



Ana Raquel Pereira Lourenço

Suplementos Alimentares e Dispositivos Médicos na Prevenção e Tratamento de Cistites Recorrentes na Mulher

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Raquel Pereira Lourenço

Suplementos Alimentares e Dispositivos Médicos na Prevenção e Tratamento de Cistites Recorrentes na Mulher

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada
pela Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

RESUMO

Os suplementos alimentares e dispositivos médicos estão disponíveis nas farmácias comunitárias e constituem um instrumento relevante para um melhor aconselhamento farmacêutico. O aumento da comercialização e introdução destes produtos no mercado obriga o Farmacêutico a uma constante atualização científica e técnica sobre esta temática. Neste trabalho, foi realizado um levantamento da informação científica disponível sobre os suplementos alimentares e dispositivos médicos na prevenção e/ou tratamento de cistites recorrentes na mulher, nomeadamente produtos contendo extrato de *Vaccinium macrocarpon*. Os dados obtidos sobre a eficácia destes derivados em estudos *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* e em ensaio clínicos foram avaliados e comparados com a informação disponibilizada por alguns suplementos e dispositivos médicos comercializados na farmácia comunitária. Esta monografia permitiu concluir que os dados sobre a eficácia clínica são controversos. A *European Association of Urology* não recomenda o uso destes produtos como profilaxia ou tratamento de infeções urinárias em nenhum grupo populacional, por falta de resultados experimentais suficientemente conclusivos. Na maioria dos produtos avaliados, a toma diária recomendada para prevenção de infeções do trato urinário equivale a metade da quantidade mínima de proantocianidinas do tipo A capaz de inibir a adesão bacteriana durante 24 horas. Contudo, em algumas situações, avaliando o risco e possível benefício demonstrados em ensaios clínicos robustos, o Farmacêutico poderá aconselhar o uso preventivo de alguns dispositivos médicos para diminuir o número de episódios de cistite aguda não complicada na mulher não grávida.

Abreviaturas:

CFU – Unidades formadoras de colónias; DMAC – 4-(Dimethylamino)cinnamaldehyde ; EAS – *European association of Urology*; GFP – Proteína de fluorescência verde; HRBC - Glóbulos vermelhos humanos resistentes à manose ; INFARMED.I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde; ITU – Infeções do trato urinário; MRHA – Hemaglutinação de HRBC manose-resistentes; PAC – Proantocianidinas; TMP-SMX – *Sulfametoxazol-trimetoprim*

ABSTRACT

Food supplements and medical devices are available in community pharmacies and they constitute an important instrument towards a better pharmaceutical counselling. The increase in the markets' offer of these products forces constant scientific and technical updates by the pharmacist in this field. In this work, a survey was conducted about the scientific information available on food supplements and medical devices used in the prevention and/or treatment of recurrent cystitis in women, namely products that have in their composition *Vaccinium macrocarpon* extract. The resulting data about the effectiveness of these derivatives in *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* and in clinical trials was evaluated and compared with information from some food supplements and medical devices available in the pharmacy. This monograph allows to conclude that the diverse data about the clinic effectiveness are controversial. The European Association of Urology does not recommend the use of these products neither in a prophylactic way nor as a treatment of urinary infections in any populations groups, given the lack of sufficient concluding experimental data. In most of the evaluated products, the recommended daily dosage for prevention of urinary tract infections is equivalent to half of the minimum quantity of type A proanthocyanidins capable of inhibiting bacterial adhesion for 24 hours. However, in some situations, taking into account the risk and potential benefits shown in robust clinical trials, the Pharmaceutic may suggest the preventive use of some medical devices to diminish the number of episodes of uncomplicated acute cystitis in non pregnant women.

I. ÍNDICE

Resumo	1
Abstract	2
1. Introdução.....	4
2. Infecções do trato urinário: Cistites.....	4
3. Suplementos alimentares e Dispositivos médicos.....	8
3.1 Suplementos alimentares	8
3.2 Dispositivo médico.....	9
3.3 <i>Vaccinium macrocarpon</i>	12
3.3.1 Mecanismo de ação e biodisponibilidade	12
3.3.2 Estudos in vitro, ex vivo e in vivo.....	14
3.3.3 Ensaio clínicos.....	16
3.4 O papel do farmacêutico.....	18
4. Conclusão	19
Bibliografia	22
Anexos	26

I. INTRODUÇÃO

A infeção urinária, em especial a cistite não complicada, é uma das patologias infecciosas mais comuns no ser humano, particularmente em mulheres adultas e em idade sexual. Em Portugal, em 2013, 1,85% dos encargos do SNS com medicamentos foram direcionados para o tratamento de infeções geniturinárias, representando um total de 868 172 euros distribuídos por um total de 118 728 de embalagens vendidas[1].

Nos últimos anos tem-se assistido, em Portugal e no resto da Europa, ao aparecimento de vários suplementos alimentares e dispositivos médicos com presumidas propriedades preventiva e/ou de tratamento de infeções do trato urinário recorrentes contendo extratos de plantas, nomeadamente *Vaccinium macrocarpon*. Por vezes encontram-se disponíveis outros extratos, especificamente de *Artostaphylos uva ursi*, *Hibiscus Sabdariffa*, *Zea mays*, *Erica cinera*, *Equisetum arvense*, e ainda Vitamina C e D, e Manose [2].

A introdução destes produtos no mercado depende da classificação explorada pelo fabricante do produto: o registo dos suplementos alimentares é guiado pelo Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho, alterada pelo Decreto-Lei n.º 118/2015; e a investigação, o fabrico, a comercialização, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos obedece à Diretiva europeia n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro, transposta para o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho.

