

Aplicações Otorrinolaringológicas do Xilitol

Lys Maria A. Gondim Almeida

Histórico e Definição

Os açúcares são definidos como “carboidratos de sabor doce”. Há os considerados complexos, representados pelos polissacarídeos e os simples, os mono e dissacarídeos. Os monossacarídeos, quando sofrem uma hidrogenação, dão origem aos polióis, que são açúcares ainda mais simples, compostos por seis moléculas de carbono (hexoses)¹.

O xilitol é um carboidrato, um açúcar reduzido, derivado da hidrogenação da xilose, que é um açúcar simples, do grupo dos monossacarídeos. Apesar de ser um poliól, o xilitol não é uma hexose, mas uma pentose, apresentando cinco moléculas de carbono em sua fórmula molecular ($C_5H_{12}O_5 - 1,2,3,4,5 -$ pentaidroxipentanol). O que seria apenas um mero detalhe é o suficiente para justificar suas ações e o que o torna tão diferente dos outros açúcares do seu grupo^{1,2}.

O xilitol é muito utilizado como um complemento alimentar, em dietas de restrição calórica, na produção de medicamentos e na higiene oral, sendo tão doce quanto a sacarose. É encontrado em pequenas quantidades em algumas frutas e vegetais e produzido pelo próprio organismo (cerca de 5 a 15g / dia). Para uso comercial é extraído, dentre outras fontes, da casca da bétula, com possibilidade de ser obtido também pela via biotecnológica.

Em 1891, o químico alemão Emil Fischer sintetizou o xilitol em laboratório, pela primeira vez. Em 1950, descobriu-se que era um metabólito normal no organismo humano. Em 1960, foi introduzido na dieta para diabéticos, mas foi somente em 1963 que o FDA aprovou seu uso, alocando-o no grupo dos substitutos do açúcar. Na década de 70, foram publicados os primeiros trabalhos científicos importantes sobre sua ação no combate às cáries. Desde então tal composto vem se destacando por apresentar importantes propriedades físico-químicas e fisiológicas, que serão comentadas a seguir^{1,2}.

Metabolismo

Quando ingerido, o xilitol se dissolve rapidamente na boca, não sendo fermentado por bactérias cariogênicas. No estômago permanece inalterado, pois não é afetado pelas enzimas gástricas, promovendo uma sensação de saciedade. No intestino delgado é, em parte, absorvido por transporte passivo e ainda auxilia no funcionamento do intestino grosso, visto se comportar como as fibras da dieta¹.

Seu principal sítio de metabolização é hepático, mas também é metabolizado no

sangue pelos eritrócitos. No entanto, o xilitol não induz a alterações significativas nos níveis basais de insulina ou da glicemia sanguínea¹.

O xilitol não apresenta riscos à saúde, sendo seu único efeito colateral observado (quando ingerido em grandes quantidades) uma diarreia osmótica, transitória, em menor grau e frequência que a promovida pelo sorbitol ou manitol, e que logo cessa quando da suspensão do seu uso^{1,2}.

Efeitos e Aplicações Médicas / Otorrinolaringológicas

Seu benefício mais marcante e bem documentado é a promoção da saúde bucal. O xilitol aumenta o fluxo salivar, diminuindo as gengivites, estomatites, queilites angulares e lesões provenientes do uso de próteses dentárias mal adaptadas, além da sua já bem estabelecida função preventiva da desmineralização dentária, da formação da placa bacteriana e das cáries, pelos seus mecanismos de ligação com o cálcio e pela sua ação de inibição e antiadesão sobre o *Streptococcus mutans*. Para este fim, o xilitol pode ser utilizado sob a forma de pastas de dente, gel oral e soluções, chicletes e balas. Sua associação com o fluoreto de sódio e/ou com a clorhexidina potencializa sua ação, porque aumenta as concentrações do xilitol-5-fosfato, um produto ativo intermediário. Outros efeitos do xilitol começaram a ser notados a partir destes estudos^{1,2}.

Na mucosa nasal, por exemplo, foi constatado que o xilitol inibe o *Staphylococcus coagulase negativo*, aumentando o efeito das defensinas locais³. Seu uso por meio de *spray* nasal diminui as crises de rinite alérgica e os episódios de rinosinusites. Estudo recente mostrou uma redução dos casos de rinosinusites experimentais em coelhos submetidos a lavagens nasais com solução contendo xilitol, quando realizadas simultaneamente à inoculação das bactérias (*Pseudomonas aeruginosa*)⁴. Quanto à sua ação nas vias aéreas, verificou-se que ele diminui a concentração de sal no líquido da superfície, melhorando a imunidade local e prevenindo as infecções pulmonares (sendo, inclusive, preconizado para utilização nos casos de fibrose cística, tendo em vista o próprio mecanismo desta patologia)³.

