

Revisão de Literatura: Utilização do Xilitol para a Prevenção de Otite Média Aguda

Literature Review: Use of Xylitol for Prevention of Acute Otitis Media

*Agnes de Fátima Faustino Pereira**, *Thiago Cruvinel da Silva***, *Magali de Lourdes Caldana****,
*Maria Aparecida de Andrade Moreira Machado*****, *Marília Afonso Rabelo Buzalaf******.

* Doutoranda em Biologia Oral pela FOB-USP. Fonoaudióloga.

** Doutorando em Odontopediatria pela FOB/USP. Odontopediatra.

*** Professora Doutora do Curso de Fonoaudiologia da FOB/USP. Fonoaudióloga.

**** Professora Doutora do Departamento de Odontopediatria da FOB/USP. Odontopediatra.

***** Professora Titular do Departamento de Ciências Biológicas da FOB/USP. Bioquímica.

Instituição: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB/USP).
Bauru / SP – Brasil.

Endereço para correspondência: Agnes de Fátima Faustino Pereira – Alameda das Acácias 2-85 – São Geraldo – Bauru / SP – Brasil – CEP: 17021-090 – E-mail: agnespereira@usp.br

Artigo recebido em 15 de Novembro de 2008. Artigo aprovado em 24 de Fevereiro de 2009.

RESUMO

Introdução: O xilitol é um carboidrato naturalmente encontrado em diversas frutas e vegetais. Estudos têm demonstrado o uso do xilitol como uma estratégia inovadora na prevenção de otite média aguda (OMA).

Objetivo: Esclarecer os possíveis mecanismos de ação do xilitol sobre a inibição do crescimento de bactérias otopatogênicas e descrever estudos que contribuem para a discussão sobre a viabilidade deste carboidrato na prevenção de OMA.

Método: Revisão de literatura baseado em artigos científicos selecionados por meio das bases médicas MEDLINE, Cochrane, PubMed (MeSH) e Web of Science.

Resultados: Trabalhos demonstraram que o xilitol é eficaz na prevenção de OMA quando administrado em gomas de mascar cinco vezes ao dia. Porém, o carboidrato não é tão efetivo quando administrado durante infecções de vias aéreas superiores.

Comentários Finais: O xilitol parece ser uma estratégia eficaz na prevenção de otite média aguda. No entanto, novos estudos são necessários para estabelecer doses, frequências e veículos ideais para a correta administração do açúcar, possibilitando sua utilização no sistema público de saúde.

Palavras-chave: otite média, criança, xilitol, *Streptococcus pneumoniae*.

SUMMARY

Introduction: Xylitol is a sugar naturally found in various vegetables and fruits. Studies have demonstrated that the xylitol can be used as new preventive method for acute otitis media (AOM).

Objective: To clarify the possible mechanisms of xylitol actions to inhibit the growth of otopathogenic bacteria and to describe researches that contribute for the discussion about the feasibility of the use of this sugar in the prevention of AOM.

Method: Literature review based on scientific articles selected by means of the medical databases: MEDLINE, Cochrane, PubMed (MeSH) and Web of Science.

Results: Studies have demonstrated the efficacy of xylitol to prevent the AOM, when it is administered five times a day in chewing gum. However, this sugar is not so effective in the prevention of AOM during upper airways infections.

Final Comments: Xylitol seems to be an effective strategy in prevention of acute otitis media. However, new studies are necessary to establish ideal doses, frequencies and vehicles for the correct administration of the sugar, which allows for its utilization in the public health system.

Keywords: otitis media, child, xylitol, *Streptococcus pneumoniae*.

INTRODUÇÃO

A otite média é uma das doenças infantis mais comuns e de maior morbidade, principalmente entre crianças com idade inferior a três anos (1,2). A prevalência da doença também é alta entre as crianças que estão iniciando a vida escolar, por volta dos seis anos de idade. Existe uma grande preocupação quanto aos episódios e recorrências de otite média nessa faixa etária, já que se trata de um período em que a integridade auditiva é essencial para o desenvolvimento adequado da linguagem oral e escrita (1,3).