Posto isto, são levantadas várias questões fundamentais, referentes à segurança dos produtos e à eficácia do efeito por eles proposto. O Farmacêutico, como agente da saúde pública, tem um papel ativo na avaliação dos benefícios e riscos destes produtos, fundamentado o seu aconselhamento em formação científica e técnica permanentemente atualizada e baseada na evidência.

Pretende-se, com esta monografia, reunir e avaliar a informação científica sobre a segurança e eficácia destes produtos, em particular derivados de *Vaccinium macrocarpon*, e ainda identificar alguns produtos disponíveis na farmácia comunitária.

2. INFEÇÕES DO TRATO URINÁRIO: CISTITES

As infeções do trato urinário (ITU) resultam da colonização da uretra, bexiga ou rins por microrganismos e podem ocorrer em ambos os sexos. Com base na localização da infeção, podem ser denominadas de:

1. Uretrite quando a infeção é na uretra;
2. Cistite quando a infeção é na bexiga;

3. Pielonefrite quando a infecção resulta da colonização do rim;
4. Septicemia quando a infecção alcança a corrente sanguínea.[3]

Dado a anatomia do aparelho reprodutor feminino externo, o comprimento da uretra na mulher, associado a outros fatores de risco (Tabela I), as infecções urinárias, nomeadamente cistites, são aproximadamente cinquenta vezes mais comuns na mulher do que no homem [4]. Uma em cada 3 mulheres até aos 24 anos desenvolve uma ITU que necessita de terapêutica anti-infecciosa e/ou anti-séptica urinária para ser resolvida [5]. Estas infecções tendem a ser recorrentes: 20% das mulheres terão uma segunda infecção e destas, 30% terá uma terceira infecção; após três episódios, observa-se que 80% das mulheres desenvolvem infecções adicionais [2].

Tabela I A ITU na mulher poderá está relacionada com alguns fatores de riscos, dependendo da idade. Adaptação de Guidelines on Urological Infections [3]

Adolescentes e mulheres pré-menopausa	Mulheres pós-menopausa e idosas
Relações sexuais	Com historio de ITU antes da menopausa
Uso de espermicidas	Incontinência urinária
Um novo parceiro sexual	Atrofia vaginal por défice de estrogénios
Com histórico familiar de ITU	Cistocele
Com histórico de ITU na infância	Aumento do volume residual de urina
	Uso de cateter urinário e degradação do estado geral de saúde em mulheres institucionalizadas em centros para idosos

A cistite não complicada caracteriza-se por uma infecção, normalmente bacteriana, na bexiga, sem existência de outras patologias ou comorbilidades associadas. Pode ser ainda causada por vírus, fungos e alguns parasitas.

Os agentes bacteriológicos podem atingir o trato urinário por disseminação através do sangue ou linfa (*Staphylococcus aureus*, *Candida sp.*, *Salmonella sp.* e *Mycobacterium tuberculosis*), mas evidências clínicas e experimentais suportam que a via mais comum de infecções no trato urinário é a ascensão de bactérias da flora intestinal presentes na zona perianal através da uretra. Como resultado desta migração, a *Escherichia coli* revela ser agente etiológico responsável por 70-95% das ITU não complicadas, o *Staphylococcus saprophyticus* encontra-se em 5-10% das infecções, e em algumas situações estão presentes outras enterobactérias

como o *Proteus mirabilis* e *Klebsiella sp.* A *Candida albicans* pode também ascender pela uretra, particularmente após a toma de antibióticos.

A infecção inicia-se pela adesão das bactérias ao epitélio da bexiga, seguido pela multiplicação e colonização [6]. Esta dinâmica resulta da ligação dos fatores de virulência da bactéria patogénica, fimbria P e fimbria tipo I, a recetores de lectina tipo C (que ligam hidratos de carbono de microrganismos) presentes na superfície nas células epiteliais que revestem o trato urinário[6]. Ambos os fatores são encontrados em estirpes de *E. coli* uropatogénicas, a fimbria tipo I liga-se aos recetores de manose e a fimbria P adere á sequencia α -Gal (1→4) β -Gal dos recetores de lectina tipo C.

Esta infecção, se não for complicada, pode ser assintomática, mas na maioria dos adultos caracteriza-se por ardor e dor a urinar (disúria), aumento da frequência e urgência em urinar (polaciúria), irritação na região geniturinária, e ainda desconforto na zona pélvica. Se os sintomas forem acompanhados de dor lombar, náuseas, vómitos, febre e hematúria são sugestivos de pielonefrites [3].

Na maioria das situações de cistite esporádica não complicada o diagnóstico em mulheres é clínico, tendo por base os sintomas e história clínica do doente. A análise sumária da urina é recomendada como diagnóstico de rotina permitindo a avaliação dos glóbulos brancos e vermelhos, e nitritos.

Segundo as *Guidelines on Urological Infections*, a confirmação do diagnóstico com recurso a uro-cultura só é necessário quando há suspeita de pielonefrite, em mulheres grávidas ou com sintomas de ITU atípicos, em homens, quando não há desaparecimento dos sintomas até 2 a 4 semanas de tratamento e em situações de ITU recorrente, isto é, pelo menos 3 episódios de infecção urinária nos últimos 12 meses. O número mínimo de unidades formadoras de colónias por mililitro (CFU/ml), de urina em jato médio, para ser considerado clinicamente relevante, depende do sexo e do tipo de infecção suspeitada. Numa situação de cistite aguda recorrente não complicada na mulher o resultado da uro-cultura é pertinente quando são determinadas mais de 10^3 CFU/ml [3].

