a meios contendo diferentes concentrações de xilitol. A partir de resultados satisfatórios em relação aos testes in vitro, os pesquisadores partiram para estudos clínicos envolvendo o uso de xaropes e gomas de mascar feitas com xilitol, em vários grupos, investigando a eficácia desse poliol em várias condições.

Embora o mecanismo exato de sua atividade contra bactérias patogênicas não seja totalmente conhecido, alguns estudos apontam evidências de que o xilitol possa atuar na expressão gênica, regulando negativamente os genes responsáveis pela formação de cápsulas bacterianas, que estão envolvidos com a virulência. Há também os que supõem que ele bloqueie os receptores do tipo lectina (FERREIRA *et al.*, 2015). Um estudo publicado sobre o metabolismo dos açúcares em *Streptococcus* spp. mostra um provável mecanismo para a eficácia do xilitol, que envolve o sistema de fosfotransferases dessas bactérias e sua capacidade de absorver e metabolizar diferentes açúcares. (VADEBONCOEUR; PALLETIER, 1996)

Estudos clínicos demonstraram que o xilitol, quando utilizado na forma de spray nasal, em pacientes com doenças respiratórias, apresentando congestionamento, dispneia e problemas pulmonares, reduz a carga bacteriana na mucosa do nariz, protegendo e minimizando o risco de infecções pulmonares (KUROLA *et al.*, 2009; TAPIAINEN *et al.*, 2001)

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 OBJETIVOS

2.1.1 Geral

Avaliar, por meio de revisão bibliográfica, as evidências de atividade antimicrobiana do xilitol.

2.1.2 Específicos

- Caracterizar o xilitol, bem como listar suas aplicações convencionais;
- Recolher artigos publicados sobre sua eficácia como agente antimicrobiano;
- Sintetizar os possíveis mecanismos de ação já propostos em diversos estudos;
- Explorar as possibilidades do seu uso como insumo ativo de produtos destinados a fins terapêuticos.

2.2 METODOLOGIA

Os artigos foram pesquisados na plataforma PubMed, utilizando palavras-chave com os critérios de buscas expressos na tabela 1. Quaisquer trabalhos com títulos que relacionavam o uso do xilitol em termo de seu efeito bactericida ou bacteriostático, in vitro, ex vivo, in vivo e em níveis clínicos foram incluídos nesta revisão. Foram aceitos apenas arquivos publicados em língua portuguesa, espanhola e inglesa. Não houve delimitação de tempo pois considererou-se que todos os artigos encontrados tinham relevância. Após as buscas, algumas tabelas foram criadas para resumir os estudos encontrados sobre os possíveis mecanismos de ação e para sintetizar os microrganismos já estudados. Nos casos clínicos foram excluídos os artigos de revisão, com dados incompletos, ainda não finalizados e repetidos.

Tabela 1 - Critérios de buscas e os resultados encontrados e qualificados

Critério de busca	Títulos encontrados	Selecionados após avaliação de títulos e resumos.	Artigos qualificados e escolhidos
(xylitol[Title]) AND (Streptococcus pneumoniae[Title])	5	5	5
(xylitol[Title]) AND (Staphylococcus aureus[Title])	2	2	2
(xylitol[Title]) AND (Streptococcus pyogenes[Title])	1	1	1
(xylitol[Title]) AND (otitis[Title])	22	7	5
(xylitol[Title]) AND (nasal irrigation[Title])	6	6	6
(xylitol[Title]) AND (Moraxella catarrhalis[Title])	0	0	0
(xylitol[Title]) AND (Moraxella catarrhalis)	3	2	2
(xylitol[Title]) AND (otitis[Title])	22	6	5
(xylitol[Title]) AND (nasal irrigation[Title])	6	6	6

Fonte: Autoria própria

2.3 REVISÃO DE LITERATURA

2.3.1 Xilitol

O xilitol é um poliálcool, derivado do açúcar proveniente de plantas, frutas e vegetais, que possui poder adoçante comparado com o do açúcar, amplamente utilizado como componente de formulações alimentícias, associado como adoçante de baixa caloria (com 40% menos calorias) e como estimulador das papilas gustativas conferindo sensação de frescor ao alimento processado (VITOLLO, 2015).

Ele é classificado quimicamente como um açúcar-álcool ou um poliál. Sua fórmula molecular é $C_5H_{12}O_5$ e a nomenclatura oficial pela IUPAC é (2R,3R,4S)-Pentane-1,2,3,4,5-pentol (AMARAL, 2010). Organolepticamente se caracteriza como um pó branco, cristalino, inodoro, atóxico e de sabor doce. As principais características do xilitol estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2- Características e propriedades físico-químicas do xilitol.

Propriedades	Características/Valores
Fórmula empírica	C ₅ H ₁₂ O ₅
Nome químico	(2R,3r,4S)-Pentane-1,2,3,4,5-pentol
Massa molar	152,15 g/mol
Aparência	Pó cristalino
Coloração	Branco
Sabor	Adocicado
Odor	Não apresenta
Ponto de fusão	92°C – 96°C
Ponto de ebulição	216°C
pH (solução aquosa 10%)	5 – 7
Densidade	1,03 g/ml (solução 10%) 1,23 g/ml (solução 60%)
Solubilidade (em H ₂ O a 20°C)	64,2g/100g solução
Viscosidade (a 20°C)	1,23 cP (solução 10%) 20,63 cP (solução 60%)
Higroscopicidade (em alta umidade)	Maior que sacarose e menor que sorbitol
Poder adoçante	Similar à sacarose, maior que sorbitol ou Manitol
Valor calórico	2,4 kcal/g
Estabilidade	Estável a 120°C (não carameliza)

Fonte: Adaptado de (MUSSATO; ROBERTO, 2008)

O sabor doce do xilitol é mais pronunciado que o do sorbitol e do manitol, mas seu poder adoçante pode variar com o pH, concentração de sais e a temperatura. Por possuir valor negativo de calor específico de dissolução (-34,8 cal/g) é muito utilizado em gomas de mascar, conferindo sensação refrescante. (MÄKINEN *et al.*, 1998).

O uso do xilitol na indústria alimentícia se dá devido ao fato dele possuir grande estabilidade química e microbiológica. Suas hidroxilas ligam-se às moléculas de água reduzindo a atividade de água, por esse motivo ele pode ser usado em baixas concentrações em produtos alimentícios, como agente conservante, inibindo o crescimento de microrganismos e prolongando a vida de prateleira. Uma outra vantagem atraente, tanto para indústria alimentícia quanto para a farmacêutica, é que, devido à ausência de grupos aldeídicos ou cetônicos em sua molécula, o xilitol não participa de reações com aminoácidos, conhecidas como reações de "Maillard", que provocam o escurecimento não enzimático, diminuindo o valor nutricional das proteínas. (MUSSATO; ROBERTO, 2002).

Na indústria farmacêutica, sua utilização como excipiente em xaropes, tônicos e vitaminas tem benefícios superiores ao da sacarose, pois ele não é fermentado por

muitos microrganismos, o que mantém o produto conservado por um período de quatro a cinco meses em frascos fechados. (BAR, 1991)

Já está bem estabelecido na literatura seu uso como agente anticariogênico. A cárie é uma doença polimicrobiana, biofilme-dependente, decorrente de um processo de disbiose induzido por carboidratos da dieta. (ARTHUR; NEGRINI; MONTAGNER, 2022). Considerando a dieta um fator importante para o desenvolvimento da cárie dentária, o uso de xilitol, tanto como substituto do açúcar na dieta de crianças, quanto como insumo em produtos destinados à higiene dentária, se mostrou eficaz em vários estudos (KANDELMAN, 1997) (KÖNIG, 2000) (GALES; NGUYEN, 2000) (MÄKINEN *et al.*, 1998) (SÖDERLING *et al.*, 2000).