O tratamento mais comum nos casos de otite média é a antibioticoterapia. No entanto, existem muitas discussões quanto à prescrição deste tipo de medicamento, já que o indivíduo pode experimentar vários episódios da doença durante a infância. Dessa forma, os antibióticos são extensamente utilizados, o que pode acarretar em um aumento da resistência de bactérias patogênicas (2,4,5). O desenvolvimento de estratégias preventivas, capazes de limitar a utilização de antibióticos e evitar o desenvolvimento de sequelas mais graves advindas da doença, estão sendo encorajadas, dentre as quais, a utilização do xilitol (6,7,8).

O xilitol é um carboidrato polissacarídeo que está presente em muitas frutas e vegetais, sendo utilizado como adoçante em alguns produtos industrializados, especialmente as gomas de mascar (9). Estudos relatam que o xilitol pode ter inúmeras aplicações médicas, dentre elas: prevenção de cárie dentária e otite média aguda (OMA) (10).

A descoberta do benefício do xilitol na prevenção de otite média aguda deu-se a partir de estudos comparativos na área odontológica. Os resultados obtidos acerca dos efeitos anticariogênicos produzidos por este açúcar incentivaram o desenvolvimento de pesquisas com o intuito de verificar a ação do carboidrato sobre outras bactérias orais, dentre elas, as otopatogênicas (10).

Esta revisão de literatura teve por objetivos realizar uma revisão de literatura esclarecer os possíveis mecanismos de ação do xilitol sobre a inibição do crescimento de bactérias otopatogênicas e descrever estudos que contribuem para a discussão sobre a viabilidade de utilização deste carboidrato na prevenção de OMA.

Xilitol

O xilitol é um carboidrato naturalmente encontrado em diversas frutas e vegetais. Possui um poder adoçante similar à sacarose contendo 40% de calorias a menos. É extraído principalmente da Bétula e árvores especiais, próprias de países escandinavos (11). Pode também ser

produzido industrialmente a partir de sabugo de milho, cana de açúcar, cascas de sementes e de nozes (10,12). Atualmente, a produção mundial de xilitol ultrapassa 10.000 toneladas por ano e é direcionada principalmente às indústrias alimentícia, farmacêutica e cosmética (9,10,13). A adição do xilitol em produtos dietéticos pode substituir no todo ou em parte os diversos tipos de açúcar contidos em balas, doces e gomas de mascar (14).

O nome xilitol relaciona-se à xilose, o açúcar da madeira, a partir da qual o xilitol foi obtido pela primeira vez (10). Na nomenclatura química, o xilitol é classificado similarmente ao sorbitol e ao manitol, ou seja, como um açúcar-álcool ou um poliál.

O xilitol possui grande potencial de aplicação nas áreas médica e odontológica. Já se mostrou eficiente para o tratamento de diabetes, desordem de metabolismo de lipídeos, lesões renais e parenterais, prevenção de cárie dentária, infecções pulmonares, otites e osteoporose (10, 15).

Xilitol na prevenção de cárie dentária

O xilitol foi descoberto em 1890 pelo químico alemão Emil Herman Fischer e por seu assistente Rudolf Stahel. Embora Dr. Fischer tenha recebido o Prêmio Nobel por suas realizações no âmbito das ciências químicas, o xilitol recebeu pouca atenção durante esse período (10).

Estudos relacionados à utilização do xilitol e cárie dentária só tiveram início na década de 1970, em Turku, na Finlândia. Inicialmente, foi observada a capacidade do xilitol em reduzir o crescimento e a produção de ácidos do *Streptococcus mutans*, principal bactéria responsável pelo desenvolvimento da cárie dentária (16,17).

A cárie dentária é uma doença infecciosa multifatorial, dieta-dependente, atribuída primariamente à presença de bactérias orais e açúcares fermentáveis. A aderência bacteriana parece ser um pré-requisito para a progressão da cárie dentária (15,18).

