



Amadeu Manuel Rodrigues Carvalho

O papel do farmacêutico na dispensa de suplementos alimentares e dispositivos médicos na farmácia comunitária em Portugal e no Brasil

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Maio 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Amadeu Manuel Rodrigues Carvalho

O papel do farmacêutico na dispensa de suplementos alimentares e dispositivos médicos na farmácia comunitária em Portugal e no Brasil

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Maio 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Índice

Lista de Abreviaturas	v
Resumo	vi
Abstract	vii
1. Introdução	1
2. Fisiopatologia das infeções do trato urinário	2
3. Arando vermelho – <i>Vaccinium macrocarpon</i>	4
4. Mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelo efeito terapêutico	5
5. Enquadramento legal em Portugal	8
6. Enquadramento legal no Brasil	5
7. Exemplos de produtos contendo arando vermelho comercializados em Portugal e no Brasil	8
7.1 Em Portugal	13
7.1.1 Dispositivos Médicos	16
7.1.2 Suplementos Alimentares	16
7.2 No Brasil	16
7.2.1 Suplementos Alimentares	17
8. Questionários realizados aos utentes e resultados obtidos	20
8.1 Portugal	20
8.2 Brasil	21
9. O papel do farmacêutico /conclusões	22
Bibliografia	25
	27
	32

Índice de tabelas e figuras

Figura 1 – Apresentação da imagem comercial do dispositivo médico <i>Monurelle Cranberry</i> [®]	16
Figura 2 – Apresentação da imagem comercial do dispositivo médico <i>Roter Cystiberry</i> [®]	17
Figura 3 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar <i>Spasmurin</i> [®]	18
Figura 4 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar <i>Prevecist</i> [®]	18
Figura 5 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar <i>Uricare</i> [®]	19
Figura 6 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar <i>Advancis Uritabs</i> [®]	19
Figura 7 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar <i>Oxiberry</i> [®]	20
Figura 8 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar <i>Urocran</i> [®]	21
Figura 9 – Resultados obtidos para a questão de resposta aberta relativamente a quais os produtos que costumam ser aconselhados para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária (Portugal)	22
Figura 10 – Resultados obtidos para a questão de resposta aberta relativamente a quem sugeriu a utilização de produtos contendo arando vermelho (Portugal)	23
Figura 11 – Resultados obtidos para a questão de resposta aberta relativamente a quais os produtos que costumam ser aconselhados para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária (Brasil)	23
Tabela I – Resultados dos questionários realizados na Farmácia em Portugal (n=120)	25
Tabela II – Resultados dos questionários realizados na Farmácia no Brasil (n=70)	26

Lista de abreviaturas

- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)
- ASAE – Autoridade para a Segurança Alimentar e Económica
- AV – Arando vermelho
- DIMED – Divisão de Medicamentos (Brasil)
- DINAL – Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos (Brasil)
- DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária
- DM – Dispositivo Médico
- E. Coli* – *Escherichia coli*
- EFSA – *European Food Safety Authority*
- EMA – Agência Europeia do Medicamento
- FAO – *Food and Agriculture Organization*
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
- ITU – Infecções do Trato Urinário
- IVA – Imposto sobre o Valor Acrescentado
- MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
- NDM – Material não Dialisável de Alto Peso Molecular
- NICE – *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- NOC – Normas de Orientação Clínica
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PAC – Proantocianidinas
- RDC – Resolução de Diretiva Colegiada (Brasil)
- SNVS – Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil)
- SP – Suplemento Alimentar
- V. macrocarpon* – *Vaccinium macrocarpon*

Resumo

Nos últimos anos e a uma escala global, a disponibilidade e utilização de uma vasta gama de suplementos alimentares e dispositivos médicos tem aumentado exponencialmente, assumindo as farmácias comunitárias um papel relevante através do aconselhamento farmacêutico que visa uma melhor utilização destes produtos. O incremento rápido da comercialização e introdução destes produtos no mercado impõem uma constante atualização científica do Farmacêutico.

Dada a infinidade de produtos disponíveis, o presente trabalho pretende sistematizar o conhecimento atual, técnico e científico, sobre produtos contendo extrato de *Vaccinium macrocarpon*, vulgarmente designado de arando vermelho, utilizado na prevenção e/ou tratamento de cistites. De facto, devido ao aumento da resistência aos antibióticos, muitas vezes consequência da sua incorreta utilização, o uso de produtos contendo arando vermelho poderá apresentar algum benefício terapêutico em muitas situações patológicas.

O presente trabalho pretende ainda dissecar os mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelo potencial efeito terapêutico de extratos de *Vaccinium macrocarpon*; simultaneamente pretende-se avaliar o enquadramento legislativo sobre a introdução no mercado e comercialização de suplementos alimentares e dispositivos médicos em Portugal e no Brasil.

Por fim, através de questionários simplificados realizados a utentes de uma farmácia comunitária em Portugal e outra no Brasil pretende-se ainda analisar o papel da farmácia/farmacêutico no aconselhamento e eventual eficácia da utilização de suplementos alimentares/dispositivos médicos de *Vaccinium macrocarpon* na prevenção e/ou tratamento de cistites.

Palavras-chave: Suplementos alimentares, dispositivos médicos, infeções do trato urinário, arando vermelho, *Vaccinium macrocarpon*.

Abstract

In recent years and worldwide, the availability and use of a wide range of food supplements and medical devices have increased exponentially, assuming the pharmacies an important role through pharmaceutical advice aiming a better use of these products. The rapid increase and introduction of food supplements and medical devices on the market require a constant scientific update of the Pharmaceutical.

Given the multitude of products sold, this revision aims to systematize the current technical and scientific knowledge about products containing *Vaccinium macrocarpon* extract, commonly called Red Cranberry, used in the prevention and/or treatment of cystitis. Indeed, given the increasing antibiotics resistance, often resulting from their incorrect use, the utilization of products containing *Vaccinium macrocarpon* extract may have some therapeutic benefit in many pathological conditions.

Thus, in a first approach, this study intends to evaluate the cellular and molecular mechanisms behind the therapeutic effect of *Vaccinium macrocarpon* extracts; concomitantly it intends to unveil the legislative framework about the introduction and marketing of food supplements and medical devices on Portugal and Brazil.

Finally, through simplified questionnaires performed in Portuguese and Brazilian pharmacies, this work also intends to analyse the role of pharmacy/pharmacist in counselling, adhesion and potential effectiveness of the use of *Vaccinium macrocarpon*-based food supplements and medical devices.

Keywords: Food supplements, medical devices, urinary tract infections, *red cranberry*, *Vaccinium macrocarpon*.

I. Introdução

A infecção do trato urinário (ITU), uma patologia comum na mulher e em crianças, apresenta elevados custos associados. Concomitantemente, assiste-se a um aumento crescente da resistência aos antibióticos, muitas vezes consequência da sua incorreta utilização, facto que tem suscitado a procura e desenvolvimento de estratégias terapêuticas alternativas para a prevenção e tratamento dessa patologia.

Vários estudos indicam que, numa primeira infecção urinária, 57% das crianças apresentam envolvimento do trato urinário superior, com 18% de prevalência de cicatrizes renais após o primeiro episódio, mesmo na ausência de anomalias génito-urinárias. Além disso, cerca de 8-19% apresentam recorrência da infecção urinária no período de um ano (Shaik et al., 2010).

Relativamente à patogénese da ITU, a via mais comum consiste na ascensão de bactérias da flora intestinal presentes na zona perianal com posterior colonização da área peri-uretral. Estão geralmente implicadas enterobactérias e destas cerca de 53-81% têm como agente causal a *Escherichia coli*. Constata-se um aumento crescente da resistência aos antibióticos por parte desses microrganismos, sendo Portugal um dos países da Europa com mais resistências registadas (Edlin et al., 2013).

Recentemente o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido, modificou as normas de orientação clínica (NOCs) quanto à profilaxia antibiótica das ITU nas crianças sem anomalias urológicas, estando apenas recomendada a sua consideração nas ITU recorrentes. Neste documento enfatiza-se a importância de estratégias terapêuticas alternativas à antibioterapia no tratamento das ITU, de forma a fornecer uma ampla gama de possíveis soluções (Kahlmeter e Poulsen, 2012). Neste contexto clínico, o uso de produtos contendo extrato de *Vaccinium macrocarpon* poderá apresentar algum benefício terapêutico.

O botânico Merritt Lyndon Fernald, da Universidade de Harvard, classificou o arando vermelho como um fruto silvestre do género *Vaccinium* e da família *Ericaceae*, que tem sido alvo de extensa investigação devido ao papel benéfico para a saúde humana, nomeadamente na prevenção de certas patologias (Wang et al., 2012).

Especificamente têm sido descritas diversas propriedades benéficas associadas ao arando vermelho no tratamento e prevenção de desordens do trato urinário. Esses efeitos protetores têm sido genericamente atribuídos à ampla gama de polifenóis presentes no fruto, que são responsáveis pela elevada capacidade de eliminação de radicais livres. Ao arando vermelho são atribuídas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardio-protectoras, entre outras (Karlsen et al., 2007).