Segundo levantamento feito por Mussato e Roberto (2008), há evidências em alguns estudos sobre o efeito benéfico do xilitol em outras condições de saúde descritas na Tabela 3.

Tabela 3 - Uso do xilitol em outras condições de saúde.

Condições de saúde	Mecanismo de ação	Referência
Anemia Hemolítica	A deficiência de G6PDH causa a anemia hemolítica. O xilitol quando utilizado, na dose máxima de 1 mM/L de sangue, com essa deficiência, supre a célula de NADPH ₂ por meio da oxidação da L-xilulose, mantendo a integridade da membrana dos glóbulos vermelhos.	(YLIKAHRI, 1979) (VAN EYS <i>et al.</i> , 1974)
Osteoporose	Em pesquisas com animais, foi verificado que o xilitol promove o aumento da massa óssea, preservando os minerais neles existentes, e evitando o enfraquecimento de suas propriedades biomecânicas.	(MATTILA <i>et al.</i> , 1999) (KNUUTTILA <i>et al.</i> , 2000)
Diabetes	O metabolismo do xilitol independe de insulina, conseqüentemente sua concentração sanguínea não promove o aumento dela, tornando-o um doador de energia apropriado para diabéticos.	(YLIKAHRI, 1979)

Fonte: Criação do autor com referencias de (MUSSATO; ROBERTO, 2008)

2.3.2 Infecções otorrinolaringológicas

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) também denominadas infecções otorrinolaringológicas, incluem todas as infecções do trato respiratório acima da laringe, mas podem evoluir para o comprometimento das vias aéreas inferiores (VAI), que começa na porção intratorácica da traqueia, envolvendo seus dois terços inferiores, tornando a infecção mais grave, geralmente envolvendo manifestações de bronquiolite, bronquite e pneumonia (TONELLI, 1987). A cavidade nasal e os seios paranasais comunicam-se entre si, de modo que a inflamação de um local facilmente se estende para o outro. (FILHO, 2021)

A **otite média** é uma infecção otorrinolaringológica que acomete a mucosa do ouvido médio apresentando hiperemia, edema, hemorragia, sendo manifestada clinicamente por otalgia (FILHO, 2021). É uma infecção muito comum entre as crianças principalmente entre 3 meses e 3 anos de idade (ANVISA, 2013). Frequentemente a otite é precedida em 3-4 dias por IVAS causadas por vírus, que agiram como copatógenos, predispondo à infecção bacteriana (OTORRINOLARINGOLOGIA, 2017). Segundo Black (2002), na maioria das vezes, a otite está associada à infecções respiratórias superiores, como as que acometem o nariz e a garganta, pois os microrganismos usam a tuba auditiva para passar da faringe para a orelha externa.

Otite média purulenta, a mais frequente de todas as otites, acomete principalmente crianças. As bactérias mais encontradas são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Porém, nos locais onde a vacinação anti-Haemophilus é bem estabelecida, a tendência é ser o pneumococo o agente preponderante (ARTHUR; NEGRINI; MONTAGNER, 2022). Testes microbiológicos sensíveis e completos detectam o agente etiológico em 96% dos quadros, sendo 66% coinfeção viral e bacteriana, 27% bacteriana e 4% viral (OTORRINOLARINGOLOGIA, 2017).

A otite quando não tratada adequadamente pode acarretar complicações tanto na região intratemporal como na extratemporal. Na intratemporal tem-se a perfuração da membrana timpânica, mastoidite, paralisia facial, hipoacusia condutiva e labirintite. Na área extratemporal tem-se a tromboflebite do seio lateral, hidrocefalia otítica, meningite e abscessos (de sistema nervoso central, retroauricular e zigomático) (MIURA; KRUMENNAUER; NETO, 2005)

Segundo (F.; CAROLL; BUTEL, 2014) “um biofilme é um agregado de bactérias interativas ligadas a uma superfície sólida ou umas às outras, revestidas por matriz exopolissacarídica”. Eles existem há milhões de anos como mecanismo de sobrevivência e são cada vez mais vistos como uma parte normal do seu ciclo de vida. Há evidências de que, na orelha média, essas bactérias metabolicamente ativas são capazes de resistir na forma de biofilmes, levando à redução da atividade metabólica e aumentando a resistência antimicrobiana pois, devido a sua formação complexa, dinâmica, e de sua matriz exopolissacarídica, a penetração de agentes antimicrobianos pode ser impedida (OTORRINOLARINGOLOGIA, 2017)

A relação entre os germes que colonizam a nasofaringe e as doenças da orelha média já está bem estabelecida. As adenoides contendo biofilmes servem como reservatórios bacterianos e os germes potencialmente patogênicos que persistem na nasofaringe migram em direção à orelha média. Assim, fica evidente o papel dos biofilmes em adenoides na etiopatogenia das otites médias recorrentes e/ou crônicas. A confirmação da existência de biofilmes na orelha média permite entender a fisiopatologia da manutenção de um processo inflamatório, a capacidade de neutralizar o mecanismo de defesa do hospedeiro e o fracasso frequente dos antibacterianos. (OTORRINOLARINGOLOGIA, 2017)

A rinossinusite é definida como uma inflamação sintomática da mucosa do nariz e das cavidades paranasais dos seios maxilares. As espécies mais comuns de bactéria isoladas de pacientes com rinossinusite aguda são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, a última sendo mais comum em crianças. Outras espécies de estreptococos, bactérias anaeróbias e *Staphylococcus aureus* causam uma pequena porcentagem de casos (GOERING, 2020)

A rinite é a inflamação da mucosa nasal e dos seios paranasais, podendo ocasionar os seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorreia, espirros e prurido. As rinites são classificadas em dois grande grupos: infecciosas e não infecciosas. As rinites bacterianas agudas, geralmente, iniciam-se após uma rinite viral, sendo os principais agentes envolvidos: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*. (FILHO, 2021)

A faringotonsilite (FT) consiste em infecções do palato mole, das tonsilas, da faringe posterior, e de órgãos linfoides da região. Geralmente está associada a infecções bacterianas inespecíficas. A sintomatologia abrange dor de garganta, disfagia, febre, gânglios submandibulares aumentados de volume e dolorosos à palpação, além de eventualmente, náuseas e vômitos, dor abdominal e cefaleia. A duração é de 3 a 6 dias no adulto, e 6 a 10 dias nas crianças. Geralmente é um quadro autolimitado, porém nos casos de infecção por *Streptococcus pyogenes* do grupo A (GAS) o quadro pode se agravar. As infecções concomitantes por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus spp*, *M. catarrhalis* (agentes considerados patógenos primários das infecções laríngeas), produtores de betalactamases, podem ser os responsáveis pela recaída das infecções estreptocócicas, pois elas dificultam a ação dos antimicrobianos betalactâmicos (GOERING, 2020).

Os padrões de resistência dos patógenos predominantes nas infecções otorrinolaringológicas e respiratórias variam consideravelmente. A prevalência e o grau de resistência antibacteriana em patógenos respiratórios comuns estão crescendo mundialmente. A associação entre o consumo inapropriado de antibióticos e a prevalência da resistência é amplamente aceita com base na experiência in vitro. (GOERING, 2020).