A intervenção nos utentes com cistites recorrentes passa pelo tratamento das crises agudas sintomáticas ou assintomáticas e pela prevenção de episódios futuros, contemplando: [3]

- I. Algumas mudanças de hábitos podem minimizar a probabilidade de ocorrer um episódio de ITU, como: urinar antes e depois de uma relação sexual, usar roupa interior de algodão e evitar alguns produtos de higiene feminina agressivos para a flora vaginal [2];

- II. Profilaxia não antimicrobiana: reposição hormonal, profilaxia com incoativos (Uro-Vaxom[®]), probióticos (*Lactobacillus sp*), assim como o uso de manose e arando vermelho; a eficácia e segurança destes três últimos ainda não estão suficientemente esclarecidas pelo que não foram ainda recomendados pela Associação Europeia de Urologia [3];
- III. Profilaxia antimicrobiana administrada continuamente durante longos períodos de tempo (50 – 100 mg de nitrofurantina uma vez ao dia ou 3 g de fosfomicina a cada 10 dias), ou uma dose única após a relação sexual [3].

A primeira abordagem passa por alterações de comportamento, seguidas de medidas profiláticas não antimicrobianas; se estas não forem suficientes para diminuir os episódios de ITU's, a profilaxia antimicrobiana pode ser considerada, pesando sempre a relação benefício/risco para o utente e para a saúde pública.

O uso de anti-infecciosos, particularmente a toma diária de 480 mg sulfametoxazol-trimetoprim (TMP-SMX) como profilaxia de ITU recorrentes, pode conduzir ao desenvolvimento de estirpes de *E. coli* resistentes a antibióticos. Embora a toma diária de 480 mg de sulfametoxazol-trimetoprim seja mais eficaz comparativamente à toma de 2 cápsulas de 500 mg de extrato de arando vermelho, perfazendo um total de 9,1 mg de proantocianidinas do tipo A, por dia, a profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim leva à emergência de estirpes resistentes a antibióticos [7]. Num estudo conduzido durante 12 meses, foram recolhidas amostras de fezes e urina de dois grupos de pacientes: o primeiro grupo a tomar 480 mg de sulfametoxazol-trimetoprim por dia, e o segundo grupo a tomar 1 cápsula, de manhã e à noite, de um suplemento alimentar de arando vermelho disponível comercialmente (*Cran-Max; Proprietary Nutritional, Inc, Kearny, New Jersey*). Após testes da suscetibilidade a vários antibióticos, tendo-se verificado o aumento da percentagem de isolados de *E. coli* resistentes à amoxicilina, trimetropim, TMP-SMX e ciprofloxacina. Logo após 1 mês de toma os isolados de *E. coli* nas amostras de fezes e na urina eram, respetivamente, 86,3% e 90,5% resistentes ao TMP-SMX. A percentagem de resistências diminuiu para valores semelhantes aos iniciais 3 meses após a cessação da terapêutica [7].

Sensibilizada pelo alarmante desenvolvimento de resistência a antibióticos, a Associação Europeia de Urologia (EAU) pretende orientar os prescritores para uma melhor decisão farmacológica e conduzir ao uso racional de antibióticos, porém alerta para o desenvolvimento alarmante de resistências, colocando em causa o tratamento e a prevenção de ITU's, assim como a profilaxia em cirurgias urológicas [3].

3. SUPLEMENTOS ALIMENTARES E DISPOSITIVOS MÉDICOS

O aumento da resistência a antibióticos fomentou a investigação focada no desenvolvimento de métodos não antimicrobianos para a prevenção das infeções urinárias recorrentes em adultos. No mercado, existem vários suplementos alimentares para o desconforto urinário e dispositivos médicos de classe II para a prevenção e/ou tratamento de infeções urinárias contendo extratos de plantas. No anexo I e II encontram-se alguns exemplos destes produtos disponíveis, sobre a forma de comprimidos, cápsulas ou saquetas, em farmácias e outros espaços de saúde.

A maioria dos suplementos alimentares encontrados apresentam vários ingredientes isolados ou combinados, como por exemplo extratos de plantas: *Vaccinium macrocarpon*, *Artostaphylos uva ursi*, *Hibiscus Sabdariffa*, e ainda Vitamina C e D, Manose, fructooligossacáridos (FOS) e Lactoferrina. Os dispositivos médicos apresentam extrato de *Vaccinium macrocarpon* ou Cranberry-Active™, um extrato patenteado de arando que não discrimina qual ou quais das espécies de arando são utilizadas, como no caso do Roter Cystiberry®. Tomando como exemplo o Monurelle Cranberry, podemos ainda encontrar associações de *Vaccinium macrocarpon* com vitamina C. A vitamina C. O folheto informativo deste produto, refere “efeitos benéficos no sistema urinário” pois “tem uma conhecida ação anti-oxidante que ajuda a reforçar as defesas do organismo e a baixar o pH da urina, aumentando a sua acidez”. [8]

Dos exemplos exposto no anexo I e anexo II, três dos suplementos alimentares (Advancis® Uritabs, Cytirégul® Plus, Prevecist) e três dispositivos médicos (Monurelle Cranberry, Roter Cystiberry®, Velastisa® Cistitis) contêm arando na sua constituição, destes seis produtos apenas três discriminam o teor de proantocianidinas (Advancis® Uritabs, Prevecist, Velastisa® Cistitis) e só um especifica o tipo de proantociadina quantificada (Velastisa® Cistitis).

Posto isto, as maiores diferenças encontradas nestes produtos resignam-se à sua designação e ao enquadramento legal subjacente à sua introdução no mercado.