No presente trabalho pretende-se reunir alguma informação científica de produtos que contêm derivados de *Vaccinium macrocarpon*, identificar alguns produtos disponíveis na farmácia comunitária de Portugal e do Brasil, abordar o seu enquadramento legislativo em cada país, e ainda compreender o papel do aconselhamento farmacêutico na utilização dos mesmos por parte da população em geral.

2. Fisiopatologia das infeções do trato urinário

As infeções do trato urinário (ITU) ocorrem em indivíduos de ambos os sexos e resultam da colonização de microrganismos na uretra (Uretrite), bexiga (Cistite) e rim (Pielonefrite). Em casos muito graves a infeção poderá disseminar-se pela corrente sanguínea originando o que geralmente se designa por septicémia (Correia et al., 2007).

A maioria das ITU ocorrem no trato urinário inferior, a bexiga e a uretra, sendo a cistite causada após infeção do trato urinário inferior, normalmente estéril, por bactérias. A cistite é uma patologia de elevada prevalência, cujos sintomas desaparecem, na maioria dos casos, cerca de 24 a 48 horas após o início do tratamento. A ITU crónica ou recorrente inclui vários episódios de cistite, especificamente mais do que duas infeções no período de seis meses. Os sintomas mais comuns incluem dor ao urinar, alterações na frequência da micção e na aparência e odor da urina, náuseas, dor abdominal inferior, febre, dor lombar, calafrios, perda de apetite e vômitos (Correia et al., 2007; Nielubowicz e Mobley, 2010).

As infeções urinárias são mais frequentes nas mulheres, sendo cerca de 50 vezes mais comuns que nos homens, devido à sua anatomia e menor comprimento da uretra, sendo comum naquelas observarem-se recorrências (Correia et al., 2007; Alzueta, 2008). Adicionalmente, foram identificados vários fatores que aumentam a prevalência das ITU, nomeadamente ter uma vida sexualmente ativa, o uso de alguns tipos de contraceptivos como espermicidas, alterações hormonais (na menopausa as infeções urinárias são mais prevalentes) e ainda alterações anatómicas por bloqueio do trato urinário, como cálculos renais e hipertrofia prostática (Fitzgerald et al., 2007).

As ITU são causadas por uma variedade de microrganismos, principalmente bactérias Gram-negativas, que ascendem o trato urinário e determinam uma bacteriúria maior ou igual a 10^5 unidades formadoras de colónias (Alzueta, 2008). Atualmente é consensual que a via mais comum de infeções no trato urinário consiste na ascensão de bactérias da flora intestinal presentes na zona perianal através da uretra, sendo a *Escherichia coli* o agente etiológico responsável pela maioria das ITU. Por vezes verifica-se que a *Candida albicans*

também ascende pela uretra, particularmente após a toma de antibióticos, podendo dessa forma originar ITU (Fitzgerald et al., 2007).

Existe uma diferença importante entre os microrganismos que causam um episódio agudo de infecção do trato urinário em comparação com os quadros clínicos que envolvem recidivas. Nas infecções agudas, a *Escherichia coli* é o microrganismo mais frequente, tendo também relevância o *Staphylococcus saprophyticus* em mulheres jovens. No entanto, nas infecções recorrentes, especialmente na presença de anomalias estruturais (uropatia obstrutiva, anomalias congénitas, bexiga neurogénica, fístulas), aumentam significativamente a frequência de infecções induzidas por *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* e *Enterococcus spp.* A presença de alterações estruturais também está associada a infecções polimicrobianas (Correia et al., 2007).

O exame de urina é o método mais frequentemente usado para diagnosticar infecções urinárias, sendo a presença de leucócitos, nitritos e glóbulos vermelhos indicativa da existência de infecção. Este exame demora cerca de duas horas. Em determinadas situações é também necessário identificar o agente etiológico da infecção com recurso a uro-cultura, um exame laboratorial mais moroso. Este exame permite identificar a bactéria causadora da infecção e, conseqüentemente, optar por uma estratégia de antibioterapia mais dirigida. Poderão igualmente ser usados outros meios de diagnóstico que permitem avaliar algumas alterações anatómicas do doente que justifiquem as respetivas ITU (Grabe et al., 2009).

3. Arando vermelho – *Vaccinium macrocarpon*

O arando vermelho pode apresentar-se em vários tipos de formulações, desde o fruto puro ou sumo concentrado, ao pó de arando veiculado em comprimidos ou cápsulas (Micali, 2014).

Além dos componentes inorgânicos (água, sais minerais, iodo e magnésio), este fruto apresenta na sua composição outros constituintes de origem orgânica, como a glucose, frutose, proteínas, pectinas, vitaminas A e C, compostos fenólicos (como os taninos, com propriedades antioxidantes) e ácidos orgânicos (ácido cítrico, málico, quínico e benzóico). De todos os componentes citados, os de maior relevância para o tratamento e prevenção de infecções urinárias são os taninos. Os taninos podem ser classificados em taninos hidrolisáveis e taninos condensados (também designados de proantocianidinas (PAC)).

Estão descritas PAC do tipo A e B, consoante o tipo de ligação entre os monómeros, sendo que as do tipo A apresentam capacidade de inibição da adesão bacteriana ao trato

urinário, reduzindo o risco de infecção (Alzueta, 2008). Estes fitoquímicos bioativos são potentes antioxidantes que contrariam os danos celulares provocados por moléculas instáveis de oxigénio, tais como o radical superóxido, o peróxido de hidrogénio e o oxigénio singleto (Szajdek e Borowska, 2008). Estima-se que cerca de 2-5% do oxigénio consumido por uma célula é subsequentemente convertido em radicais livres causadores de danos celulares, pelo que algumas das propriedades terapêuticas do arando vermelho têm sido atribuídas aos seus fitoquímicos antioxidantes (Wickens, 2001).

O arando vermelho, tal como outras frutas, não está disponível apenas fresco, mas também em várias formas processadas termicamente (chás, geleias, compotas, sumos, enlatados e purés). Os métodos de processamento variam no número de etapas, temperatura de aquecimento e duração e podem afetar significativamente o teor de polifenóis e a capacidade antioxidante (Srivastava e Borowska, 2008). Pelo exposto, o total de polifenóis presentes é distinto nos vários produtos derivados da espécie *V. macrocarpon* e na literatura está descrito que a quantidade destes compostos é maior no fruto congelado, seguido do sumo com concentração a 100%, do fruto seco, do sumo com concentração a 27%, da compota e da geleia (Côté et al., 2010). Um teor demasiado elevado de polifenóis, especialmente de taninos, pode ter efeitos adversos, pois estes inibem a biodisponibilidade de ferro, tiamina e de enzimas digestivas do trato gastrointestinal. Os compostos fenólicos também podem limitar a biodisponibilidade de proteínas com as quais eles formam complexos insolúveis no trato gastrointestinal (Szajdek e Borowska, 2008).

De acordo com estudos clínicos, a biodisponibilidade de antioxidantes naturais não excede a dos suplementos farmacêuticos correspondentes, como cápsulas, comprimidos e saquetas (Szajdek e Borowska, 2008). Num estudo randomizado, realizado com 150 mulheres sexualmente ativas, comparou-se o efeito do sumo de arando vermelho com o efeito de suplementos de cápsulas na prevenção de ITU, tendo os investigadores concluído que os suplementos apresentaram melhor relação custo-benefício (Stothers, 2002).

4. Mecanismos celulares e moleculares responsáveis pelo efeito terapêutico

O sumo de arando vermelho tem sido consumido com o intuito de prevenir e tratar vários tipos de infeções urinárias e prostáticas (Jepson e Craig, 2008). Os mecanismos celulares subjacentes a este efeito devem-se a uma capacidade antioxidante e inibidora da adesão das bactérias uro-patogénicas ao trato urinário, como a *Escherichia coli* e outras bactérias patogénicas. A uro-virulência é fortemente definida pelas fímbrias bacterianas, as

quais medeiam a sua firme adesão ao tecido hospedeiro (Johnson et al., 2003), nomeadamente através de lecitinas necessárias para a adesão bacteriana ao epitélio do hospedeiro (Alzueta, 2008). Por exemplo, no mecanismo uro-patogénico da *E. coli*, estão envolvidas fímbrias do tipo I e tipo P, sendo que as últimas se encontram associadas a pielonefrite aguda e ITU recorrentes (Foo et al., 2000; Liu et al., 2006).

Assim, os compostos do arando vermelho destacam-se pela sua capacidade de inibir irreversivelmente as fímbrias tipo P por vários mecanismos que impedem a sua ligação ou inibem mesmo a sua expressão a nível genético, nomeadamente: (1) os compostos apresentam comportamento análogo aos recetores do epitélio, inibindo competitivamente a ligação entre os mesmos e as fímbrias P; (2) os compostos removem/mascaram as fímbrias P da superfície bacteriana; (3) os compostos induzem alterações conformacionais nas macromoléculas da superfície da *E. coli*, conduzindo à redução de tamanho e densidade das fímbrias P, e por consequência à perda de função; (4) os compostos diminuem a expressão bacteriana das fímbrias. É possível ainda que dois ou mais mecanismos ocorram em simultâneo, atuando sinergicamente para a eficácia na inibição da adesão bacteriana (Liu et al., 2006; Howell, 2007). Os compostos responsáveis por este efeito incluem a frutose e as PAC. Vários estudos identificaram as PAC do tipo A como responsáveis pela inibição da aderência das fímbrias tipo P da *E. coli* uro-patogénica (Liu et al., 2006; Wojnicz et al., 2012).