Experimentos *in vitro* mostraram uma redução no crescimento do *Streptococcus pneumoniae*, em 35-72%, em concentrações de 1-5% de xilitol no meio de cultura⁵, reduzindo também a adesão deste e do *Haemophilus influenzae* às células da nasofaringe⁶. Estudos com exposição de diferentes cepas de *S. pneumoniae* (as mais encontradas nas otites médias agudas – OMA) a meios de cultura contendo xilitol, para avaliação do seu padrão de crescimento, ultraestrutura e viabilidade, observaram inúmeras alterações bacterianas, tais como: diminuição das divisões e da formação de cadeias, aumento das autólises, diminuição do diâmetro da cápsula polissacarídica e irregularidades na parede celular⁷.

Experimentos *in vivo*, utilizando o xilitol, demonstraram, por sua vez, uma redução significativa nos episódios de OMA em crianças^{8,9,10}.

A dose diária requerida de xilitol para combater a OMA ainda não foi estabelecida. No entanto, estudo realizado na Finlândia (Uhari *et cols.*), em 1996, mostrou que uma dose diária de 8,4g de xilitol, sob a forma de chicletes (mascados durante 5 minutos, 5 vezes ao dia), reduziram os casos de OMA em 40%⁸. Estudo subsequente, do mesmo grupo, publicado em 1998, evidenciou que doses diárias

de 10g de xilitol, sob a forma de xarope, pastilhas mastigáveis ou, novamente, chicletes, todos fornecidos também 5 vezes ao dia, mostraram-se efetivas no combate a OMA, reduzindo, respectivamente, 20%, 30% e 40% a ocorrência desta infecção⁹. Nos dois estudos mencionados observou-se uma diminuição na prescrição de antibióticos nos grupos de crianças que utilizaram o xilitol. Estudo realizado no Brasil, utilizando o xilitol na dose de 200mg, administrado juntamente com o flúor, na dose de 0,25mg, sob a forma de pastilhas, liberados em chupetas especiais conhecidas como FAP (Fall-Asleep-Pacifier), uma vez por dia, à noite (na hora de dormir), mostrou uma redução de 50% dos casos de OMA¹⁰.

Mecanismos de Ação

Para se entender o mecanismo de ação do xilitol na promoção dos efeitos mencionados, precisa-se conhecer melhor o *S. pneumoniae* e o metabolismo dos carboidratos.

S. pneumoniae

O *S. pneumoniae* é uma bactéria Gram-positiva, que divide-se no mesmo plano, formando duplas ou cadeias. As bactérias capsuladas são patogênicas, e existem mais de 90 sorotipos diferentes. Cerca de 60% da população está, normalmente, colonizada por ele.

O *S. pneumoniae* contém uma cápsula polissacarídica trilaminar que é um fator de proteção contra a fagocitose, além de ser um de seus principais fatores de virulência, diretamente dependente de sua espessura e constituição química, características que definem seu sorotipo¹¹.

O *S. pneumoniae* também apresenta variantes fenotípicas, de acordo com sua expressão gênica, que alteram suas propriedades e a habilidade de causar doenças. Há duas fases: as ditas transparentes (menos virulentas) e as opacas (mais virulentas), de acordo com a sua forma de apresentação nas colônias¹¹.

Após a definição completa do genoma do *S. pneumoniae*, verificou-se que ele apresenta 21 sistemas de enzimas diferentes dependentes de açúcares, o que corresponde a uma quantidade duas vezes maior que a encontrada em outros microorganismos com genoma do mesmo tamanho. Tal fato, demonstra a importância dos carboidratos para esta bactéria¹¹.

Metabolismo dos Carboidratos

Os carboidratos são fontes de energia para as bactérias que se utilizam de sistemas complexos de enzimas para seu aproveitamento, dentre os quais o Sistema Frutose-Fosfotransferase (PTS)^{1,2,11}.