3.1 SUPLEMENTOS ALIMENTARES

Os suplementos alimentares são considerados géneros alimentícios com o objetivo de complementar o regime normal de alimentação, com efeito nutricional e fisiológico; incluem nutrientes, nomeadamente vitaminas, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, varias plantas e extratos de ervas. Comercialmente, encontram-se em forma de cápsulas, comprimidos, pílulas, saquetas de pó, ampolas líquidas, frascos com conta-gotas ou outras formas semelhantes de líquidos e pós que possibilitem o doseamento da toma [9].

Ao contrário dos medicamentos e dispositivos médicos, os suplementos alimentares não podem atribuir “propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades”[9], de acordo com o Decreto-Lei nº136/2003 de 28 de Junho. Na informação disponibilizada nas embalagens dos suplementos alimentares (Anexo I) com ação benéfica no trato urinário é comum encontrar expressões como: “...em situações de desconforto...” e para “...perturbações urinárias”.

A referência a “Suplemento alimentar” deve ser destacada e clara no rótulo, na apresentação ao mercado e nos meios de publicidade ao mesmo. O rótulo ainda deve incluir:

- A categoria de nutrientes ou substâncias incluídas do produto, assim como a sua quantidade;
- Indicação da toma diária, e uma advertência que esta não deve excedida;
- Indicação que os suplementos alimentares “não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado”.

A comercialização de suplementos alimentares inicia-se com a notificação eletrónica à Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), seguindo o modelo de notificação disponibilizado pela mesma. A Direção Geral de Alimentação e Veterinária é a autoridade responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança envolvendo os suplementos alimentares, e a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) é responsável pela fiscalização e cumprimento das normas [9]. A execução dos requisitos de segurança e garantia de qualidade, ao contrário do observado nos medicamentos, é responsabilidade do operador económico, fabricante ou importador, mas as autoridades competentes, em qualquer altura, podem exigir apresentação de dados e trabalhos que comprovem a conformidade dos produtos com as normas do Decreto-Lei nº118/2015, de 23 de junho.

3.2 DISPOSITIVO MÉDICO

O Decreto-Lei nº145/2009, 17 de junho[10] define dispositivo médico como: “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou outro artigo, utilizado isoladamente ou em combinação, juntamente com quaisquer acessórios, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico e/ou terapêuticos e necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para efeitos de:

- diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença,
- diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma deficiência,

- estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico,
- controlo da conceção,
- quando o principal efeito pretendido no corpo humano não é alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios”.

O termo dispositivo médico abrange uma variedade de produtos classificados segundo as regras estabelecidas no anexo IX do Decreto-Lei nº145/2009, de 17 de junho:

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

Esta classificação é consolidada tendo em consideração: “duração de contacto com o corpo”, a “invasibilidade do corpo humano“, a “anatomia afetada pela utilização”, e os “potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico”.

Os dispositivos médicos (Anexo II) para o tratamento e prevenção de infeções urinárias na mulher disponíveis nalgumas farmácias de Coimbra pertencem à Classe IIa ou à Classe IIb, e estão disponíveis sobre a forma de cápsulas ou comprimidos. A classe II, definidos no anexo VI, Decreto-Lei n. 145/2009, de 17 junho, são dispositivos invasivos, isto é, penetram o corpo totalmente ou parcialmente por um dos seus orifícios, ou através da sua superfície. Podem ser qualificados como Classe IIa, se a sua utilização foi inferior a 30 dias, e Classe IIb, se o seu mecanismo de ação pressupõe o uso por longos períodos de tempo.

Em alguns produtos a definição de dispositivo médico e medicamento pode sobrepor-se, e a decisão sobre qual a legislação a que o mesmo está sujeito pode ser difícil de distinguir. A demarcação da fronteira dos produtos assenta sobre a finalidade principal prevista pelo fabricante e o mecanismo pelo qual o principal efeito é alcançado no corpo humano: nos medicamentos as “propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas” são resultado da “ação farmacológica, imunológica ou metabólica” [11], enquanto os dispositivos médicos detêm um mecanismo físico, como a ação mecânica ou barreira física. O mecanismo descrito pelos dispositivos médicos para a prevenção e tratamento de infeções urinárias (Anexo II) assenta na eliminação das bactérias através da urina, após bloqueio da ligação da *E. coli* à célula epitelial com destruição do biofilme [12].

Os dispositivos médicos só podem ser introduzidos no mercado após demonstrarem conformidade com os requisitos legais aplicáveis, e possuírem marcação CE (Conformidade Europeia), com grafismo próprio. Para obtenção do Certificado de Conformidade, elaborado pelo Organismo Notificado, no caso dos dispositivos de Classe IIa, Classe IIb e Classe III, o fabricante deve sujeitar o produto a um processo de avaliação de conformidade estabelecido na Portaria 136/96, de 3 maio, os quais podem ser escolhidos pelo fabricante e variam conforme a classificação do produto.

Um dos requisitos essenciais para o certificado de conformidade é a avaliação clínica, descrita no anexo XVI, parte I, do Decreto-Lei n. 145/2009, de 17 de junho, sustentada por dados clínicos que transmitam informação sólida sobre a segurança, desempenho funcional, características de conceção e finalidade do produto. Esta análise deve englobar a avaliação da literatura científica relevante e avaliação dos resultados de todas as investigações clínicas efetuadas, tendo em conta a equivalência dos aspetos clínicos, técnicos e biológicos. A atribuição do certificado de conformidade impõe ao produto especificações técnicas, rigor nos materiais usados e no seu fabrico, conseguido através da implementação de Sistema de Gestão e Garantia de Qualidade da produção e do produto. O dispositivo deve ser seguro, e deve descrever em português na cartonagem, ou em outros suportes adicionais, todas as informações necessárias para a correta utilização, assim como a descrição da finalidade do dispositivo. O plano de vigilância pós-comercialização, atualizado com a avaliação clínica, garante que o dispositivo apresenta segurança e desempenho funcional durante toda a sua vida de comercialização.