Os extratos de arando vermelho apresentam a capacidade de lesionar fatores de virulência de bactérias, como a capacidade de motilidade ou de formação de biofilme. Deste modo, a adesão das fímbrias é um dos mecanismos crítico nas ITU, pois só após estabelecimento da adesão poderá ocorrer colonização bacteriana do tecido do hospedeiro. Assim sendo, a adesão bacteriana é claramente um alvo promissor para a intervenção terapêutica (Johnson et al., 2003).

Tal como referido previamente, vários produtos contendo a espécie *V. macrocarpon*, como sumos ou comprimidos, têm sido estudados clinicamente e têm demonstrado resultados positivos relativamente à prevenção de ITU (Howell et al., 2005). A análise química da fração não dialisável de alto peso molecular (NDM) presente no arando vermelho permitiu constatar a presença de 65% de PAC e uma quantidade muito inferior de antocianidinas (0,35%) (Bodet et al., 2006). As PAC do arando vermelho são únicas, na medida em que as moléculas oligoméricas são do tipo A, enquanto as PAC oligoméricas presentes nos outros frutos são maioritariamente do tipo B, que é desprovido de atividade anti-adesão (Howell et al., 2005).

A eficácia do mecanismo de ação proposto está dependente da quantidade de compostos bioativos que atingem as células epiteliais do trato urinário. As PAC antes de

alcançarem o local bioativo estão sujeitas a processos de biotransformação. Dado a variedade dos constituintes dos produtos de *V. Macrocarpon* e a heterogeneidade das PAC, a obtenção de dados precisos sobre a extensão da absorção e do metabolismo resultam, maioritariamente, da extrapolação de dados obtidos em ensaios com PAC não específicas desta planta. Embora a quantidade de PAC absorvidas seja de apenas 5% (Krueger et al., 2013), os metabolitos encontrados em amostras de urina mostram atividade significativa na prevenção de infeções do trato urinário (Howell et al., 2010). Um dos fatores que pode ter impacto significativo nestas duas etapas da farmacocinética é o peso molecular: os dímeros e os trímeros de PAC apresentam permeabilidade em linhas celulares de Caco-2, sugerindo que estes podem ser absorvidos sem sofrerem clivagem. Em contrapartida, os polímeros de PAC podem sofrer degradação pela flora intestinal e biotransformação em metabolitos de esteres de sulfato ou conjugados com ácido glucorónico. É possível que as PAC e os seus metabolitos iniciem a inibição da adesão das estirpes uropatógenicas de *E. coli* ainda no intestino, desprovido-as da característica de adesão mesmo antes de uma possível ascensão pelo trato urinário, por outro lado, podem exercer pressão seletiva favorecendo as estirpes que não careçam de adesão inicial (Howell, 2007).

O mecanismo de ação da *V. macrocarpon* foi avaliado em estudos *in vitro*, nos quais se observou uma inibição muito significativa da expressão das fímbrias P da *E. coli*, após adição de *V. macrocarpon* ao meio de cultura bacteriana (Ahuja et al., 1998). Foi realizado um estudo da eficácia do consumo de sumo de *V. macrocarpon*, considerando a presença de atividade anti-adesão bacteriana *in vitro* na urina de voluntários saudáveis, observando-se uma diminuição significativa, dependente da dose, na adesão bacteriana de várias espécies uro-patógenicas de *E. coli* na urina, relativamente a um placebo, tendo este efeito sido associado ao consumo do sumo de arando vermelho (Di Martino et al., 2006).

Outros estudos clínicos avaliaram o efeito profilático de *V. macrocarpon* sobre as ITU recorrentes. Assim, foi comparada a eficácia profilática de comprimidos e do sumo de *V. macrocarpon* contra as infeções do trato urinário em mulheres adultas e concluiu que tanto os comprimidos como o sumo levaram a uma diminuição, estatisticamente significativa, do número de doentes que tinham pelo menos uma ITU sintomática por ano, em comparação com o placebo (Stothers, 2002).

Num outro estudo, os autores examinaram a capacidade de uma preparação concentrada de *V. macrocarpon* evitar ITU em mulheres com antecedentes de infeções recorrentes, sendo que após doze semanas de ingestão não se observaram ITU em nenhuma doente, tendo sido concluído que a preparação de *V. macrocarpon*, contendo fenólicos de alto peso molecular, pode prevenir totalmente as ITU em mulheres com infeções

recorrentes (Bailey et al., 2007).

Da mesma forma, num ensaio realizado com mulheres jovens e de meia-idade que sofriam de ITU recorrentes, os investigadores concluíram que o sumo de arando vermelho diminuiu o número de mulheres com ITU sintomáticas (Jepson e Craig, 2008).

Doentes com defeitos anatómicos ou com alterações no funcionamento normal do trato urinário, como bexiga neuropática devida, por exemplo, a lesões na espinal medula, apresentam maior predisposição para desenvolvimento de ITU crónicas, muitas vezes associadas a bactérias multirresistentes, devido ao cateterismo. Um estudo realizado em doentes com este quadro clínico permitiu concluir que a ingestão de sumo de arando vermelho reduziu significativamente a carga de biofilme bacteriano na bexiga, reduzindo o risco de infeção (Reid et al., 2001).

Outros compostos presentes no arando, o ácido ursólico e seus derivados, estão também implicados no alívio sintomático da ITU, uma vez que atenuam as cascatas inflamatórias despoletadas pelos agentes patogénicos (Huang et al., 2009). Por fim, existe ainda a possibilidade dos extratos de arando exercerem pressão seletiva ao nível gastrointestinal, favorecendo bactérias com menor grau de patogenia para o trato urinário, o que explicaria a sua ação prolongada durante meses após cessar a ingestão dos extratos (Tewary e Narchi, 2015).

5. Enquadramento Legal em Portugal

Em 1962, sob o patrocínio conjunto de duas das Organizações das Nações Unidas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO), foi formada a *Comissão do Codex Alimentarius* que tem por finalidade proteger a saúde dos consumidores assegurando práticas equitativas no comércio regional e internacional de alimentos.

Em Portugal, tal como na generalidade dos países, tem-se verificado um grande aumento no número de Suplementos Alimentares e Dispositivos Médicos disponíveis no mercado, em particular para o tratamento de ITU e situações de desconforto urinário. Como consequência, revelou-se primordial regular o fabrico, comercialização e distribuição destes produtos.

Relativamente aos Suplementos Alimentares, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a autoridade competente para o seu registo e comercialização (Decreto Regulamentar n.º 31/2012 de 13 de Março). A fiscalização está sob a alçada da

Autoridade para a Segurança Alimentar e Económica (ASAE), que é o organismo responsável pela avaliação dos riscos dos géneros alimentícios e, nessa matéria, colabora com a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA).

Segundo o Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de Junho os Suplementos Alimentares são:

- Géneros alimentícios;
- Destinam-se a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal;
- São fontes concentradas de substâncias com efeito nutricional ou fisiológico;
- São comercializados de forma doseada em cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas, frascos com conta-gotas, etc.

Nessa legislação, que transpõe para o ordenamento jurídico interno a Diretiva nº 2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2002 relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares comercializados como géneros alimentícios, é possível encontrar o anexo II que contém a lista das substâncias vitamínicas e minerais, que podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares.

Em 2004, o Decreto-Lei Nº 167/2004 de 07 de Julho transpõe a Diretiva nº 2003/120/CE da Comissão de 5 de Dezembro de 2003, relativa à rotulagem nutricional dos géneros alimentícios. Este diploma estabelece as normas para a rotulagem nutricional dos géneros alimentícios destinados a serem fornecidos ao consumidor final, incluindo a coletividades, designadamente, restaurantes, hotéis, hospitais, cantinas e outras entidades similares. O referido normativo não se aplica às águas minerais naturais, bem como às outras águas destinadas ao consumo humano e aos integradores dietéticos/suplementos alimentares.

Posteriormente, em 2006, a EFSA tornou públicas avaliações científicas favoráveis para algumas vitaminas e alguns minerais que poderiam ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares e, nesse sentido, a Diretiva nº 2006/37/CE da Comissão de 30 de Março de 2006 veio alterar o anexo II da Diretiva nº 2002/46/CE no que diz respeito à inclusão de determinadas substâncias. Assim, cumprindo a necessidade de proceder à transposição da referida Diretiva, surge o Decreto-Lei nº 296/2007 de 22 de Agosto de 2007, modificando, pela primeira vez, o Decreto-lei nº 136/2003.