O mecanismo pelo qual o xilitol inibe o crescimento e metabolismo de bactérias cariogênicas ainda não está totalmente esclarecido (17,19,20). Porém, pode ser parcialmente explicado pelo consumo de fosfoenolpiruvato (PEP), uma vez que o xilitol é transportado via sistema frutose-fosfotransferase (21,22,23), resultando em acúmulo intracelular de xilitol-5-fosfato. Este metabólito intermediário é desfosforilado e excretado como xilitol, sem gerar produção de ATP. Este “ciclo fútil” consome energia e resulta na inibição do crescimento e metabolismo bacteriano, reduzindo a incidência de cárie dentária (24,25,26).

Xilitol na prevenção de otite média aguda

O efeito anticariogênico produzido pelo xilitol inibiu a realização de pesquisas capazes de esclarecer a ação do carboidrato sobre outras bactérias orais, dentre elas, as otopatogênicas (6,7,8).

A primeira pesquisa realizada com a finalidade de verificar a influência do xilitol sobre o crescimento de microrganismos causadores de OMA deu-se em 1995 por KONTIOKARI et al (6). Os autores hipotetizaram a possível capacidade do açúcar em causar danos a outros tipos bacterianos presentes na flora da nasofaringe, principalmente àquelas responsáveis pelas infecções respiratórias. O estudo demonstrou a inibição do crescimento do *Streptococcus pneumoniae* cultivado *in vitro* em 35% e 72% na presença de 1% e 5% de xilitol, respectivamente. A influência do açúcar no crescimento de amostras de *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* também foi estudada. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas após a utilização do açúcar.

O mecanismo de ação do xilitol nas bactérias otopatogênicas não é justificado apenas pela inibição do crescimento bacteriano. A literatura descreve que o carboidrato possui propriedades que diminuem a aderência dos pneumococos às células da nasofaringe, o que dificulta a sua migração até a orelha média, importante etapa da patofisiologia da otite média aguda (27,28).

KONTIOKARI et al (28) constataram a influência do xilitol sobre a adesividade de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* a células epiteliais, após a exposição de bactérias e células epiteliais, associadas ou não, a uma concentração de 5% de xilitol. Antes de qualquer tipo de exposição ao açúcar, a adesividade de *Streptococcus pneumoniae* foi de 32 a 47 bactérias por célula. Quando apenas a bactéria foi exposta, a aderência reduziu para 25 bactérias por célula epitelial, porém não foram observadas diferenças estatisticamente significativa. Quando bactérias e células foram expostas simultaneamente ao xilitol, a aderência foi reduzida significativamente, para 13 bactérias por célula. A aderência do *Haemophilus influenzae* não exposto ao xilitol variou entre 17 e 54 bactérias por célula, enquanto que apenas 16 bactérias encontraram-se aderidas em cada célula epitelial quando ambas foram expostas a 5% do açúcar. A exposição isolada de *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* ao xilitol também não resultou em redução significativa da aderência bacteriana à célula epitelial, como previamente observado no grupo de *S. pneumoniae*.

Após observarem que o xilitol pode inibir o crescimento e adesividade de pneumococos, foi realizado um estudo avaliando o efeito do xilitol na presença de frutose

e sorbitol sobre o crescimento de *S. pneumoniae* (TAPIAINEN et al) (29). Detectou-se marcante inibição do crescimento deste tipo bacteriano em meio básico com 0,2% de glicose e 5% de xilitol. Quando o xilitol foi utilizado em associação com a frutose em diferentes concentrações (1%, 2,5% e 5%), não foi observada inibição do crescimento bacteriano. A adição de 1% de glicose, 1% de galactose ou 1% de sacarose não alterou o efeito inibitório do xilitol. O sorbitol nas concentrações de 1%, 2,5% e 5% não inibiu e nem estimulou o crescimento dos pneumococos. O xilitol na concentração de 2,5%, associado ou não ao sorbitol, foi efetivo para a inibição do crescimento bacteriano. Para os autores, o mecanismo de ação do xilitol na inibição do crescimento dos pneumococos pareceu ser semelhante ao de *Streptococcus mutans*, ou seja, formação de xilitol-5-fosfato, metabólito desfosforilado e excretado sem geração de energia.