Em junho de 2015, no mercado português existiam cerca de 819 mil dispositivos médicos [13]. Este mercado apresenta uma forte dinâmica resultante da investigação tecnológica crescente, havendo uma constante entrada de novos produtos e descontinuação de outros, que por serem obsoletos ou não comprimem os requisitos legais atualmente exigidos são eliminados do mercado. A necessidade de permanente atualização sobre os dispositivos médicos impulsionou o INFARMED, I.P., autoridade que regula e supervisiona o setor dos dispositivos médicos em Portugal, a implementar um sistema de informação de identificação única de dispositivos (UDI). O sistema de codificação dos dispositivos médicos baseia-se na atribuição de um código característico da identificação, e compila toda a informação sobre o número de dispositivos disponíveis no mercado, fabricantes, distribuidores e respetiva documentação.[14] O projeto ainda está em desenvolvimento e a informação está a ser disponibilizada gradualmente sobre os diversos grupos de dispositivos médicos existentes. No dia 23 de agosto de 2015, data do último acesso à ferramenta

disponível no site do INFARMED, I.P., ainda nenhum dos dispositivos médicos descritos na Anexo 2 se encontrava descrito.

3.3 VACCINIUM MACROCARPON

A família Ericaceae é composta por mais de 1350 espécies, incluindo o *Vaccinium macrocarpon*, *Vaccinium vitis-idaea* e o *Vaccinium oxycoccus*. Tradicionalmente, o género *Vaccinium* e os seus produtos têm sido usados para a prevenção e tratamento de doenças do trato urinário[2], embora ainda não exista reconhecimento conclusivo baseado na evidência científica. A espécie mais estudada com este propósito é o *Vaccinium macrocarpon*, vulgarmente designado por arando vermelho, ou arando americano. Nos seus frutos e derivados dos mesmos (sumos, concentrados, extrato seco, cápsulas e comprimidos) encontram-se proantocianidinas, antocianidinas, ácido ascórbico, frutose entre outros compostos [15].

3.3.1 Mecanismo de ação e biodisponibilidade

A teoria inicial para o mecanismo de ação do arando vermelho baseava-se no poder acidificantes dos seus frutos, mas estudos demonstram que o pH bacteriostático é raramente alcançado com a toma regular de sumo de arando vermelho [6,16].

As proantocianidinas (PACs) do tipo A são apontadas como principal composto ativo na prevenção de infeções do trato urinário [6]. O mecanismo de ação subjacente diz respeito ao facto das PACs na urina inibirem a adesão das fimbrias P da *E. coli* às células do epitélio[17, 18], todavia não impedem a ligação das fimbrias do tipo I [6,19].

As proantocianidinas, ou taninos condensados, são compostos produzidos pelas plantas com função de defesa, nomeadamente contra fatores de stress ambiental ou ataque microbiano [6]; são formados por oligómeros ou polímeros de catequinas monoméricas (3-flavonóis) e de leucoantocianidinas (3,4-flavanodióis). Existem dois grupos de proantocianidinas, do tipo B e do tipo A: nas PACs do tipo B as unidades estruturais estão unidas por uma ligação interflavanica, $C_4 \rightarrow C_8$, as PACs do tipo A possuem uma dupla interflavanica: $C_4 \rightarrow C_8$ e uma ligação $C_2 \rightarrow O \rightarrow C_7$ [20]. As PACs do tipo B são encontradas em vários alimentos, chocolate preto, sumo de uva e maçã, mas apenas os taninos condensados com dupla ligação interflavanica tem capacidade inibitória da adesão de estirpe de *E. coli* [21, 22].

A validação e otimização de métodos *standard* para a determinação e quantificação das PACs do tipo A bioativas presentes nos derivados de arando vermelho é crítica para o

processamento, regulamentação, fiscalização, segurança e eficácia das mesmas. A heterogeneidade das PACs de tipo A torna a sua quantificação difícil e a aplicação de diferentes métodos de análise impossibilita a comparação de dados entre estudos e leva a resultados controversos na literatura sobre a eficácia destes compostos.

Técnicas como o método de *Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry* (MALDI-TOF) e *Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry fourier-transform ion cyclotron resonance* (FT-ICR) *mass spectrometry* (MALDI-FT-ICR), uma nova geração de PACs *standard* e um conhecimento da sua biodisponibilidade *in vivo* são cruciais para se estabelecer uma correta relação entre a quantidade de PACs presentes nos produtos com arando vermelho e a sua bioatividade no epitélio urinário [23].

Apesar do mecanismo de ação das PACs ainda não ser totalmente conhecido, alguns estudos sugerem que os compostos presentes no arando vermelho impedem a adesão das bactérias por diferentes mecanismos: (1) os compostos apresentam comportamento análogo aos recetores do epitélio, inibindo competitivamente a ligação entre os mesmos e as fimbrias P; (2) os compostos removem/mascaram as fimbrias 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 fimbrias P, e por consequência à perda de função; (4) os compostos diminuem a expressão bacteriana das fimbrias. É possível ainda que dois ou mais mecanismos ocorram em simultâneo, atuando sinergicamente para a eficácia na inibição da adesão bacteriana [6,24].