Em 2010, o Decreto-Lei n.º 54/2010 de 28 de Maio, modifica os requisitos para a rotulagem nutricional dos géneros alimentícios, no que diz respeito às doses diárias recomendadas, aos fatores de conversão de energia e às definições, e procede à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 167/2004 de 7 de Julho, e transpõe a Diretiva n.º 2008/100/CE da Comissão de 28 de Outubro de 2008.

Em 2015, surge o Decreto-lei nº118/2015 de 23 de Junho que procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos suplementos alimentares.

Quanto aos dispositivos médicos, o INFARMED é a autoridade competente para o seu registo e comercialização. No mercado português é possível, para o comum consumidor, comprar um dispositivo médico como se fosse um suplemento alimentar e vice-versa. De facto existe, pelo menos no aspeto comercial, uma barreira ténue entre alguns destes produtos, mas ao nível legislativo essa definição é bem clara. O Decreto-lei nº145/2009 de 17 de Junho de 2009 estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro, definindo o dispositivo médico em várias vertentes. Quando utilizado no corpo humano, o principal efeito dos dispositivos médicos não é alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, mas detêm um mecanismo físico, como a ação mecânica ou barreira física.

A classificação dos dispositivos está estabelecida e descrita no anexo IX desse mesmo decreto-lei e é consolidada tendo em consideração “a invisibilidade do corpo humano”, a “anatomia afetada pela utilização”, “a duração do contacto com o corpo” e os “potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico”. Surgem assim:

- Dispositivos médicos de Classe I – baixo risco;
- Dispositivos médicos de Classe IIa – médio risco;
- Dispositivos médicos de Classe IIb – médio risco;
- Dispositivos médicos de Classe III – alto risco.

Muitos dos produtos vendidos na farmácia comunitária para prevenção ou tratamento de infeções urinárias e tendo na composição arando vermelho são dispositivos médicos, uma vez que usam um mecanismo físico, como a ação mecânica ou a barreira física, para exercerem o seu efeito no organismo. Neste caso, a prevenção e/ou tratamento da infeção resulta na eliminação das bactérias através da urina, após bloqueio da adesão da *E. coli* à célula epitelial, com destruição do biofilme. Por outro lado, os suplementos alimentares disponíveis alegam um efeito químico sobre as bactérias ou organismo.

Comercializando-se não só medicamentos e dispositivos médicos mas também suplementos alimentares no mesmo espaço da farmácia comunitária é estranho verificar-se que a segurança destes últimos não se enquadra no âmbito da farmacovigilância. Isto deve-se ao fato dos suplementos alimentares pertencerem à categoria de géneros alimentícios que se

apresentam sob a forma de produto pré-embalado em doses unitárias, para serem administrados diariamente apenas por via oral e se destinam a complementar e/ou suplementar um regime alimentar normal. Os suplementos constituem fontes concentradas de substâncias nutrientes, isoladas ou em associação, não se podendo atribuir aos mesmos propriedades curativas ou preventivas de doenças, ou dos seus sintomas, nos seres humanos. Por serem considerados géneros alimentícios, ao contrário do que se verifica com os medicamentos (Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto de 2006), não estão sujeitos a uma avaliação ou à apresentação de estudos de eficácia, segurança e qualidade antes da sua introdução no mercado.

Os efeitos indesejáveis ocorridos com suplementos alimentares não devem ser enviados para o sistema nacional de farmacovigilância, mas sim para a autoridade competente dos suplementos alimentares no Ministério da Agricultura. Em contrapartida, a legislação (Decreto-Lei n.º 145/2009) prevê como requisito para a introdução no mercado de dispositivos médicos a existência de dados clínicos com informação relativa à segurança ou desempenho, obtida a partir da utilização dos mesmos. No caso dos dispositivos médicos, como a entidade competente é o INFARMED, qualquer efeito indesejável que se verifique deverá ser reportado ao sistema nacional de farmacovigilância.

Curiosamente, a dose pode também determinar a classificação do produto; é o caso da melatonina, verificando-se que se o teor de melatonina for inferior a 2 mg, o produto pode ser comercializado como suplemento alimentar. Contudo, a melatonina nestas doses poderá não apresentar eficácia, parâmetro cuja avaliação é necessária no medicamento mas não considerada num alimento (INFARMED, 2012).

No que respeita aos produtos que vulgarmente se designam por suplementos alimentares, em Portugal é fácil encontrar, ao nível publicitário e até em linguagem corrente, o termo nutracêutico, estando subjacente a este conceito a ideia de um suplemento alimentar de elevada qualidade. No entanto, a denominação de nutracêutico não existe na legislação nacional. No mercado nacional é também vulgar chamar suplemento alimentar a um produto cujo enquadramento legal seja de dispositivo médico e vice-versa. No entanto, estes têm uma taxa de IVA bem diferenciada, sendo por vezes essa a forma mais fácil e acessível ao cidadão comum para os distinguir. Sabe-se, no entanto, que o mecanismo de ação faz essa diferenciação mesmo que a composição seja semelhante.

Em Portugal existe apenas um medicamento registado no INFARMED que contém, por comprimido, 100 mg de antocianósidos extraídos de *Vaccinium Myrtillus*, o Difrarel®, com indicação terapêutica para o tratamento das manifestações funcionais resultantes de alterações dos vasos sanguíneos devidas a perturbações do endotélio vascular, traduzidas

por aumento da permeabilidade capilar, estase venosa e edema. Este medicamento está particularmente indicado na doença vascular periférica (pernas pesadas, edema, dor) e na retinopatia diabética e hipertensiva. Curiosamente, o folheto informativo não faz qualquer referência à sua utilização terapêutica para o tratamento de ITU ou outras situações de desconforto urinário (INFARMED, 2016).

6. Enquadramento legal no Brasil

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (SNVS) visa definir procedimentos para prevenir danos ou diminuir riscos provocados por problemas sanitários. A sua atividade abrange todos os segmentos de mercado direta ou indiretamente relacionados com a saúde. Alimentos, medicamentos, cosméticos, equipamentos para diagnóstico e tratamento de doenças, serviços médicos e hospitalares e propaganda são algumas das áreas nas quais a vigilância sanitária atua, entre muitas outras (De Seta e Dain, 2010).

Em 1995, o SNVS pela Portaria SNVS 19/95 estabeleceu a normatização para os suplementos: além das substâncias ou nutrientes reconhecidos como vitaminas e minerais foram incluídos nesta norma diversos produtos como espirulina, levedura de cerveja, óleo de fígado de cação, lecitina entre outros. Em 1998, houve a publicação da Portaria SVS 841 de 23 de outubro, em forma de Consulta Pública, que propõe uma regulamentação dos procedimentos de registo de alimentos com alegações de propriedades funcionais na sua rotulagem.

Posteriormente, dentro do SNVS, com a publicação da Lei nº 9782, de 26 de Janeiro 1999, foi então criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Esta agência encontra-se vinculada ao Ministério da Saúde e integra o Sistema Único de Saúde, sendo a primeira agência reguladora brasileira da área social que atua em questões de âmbito federal, acompanhando e coordenando a execução de ações sanitárias em todo o país com a definição dos preços e monitorização do mercado, bem como na regulação sanitária. Além disso, a agência estabelece normas gerais, presta cooperação técnica e financeira a outras entidades do sistema e promove parcerias.

Em 1999 o Ministério da Saúde, através da ANVISA, regulamentou os Alimentos Funcionais, ou mais concretamente os alimentos com uma alegação de propriedade de saúde e funcional, estabelecendo diretrizes para a sua utilização, bem como as condições para o seu registo, através das resoluções ANVISA/MS 16/99; ANVISA/MS 17/99; ANVISA/MS

18/99 e ANVISA/MS 19/99.

A Resolução nº 16 de 30 de Abril de 1999, veio temporariamente resolver os conflitos que não conseguiu equacionar com as normas anteriores. Para isso, inaugurou um novo termo; "alimentos e/ou novos ingredientes", assumindo para estes a seguinte definição: “alimentos ou substâncias sem histórico de consumo no país, ou alimentos com substâncias já consumidas, e que, entretanto venham a ser adicionadas ou utilizadas em níveis muito superiores aos atualmente observados nos alimentos utilizados na dieta regular”. O registo de um alimento funcional só pode ser realizado após comprovada a alegação de propriedades funcionais ou de saúde com base no consumo previsto ou recomendado pelo fabricante (Lira et al., 2009).

A Resolução da ANVISA/MS 17/99 aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para avaliação de risco e segurança de alimentos e que assegura, baseado em estudos e evidências científicas, a segurança do produto para a saúde humana.

A Resolução ANVISA/MS 18/99 aprova o regulamento técnico que estabelece as diretrizes básicas para a análise e comprovação das propriedades funcionais e/ou de saúde, alegadas na rotulagem de alimentos.

A Resolução ANVISA/MS 19/99 aprova o regulamento técnico de procedimentos para registo de alimentos com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde na sua rotulagem. De salientar que não são permitidas alegações de saúde que façam referência à cura ou prevenção de doenças. Para regulamentar os primeiros alimentos para dietas especiais, incluindo os edulcorantes, tentou-se a divisão em duas categorias: para as pessoas saudáveis seriam considerados "alimentos dietéticos" na então DINAL - Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Alimentos; para os indivíduos com doenças seriam registados na DIMED, a Divisão de Medicamentos (Lira et al, 2009).