Com a confirmação da hipótese de que o xilitol pode interferir no metabolismo da principal bactéria otopatogênica, o *Streptococcus pneumoniae*, quatro estudos clínicos randomizados foram realizados com o objetivo de comprovar a eficácia do carboidrato na prevenção de OMA.

UHARI et al (7) recrutaram 306 crianças, com idade média de 5 anos, de creches públicas da cidade de Oulu, Finlândia. As crianças foram divididas em dois grupos e monitoradas pelo período de dois meses. Ao grupo 1, gomas de mascar contendo apenas sacarose foram administradas diariamente (grupo controle), enquanto ao grupo 2, foram oferecidas gomas de mascar contendo apenas xilitol (8,4 g/dia). Os resultados demonstraram menor número de casos de OMA dentre as crianças que consumiram gomas de mascar contendo xilitol (n=19), quando comparado com o número de casos de OMA dentre as crianças que consumiram gomas de mascar contendo apenas sacarose (n=31). Estes dados foram suficientes para concluir que o xilitol parece possuir efeito preventivo sobre a otite média aguda.

Outro estudo clínico realizado envolveu 857 crianças saudáveis recrutadas de creches da cidade de Oulu/Finlândia (8). As crianças foram aleatoriamente divididas em cinco grupos: (1) 165 crianças utilizaram xaropes sem a presença de xilitol (controle), (2) 159 crianças utilizaram xaropes contendo xilitol, (3) 178 crianças consumiram gomas de mascar sem xilitol (controle), (4) 179 crianças consumiram gomas de mascar contendo xilitol e (5) 176 crianças consumiram pastilhas contendo xilitol. A dose diária de xilitol foi de 8,4 g (nas gomas de mascar) e 10 g (nos xaropes). Após três meses de acompanhamento diário, os autores puderam observar que 68 (41%) crianças do grupo 1 desenvolveram pelo menos um episódio de otite média e apenas 46 (29%) crianças do grupo 2

desenvolveram a doença durante o período estudado. Já entre as crianças do grupo 3, apenas 49 (28%) desenvolveram OMA, enquanto 29 (16%) crianças pertencentes ao grupo 4 foram acometidas com pelo menos um episódio de OMA. No grupo 5 foi verificada a incidência da doença em 39 (22%) crianças. Assim, a pesquisa demonstrou que o xilitol é eficaz na prevenção de OMA, reduzindo significativamente suas ocorrências e diminuindo a necessidade de prescrição de antibióticos.

TAPIAINEN et al (9) realizaram um estudo para mensurar a máxima concentração e duração de detecção salivar do xilitol em crianças que ingeriram gomas de mascar e xarope contendo o açúcar. As 65 crianças com idades entre 1 e 6 anos foram divididas em dois grupos: G1 (consumiram gomas de mascar contendo 1,68 g de xilitol) e G2 (consumiram 5 ml de xarope contendo 400 mg/l do açúcar). Amostras de saliva não estimulada foram coletadas em diferentes tempos e analisadas. Os resultados evidenciaram que crianças que consumiram gomas de mascar mantiveram concentrações salivares do carboidrato acima de 1% por tempos maiores quando comparadas às crianças que receberam xilitol em forma de xarope. No entanto, uma concentração salivar mínima de 1% de xilitol, necessária para obtenção de efeito antimicrobiano, foi detectada até no máximo 15 minutos após o seu consumo, independentemente da forma utilizada. Após a obtenção destes resultados, os autores propuseram pesquisas que pudessem desenvolver métodos de administração do açúcar que utilizassem maiores concentrações e menor frequência, o que tornaria o uso do xilitol mais interessante para prevenção de otite média aguda e outras doenças.