O tratamento com antibióticos tem sido empregado nesses casos, porém estudos recentes relatam o constante aumento da resistência de *S. pneumoniae* à penicilina, cefalosporinas, macrolídeos e sulfametoxazol-trimetropim. Cepas de *H. influenzae* produtoras de betalactamase, vêm mostrando aumento lento, mas progressivo de resistência, o que as tornam resistentes às penicilinas e algumas cefalosporinas. (OTORRINOLARINGOLOGIA, 2017)

Vários estudos já publicados mostram os efeitos do xilitol sobre os microrganismos associados com mais frequência às infecções otorrinolaringológicas (vias aéreas superiores e otite) e pneumonias bacterianas. Os tópicos a seguir sintetizam o levantamento desses estudos e seus resultados, relacionando as infecções com seus principais patógenos.

2.3.3 Estudos envolvendo o uso de xilitol contra microrganismos prevalentes nas infecções otorrinolaringológicas e respiratórias.

Em 1995 um grupo de estudo realizou uma pesquisa in vitro, com cepas selecionadas de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus* β -hemolíticos, *S. mitis*, *S. mutans* e *M. catarrhallis*, avaliando a capacidade de crescimento quando em contato com o xilitol. Para isso, cada cepa foi cultivada aerobicamente no meio básico apropriado a 37,8°C até a fase exponencial de crescimento. Os testes foram realizados em triplicata, onde 300 μ l de cada cultivo foram transferidos para 3 ml de meio sem xilitol (controle), de meio contendo 1% de xilitol e de meio contendo 5% de xilitol. Todos foram incubados aerobicamente a 37,8°C por 1 a 4 dias. Os resultados estão descritos na tabela 2. (KONTIOKAR; UHARI; KOSKELA, 1995)

Tabela 4 – Estudo realizado avaliando o crescimento de cepas em contato com xilitol em duas concentrações diferentes

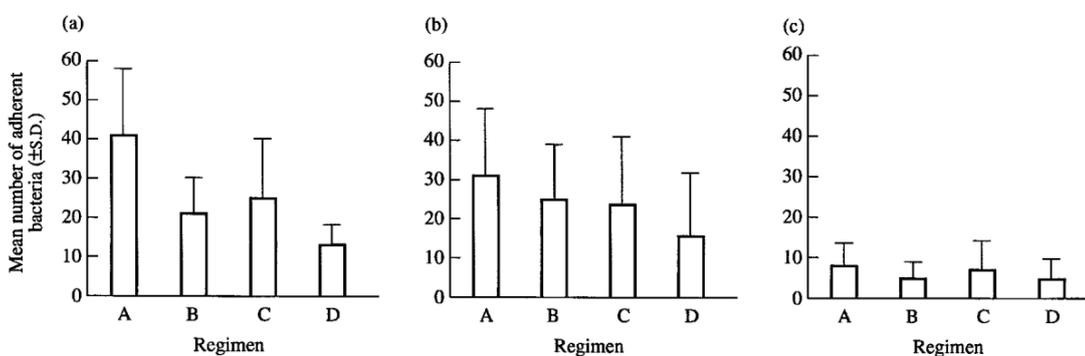
Bactéria	Obs.	Resultado	
<i>S. pneumoniae</i>	Gram + α -hemolítico	Concentração	Inibição
		1%	35%
		5%	72%
Streptococos	Gram + β -hemolíticos (grupos A e G)	Concentração	Inibição
		5%	5%
<i>S. mitis</i>	Gram + α -hemolítico (viridians)	Concentração	Inibição
		1%	59%
		5%	72%
<i>S. mutans</i>	Gram + α -hemolítico (viridians)	Concentração	Inibição
		1%	35%
		5%	72%
<i>Moraxella catarrhallis</i>	Coco gram -	Não afetou crescimento	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gram -	Não afetou crescimento	

Fonte: Criação do autor com dados de (KONTIOKAR; UHARI; KOSKELA, 1995)

Outro estudo realizado em 1998, pela mesma equipe, avaliou os efeitos antiadesivos do xilitol em bactérias otopatogênicas. Para isso, isolaram cepas de *H. influenzae*, *M. catarrhallis* e *S. pneumoniae*, obtidas a partir do aspirado da orelha média de pacientes. O teste de aderência foi realizado usando um método descrito por Andersson et al., utilizando cultivo de células epiteliais humanas (ANDERSSON et al., 1981). As bactérias foram usadas em concentrações de 10^7 - 10^9 /ml. A metodologia consistiu na exposição de células epiteliais, cepas ou ambos ao xilitol a

5%, comparando com meio controle sem xilitol. Os resultados demonstraram que o polioli reduziu significativamente a aderência de pneumococos expostos a ele. Com o *H. influenzae*, somente a exposição concomitante de ambas ao xilitol reduziu significativamente a aderência. Já com a *M. catarrhalis* a aderência permaneceu baixa, independentemente da exposição. Esses resultados são apresentados na figura 1 (KONTIOKARI; UHAR; KOSKELA, 1998).

Figura 1 - Número médio (S.D.) de bactérias aderentes às células orofaríngeas humanas. A redução na adesão foi estatisticamente significativa para *S. pneumoniae* e para *H. influenzae*. (a) *S. pneumoniae*, (b) *H. influenzae*, (c) *M. catarrhalis*. A = Controle; B = Células epiteliais expostas a 5% de xilitol; C = Bactérias expostas a 5% de xilitol; D = Células e bactérias expostas a 5% de xilitol.



Fonte: (KONTIOKARI; UHAR; KOSKELA, 1998)

Nas buscas por artigos que tivessem estudos relacionados ao uso do xilitol especificamente contra os *Streptococcus pneumoniae*, foram encontrados cinco trabalhos, sendo que todos utilizaram metodologias in vitro e demonstraram, de alguma maneira, efeitos positivos contra as cepas desse patógeno.

Tapiainen et al. (2001) isolaram 20 cepas de pneumococos de amostras retiradas de efusões da orelha média de pacientes de rotina com infecções consecutivas e uma cepa foi isolada de aspirado sinusal. A cepa ATCC (American Type Culture Collection) 49619, comercialmente disponível, foi usada como referência.

Todas as cepas foram cultivadas em caldo de infusão de cérebro e coração (BHI) contendo 0,2% de glicose e soro fetal de vitela inativado pelo calor a 10% (vol/vol). Aos meios básicos foram adicionados: Xilitol, D-frutose, D-(+)-glicose, D-(+) galactose, sacarose ou D-(-)-sorbitol. Após a homogeneização a mistura foi esterilizada por filtração Millipore. Cada cepa foi cultivada aerobicamente em BHI a 35°C em uma atmosfera de 5% de CO₂ até a fase exponencial de crescimento.

Trezentos microlitros desta suspensão foram transferidos para 3 ml de meio de teste contendo várias concentrações de álcool de açúcar ou açúcar. Todos os tubos de ensaio com meio continham também 10% de soro fetal de vitela a um volume de 3 ml. Os tubos de ensaio foram incubados a 35°C por 24 h. Cada teste foi realizado em triplicata (TAPIAINEN *et al.*, 2001).