Embora existam legislações e definições aplicáveis a nutracêuticos, não há reconhecimento oficial da categoria, pelo que não há nenhuma lei específica que regule a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, tal como em Portugal (Lira et al., 2009). No entanto, a Resolução RDC (Resolução da Diretoria Colegiada) nº 2 de 2002, define substância bioativa, que é a definição oficial mais equiparável a nutracêutico. A substância bioativa é definida como nutriente ou não nutriente com ação metabólica ou fisiológica específica no organismo, devendo estar presente em fontes alimentares, seja de origem natural ou sintética, sem finalidade medicamentosa ou terapêutica.

Por outro lado, no Brasil, o termo dispositivo médico encontra-se bem definido pela Resolução - RDC nº 185 de 22 de Outubro de 2001, republicado no Diário Oficial da União de 06/11/2001 e tem uma definição próxima da portuguesa; no entanto, o autor do presente

trabalho não identificou nenhum produto comercializado sob a forma de comprimido ou cápsula, com indicação para o tratamento ou desconforto na infecção urinária e classificado como dispositivo médico no mercado brasileiro, situação vulgar em Portugal.

De acordo com o que menciona Carvalho e Moura (2009), o *Codex Alimentarius Commission* tem trabalhado na regulamentação internacional das "Declarações de Propriedades Saudáveis". Mas também aqui se verifica a existência de uma zona indefinida, nomeadamente no que se refere a "propriedades saudáveis" e "propriedades funcionais". Percebe-se então a necessidade emergente da construção de novos capítulos e novas normas para a regulamentação desses produtos no Brasil, especificamente porque novos conceitos e novos produtos continuarão a surgir na sociedade e no mercado farmacêutico (Moraes e Colla, 2006; Lira et al., 2009).

No entanto, existe a noção clara de que os normativos serão alvo de obstáculos operacionais na sua implementação, já que não basta regulamentar a rotulagem. De acordo com Carvalho e Moura (2009), tanto no Brasil, como também na Europa e nos Estados Unidos, tem sido prática usual adicionar aos produtos em questão folhetos promocionais alegando várias propriedades funcionais e medicinais que, sem comprovação científica, não podem ser listadas nos rótulos.

7. Exemplos de produtos contendo arando vermelho comercializados em Portugal e no Brasil

7.1 Em Portugal

Tanto os suplementos alimentares como os dispositivos médicos contendo arando vermelho que se encontram disponíveis no mercado nacional com indicação para o desconforto ou tratamento da infecção urinária são, geralmente, comercializados sob a forma de capsulas ou comprimidos. Referem-se alguns exemplos destes produtos.

7.1.1 Dispositivos Médicos

O **Monurelle Cranberry**[®] apresenta dois ingredientes principais, o arando vermelho e Vitamina C, conhecidos pelos seus efeitos benéficos no sistema urinário. Este dispositivo alega que o arando vermelho evita a adesão das bactérias à parede da bexiga e a

vitamina C tem uma conhecida ação antioxidante que ajuda a reforçar as defesas do organismo e a baixar o pH da urina, aumentando a sua acidez. Nestas condições o ambiente torna-se desfavorável para o crescimento e proliferação das bactérias causadoras das infeções.

Dosagem: 120mg de *Vaccinium macrodon* (extrato seco) + 60 mg de Vitamina C.

Apresentação: 30 Comprimidos revestidos.

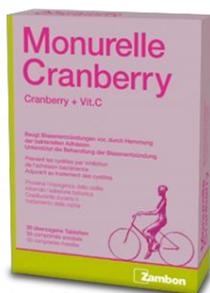


Figura 1 – Apresentação da imagem comercial do dispositivo médico Monurelle Cranberry®.

O **Roter Cystiberry®** é um extrato altamente concentrado de arando vermelho com propriedades antiaderentes patenteadas (Cranberry-Active™), alegando que os ingredientes ativos evitam a adesão das bactérias *E. Coli* à parede da bexiga, sendo indicado no tratamento da infeção urinária.

Dosagem: 500 mg de extrato patenteado Cranberry-Active™ + 80 mg de Vitamina C.

Apresentação: 30 Cápsulas.

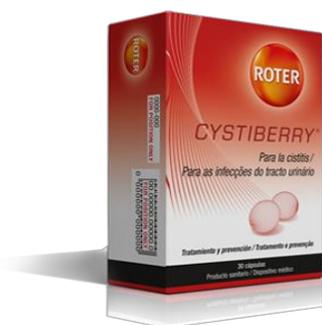


Figura 2 – Apresentação da imagem comercial do dispositivo médico Roter Cystiberry®.

7.1.2 Suplementos Alimentares

O **Spasmurin®** possui uma formulação especialmente desenvolvida tendo em vista o elevado teor de proantocianidinas (36 mg / comprimido) do extrato seco de arando vermelho. Para uma maior ação sinérgica inclui ainda extrato seco de uva-ursina, cerejeira e barbas de milho. Este suplemento alega que o teor elevado de determinadas proantocianidinas ajuda a reduzir a adesão de certas bactérias patogénicas (por ex.: *E.coli*) às

paredes do trato urinário impedindo a sua fixação, ficando as mesmas inativas e sendo naturalmente eliminadas pela urina, promovendo um alívio no desconforto urinário. Alega ainda possuir uma ação diurética com benefício na profilaxia de infecções urinárias recorrentes.

Dosagem: 200 mg de extrato seco concentrado de arando vermelho com 36 mg de Proantocianidinas + 40 mg de *Prunus avium*, Cerejeira + 40mg *Zea mays*, Milho + 40mg de *Arctostaphylos uva-ursi*, Uva Ursina (extrato seco).

Apresentação: 20 Comprimidos.



Figura 3 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar Spasmurin®.

O **Prevecist®** é um suplemento alimentar, disponibilizado sob a forma de saquetas para solução oral.

Dosagem: Cada saqueta contém 60 mg de *Vaccinium macrocarpon* doseado a 30% em proantocianidinas (18 mg), contendo ainda 10 mg de lactoferrina e 1000 mg de fruto-oligossacáridos.

Apresentação: 30 saquetas.



Figura 4 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar Prevecist®.

O **Uricare®** é um suplemento alimentar disponibilizado em cápsulas que alega favorecer a assepsia urinária e beneficiar o conforto urinário. Estes efeitos são justificados tendo por base a diminuição da adesão das bactérias às paredes do trato urinário, nomeadamente *E. Coli* e *Candida albicans*.

Dosagem: 200 mg UTIrose™ (composto patenteado com arando vermelho); 80 mg de

Vitamina C.

Apresentação: 30 capsulas.



Figura 5 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar Uricare®.

O **Advancis Uritabs®** é um suplemento alimentar distribuído sob a forma de comprimidos que contém plantas de uso tradicional utilizadas em infecções não complicadas das vias urinárias, tais como o arando vermelho e uva-ursina, numa formulação reforçada com fruto-oligossacáridos. As folhas de uva-ursina têm sido utilizadas em medicina tradicional pelas suas propriedades diuréticas, antissépticas e anti-inflamatórias, devido à presença de flavonóides e arbutina. A arbutina absorvida é metabolizada e posteriormente excretada pelos rins, sob a forma de hidroquinona, que atua como antisséptico e anti-inflamatório ao longo de todo o trato urinário. Este suplemento alega ainda que a arbutina apresenta efeito direto sobre as principais bactérias responsáveis pelas infecções urinárias.

Dosagem: 36 mg de proantocianidinas.

Apresentação: 30 comprimidos.

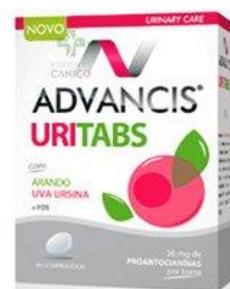


Figura 6 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar Advancis Uritabs®.

7.2 No Brasil

No mercado brasileiro os produtos que se encontram à venda com indicação para o desconforto ou tratamento da infecção urinária que não sejam medicamentos, são suplementos alimentares comercializados sob a forma de pós, líquidos, cápsulas ou comprimidos para administração oral. O arando vermelho encontra-se ainda facilmente acessível em farmácias, na forma desidratada, em polpa ou sucos.

7.2.1 Suplementos Alimentares

Existem algumas semelhanças mas também muitas diferenças entre o mercado brasileiro e português no que refere à comercialização de suplementos alimentares. No que diz respeito ao número de produtos existentes no mercado brasileiro existe uma infinidade de produtos, em diversas formas farmacêuticas, contendo arando vermelho, comparativamente ao mercado português. Dos inumeros exemplos que podiam ser apresentados destacamos apenas dois dos mais comercializados:

O **Oxiberry**[®] é um pó, para ingestão oral, de *Vaccinium macrocarpon* que possui níveis concentrados de vitamina C. É comercializado sob a forma de saquetas com 45 mg de vitamina C e 4,4 g de polióis, não especificando a quantidade de proantocianidinas no seu folheto informativo. Também alega propriedades acidificantes e imunoestimulantes conferidas pela vitamina C e ainda uma acção inibitória da adesão bacterina às paredes do trato urinário conferidas pelas proantocianidinas do arando vermelho.