Com o objetivo de verificar se a administração de xilitol poderia reduzir a ocorrência de OMA em crianças com quadro de infecção de vias aéreas superiores (IVAS) já instalado, foram recrutadas 1277 crianças saudáveis matriculadas em creches de Oulu/Finlândia (TAPIAINEN et al) (13). As crianças foram acompanhadas semanalmente durante quatro meses. Os episódios de IVAS eram confirmados pelos pesquisadores, os quais administravam cinco vezes ao dia: xarope contendo xilitol (n=212), xarope sem a presença de xilitol (n= 212), gomas de mascar com xilitol (n=286), gomas de mascar sem xilitol (n=280) ou pastilhas com xilitol (n=287) para as crianças. Os autores constataram que a ocorrência de OMA entre as crianças que não fizeram uso do xilitol foi semelhante aos grupos que receberam o açúcar e concluíram que a administração de xilitol durante quadros de IVAS não foi efetiva para prevenir otite média aguda. Estudo mais recente também demonstrou ineficácia na prevenção de otite média aguda quando gomas de mascar e pastilhas contendo o carboidrato foram utilizadas três vezes ao dia por crianças durante episódios de infecção de vias aéreas superiores (HAUTALAHTI et al, 2007) (30).

TAPIAINEN et al. (31) realizaram um estudo com o objetivo de analisar a ultra-estrutura celular de *Streptococcus pneumoniae* após a exposição ao xilitol. Diferentes amostras do pneumococo foram expostas a concentrações de 0,5% e 5% de xilitol, 5% de glicose, 5% de frutose ou 5% de sorbitol, durante 30 min e 2 h. A ultra-estrutura bacteriana foi examinada por meio de microscopia eletrônica de transmissão. Os resultados mostraram que a célula bacteriana exposta ao xilitol por 30 min não apresentou mudanças significativas em sua morfologia. Porém, após 2 h de exposição ao mesmo açúcar, pôde-se observar uma cápsula polissacarídica de menor diâmetro, bem como uma parede celular mais irregular, difusa e dispersa. Tais alterações não foram notadas após a exposição do *S. pneumoniae* aos outros tipos de açúcares. Os autores sugeriram que as mudanças observadas após a exposição ao xilitol podem afetar a aderência e virulência dos pneumococos, o que também explicaria a eficácia clínica do xilitol na prevenção de otite média aguda.

Desvantagens do xilitol

Apesar de ser encontrado naturalmente em muitas frutas e vegetais, o xilitol apresenta efeitos colaterais associados ao seu consumo. Por ser absorvido muito lentamente pelo trato gastrointestinal, podem ocorrer diarreia osmótica e desconforto abdominal ocasionados pela ingestão de grandes quantidades deste carboidrato (31).

Limites de ingestão do xilitol ainda não foram precisamente definidos. Alguns estudos relatam que indivíduos adultos podem tolerar a ingestão de até 200 g de xilitol/dia, sem a presença de qualquer tipo de alteração gastrointestinal, enquanto que crianças toleram menores quantidades, até 45 g/dia do açúcar (6,32,33). Entretanto, BASTOS et al (34) afirmaram que a dosagem diária máxima recomendada para que efeitos indesejáveis não sejam observados em humanos é igual a 20 g/dia, não representando riscos significativos à saúde das pessoas.

TAPIAINEN et al (13) evidenciaram as dificuldades de administração do xilitol para prevenção de OMA. O uso de gomas de mascar contendo xilitol cinco vezes ao dia é capaz de prevenir episódios de otite média aguda. Porém, estes protocolos de aplicação são inaceitáveis, já que submetem o paciente ao processo de mastigação por longos períodos do dia, o que poderia gerar outros tipos de problemas, relacionados ao estresse funcional, como desgastes dentários acentuados e disfunção têmporo-mandibular. Além disso, tal forma de administração não contempla crianças de tenra idade, quando os maiores índices de otite média aguda são observados.