Os resultados demonstraram que a adição de 5% de xilitol ao meio inibiu o crescimento das cepas, porém esse efeito foi totalmente eliminado na presença de 1, 2,5 ou 5% de frutose, mas não na presença de 1 ou 5% de glicose, 1% de galactose, ou sacarose a 1%. Esta descoberta implica que a inibição do crescimento pneumocócico induzida por xilitol é mediada através do sistema frutose fosfotransferase de uma forma semelhante àquela em que o crescimento estreptocócico do grupo mutans é inibido. A adição de sorbitol em concentrações de 1, 2,5 ou 5% ao meio de crescimento não afetou o crescimento de pneumococos e não inibiu nem aumentou o comprometimento do crescimento induzido por xilitol. Assim, segundo os autores, parece que o xilitol é o único substituto do açúcar comercialmente usado com efeito antimicrobiano comprovado sobre pneumococos. (TAPIAINEN *et al.*, 2001)

Em 2004 a equipe de Tapiainen analisou a ultraestrutura de cinco cepas expostas a diferentes concentrações de xilitol e outros açúcares, sendo 0,5%-5% de xilitol, 5% de glicose, 5% de frutose e 5% de sorbitol ou meio controle (infusão cérebro-coração). As cepas foram analisadas entre 0,5h e 2h de exposição, por microscopia eletrônica. Os resultados mostraram que a parede celular dos pneumococos tornou-se mais difusa, a cápsula polissacarídica tornou-se irregular e a proporção de pneumococos danificados aumentou após exposição ao xilitol por 2 h, mas não após exposição a outros açúcares ou meio controle. Outro ponto analisado foi o fenótipo das cepas, que eram opacas antes da exposição ao xilitol, e tornaram-se quase transparentes, após a exposição ao xilitol e ao meio controle. (TAPIAINEN *et al.*, 2004)

Kurola *et al.* (2009) realizou um estudo com isolados de 24 casos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* e uma cepa de ATCC[®] para controle. O isolamento das cepas foi realizado por RT-PCR em tempo real, utilizando como alvo o mRNA do segundo gene do locus capsular pneumocócico (cpSB). Os isolados foram expostos a 5% de glicose, 5% de xilitol e meio controle, por 2 horas. Os níveis de expressão do gene cpSB foram medidos através do método de quantificação relativa, com

normalização do calibrador, usando o gene 16S rRNA de pneumococo como referência. Os resultados demonstraram uma redução significativa dos níveis de expressão do gene cpSB nas amostras expostas ao xilitol. Enquanto que nas amostras expostas à glicose não houve redução significativa, assim como no meio controle.

No ano seguinte, Kurola et al. (2010), com uma equipe um pouco modificada, publicou um trabalho sobre o efeito do xilitol e outras fontes de carbono na formação de biofilme de *Streptococcus pneumoniae*, medindo os níveis de expressão gênica do gene cpSB e dois outros genes: gene codificador de autolisina (lytA) e gene de competência (comA), em diferentes meios de crescimento in vitro. Para isso, vinte isolados de pneumococos foram cultivados em placas de poliestireno por 18 h em diferentes meios de teste contendo:

- 0,5% de xilitol;
- 0,5% de glicose;
- 0,5% de xilitol e 0,5% de glicose;
- 0,5% de frutose;
- 0,5% de xilitol e 0,5% de frutose;
- meio de infusão de cérebro e coração (BHI) suplementado com 10% de soro de cavalo.

Os níveis de expressão gênica foram medidos após 5 h de crescimento usando um método de quantificação relativa com normalização do calibrador. Os resultados demonstraram que a exposição ao xilitol reduziu a formação de biofilme em comparação com o meio BHI. Porém, ao suplementarem o meio com glicose ou frutose, a formação do biofilme foi aumentada, induzindo que, na presença de outros açúcares, o xilitol não tivesse o mesmo efeito inibidor. Os níveis de expressão do Gene lytA também sofreram redução na presença do xilitol. Esses resultados, segundo os autores, poderiam explicar parcialmente a eficácia do xilitol para prevenir a otite média aguda. (KUROLA *et al.*, 2010)

Em 2011 Ruiz e colaboradores pesquisaram a aderência de nove cepas de pneumococos em placas de poliestireno e em células epiteliais comparando o efeito antiadesivo da albumina e do xilitol. As cepas foram isoladas com base nos sorotipos comumente envolvidos em infecções humanas. As concentrações inibitórias mínimas (MICS) de HSA e xilitol foram determinadas para as nove cepas pela metodologia de

microdiluição em caldo usando caldo Mueller Hinton cátion-ajustado, enriquecido com 5% de sangue de cavalo lisado. (RUIZ *et al.*, 2011)

As células foram cultivadas em DMEM (GIBCO, NY) com 10% de FCS, penicilina G (100 U/mL) e estreptomicina (100 µg/mL) e mantidas em DMEM com 2% de FCS. Foram expostas a 500 µL de culturas de fase midlogarítmica de cada cepa pneumocócica com ~10⁸ UFC/mL e diluídas em DMEM mais 10% de FCS na presença ou ausência de xilitol a 0,5 e 5%. Após incubação durante 2 h a 37°C em atmosfera de 5% CO₂, o fluido de cultura de cada poço foi removido, diluído e semeado em placas de ágar sangue para contagem das concentrações bacterianas finais (RUIZ *et al.*, 2011).

A aderência foi variável entre as cepas, mas houve uma boa correlação entre sua capacidade de adesão e ligação a material abiótico e células. As cepas dos sorotipos 6B e 23F foram os organismos mais aderentes, enquanto as cepas do sorotipo 3 foram as menos aderentes. A albumina sérica humana (HSA) aumentou o crescimento bacteriano em baixas concentrações (0,5-2,5%), mas o inibiu em 10%. O xilitol inibiu o crescimento bacteriano de todas as cepas em concentrações variando de 5 a 15%. A exposição a 0,5-5% de HSA na forma solubilizada e a 5% de pré-revestimento de placas de HSA diminuiu a aderência ao poliestireno >80% para todas as cepas, exceto para cepas de sorotipo 3. Contrariamente, o xilitol 0,5 e 5% não diminuiu significativamente a aderência pneumocócica às placas de poliestireno ou às células epiteliais (RUIZ *et al.*, 2011).

Na análise de estudos publicados com relação ao xilitol e o *Staphylococcus aureus*, foram encontrados 2 títulos, um de 2002 e outro de 2019.

O primeiro estudou o efeito do xilitol na produção de glicocálice de cepas de *S. aureus*, mostrando que o xilitol a 5% inibiu a produção de glicocálice por essas células e, conseqüentemente, teve um efeito supressor na colonização desse microrganismo nas células lesionadas das córneas (AKIYAMA *et al.*, 2002).

O estudo mais recente, de 2019, examinou a formação de biofilmes iniciais de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 e *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 na presença de xilitol ou xilitol e isotiazolonas. Para o resultado foi utilizada a coloração violeta de cristal em microplacas de 96 poços, lidas por microscopia confocal de varredura a laser. (ZHOU *et al.*, 2019)

A associação do xilitol e isotiazolonas exibiram inibição sinérgica aumentada da formação inicial de biofilme, e a estrutura e produção de substâncias poliméricas extracelulares por *P. aeruginosa* ATCC 9027 e *S. aureus* ATCC 6538 de forma dose-dependente. Além disso, ambos inibiram e restauraram a motilidade de *P. aeruginosa* ATCC 9027, respectivamente. Segundo os autores, esses achados evidenciam que a combinação de xilitol e isotiazolonas exerce atividade antimicrobiana efetiva contra biofilmes de *P. aeruginosa* e *S. aureus*, podendo ser utilizada para prevenir ou reduzir biofilmes bacterianos in vitro (ZHOU *et al.*, 2019).