Figura 7 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar Oxiberry[®].

O **Urocran**[®] é uma solução oral que possui proantocianidinas. Apesar de ser vendido em farmácias, o Urocran[®] é um “produto alimentício” e não um medicamento no mercado brasileiro. No entanto alega conter elevados teores de vitamina C e proantocianidinas do tipo A, responsáveis por impedir, respetivamente, a proliferação bacteriana e inibição da sua adesão às paredes das vias urinárias.



Figura 8 – Apresentação da imagem comercial do suplemento alimentar Urocran[®].

8. Questionários realizados aos utentes e resultados obtidos

O presente trabalho pretendeu ainda obter uma perceção dos fatores decisivos na aquisição, por parte dos utentes, de um suplemento alimentar e/ou dispositivo médico para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária, bem como analisar o papel da farmácia/farmacêutico no aconselhamento e eventual eficácia da utilização de extratos de *Vaccinium macrocarpon*. Nesse sentido foram realizados inquéritos simplificados (Anexo I e II), numa farmácia comunitária de Portugal e do Brasil sendo os resultados apresentados nas tabelas e gráficos seguintes.

Em Portugal foram realizadas duas questões de resposta aberta relativamente a quais os produtos que costumam ser aconselhados para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária e ainda quem sugeriu a utilização de produtos contendo arando vermelho. Os inquéritos realizados em Portugal foram ligeiramente diferentes dos realizados no Brasil pois havia o conhecimento prévio de que neste país os dispositivos médicos não estão disponíveis sob a forma de cápsulas ou comprimidos, pelo que não ocorre a possível confusão entre dispositivos médicos e suplementos alimentares.

Para o efeito, foram realizados na Farmácia Vilaça, em Coimbra, 120 inquéritos, nos dias 17 e 18 de maio de 2016, a utentes com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos, dos quais 82 eram do sexo feminino e 38 do sexo masculino. O inquérito no Brasil decorreu nos mesmos dias numa Farmácia da rede “Pague Menos”, na cidade de Blumenau, em Santa Catarina, e noutra da rede “Drogarias Globo”, na cidade de Santa Inês, no Estado de Maranhão, tendo-se obtido 70 respostas de utentes com idades compreendidas na mesma faixa etária acima referida, dos quais 57 eram do sexo feminino e 23 do sexo masculino. Em todos os casos, a escolha dos utentes foi aleatória, dependendo apenas da disponibilidade demonstrada para o preenchimento dos inquéritos.

8.1 Portugal (120 inquéritos)

No que refere às questões de resposta aberta apresentadas em Portugal e relativamente à questão sobre os produtos que costumam ser aconselhados para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária, 10% dos utentes identificaram marcas comerciais contendo arando vermelho, tal como demonstrado na figura 9.



Figura 9 – Resultados obtidos para a questão de resposta aberta relativamente a quais os produtos que costumam ser aconselhados para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária (Portugal).

Relativamente à questão aberta realizada na farmácia portuguesa e que visou identificar quem sugeriu a utilização de produtos contendo arando vermelho, 78% dos utentes referiram ser o farmacêutico, 20% o médico e 2% outras fontes (não identificadas), tal como evidenciado na figura 10.



Figura 10 – Resultados obtidos para a questão de resposta aberta relativamente a quem sugeriu a utilização de produtos contendo arando vermelho (Portugal).

Questões colocadas aos Utentes	Nº de Respostas Sim	% de Respostas Sim	Nº de Respostas Não	% de Respostas Não	Não sabe / Não responde
Sabe a diferença entre Suplemento alimentar (SP) e Dispositivo Médico (DM)?	1	0,83	119	99,17	0
Sabe que um SP é legalmente regulado pelo Ministério da Agricultura e os DM são regulados pelo INFARMED?	1	0,83	119	99,17	0
A diferença do organismo regulador sugere-lhe mais ou menos confiança nos produtos existentes no mercado?	80	66,67	40	33,33	0
Sabe que os SP não podem conter alegações de saúde pois são tratados como alimentos ao contrário dos DM?	17	14,17	103	85,83	0
Valoriza esta diferença na opção final por SP ou DM?	24	20,0	96	80,0	0
Utiliza regularmente produtos contendo Arando Vermelho (AV) com o objetivo de tratamento de infeções do trato urinário (ITU)?	18	15,0	102	85,0	0
Utiliza produtos contendo AV em situações prolongadas na prevenção de ITU?	2	11,1	16	88,9	102
Os resultados foram satisfatórios?	14	77,8	4	22,2	102
Caso suspeite que tem uma ITU dirige-se ao seu médico de família ou especialista?	72	60,0	48	40,0	0
Em caso afirmativo, já alguma vez teve a indicação para a Utilização do AV?	36	50,0	36	50,0	48
Cumpriu a prescrição?	65	90,3	7	9,70	48
Os resultados foram satisfatórios?	44	61,1	28	38,9	48
Caso suspeite que tem uma ITU, já alguma vez se dirigiu primeiro à farmácia antes de consultar o médico?	102	85,0	18	15,0	0

Considera que os profissionais de saúde que encontra na farmácia lhe fornecem a informação terapêutica de forma clara quando opta por um SP ou por um DM?	104	86,7	16	13,3	0
Considera que os profissionais de saúde que encontra na farmácia lhe fornecem a informação adequada e na maioria das vezes resolvem o seu problema de saúde?	102	85,0	18	15,0	0

Tabela I – Resultados dos questionários realizados na Farmácia em Portugal (n=120).

8.2 Brasil (70 inquéritos)

Relativamente à questão de resposta aberta apresentada no Brasil sobre os produtos que costumam ser aconselhados para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária, 20% referiu marcas comerciais que contêm arando vermelho na sua composição.



Figura 11 – Resultados obtidos para a questão de resposta aberta relativamente a quais os produtos que costumam ser aconselhados para o desconforto ou tratamento de uma infeção urinária (Brasil).

Questões colocadas aos Utentes	Nº de Respostas Sim	% de Respostas Sim	Nº de Respostas Não	% de Respostas Não	Não sabe / Não responde
Utiliza regularmente produtos contendo arando vermelho (AV) com o objetivo de tratamento de infeções do trato urinário (ITU)?	14	20,0	56	80,0	0
E em situações prolongadas na prevenção de ITU?	21	30,0	49	70,0	0
Os resultados foram satisfatórios?	18	85,7	3	14,3	49
Caso suspeite que tem uma ITU dirige-se ao médico de família ou especialista?	25	35,7	45	64,3	0
Nesse caso já alguma vez teve a indicação para utilização do AV?	45	64,3	25	35,7	0
Cumpriu a prescrição?	60	85,7	10	14,3	0
Os resultados foram satisfatórios?	38	54,3	32	45,7	0
Caso suspeite que tem uma ITU, já alguma vez de dirigiu primeiro à farmácia antes de consultar o médico?	64	91,4	6	8,60	0
Considera que os profissionais de saúde que encontra na farmácia lhe fornecem a informação adequada e na maioria das vezes resolvem o seu problema de saúde?	52	74,3	18	25,7	0

Tabela II – Resultados dos questionários realizados na Farmácia no Brasil (n=70).

9. O papel do farmacêutico / Conclusões

A atividade do profissional farmacêutico tem como ponto fulcral a ética da profissão e ambiciona, na sua plenitude, o bem-estar e a segurança da sociedade, por qualquer ato que ele exerça.

Enquanto em Portugal a atividade profissional exercida por farmacêuticos está sob jurisdição da Ordem dos Farmacêuticos, criada em 1972 (Dec. Lei nº334/72 de 23 de

Agosto), no Brasil está sob a jurisdição do Conselho Federal de Farmácia que regulamenta e disciplina o seu exercício, com base na Lei 3.820, assinada no dia 11 de novembro de 1960.

Quer a Ordem dos Farmacêuticos em Portugal quer o Conselho Federal de Farmácia no Brasil têm como missão a valorização do profissional farmacêutico, visando a defesa da sociedade, no âmbito da saúde. Têm como objetivo promover a assistência farmacêutica em benefício da sociedade, em consonância com os direitos do cidadão, colaborando com as autoridades sanitárias para uma melhor qualidade de vida de cada pessoa no seu país.

Genericamente poderemos afirmar que ao nível legal, no que diz respeito à atividade farmacêutica, há mais pontos em comum do que divergentes e a missão dos farmacêuticos em ambos os países é similar. No entanto, dado o modelo de negócio da farmácia comunitária, a realidade cultural, a diversidade, o número de utentes e havendo *per capita* menos farmacêuticos por habitante no Brasil relativamente à realidade verificada em Portugal, parece haver maior proximidade e uma relação de confiança mais forte entre o cidadão e o farmacêutico em Portugal. Essa ideia parece ser corroborada com a resposta dada nos questionários realizados nos dois países, em que 74,3% dos utentes inquiridos no Brasil considera que os profissionais de saúde que encontra na farmácia lhe fornecem a informação terapêutica adequada e a maioria das vezes resolve o seu problema de saúde, enquanto em Portugal esse valor sobe para 85%.