A distribuição regular de gomas de mascar contendo xilitol pelo sistema público de saúde também pode ser

considerada uma das maiores dificuldades para a adoção desta medida preventiva. Pacientes pertencentes aos grupos de risco para o desenvolvimento de OMA e IVAS deveriam ingerir grandes quantidades diárias de gomas de mascar (10 tabletes contendo 0,84 g do açúcar) por longos períodos de tempo. Tais períodos se tornariam cada vez maiores, quanto maiores fossem o número de doenças que se desejasse prevenir, como infecções pulmonares, osteoporose e cárie dentária.

COMENTÁRIOS FINAIS

A patogênese da otite média aguda é multifatorial. Os agentes infecciosos bacterianos estão entre os fatores etiológicos mais importantes da doença. A recorrência da OMA é comum durante a infância, sendo que seus episódios são normalmente tratados pelo uso da antibioticoterapia.

O desenvolvimento de métodos preventivos é preponderante para o controle do aparecimento de novos quadros de qualquer tipo de doença. Neste caso, prevenir significa evitar a utilização recorrente de antibióticos capazes de selecionar bactérias resistentes, o que torna a doença cada vez mais agressiva e de difícil tratamento.

O xilitol parece ser um método eficaz para a prevenção de otite média aguda. Porém, para a obtenção de resultados satisfatórios, a disponibilização do açúcar deve ocorrer por períodos de tempo maiores e em adequadas concentrações na cavidade bucal.

Até o presente momento são poucos os estudos clínicos randomizados preocupados em testar a efetividade do uso do xilitol na prevenção de otite média aguda, o que torna necessário a verificação de evidências científicas sobre o tema. Estudos devem ser direcionados para a determinação de conceitos sobre dose-resposta, biodisponibilidade, mecanismos de ação e potencial gerador de resistência microbiana deste açúcar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Golz A, Netzer A, Westerman T, Westerman LM, Gilbert G, Joachims H, Goldenberg D. Reading performance in children with otitis media. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2005, 132:495-9.
2. Cripps A, Otczyk D, Kyde JM. Bacterial otitis media: a vaccine preventable disease? *Vaccine*. 2005, 23:2304-10.
3. Lubianca Neto JF, Hemb L, Silva DB. Systematic literature review of modifiable risk factors for recurrent acute otitis media in childhood. *J Pediatr*. 2006, 82:87-96.

4. Pelton S. Prevention of acute and recurrent otitis media. *The Lancet*. 2000, 356:1370-1.
5. Blomgren K, Pitkaranta A. Current challenges in diagnosis of acute otitis media. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*. 2005, 69:295-9.
6. Kontiokari T. Effect of xylitol on growth of nasopharyngeal bacteria in-vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995, 39:1820-3.
7. Uhari M, Kontiokari T, Koskela M, Niemela M. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media: double-blind randomised trial. *BMJ*. 1996, 313:1180-4.
8. Uhari M, Kontiokari T, Niemela M. A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics*. 1998, 102: 879-84.
9. Tapiainen T, Renko M, Kontiokari T, Uhari M. Xylitol concentration in the saliva of children after chewing xylitol gum or consuming a xylitol mixture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002, 21:53-5.
10. Makinen KK. Can the pentitol-hexitol theory explain the clinical observations made with xylitol? *Medical Hypotheses*. 2000, 54:603-13.
11. Trindade CP. Efeito do uso de goma de mascar contendo xilitol sobre os níveis salivares de estreptococos do grupo mutans, sobre os genótipos de *S. mutans* e sobre a presença de amostras xilitol-tolerantes na saliva. [Tese]. São Paulo (SP), 2005, Universidade de São Paulo.
12. Cunha, LSC. Uso do xilitol como agente anticariogênico. [Monografia]. Bauru (SP): Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2003.
13. Tapiainen T, Renko M, Kontiokari T, Uhari M, Luotonen L. Xylitol administered only during respiratory infections failed to prevent acute otitis media. *Pediatrics* 2002;109:E19.
14. Lynch H, Milgrom P. Xylitol and dental caries: An overview for clinicians. *J Calif Dent Assoc*. 2003, 31:205-9.
15. Sintes JL, Boneta AE, Stewart B, Volpe AR. Anticaries efficacy of a sodium monofluorophosphate dentifrice containing xylitol in a dicalcium phosphate dihydrate base. A 30 month caries clinical study in Costa Rica. *Am J Dent*. 2002, 15: 215-9.
16. Makinen KK, Makinen PL, Pape HR, Peldyak J. Conclusion and review of the "Michigan Xylitol Programme" (1986-1995) for the prevention of dental caries. *Int Dent J*. 1996, 46:22-34.