Na busca por artigos que estudaram a relação entre xilitol e *Streptococcus pyogenes* foi encontrado um título, de 2021, que estudou efeito do eritritol (ERY) e xilitol (XYL) contra *Streptococcus pyogenes* isolado de abscessos peritonsilar (PTA). Na metodologia foram usados 31 isolados clínicos e 5 cepas de coleta de cultura de garganta. A inibição do crescimento bacteriano por polióis em concentrações de 2,5%, 5% e 10% foi estudada e os resultados foram pontuados. Os níveis de amilase no pus de PTA foram comparados com os escores de efetividade de poliól. Curvas de crescimento de quatro isolados de *S. pyogenes* foram analisadas. (KÖLJALG *et al.*, 2021)

Como resultado, segundo os autores, ficou claro que o xilitol foi mais eficaz que o eritritol inibindo 71-97% e 48-84% dos isolados, respectivamente, dependendo das concentrações. 48% das cepas clínicas e da garganta foram inibidas por polióis em todas as concentrações (PES 3). PES foi negativo ou zero em 26% dos isolados na presença de ERY e em 19% de XYL ERY aumentou o crescimento de *S. pyogenes* isolado de pus com altos níveis de amilase. Os polióis em todas as concentrações inibiram o crescimento na fase exponencial. Em conclusão, ERY e XYL são potentes inibidores de crescimento de *S. pyogenes* isolados de PTA. Portanto, ERY e XYL podem ter potencial na prevenção de PTA em pacientes com episódios frequentes de amigdalite. (KÖLJALG *et al.*, 2021)

Zabner *et al.* (2000) investigou a osmolaridade do líquido surfactante que reveste a superfície interna dos pulmões sob o efeito de xilitol. Esse líquido contém substâncias antimicrobianas naturais que são capazes de matar pequenas quantidades de bactérias que estão constantemente sendo depositadas nos pulmões. Sabe-se que o aumento da concentração de sais nesse líquido inibe sua propriedade antimicrobiana, o que explica a patogênese da fibrose cística (FC). Realizaram então

estudos in vivo e in vitro examinando o efeito do xilitol nas bactérias que mais afetam indivíduos com FC. O estudo clínico foi duplo cego, randomizado e cruzado, pulverizando xilitol em cada narina de voluntários saudáveis, por 4 dias. Foi verificado que o número de *Staphylococcus* coagulase negativa diminuiu consideravelmente em relação ao grupo controle que utilizou somente solução salina. Os autores acreditam que o xilitol além de ser um composto de baixa permeabilidade transepitelial, conseqüentemente pouco metabolizado por várias bactérias, pode diminuir a força iônica do líquido surfactante dos pulmões, contribuindo para a diminuição da concentração de sal do meio. Esse fator coopera para um melhor funcionamento do sistema imune natural da região.

2.3.4 Estudos clínicos envolvendo o uso de xilitol em infecções otorrinolaringológicas.

Foram encontrados 22 artigos envolvendo estudos do uso clínico de xilitol em casos de otite média. Desses, 6 artigos foram selecionados, mas um deles, o último, com uma metodologia mais completa e detalhada, realizado por uma equipe canadense, ainda não apresentou os resultados, portanto foi excluído. Dos demais, dois do mesmo grupo de estudo, apresentaram resultados positivos para o uso de xarope e goma de mascar de xilitol. (UHARI *et al.*, 1996) (UHARI ; KONTIOKARI; NIEMELÄ, 1998). O terceiro avaliou o uso do xilitol nas formas de goma de mascar e pastilhas em pacientes apresentando quadros de OMA e, demonstrou ineficácia durante a infecção. (TAPIAINEN *et al.*, 2002). O quarto artigo avaliou o uso do xilitol administrado 3 vezes ao dia, durante 3 meses, na época mais prevalente de infecções respiratórias, demonstrando que o esquema foi ineficaz para prevenir OMA (HAUTALAHTI *et al.*, 2007). O mais recente, de 2014, usou xarope com 5g de xilitol 3x ao dia e, também mostrou ineficácia (VERNACCHIO *et al.*, 2014). Os estudos qualificados estão detalhados na tabela 5.

Tabela 5 - Estudos clínicos qualificados do uso de xilitol em casos de OMA

Título	Deliniamento do estudo	Resultados	Referência
Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double blind randomised trial	Estudo duplo cego, randomizado, com 306 crianças. Xilitol administrado em goma de mascar.	O xilitol parece ter efeito preventivo contra otite média aguda.	(UHARI <i>et al.</i> , 1996)
A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media.	Ensaio clínico, randomizado, controlado, cego, com 857 crianças. Xilitol administrado em goma de mascar e xarope.	O Xilitol foi eficaz na prevenção de OMA e na diminuição da necessidade de antimicrobianos.	(UHARI ; KONTIOKARI; NIEMELÄ, 1998)
Xylitol administered only during respiratory infections failed to prevent acute otitis media.	Ensaio clínico, randomizado, controlado, cego, com 1277 crianças. Xilitol administrado em goma de mascar e pastilhas.	Xilitol administrado apenas durante a infecção foi ineficaz.	(TAPIAINEN <i>et al.</i> , 2002)
Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media.	Ensaio clínico, randomizado, controlado, cego, com 663 crianças.	Xilitol administrado 3 vezes ao dia, durante 3 meses, na época mais prevalente de infecções respiratórias, foi ineficaz para prevenir OMA.	(HAUTALAHTI <i>et al.</i> , 2007)
Xylitol syrup for the prevention of acute otitis media.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, pragmático com 160 indivíduos usando xarope com 5g de xilitol 3x ao dia contra 166 indivíduos utilizando placebo	O xarope de xilitol foi ineficaz para a redução de episódios de OMA	(VERNACCHIO <i>et al.</i> , 2014)

Fonte: Criação do autor com dados colhidos de artigos publicados referenciados na última coluna do quadro.

Nas buscas por estudos envolvendo o uso de xilitol em rinites e rinossinusites, com irrigação nasal de solução contendo xilitol, foram encontrados 6 artigos publicados, sendo esses mais recentes que os encontrados sobre o uso do poliol em OMAs, realizados por grupos mais diversificados. Nesses artigos também há relatos sobre o uso de soluções de xilitol na recuperação de pacientes pós-operatórios nasais. Dos 6 artigos qualificados, apenas um, de 2022, evidenciou baixa tolerabilidade da irrigação nasal de solução de xilitol em crianças (média de 10 anos). Segundo os autores 14 crianças descontinuaram a terapia por efeitos colaterais, como: otalgia, tonturas, cefaleia, dor ocular e conjuntivite (KURT; YILDIRIM, 2022). Os demais estudos

evidenciaram boa resposta terapêutica com a prática de irrigação nasal com solução de xilitol.