A eficácia do mecanismo de ação proposto está dependente da quantidade de compostos bioativos que atingem as células epiteliais do trato urinário. As PACs antes de alcançarem o local bioativo estão sujeitas a processos de farmacocinética. Dado a variedade dos constituintes dos produtos de *V. Macrocarpon* e a heterogeneidade das PACs, a obtenção de dados precisos sobre a extensão da absorção e do metabolismo resultam, maioritariamente, da extrapolação de dados obtidos em ensaios com PACs não específicas desta planta. Embora a quantidade de PACs absorvidas seja de apenas 5% [23], os metabolitos encontrados em amostras de urina mostram atividade significativa na prevenção de infeções do trato urinário [25]. Um dos fatores que pode ter impacto significativo nestas duas etapas da farmacocinética é o peso molecular: os dímeros e os trímeros de PACs apresentam permeabilidade em linhas celulares de Caco-2, sugerindo que estes podem ser absorvidos sem sofrerem clivagem. Em contrapartida, os polímeros de PACs podem sofrer degradação pela flora intestinal e biotransformação em metabolitos de esteres de sulfato ou conjugados com ácido glucorónico. É possível que as PACs e os seus metabolitos iniciem a

inibição da adesão das estirpes uropatogênicas de *E. coli* ainda no intestino, desprovendo-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.[6]

3.3.2 Estudos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*

O arando vermelho contem dois grupos de compostos com atividade bacteriostática *in vitro*, os monossacarídeos de frutose e as proantocianidinas (PACs) do tipo A [6,19]. A frutose presente no sumo consegue inibir a ligação das fimbrias do tipo I aos recetores de manose nas células, mas este efeito inibitório ainda não foi demonstrado *in vivo*[6].

Howell [25] reuniram dados científicos obtidos com ensaios *in vitro* e *ex vivo* com o objetivo de estabelecer a dose mínima de PACs do tipo A capaz de interferir com a adesão bacteriana. Num estudo *in vivo*, usando o modelo experimental *Caenorhabditis elegans*, abordaram o efeito do extrato *V. macrocarpon* sobre a virulência da *E. coli* no epitélio do trato urinário. Para os estudos foi utilizado uma estirpe de *E. coli* uropatogênica previamente isolada de um paciente com ITU sintomática, a NECS978323, com fimbrias P e fimbrias tipo I expressas na superfície e geneticamente manipulada para expressar GFP, para posterior visualização por microscopia de fluorescência. Foram usadas cápsulas de um suplemento alimentar disponível comercialmente (Urell®/Ellura™ Pharmatoka, Rueil Malmaison, França), com extrato de arando vermelho contendo 36 mg de PACs, quantificadas pelo método de 4-(Dimethylamino)cinnamaldehyde (DMAC) [26].

A estrutura dos antigénios de superfície (A1,Rh+) presentes nos glóbulos vermelhos humanos (HRBC) resistentes à manose são muito semelhantes ao dissacarídeo α -Gal (1→4) β -Gal dos recetores encontrados nas células epiteliais do trato urinário. A capacidade de anti-adesão das PACs e seus metabolitos pode ser avaliada, *in vitro*, pela inibição da hemaglutinação dos HRBC quando expostos a estirpes de *E. coli* uropatogênicas produtoras de fimbrias P e previamente incubadas com PACs. Para o efeito, culturas de *E. coli* foram incubadas com diferentes concentrações de arando vermelho contendo PACs. Após posterior incubação com HRBC foi possível identificar a concentração mínima de Urell®/Ellura™ capaz de inibir a hemaglutinação, nomeadamente 0.47mg/ml.

Os estudos *in vitro* estabelecem a atividade de anti-adesão bacteriana dos constituintes íntegros do arando vermelho e dos extratos de PAC [22], mas providenciam informação limitada dos efeitos num organismo. Os ensaios em *ex vivo* e *in vivo* fornecem

informação mais completa sobre os metabolitos resultantes da digestão, absorção e metabolização e os seus efeitos.

Ex vivo, a ação das proantocianidinas foi demonstrada em dois ensaios: hemaglutinação de HRBC resistentes à manose (MRHA) e usando linhas de células epiteliais T24 em monocamada. Nos ensaios foram recolhidas amostras de urina de participantes saudáveis e sem sintomas de ITU. A primeira colheita foi realizada 1-6 horas e a segunda 24 horas após a toma oral de cápsulas comerciais de arando vermelho, contendo 18 mg, 36 mg, 72 mg ou placebo. Neste estudo, a estirpe de *E. coli* foi incubada com urina sendo posteriormente realizado o teste de hemaglutinação. Os resultados foram expressos em AAA, isto é, percentagem de atividade inibitória da adesão. Os resultados demonstraram ocorrer uma AAA dependente da dose de PACs presente no arando vermelho. Nas amostras de urina colhidas nas primeiras 6 horas, a AAA obtida após administração das cápsulas com 18 mg de PACs foi inferior aos valores de AAA obtidos com as cápsulas contendo 36 mg e 72 mg de PACs, não se verificando diferenças estatísticas neste dois últimos regimes posológicos. No entanto, ao fim de 24 horas, os resultados revelaram uma diferença significativa entre as cápsulas contendo 72 mg de PACs (50% AAA) e as de 36 mg de PACs (12% AAA), não se verificando bioatividade com as cápsulas de 18 mg de PACs. No segundo ensaio *ex vivo*, a estirpe de *E. coli* foi cultivada com urina obtida nas mesmas condições experimentais acima referidas. A suspensão foi adicionada à monocultura de células epiteliais e os resultados obtidos demonstraram uma elevada redução de adesão bacteriana às células T24 para o grupo sujeito a administração de cápsulas contendo 36 mg e 72 mg de PACs, com efeito máximo às 6 horas.