17. Makinen KK. Latest dental studies on xylitol and mechanisms of action of xylitol in caries limitation. In: Grenby TH. Progress in Sweeteners, New York: Elsevier; 1989, p.331-62.
18. Isokangas P, Makinen KK, Tiekso J, Alanen P. Long-term effect of xylitol chewing gum in the prevention of dental caries: a follow-up 5 years after termination of a prevention program. Caries Res. 1993, 27:495-8.
19. Makinen KK. Prevention of dental caries with xylitol - A potential dietary procedure for self care and population level use in young adults. J Am College Health. 1993, 41:172-80.
20. Banoczy J, Orsos M, Pienihakkinen K, Scheinin A. Collaborative WHO xylitol field studies in Hungary - Saliva levels of Streptococcus mutans. Acta Odontol Scand. 1985, 43:367-70.
21. Scheinin A, Banoczy J. Xylitol and caries: the collaborative WHO oral disease preventive program in Hungary. Int. Dent J. 1985, 35:50-7.
22. Scheinin A. Caries control through the use of sugar substitutes. Int Dent J. 1976, 26:4-13.
23. Trahan L, Bareil M, Gauthier L, Vadeboncoeur C. Transport and phosphorylation of xylitol by a fructose phosphotransferase system in Streptococcus mutans. Caries Res. 1985, 19:53-63.
24. Gonçalves NCLAV. Efeito da associação de polióis e outros agentes anticariogênicos sobre estreptococos do grupo mutans e inibição da desmineralização do esmalte dental. [Tese]. Piracicaba (SP): 2004, UNICAMP.
25. Assev S, Rolla G. Further studies on the growth inhibition of some oral bacteria by xylitol. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand. 1983, 91:261-5.
26. Soderling E, Pihlanto-Leppala A. Uptake and expulsion of C-xylitol by xylitol-cultured Streptococcus mutans ATCC 25175 in vivo. Scand J Dent Res. 1989, 97:511-9.
27. Isokangas P, Soderling E, Pienihakkinen K, Alanen P. Occurrence of dental decay in children after maternal consumption of xylitol chewing gum a follow-up from 0 to 5 years of age. Caries Res. 2000, 34:225-8.
28. Kontiokari T, Uhari M, Koskela M. Antiadhesive effects of xylitol on otopathogenic bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1998, 41:563-5.
29. Tapiainen T, Kontiokari T, Sammalkivi L, Ikaheimo I, Koskela M, Uhari M. Effect of xylitol on growth of Streptococcus pneumoniae in the presence of fructose and sorbitol. Antimicrob Agents Chemother. 2001, 45:166-9.
30. Hautalahti O, Renko M, Tapiainen T, Kontiokari T, Pokka T, Uhari M. Failure of xylitol given three times a day for preventing acute otitis media. Pediatr Infect Dis J. 2007, 26(5):423-7.
31. Tapiainen T, Sormunen R, Kajjalainen T, Kontiokari T, Ikaheimo I, Uhari M. Ultrastructure of Streptococcus pneumoniae after exposure to xylitol. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004, 54:225-8.
32. Akerblom HK, Koivukangas KT, Puukka R, Mononen M. The tolerance of increasing amounts of dietary xylitol in children. Int J Vitam Nutr Res. 1982, 22:53-66.
33. Makinen KK. Effect of long-term, peroral administration of sugar alcohols on man. Swed Dent J. 1984, 8:113-24.
34. Bastos JRM, Heintze SD, Prado SV. Contribuição ao estudo da toxicologia do xilitol e do flúor. UFES Rev Odontol. 2000, 2:78-84.