Tabela 6 - Estudos clínicos qualificados do uso de xilitol em casos de rinites e rinosinusites

Título	Deliniamento do estudo	Resultados	Referência
Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study.	Estudo piloto prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado, cruzado, envolvendo 20 indivíduos.	Em curto prazo as irrigações com xilitol resultaram em maior melhora dos sintomas em comparação com a irrigação com solução salina. O xilitol em água é uma agente bem tolerado.	(WEISSMAN; FERNANDEZ; HWANG, 2011)
Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis	Estudo clínico envolvendo 30 participantes, por 30 dias	A irrigação nasal com solução de xilitol foi mais eficaz comparada a irrigação nasal com solução salina a 0,9%	(LIN et al., 2017)
Effect of Postoperative Xylitol Nasal Irrigation on Patients with Sinonasal Diseases.	Estudo clínico envolvendo 100 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal com grupo controle.	A irrigação nasal com xilitol foi útil no pós-operatório. Para pacientes com sensibilização alérgica, a rinorreia apresentou maior melhora no grupo com xilitol do que no grupo com irrigação salina	(KIM et al., 2018)
Results of a RCT assessing saline and xylitol nasal irrigation for CRS and fatigue in Gulf War illness	Estudo clínico, randomizado, controlado, cego, de 3 braços (1:1:1), em 26 semanas, com 40 participantes com rinosinusite crônica moderada a grave.	A irrigação nasal com solução salina e xilitol apresentou diminuição dos sintomas nasossinusais e melhora da qualidade de vida em pacientes com rinosinusite crônica diagnosticados com GWI	(RABAGO et al., 2020)
Symptom assessment after nasal irrigation with xylitol in the postoperative period of endonasal endoscopic surgery.	Estudo prospectivo de intervenção não controlado em pacientes com RSC de difícil tratamento. Envolvendo 52 indivíduos.	A solução de xilitol pode ser útil no pós-operatório de cirurgia endoscópica endonasal, levando maior redução dos sintomas comparado com o grupo controle	(SILVA et al., 2020)
Effectiveness of pediatric nasal irrigation solution with or without xylitol.	Estudo prospectivo, randomizado, cego envolvendo 125 crianças	O uso da irrigação nasal com xilitol apresentou baixa tolerância, sugerindo que essa solução não deve ser considerada tratamento de primeira linha em crianças	(KURT; YILDIRIM, 2022)

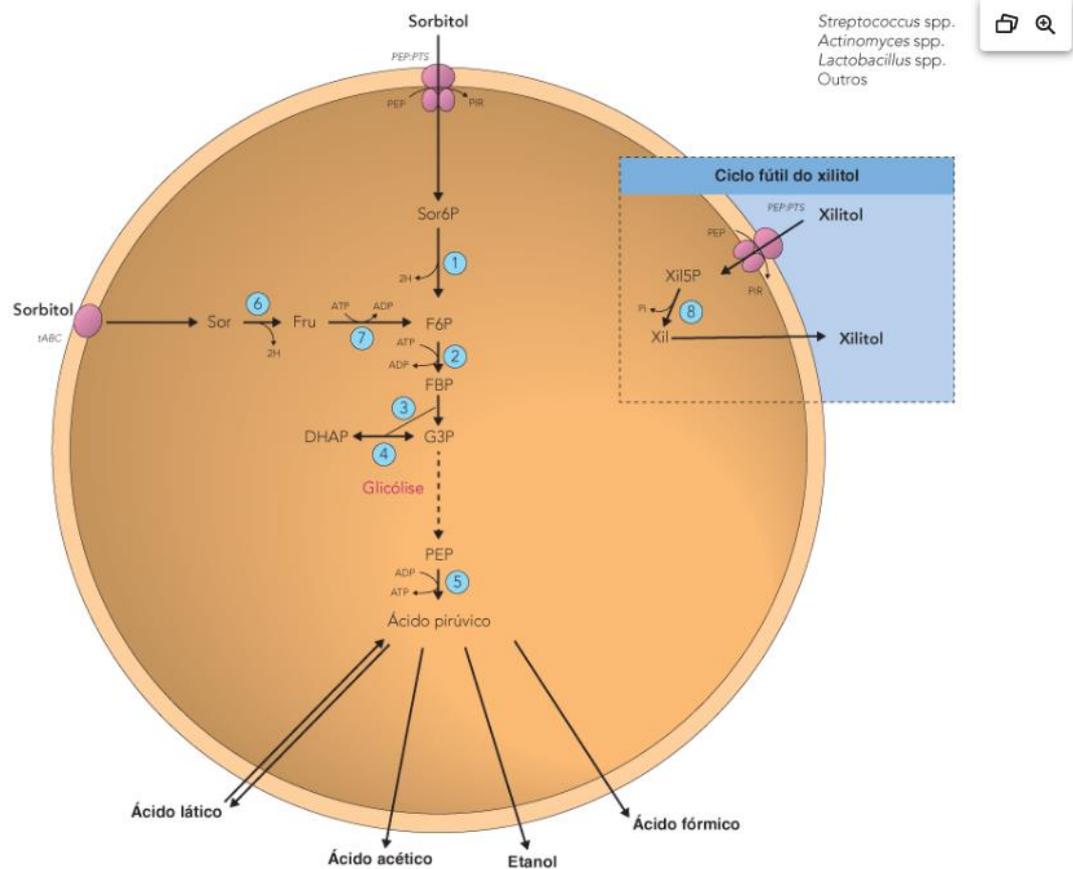
Fonte: Criação do autor com dados colhidos de artigos publicados referenciados na última coluna do quadro.

2.3.5 Possíveis mecanismos de ação do xilitol.

Kontiokari et al. (1995) sugeriu que o crescimento de *S. mutans* e *S. pneumoniae* foi inibido devido à ineficiência dessas bactérias em metabolizar o xilitol, segundo os autores, o xilitol é transportado para dentro da célula pelo sistema frutose fosfotransferase e, quando no interior, é fosforilado a xilitol-5-fosfato, composto que necessita de enzimas para ser metabolizado, porém essas bactérias não as possuem, resultando no acúmulo deste composto dentro da célula. Isto torna o ambiente tóxico ao microrganismo. Além disso, parte desse metabólito intermediário é desfosforilado e excretado à custa de ribitol-5-P. O acúmulo dessa substância sem geração de ATP é chamado de "ciclo fútil", que culmina em déficit energético, causando degradação, vacúolos intracelulares e outros danos, que impedem seu crescimento e podem até mesmo levar à morte celular.

Essa redução energética, provocada pelo ciclo fútil juntamente com o acúmulo de composto tóxico no interior dessas bactérias, provocaria também a redução da metabolização de outros açúcares. Esse mecanismo explicaria a diminuição de produção de ácidos excretados pelas bactérias e consequente redução da formação de biofilme no ambiente oral. Alguns autores também apontam que esse déficit energético poderia diminuir a expressão de genes microbianos envolvidos no metabolismo da sacarose. (MÄKINEN *et al.*, 1998; SÖDERLING *et al.*, 2000)

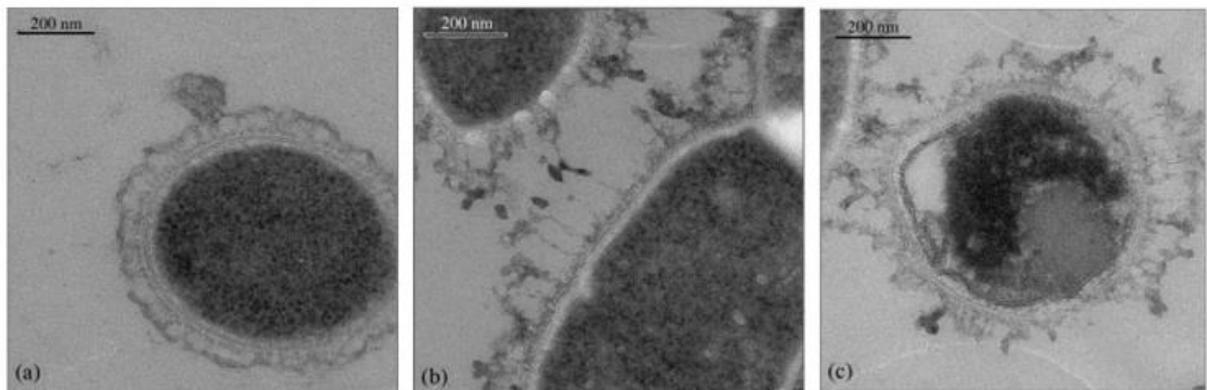
Figura 2 - Transporte de álcoois de açúcar nos microrganismos. Ciclo fútil do xilitol onde o xilitol-5-fosfato é defosforilado (reação 8) e excretado para o meio extracelular. Para esse processo há consumo de energia para transporte e fosforilação do xilitol, mas o composto fosforilado não pode ser utilizado para obtenção de energia.