Caenorhabditis elegans é um pequeno nematode largamente utilizado como modelo experimental para estabelecer o potencial de virulência de bactérias patogénicas em organismos vivos [27]. O ensaio baseia-se em substituir a normal fonte de alimento do *C. elegans* em laboratório, *E. coli* OP50 [27], pela estirpe patogénica a estudar, NECS978323, e monitorizar a infeção provocada e posterior morte do nematode. A percentagem de mortes é utilizada como indicador indireto do potencial de virulência da estirpe de *E. coli*. Num estudo usando o modelo experimental descrito por Lavigne et al. [28], a estirpe de *E. coli* foi cultivada com as amostras de urina recolhidas, com a mesma estratégia acima referida, e posteriormente incubada com *C. elegans*. Os dados foram expressos em LT50 e LT100, isto é, o tempo expresso em horas, necessário para matar 50% ou 100% da população de *C. elegans* respetivamente. Os resultados obtidos demonstraram que as proantocianidinas apresentaram efeito protetor nos nematodes. O LT50 sofreu um aumento nas amostras de

urina recolhidas de participantes que ingeriram cápsulas contendo PACs. As amostras de urina recolhidas nas primeiras 6 horas não mostraram diferenças na virulência da *E. coli* entre as diferentes doses de PACs administradas. No entanto, para as 24 horas, foi observado um efeito dependente da dose e as bactérias cultivadas em amostras de urina correspondentes a 72 mg de PACs apresentaram menor virulência em *C. elegans*.

Em termos gerais, estes ensaios demonstram que a inibição da adesão bacteriana é dependente da dose de PACs e que ocorre redução do potencial de virulência da *E. coli*. Os resultados farmacocinéticos sugerem que o pico de atividade é alcançado após 6 horas, tanto para uma dose de extrato de arando vermelho equivalente a 36 mg como para 72 mg de PACs; sugerindo o potencial efeito benéfico de uma cápsula de *V. macrocarpon* com 36 mg de PACs, administrada no regime posológico de manhã e há noite. Os presentes resultados sugerem que as capsulas de arando vermelho representam uma alternativa interessante para prevenção de ITU. Estes dados são corroborados por outros estudos *in vitro* realizados com extratos e sumo de arando vermelho [19,24,29].

3.3.3 Ensaios clínicos

A dose atual mínima de arando vermelho eficaz para prevenir ITU foi estabelecida em estudos *ex vivo*, usando 300 mL de sumo de arando vermelho contendo 36mg de PAC tipo A [18]. O processamento do extrato de arando vermelho administrado em diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos e cápsulas, pode ter impacto na composição quantitativa e qualitativa das PAC's [18]. A eficácia destes produtos está diretamente relacionada com a quantidade de PAC do tipo A neles existentes, estimando-se ser necessário no mínimo 36 mg de PACs, duas vezes ao dia, de manhã e há noite, para assegurar a concentração mínima eficaz para inibir a adesão bacteriana durante 24 horas [30].

Com vista a clarificar o potencial efeito benefício na prevenção de UTI, Jepson and Craig concluíram em 2012 a terceira atualização da meta-análise "*Cranberries for preventing urinary tract infections*" [30]. Esta revisão inclui 24 estudos, englobando um total de 4473 pacientes, dos quais: 13 estudos foram realizados com sumo ou concentrado de arando vermelho, 9 estudos avaliaram comprimidos e cápsulas e 1 comparou a eficácia de comprimidos e de sumo. Os pacientes incluíam mulheres, homens e crianças, divididos em sub-grupos e analisados separadamente. Do total de participantes, 594 eram mulheres com histórico de ITU recorrente (mais de 2 episódios nos últimos 12 meses) e os dados combinados de 4 estudos [31-34] mostraram uma pequena redução no risco de desenvolver ITU sintomática comparado com o placebo ou ausência de profilaxia [30]. Apenas um estudo

(Barbosa-Cesnik, 2011)[33] demonstrou ineficácia na profilaxia com produtos de arando vermelho. Este ensaio foi o mais robusto e avaliou 319 pacientes. Uma hipótese explicativa para esta diferença de resultados fundamenta-se na definição estabelecida para *outcome* primário pelos seus autores: um episódio de ITU está presente quando os valores obtidos em urocultura são superiores a 10^3 UFC/ ml de urina do jato médio, enquanto a maioria dos restantes ensaios usam valores de 10^5 UFC/ml. O parâmetro de 10^3 UFC/ ml de urina estabelecido como *outcome* primário por Barbosa-Cesnik 2011 obedece às recomendações da EAU em situações de cistite recorrente não complicada[3].

Após avaliação dos resultados, a meta-análise concluiu que o sumo de arando vermelho (150 ml duas vezes ao dia) não é uma medida profilática válida: a falta de eficácia, o preço, as calorias e o sabor tornam pouco provável o seu uso por longos períodos de tempo.

Dos 9 estudos realizados com cápsulas e comprimidos, apenas 3 relataram a quantidade de PAC do tipo A presente nas formulações. A maioria dos ensaios não especifica a origem dos comprimidos ou cápsulas utilizados e quando descreve referem-se a suplementos alimentares disponíveis comercialmente. Com base nos resultados obtidos, a toma de duas capsulas/comprimidos ao dia, contendo 36mg, apresenta potencial benéfico, sem efeitos secundários significados, mas apenas em mulheres com infeções do trato urinário recorrentes não complicadas.