Como algumas bactérias não são capazes de metabolizar o xilitol, este é transportado pelo PTS para dentro da célula, onde pode seguir por duas vias: na primeira é expulso da célula, iniciando um “ciclo fútil”, visto o composto ser, repetidamente, interiorizado e exteriorizado pela bactéria, com gasto de energia e sem nenhum aproveitamento; na segunda via, o xilitol é fosforilado a xilitol-5-fosfato, um composto intermediário, ocorrendo um acúmulo intracelular deste último. Uma vez acumulado dentro da célula, o xilitol-5-fosfato torna-se tóxico, causando inibição das enzimas glicolíticas e do crescimento da bactéria, cujo tempo de sobrevivência e adesividade fica reduzido^{1,11}. Isto tudo promovido por alterações metabólicas, na síntese protéica e de carboidratos, que irão influenciar

o crescimento, a aderência (as bactérias dependem de açúcares e proteínas para se ligarem às células do hospedeiro) e a composição da cápsula polissacarídica. Em se alterando a sua cápsula, altera-se seu fenótipo. Os *S. pneumoniae* expostos ao xilitol, por exemplo, tomam sua forma menos virulenta, transparente. Além disso, há alguns fatores adicionais a se considerar estas formas transparentes do *S. pneumoniae* produzem peróxido de hidrogênio para competir com outras bactérias do meio; e o xilitol, um composto não-iônico e com baixa permeabilidade transepitelial, em concentrações superiores a 4,5% na superfície mucosa, altera a osmolalidade desta, diminuindo as concentrações de sal pelo aumento da água local, o que, por sua vez, aumenta a atividade das células do sistema imunológico^{3,11}.

Expectativas para o futuro

As pesquisas voltadas à aplicação do xilitol no campo da otorrinolaringologia se intensificaram e prosseguem desde 1995, com a publicação do estudo de Kontiokari et al, mostrando os efeitos do xilitol no crescimento das bactérias na nasofaringe, vem abrindo novos horizontes e promovendo descobertas em vários setores da área da saúde. No presente momento há que se ressaltar:

- Matéria-prima: estudos para a obtenção do xilitol por via biotecnológica estão sendo realizados em vários centros do mundo, inclusive no Brasil, no intuito de extrair o composto de forma mais racional e barata. A casca do côco, a palha do arroz e o bagaço da cana-de-açúcar, antes desperdiçados, estão sendo utilizados.
- Disponibilidade do produto: novas formulações e apresentações do xilitol, com aplicações em diversas áreas, também estão chegando, a cada ano, no mercado, tornando o produto cada vez mais conhecido e acessível ao público em geral.
- Biofilmes: o xilitol já está sendo citado como uma possível estratégia para combater o processo de formação dos biofilmes, devido ao seu mecanismo de redução da adesividade bacteriana.

Ainda há muito a ser feito. Novas pesquisas devem ser encorajadas e realizadas, com o intuito de estabelecer as reais propriedades de tal composto, que vem se mostrando tão benéfico para a saúde, bem como definir suas formas de apresentação e doses terapêuticas mais adequadas.

Referências bibliográficas

1. Peldyak J. Xylitol – Sweeten your smile. Sweet Smart. Mt Pleasant, MI: Advanced Developments Inc. p. 3-51. 1996.
2. Mäkinen KK. Can the pentitol-hexitol theory explain the clinical observations made with xylitol? *Med Hypotheses*. 54 (4): 603-13. 2000.
3. Zabner J, Seiler MP, Launspach JL, Karp PH, Kearney WR, Look DC, Smith JJ, Welsh MJ. The osmolyte xylitol reduces the salt concentration of airway surface liquid and may enhance bacterial killing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97: 11614-9. 2000.
4. Brown CL, Graham SM, Cable BB, Ozer EA, Taft PJ, Zabner J. Xylitol enhances bacterial killing in the rabbit maxillary sinus. *Laryngoscope*. 114(11): 2021-4. 2004.
5. Kontiokari T, Uhari M, Koskela M. Effect of xylitol on growth of nasopharyngeal bacteria in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 39: 1820-3. 1995.
6. Kontiokari T, Uhari M, Koskela M. Antiadhesive effects of xylitol on otopathogenic bacteria. *J Antimicrob Chemother*. 41: 563-5. 1998.
7. Tapiainen T, Sormunen R, Kaijalainen T, Kontiokari T, Ikäheimo I, Uhari M. Ultrastructure of *Streptococcus pneumoniae* after exposure to xylitol. *J. Antimicrob. Chemother*. 54(1): 225-8. 2004.
8. Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, ET AL. Xylitol chewing gum in preventing acute otitis media. *Br Med J*. 313: 1180-4. 1996.
9. Uhari M, Kontiokari T, Niemelä M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics*. 1998; 102: 879-84. 1998.
10. Gondim L, Suhonen J, Antila M, Sih T. Xylitol release pacifier in the prevention of acute otitis media. In: Lim DJ, Bluestone CD, Casselbrant MT. *Recent Advances in Otitis Media (Proceedings of the Eighth International Symposium)*. Ontario, Canada, BC Decker; p. 143-5, 2005.
11. Tapiainen T. Microbiological effects and clinical use of xylitol in preventing acute otitis media. PhD. diss, Oulu. University of Oulu, 2002.