Fonte: (ARTHUR; NEGRINI; MONTAGNER, 2022)

Em 2000 um grupo de pesquisa afirmou em uma publicação que o xilitol inibe o crescimento de *Streptococcus pneumoniae* e inibe a fixação de pneumococos e *Haemophilus influenzae* (principais agentes causadoras da sinusite e das infecções respiratórias) nas células nasofaríngeas. (UHARI; TAPIAINEN; & KONTIOKARI, 2000). O mecanismo de ação que justifique essa propriedade foi proposto por Tapiainen et al. (2004). Segundo o autor, o poliol teria a capacidade de diminuir a aderência dessas bactérias às células epiteliais devido ao seu efeito deteriorante da cápsula de polissacarídeo. Em seu estudo, que analisou a ultraestrutura de *S. pneumoniae* expostos ao xilitol, identificou que essa estrutura tornou-se irregular e esparsa. Nele ficou demonstrado que a parede celular tornou-se difusa e a estrutura trilamelar clara desapareceu, como pode-se observar na figura 3.

Figura 3 - *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 49619) após 2h em BHI (a) e 5% de xilitol (b e c).



Fonte: (TAPIAINEN *et al.*, 2004)

Zabner et al. (2000), em seus estudos, as soluções contendo xilitol, por serem osmólitos de baixa permeabilidade, não iônicas e não serem fontes de carbono, acabam por reduzir a concentração de sal do líquido surfactante dos pulmões, o que resultaria numa eficiência melhor do sistema imunológico natural dessa região.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O xilitol vem sendo utilizado como edulcorante em dietas alimentares desde sua aprovação pelo FDA, em 1963, e a partir daí, muitas pesquisas foram realizadas na tentativa de encontrar aplicações clínicas para esse poliol. Hoje, considerando que os resultados das pesquisas são favoráveis ao uso dele como agente antimicrobiano, já é aceito na odontologia na forma de verniz dental, goma de mascar, enxaguantes e pastas dentais. Nesses casos ele atua diminuindo a incidência de cáries, estabilizando as já formadas e promovendo a remineralização dos dentes por diminuir a acidez do meio.

Na área médica, o xilitol tem sido bem aceito no tratamento e prevenção de infecções otorrinolaringológicas, com sua utilização na forma de solução nasal. O principal mecanismo de ação proposto que justifica o efeito antimicrobiano na mucosa nasal parece estar relacionado com o fato de que as principais espécies envolvidas nesses acometimentos não possuem enzimas que atuam no metabolismo do xilitol-5-fosfato, tornando-o um composto tóxico, cumulativo, causando déficit energético.

Vale salientar que a maioria dos estudos que envolveu Gram negativos não obteve respostas satisfatórias na redução das bactérias desse grupo quando expostas ao xilitol. No panorama geral de resultados de todos os estudos analisados, as bactérias Gram + parecem ter maior redução, tanto na sua aderência, como no seu crescimento. Essa observação pode ser justificada pelo fato do xilitol agir em alguma estrutura específica na parede bacteriana característica do grupo das Gram +.

Observou-se que a maioria dos estudos clínicos sobre o uso de gomas de mascar, xaropes e pastilhas para a prevenção de OMA, foram realizados pelo mesmo grupo, podendo ter um viés ideológico nos resultados. Outro fato importante desses estudos é que alguns não fizeram uso de grupo controle. Portanto existe a necessidade de estudos clínicos mais estruturados. Ainda sobre os estudos clínicos, ficou claro que o xilitol parece ser melhor para prevenção de infecções, não apresentando efeito em infecções já instauradas.

Já os ensaios in vitro, foram melhor executados e demonstraram propriedades promissoras para o uso do xilitol, mas é necessário estudos que elucidem com mais clareza os mecanismos de ação antimicrobiano.

Novos estudos devem ser encorajados para determinar o tempo de contato necessário entre o xilitol e a cavidade bucal e/ou nasal para que seu efeito antimicrobiano seja atingido de maneira satisfatória, assim como estudos comparativos com diferentes formas farmacêuticas desse composto que indiquem a biodisponibilidade e a melhor dose-resposta.

REFERÊNCIAS

- AKIYAMA, H. *et al.* Actions of farnesol and xylitol against *Staphylococcus aureus*. **Chemotherapy.**, Okayama, Julho 2002. 122-128.
- AMARAL, L. F. Avaliação da eficácia antimicrobiana do monoéster de C-8 xilitol. **Dissertação de Mestrado apresentada à PósGraduação da Faculdade de Ciências Médicas**, Campinas, 2010.
- ANDERSSON, B. *et al.* Adhesion of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells in vitro: differences in adhesive capacity among strains isolated from subjects with otitis media, septicemia, or meningitis or from healthy carriers. **Infection and Immunity**, 1981. 311-317.
- ANVISA, Microbiologia Clínica para o controle de infecção relacionada á Assistência á Saúde. Módulo 3: Principais Síndromes Infeciosas. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013. Brasília. Disponível em: . Acesso em 18 de outubro de 2022.
- ARTHUR, R. A.; NEGRINI, T. D. C.; MONTAGNER, F. **Microbiologia bucal: microbioma e sua relação com saúde e doença.** [S.l.]: Manole, 2022.
- BAR, A. Xylitol. *In*: O'BREIN NABORS, L. . G. R. C. **Alternative Sweeteners**. 2. ed. New York: Marcel Dekkor Inc., 1991. p. 349-379.
- BLACK, J. Microbiologia. Fundamentos e Perspectiva. Ed. Guanabara Koogan, 2002. 4ª ed. F., G.; CAROLL, K. C.; BUTEL, J. S. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. Porto Alegre: Grupo A, 2014.
- FERREIRA, A. S. *et al.* By passing microbial resistance: xylitol controls microorganisms growth by means of its anti-adherence property. **Current pharmaceutical biotechnology**, 2015. 35–42. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1389201015666141202104347>.

FILHO, G. B. **Bogliolo - Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

GALES, M. A.; NGUYEN, T. Sorbitol compared with xylitolin prevention of dental caries. **Ann. Pharmacother**, 34, 2000. 98-100.

GOERING, R. V. **Mims Microbiologia Médica e Imunologia**. 6º. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020.

HAUTALAHTI, O. *et al.* Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media. **Pediatr Infect Dis J.**, Oulu, Maio 2007. 423-427.

KANDELMAN, D. Sugar, alternative sweeteners and meal frequency in relation to caries prevention: new perspectives. **Brit. J. Nutr**, 77, 1997. 121-128.