Analisando os resultados obtidos nos inquéritos é possível concluir também que, em caso de suspeição de infeção urinária, grande percentagem dos inquiridos se desloca primeiro à farmácia antes de se dirigir ao médico, quer em Portugal (85%) quer no Brasil (91,4). É possível que estes resultados estejam diretamente relacionados com a fácil acessibilidade dos utentes às farmácias e com a dificuldade de acessibilidade ao médico, sobretudo no Brasil.

Relativamente ao uso de arando vermelho constata-se que em Portugal, do total dos inquiridos (120), apenas 18 utentes (15%) o utilizam regularmente com o objetivo de tratamento de infeções do trato urinário, mas apenas 2 (11,1%) o utilizam em situações prolongadas de prevenção. Dos consumidores de suplementos alimentares e/ou dispositivos médicos que contêm arando vermelho, 77,8% refere obter resultados satisfatórios. No Brasil, a sua utilização tem maior expressão: 20% usam arando vermelho para tratamento, 30% em situações de profilaxia de infeções urinárias, dos quais 85,7% admitiu que os resultados foram satisfatórios.

Os resultados obtidos sugerem que o arando vermelho apresenta benefício terapêutico em infeções do trato urinário. No entanto, mais estudos deverão ser realizados

com o objetivo de avaliar se constituem uma alternativa válida ao uso de antibioterapia recorrente, principalmente quando indicados e administrados corretamente, evitando elevados custos ao Estado e com ganhos em saúde para os doentes, assumindo aqui o farmacêutico um papel determinante.

Embora a realidade das farmácias no Brasil seja diferente da portuguesa, também no Brasil o farmacêutico constitui um profissional de saúde que gera confiança nos cidadãos, sendo solicitado com muita frequência para a resolução de diversos problemas de saúde, em parte fruto de uma escassa rede de cuidados de saúde e de alguma dificuldade no acesso ao médico por parte dos utentes. Em oposição, a rede de farmácias é muito grande e de acesso facilitado, factos que podem influenciar negativamente o aconselhamento farmacêutico por pressões e/ou necessidades meramente económicas, na medida em que frequentemente se verifica que cada rede de farmácias tem a sua estratégia comercial com objetivos diferenciados em cada produto, o que pode condicionar a liberdade do ato farmacêutico.

Com os resultados dos inquéritos, embora não se tenha feito um tratamento estatístico dos mesmos, é possível inferir que, quer em Portugal quer no Brasil, numa primeira abordagem a população dirige-se maioritariamente à farmácia para resolver problemas do trato urinário. Para o utente, e mais importante que a legislação que suporta e controla o uso e a venda do produto, a relação de confiança com o profissional de farmácia que o recomenda assume particular relevância. Em Portugal, embora as pessoas tenham por hábito ler os folhetos informativos, a grande maioria dos utentes não questiona o porquê de alguns produtos de uso frequente para o tratamento ou desconforto do trato urinário serem suplementos alimentares e outros dispositivos médicos, desconhecendo completamente o facto de a supervisão e controlo do circuito de distribuição ser feito por entidades diferentes e inclusivamente apresentarem taxas de IVA diferentes. De facto, na resposta ao inquérito apresentado, apenas uma pessoa conhecia a diferença entre Suplemento Alimentar e Dispositivo Médico e sabia ainda que estes são regulados por ministérios diferentes, tendo salientado no momento do preenchimento do inquérito que o seu conhecimento advinha do facto de trabalhar no Ministério da Agricultura e deste tema lhe ser próximo por razões laborais.

Embora em Portugal a entidade reguladora pareça não influenciar decisivamente o consumo de produtos que contêm derivados de arando vermelho disponíveis na farmácia, ela é determinante para o trabalho e função crucial do farmacêutico na área da farmacovigilância. De facto, o reporte de reações adversas para o Sistema Nacional de Farmacovigilância ocorre para medicamentos ou dispositivos médicos. Em contraste, as

reações adversas ocorridas após ingestão de suplementos alimentares devem ser enviados para a autoridade competente dos suplementos alimentares no Ministério da Agricultura.

Analisando o mercado Brasileiro e Português nas farmácias de oficina, constata-se a existência de várias diferenças; no entanto, no que diz respeito aos produtos a que se reporta este trabalho verifica-se que em ambos os países há uma legislação bem definida, apesar dos operadores económicos adaptarem, com facilidade, os seus produtos a nichos de mercado.

Com as quebras de rentabilidade que se verificaram nos últimos anos com a venda de medicamentos, especialmente em Portugal, a disponibilidade e utilização de uma vasta gama de suplementos alimentares e dispositivos médicos, cuja eficácia nem sempre é cientificamente comprovada, tem aumentado exponencialmente. Nesse sentido, como farmacêutico, o autor do presente trabalho constata que sente maior segurança no aconselhamento e dispensa de dispositivos médicos contendo arando vermelho relativamente aos suplementos alimentares, pois as farmácias comunitárias desempenham um papel relevante através da farmacovigilância e do aconselhamento farmacêutico visando uma melhor utilização destes produtos. Este pensamento encontra-se alinhado com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o qual refere expressamente que o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo principal promover a saúde e o bem-estar do doente, devendo o farmacêutico colocar o bem-estar dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito das pessoas a terem acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.

Apesar de existirem produtos de saúde que podem legalmente ser vendidos fora das farmácias, o farmacêutico deve demonstrar a sua formação técnico-científica e diferenciar-se no aconselhamento durante o ato de dispensa. De facto, o farmacêutico, como agente de saúde pública e especialista do medicamento, deve promover o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos junto de todos os profissionais de saúde e dos doentes devendo também preservar a sustentabilidade da sociedade. Nesse sentido, embora não esteja comprovada a eficácia clínica dos suplementos alimentares e dispositivos médicos contendo arando vermelho, o aconselhamento por parte dos farmacêuticos na utilização de produtos de saúde contendo arando vermelho poderá implicar ganhos em saúde, prevenindo a ocorrência de complicações em ITU e minimizando o consumo de antibióticos.

A difícil realidade nacional (e também brasileira) vem trazer novos desafios no dia-a-dia da atividade farmacêutica comunitária pelo que as qualidades humanas e científicas dos farmacêuticos terão necessariamente de assumir um maior relevo. Para além disso, as condicionantes políticas e económicas irão certamente lançar novos desafios para o sector

farmacêutico conseguir subsistir com os padrões de qualidade a que habituou a sociedade, dado que o incremento de produtos disponíveis no mercado sem eficácia comprovada, aliado à liberalização da propriedade da farmácia e à sua rentabilidade, constituem obstáculos à manutenção de um serviço de qualidade e de referência desde sempre reconhecido pelos cidadãos.

Bibliografia

AHUJA, S.; KAACK, B.; ROBERTS, J. – Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of p-fimbriated *E. coli*. *Journal of Urology*, 159. 1998. p. 559-562.

ALZUETA, A. – Aplicaciones fitoterapêuticas del arándano rojo, prevención de las infecciones del tracto urinário. *Revista Offarm*. 2008;27(9). p. 71-78.

BAILEY, D.; DALTON, C.; JOSEPH, F.; TEMPESTA, M. – Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? *Phytomedicine*, 14. 2007. p. 237-241.

BODET, C.; PICHÉ, M.; CHANDAD, F.; GRENIER, D. – Inhibition of periodontopathogen-derived proteolytic enzymes by a high-molecular-weight fraction isolated from cranberry. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;57(4), p. 685-690.

CARVALHO, L.; MOURA, M. – Nutracêuticos. UFRJ. Rio de Janeiro, 2009. [acedido a 9 de abril de 2016]. Disponível em:

http://www.farmacia.ufrj.br/consumo/leituras/ld_lec_nutraceuticos.htm

COOPENS, P.; SILVA, M. F.; PETTMAN, S. – European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: a framework based on safety. *Toxicology*. v. 221, 2006. p. 59-74.

CÔTÉ, J.; CAILLET, S.; DOYON, G.; SYLVAIN, J.; LACROIX, M. – Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50(7). 2010. p. 666-679.

DE SETA, M.; DAIN, S. – Construção do Sistema Brasileiro de Vigilância Sanitária: argumentos para debate. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15 (Supl. 3). 2010. p. 3307-3317.

Decreto nº 79094 de 05 de janeiro de 1977 – Regulamenta a Lei nº 6360 de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, insumos farmacêuticos, drogas, correlatos, cosméticos, produtos de higiene, saneantes e outros.

Diário Oficial da União, Brasília, Brasil, 1977.

Decreto Regulamentar nº 31/2012 de 13 de Março. Diário da República, 1.ª série – N.º 52 – 13 de Março de 2012. p. 1128-1130.

Decreto-Lei n.º 54/2010 de 28 de Maio de 2010. Diário da República, 1.ª série – N.º 104 – 28 de Maio de 2010. p. 1842-1847.

Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de Junho. Diário da República – I Série-A N.º 147 – 28 de Junho de 2003. p. 3724-3728.

Decreto-Lei Nº 167/2004 de 07 de Julho. Diário da República – I Série-A N.º 158 – 7 de Julho de 2004. p. 4080-4083.

Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto de 2006. Diário da República, 1.ª série – N.º 167 – 30 de Agosto de 2006. p. 6297-6383.

Decreto-Lei nº 296/2007 de 22 de Agosto de 2007. Diário da República, 1.ª série – N.º 161 – 22 de Agosto de 2007. p. 5584-5585.

Decreto-Lei nº 986 de 21 de Outubro de 1969 – Institui Normas Básicas sobre Alimentos. Diário Oficial da União, 21 de Outubro de 1969, Brasília, Brasil.

Decreto-lei nº 118/2015 de 23 de Junho de 2015. Diário da República, 1.ª série – N.º 120 – 23 de Junho de 2015. p. 4389-4394.

Decreto-lei nº 145/2009 de 17 de Junho de 2009. Diário da República, 1.ª série – N.º 115 – 17 de Junho de 2009. p. 3707-3765.

DI MARTINO, P.; AGNIEL, R.; DAVID, K.; BOTTO, H. – Reduction of Escherichia coli adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebocontrolled cross-over trial. World Journal of Urology, 24. 2006. p. 21-27.

Diretiva n.º 2003/120/CE da Comissão de 5 de Dezembro de 2003. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 20/12/2003. L 333.

Diretiva n.º 2008/100/CE da Comissão de 28 de Outubro de 2008. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 29/10/2008. L 285/9-285/12.

Diretiva n.º 2006/37/CE da Comissão de 30 de Março de 2006. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 01/04/2006. L 94/32-94/33.

Diretiva n.º2002/46/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de Junho de 2012. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 12/7/2012. L 183/51-183/57.

EDLIN, R.; SHAPIRO, D.; HERSH, A.; COOP, H. – Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *The Journal of Urology*. 2013;190(1). p. 222-227.

FITZGERALD, M.; LINK, C.; LITMAN, H.; TRAVISON, T.; MCKINLAY, J. – Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses. *European Urology*. 2007;52(2). p. 407-415.

FOO, L.; LU, Y.; HOWELL, A.; VORSA, N. – A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *Journal of Natural Products*. 2000; 63(9). p. 1225-1228.

GRABE, M.; BISHOP, M.; BJERKLUND-JOHANSEN, T.; BOTTO, H.; CEK, M.; LOBEL, B.; NABER, K.; PALOU, J.; ZENKE, P.; WAGENLEHNER, F. – Orientações sobre Infecções Urológicas. 2009. p. 152-168.

HOWELL, A. – Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007 Jun; 51(6). p. 732-737.

HOWELL, A.; BOTTO, H.; COMBESCURE, C.; BLANC-POTARD, AB.; GAUSA, L.; MATSUMOTO, T.; TENKE, P.; SOTTO, A.; LAVIGNE, JP. – Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10:94.

HOWELL, A.; REED, J.; KRUEGER, C.; WINTERBOTTOM, R.; CUNNINGHAM, D.;

LEAHY, M. – A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*. 2005;66(18). p. 2281-2291.

HUANG, Y.; NIKOLIC, D.; PENDLAND, S.; DOYLE, B.; LOCKLEAR, T.; MAHADY, G. – Effects of cranberry extract and ursolic acid derivatives on P fimbriated *Escherichia coli*, COX-2 activity, pro-inflammatory cytokine release and the NF-kappabeta transcriptional response *in vitro*. *Pharmaceutical Biology*. 2009;47(1). p. 18-25.

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde – Boletim de Farmacovigilância, Volume 16, Nº 1, 1º Trimestre 2012.

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. [acedido a 10 de abril de 2016]. Disponível em:

http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=2588&dci=&nome_comer=ZGlmcmFyZWw=&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=l

JEPSON, R.; CRAIG, J. – Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2008 Jan 23; (1):CD001321.

JOHNSON, J.; KASTER, N.; KUSKOWSKI, M.; LING, G. – Identification of Urovirulence Traits in *Escherichia coli* by Comparison of Urinary and Rectal *E. coli* Isolates from Dogs with Urinary Tract Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003 Jan; 41(1). p. 337–345.

KAHLMETER, G.; POULSEN, O. – Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO-SENS study revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012; 39(1). p. 45-51.

KARLSEN, A.; RETTERSTOL, L.; LAAKE, P.; PAUR, I.; BOHN, S.; SANDVJK, L.; BLOMHOFF, R. – Anthocyanins inhibit nuclear factor-kappaB activation in monocytes and reduce plasma concentrations of pro-inflammatory mediators in healthy adults. *The Journal of Nutrition Health and Aging*. 2007;137(8). p. 1951-1954.

KISHOR, T.; HASSIB, N. – Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics. *World Journal of Methodology*. 2015 Jun

26; 5(2). p. 13-19.

KRUEGER, C.; REED, J.; FELICIANO, R.; HOWELL, A. – Quantifying and characterizing proanthocyanidins in cranberries in relation to urinary tract health. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013 May;405(13). p. 4385-4395.

LIRA, C.; ZUCCO, F.; NEGRÃO, A.; SILVA, M.; MURAKAMI, F. – Nutracêuticos: aspectos sobre segurança, controle de qualidade e legislação. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 90, nº 1, 2009. p. 45-49.

LIU, Y.; BLACK, M.; CARON, L.; CAMESANO, T. – Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*. 2006;93(2). p. 297-305.

MICALI, S.; ISGRO, G.; BIANCHI, G.; MICELI, N.; CALAPAI, G.; NAVARRA, M. – Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014;54(8). p. 1063-1075.

MORAES, F.; COLLA, L. – Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista Eletrônica de Farmácia* vol 3 (2), 2006. p. 99-112.

NIELUBOWICZ, G.; MOBLEY, H. – Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*. 2010;7(8). p. 430-441.

Portaria nº 398 de 30 de abril de 1999 – Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Brasil, 1999.

Portaria SVS/MS nº 41/98 21 de janeiro de 1998 – Regulamento Técnico para Rotulagem Nutricional de Alimentos Embalados. Diário Oficial da União, Brasília, Brasil, 1998.

Portaria SVS/MS nº 42/98 de 14/01/98 16 de janeiro de 1998 – Regulamento Técnico para Rotulagem de Alimentos Embalados. Diário Oficial da União, Brasília, Brasil, 1998.

REID, G.; HSIEHL, J.; POTTER, P.; MIGHTON, J.; LAM, D.; WARREN, D.; STEPHENSON, J.
– Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*, 39. 2001. p. 26-30.

Resolução nº 129 de 13 de dezembro de 1996 – Regulamenta a verificação de boas práticas de pesquisa clínica. Mercosul. Grupo Mercado Comum. Diário Oficial da União, Brasília, Brasil, 1996.

Resolução nº 16 de 30 de abril de 1999 – Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimentos e ou Novos Ingredientes. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Brasil, 1999.

Resolução nº 17 de 30 de abril de 1999 – Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Avaliação de Risco e Segurança dos Alimentos. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Brasil, 1999.

Resolução nº 18 de 30 de abril de 1999 – Aprova o Regulamento Técnico que Estabelece as Diretrizes Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Brasil, 1999.

Resolução nº 19 de 30 de abril de 1999 – Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos para Registro de Alimento com Alegação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde em sua Rotulagem. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília, Brasil, 1999.

Resolução nº 2 de 07 de janeiro de 2002 – Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e probióticos isolados com alegação de Propriedade funcional e ou de Saúde. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Brasília, Brasil, 2002.

Resolução nº 214 de 12 de dezembro de 2006 – Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos para Uso Humano em farmácias. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, Brasília, Brasil, 2006.

SHAIK, N.; EWING, A.; BHATNAGAR, S.; HOBBERMAN, A. – Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2010;126(6). p. 1084-1091.

STOTHERS, L. – A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *The Canadian Journal of Urology*, 9. 2002. p. 1558-1562.

SZAJDEK, A.; E BOROWSKA, E. – Bioactive compounds and health-promoting properties of berry fruits: a review. *Plant Foods for Human Nutrition*, 63. 2008. pp. 147-156.

WANG, C.; FANG, C.; CHEN, N.; LIU, S.; YU, P.; WU, T.; CHEN, W.; LEE, C.; CHEN, S. – Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives Internal Medicine*. 2012;172(13). p. 988-996.

WICKENS, A. – Ageing and the free radical theory. *Respiration Physiology*, 128. 2001. p. 379-391.

WOJNICZ, D.; SYCZ, Z.; WALKOWSKI, S.; GABRIELSKA, J.; ALEKSANDRA, W.; ALIKJA, K.; ANNA, S.; HENDRICH, A. – Study on the influence of cranberry extract Zuravit S.O.S (R) on the properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains, their ability to form biofilm and its antioxidant properties. *Phytomedicine*. 2012;19(6). p. 506-514.

Fotografias da capa tiradas por Amadeu Carvalho