KIM, D. H. *et al.* Effect of Postoperative Xylitol Nasal Irrigation on Patients with Sinonasal. **Effect of Postoperative Xylitol Nasal Irrigation on Patients with Sinonasal**, Seoul, 2 Outubro 2018. 550-555.

KNUUTTILA, M. L. E. *et al.* Effects of dietary xylitol on collagen content and glycosylation in healthy and diabetic rats. **Life Sci**, 67, 2000. 283-290.

KÕLJALG, S. *et al.* Effect of erythritol and xylitol on Streptococcus pyogenes causing peritonsillar abscesses. **Scientific reports**, Estonia, 4 Agosto 2021.

KÖNIG, K. G. Diet and oral health. **Int. Dent. J**, 50, 2000. 162-174.

KONTIOKAR, T.; UHARI, M.; KOSKELA, M. Effect of Xylitol on Growth of Nasopharyngeal. **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY**, Oulu, 39, jun. 1995. 1820-1823.

KONTIOKARI, T.; UHAR, M.; KOSKELA, M. Antiadhesive effects of xylitol on otopathogenic bacteria. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 1998. 563-565.

KONTIOKARI, T.; UHARI, M.; KORSELA, M. Effect of Xylitol on Growth of Nasopharyngeal bacteria in vitro. **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY**, Oulu, 39, jun. 1995. 1820-1823.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins Patologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.

KUROLA, P. *et al.* Xylitol and capsular gene expression in *Streptococcus pneumoniae*. **J Med Microbiol.**, Oulu, 9 Julho 2009. 1470-1473.

KUROLA, P. *et al.* Effect of xylitol and other carbon sources on *Streptococcus pneumoniae* biofilm. **APMIS**, Oulu, 1 Dezembro 2010.

KURT, Y.; YILDIRIM, Y. Effectiveness of pediatric nasal irrigation solution with or without xylitol. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.**, Istanbul, 17 maio 2022.

LEVINSON, W.; CHIN-HONG, P.; JOYCE, E. **Microbiologia Médica e Imunologia: um manual clínico para doenças infecciosas**. Porto Alegre: Grupo A, 2021.

LIN, L. *et al.* Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. **Am J Otolaryngol.**, Shanghai, 4 Abril 2017. 383-389.

MAGALHÃES, A. C.; OLIVEIRA, R. C. D.; BUZALAF, M. A. R. **Bioquímica Básica e Bucal**. São Paulo: Grupo Gen, 2017.

MÄKINEN, K. K. *et al.* Polyol-combinantsaliva stimulants: a 4-month pilot study in young adults. **Acta Odontol. Scand**, 56, 1998. 90-94.

MATTILA, P. *et al.* Improved bone biomechanical properties in rats after oral Xylitol administration. **Calcified Tissue Int**, 64, 1999. 340-344.

MUSSATO, I.; ROBERTO, I. C. Xilitol: Edulcorante com efeitos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 38, Dezembro 2002. 401-413.

MUSSATO, I.; ROBERTO, I. C. Produção Biotecnológica do Xilitol a Partir da Palha de Arroz. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, 2008.

OTORRINOLARINGOLOGIA, A. B. D. **Tratado de Otorrinolaringologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2017.

PALCHAUDHURI, S. *et al.* Raman Spectroscopy of Xylitol Uptake and Metabolism in Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. **APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY**, Detroit, 77, 19 Outubro 2010. 131-137.

RABAGO, D. *et al.* Results of a RCT assessing saline and xylitol nasal irrigation for CRS and fatigue in Gulf War illness. **Laryngoscope Investig Otolaryngol**, 7 Julho 2020. 613-620.

RUIZ, V. *et al.* Adherence of Streptococcus pneumoniae to polystyrene plates and epithelial cells. **PEDIATRIC RESEARCH**, Madrid, Janeiro 2011. 23-27.

SCHEININ, A.; MÄKINEN, K. K.; & YLITALO, K. Turku sugar studies. V. Final report on the effect of sucrose, fructose and xylitol diets on the caries incidence in man. **Acta odontologica Scandinavica**, Turku, 1976. 179-216.

SILVA, C. F. F. S. D. *et al.* Symptom assessment after nasal irrigation with xylitol in the postoperative. **raz J Otorhinolaryngol.**, Curitiba, 7 Julho 2020. 243-250.

SÖDERLING, E. *et al.* Influence of maternal xylitol consumption on acquisition of mutans Streptococci by Infants. **J. Dent. Res**, 79, 2000. 882-887.

TAKAHASHI, K.; MASHIKO, T.; AKIBA, Y. Effect of dietary concentration of xylitol on growth in male broiler chicks during immunological stress. **Poult. Sci**, 79, 2000. 743-747.

TAPIAINEN, T. *et al.* Effect of xylitol on growth of streptococcus pneumoniae in the presence of fructose and sorbitol. **Antimicrob. Agents Chemother.**, 45, 2001. 166-169.

TAPIAINEN, T. *et al.* Xylitol administered only during respiratory infections failed to prevent acute otitis media. **Pediatrics.**, Oulu, Fevereiro 2002.

TAPIAINEN, T. *et al.* Ultrastructure of Streptococcus pneumoniae after exposure to xylitol. **J Antimicrob Chemother.**, Oulu, 9 Junho 2004. 225-228.

TONELLI, E. **Doenças Infeciosas na Infância.** Rio de Janeiro: Medsi, v. 2, 1987.

TRAHAN, L. Microbial mechanisms of action of xylitol incaries prevention. **J. Dent. Res**, 79, 2000. 1288.

UHARI, M.; KONTIOKARI, T.; NIEMELÄ, M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. **Pediatrics.**, Oulu, Outubro 1998. 879-884.

UHARI, M. *et al.* Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double blind randomised trial. **BMJ (Clinical research ed.)**, 1996. 1180-1184.

UHARI, M.; TAPIAINEN, T.; & KONTIOKARI, T. Xylitol in preventing acute otitis media. **Vaccine**, 2000. S144–S147.

VADEBONCOEUR, C.; PALLETIER, M. The phosphoenolpyruvate: sugar phosphotransferase system of oral streptococci and its role in the control of sugar metabolism. **Fems Microbiology Reviews**, 22 Outubro 1996. 187-207.

VAN EYS, J. *et al.* xylitol as atherapeutic Agent in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. **Sugars in nutrition**, New York, 1974. 613-631.

VERNACCHIO, L. *et al.* Xylitol syrup for the prevention of acute otitis media. **Pediatric Physician's Organization at Children's**, Massachusetts, 6 Janeiro 2014. 289-295.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, v. 2, 2009.

VITOLLO, M. **Biotecnologia farmacêutica**. São Paulo: Blucher, 2015.

WEISSMAN, J. D.; FERNANDEZ, F.; HWANG, P. H. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot. **Laryngoscope.**, Stanford, 12 Outubro 2011. 2468-2472.

YLIKAHRI, R. Metabolic and Nutritional Aspects of Xylitol. **Adv. Food Res**, 25, 1979. 159-180.

YOKOMIZO, C. H. *et al.* **Bacteriologia Clínica**. Porto Alegre: SAGAH, 2019.

ZABNER, J. *et al.* The osmolyte xylitol reduces the salt concentration of airway surface liquid and may enhance bacterial killing. **Proc. Nat. Acad. Sci**, 97, 2000. 11614-11619.

ZHOU, G. *et al.* Enhanced synergistic effects of xylitol and isothiazolones for inhibition of initial biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. **J Oral Sci.**, Guangdong, 2019. 255-236.