Jepson and Craig concluíram que a falta de estudos incluindo medidas claras e padronizadas de PACs presentes nas cápsulas e comprimidos impossibilita a recomendação da sua toma para a prevenção de ITU.

Outra revisão sistemática [35], concluída em 2012, apresenta conclusões ligeiramente diferentes, conferindo aos derivados do arando (sumo, comprimidos e cápsulas) características que podem estar associadas à proteção do trato urinário contra infeções, especialmente em mulher com episódios recorrentes. Os resultados foram recolhidos de vários ensaios clínicos heterogéneos entre si, o que suscita alguma prudência na interpretação dos resultados. Embora os critérios de inclusão e exclusão entre os dois trabalhos de revisão sejam semelhantes, os autores desta revisão optaram por não incluir o ensaio desenhado por Barbosa-Cesnik, 2011.

A hipótese de tratamento eficaz de infeções urinárias com sumo de arando vermelho e outros produtos (capsulas ou comprimidos) foi explorada, em 2010, por Jepson and Craig, numa revisão científica: “*Cranberries for treating urinary tract infections (Review)*”[30]. A revisão avaliou estudos realizados em homens, mulheres e crianças com ITU assintomática e

sintomática, isto é, apresentando pelo menos um dos seguintes sintomas: disúria, frequência e/ou urgência em urinar, causadas por bactérias. A eficácia foi estabelecida com base no número de ITU resolvidas durante o período de tratamento, incluindo diminuição dos sintomas e da sua gravidade. Após apreciação criteriosa não foram encontrados ensaios clínicos com evidência científica relevante da eficácia do tratamento de ITU com arando vermelho e os seus suplementos.

Deste modo, é plausível concluir que a recomendação, pelos profissionais de saúde, de *V. macrocarpon* para o tratamento das ITU de origem bacteriana deverá ser sustentada por mais estudos robustos que comparem a eficácia dos produtos de arando vermelho vs placebo e que estabeleçam a dose e duração do tratamento.

3.4 O PAPEL DO FARMACÊUTICO

A saúde é “um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doença” [36] que acarreta implicações legais, sociais e económicas para a sociedade.

O farmacêutico é um profissional de saúde com responsabilidade sobre todos os processos respeitantes ao medicamento. Tradicionalmente, em farmácia comunitária, os cuidados farmacêuticos incluem um conjunto de procedimentos envolvendo o medicamento, tais como a cedência, a revisão da terapêutica, o seguimento farmacoterapêutico, a farmacovigilância e a educação para a saúde, sempre atendendo ao conceito do uso racional do medicamento. Pelo exposto, a farmácia comunitária assume um papel de primeira linha no contacto com o doente, onde são prestados cuidados de saúde direcionados para o medicamento e para o utente. Atualmente, as necessidades da sociedade sofreram algumas mudanças e o utente deixou de olhar a farmácia comunitária como um local associado à doença e passou a encará-lo como um local de saúde. Os utentes são atualmente mais exigentes e informados e procuram na farmácia orientações para uma melhor qualidade de vida, através da manutenção do seu estado geral de saúde. Paralelamente a isto, assiste-se a um aumento na comercialização de suplementos alimentares e outros produtos disponíveis em farmácia comunitária que carecem de avaliação crítica por parte do farmacêutico durante o aconselhamento. Perante estas exigências, o farmacêutico comunitário deve ceder respostas fundamentadas do ponto de vista técnico e científico, com informação atualizada e robusta que vá de encontro às necessidades do utente, às políticas de saúde e ao impacto que alguns comportamentos têm na economia, na sociedade e no ambiente.

As infecções urinárias são um tema sobre o qual os farmacêuticos são frequentemente questionados. Os utentes demonstram preocupação com a sua saúde urológica, muitas vezes apresentando sintomas característicos desta patologia. A comunicação constitui o alicerce de um correto aconselhamento, sendo necessário o Farmacêutico perceber exatamente quais as preocupações e as expectativas apresentadas pelos utentes.

4. CONCLUSÃO

Como podemos constatar, os estudos sobre o uso de suplementos alimentares e dispositivos médicos, contendo extratos de *Vaccinium macrocarpon*, na prevenção e tratamento de cistites recorrentes na mulher são controversos.

Os ensaios realizados *in vivo* demonstram eficácia na inibição da adesão bacteriana com o uso direto de produtos derivados de arando vermelho sobre estirpes de *E. coli*, porém não incluem os processos biológicos que ocorrem no organismo humano desde a sua toma oral até ao seu local bioativo.

A utilidade dos estudos clínicos é limitada, os resultados são provenientes de produtos e dosagens diferentes, sem um método identificação e quantificação *standard* para os prováveis compostos bioativos. Acresce ainda a problemática dos ensaios recaírem sobre uma população heterogénea, apresentado grandes intervalos de idade. O conceito recorrência também varia entre eles, alguns ensaios assumem duas infecções durante um período de 12 meses como recorrente, e outros não definem esta informação. O próprio parâmetro estabelecido para confirmação de diagnóstico de infeção urinária apresenta discrepâncias: Konktiokari, 2001 assume o valor mínimo de 10^5 CFU/ml enquanto Barbosa-Cesnik, 2011 toma em consideração o valor de 10^3 CFU/ml na urina.

Pelo exposto é lícito concluir a necessidade de serem desenvolvidos mais estudos que visem estabelecer o benefício real destes produtos para a saúde urológica e que quantifiquem as PACs, para uma correta rotulagem, monitorização da eficácia, determinação da validade e deteção de possíveis interações com medicamentos, questões muitas vezes omissas nos estudos efetuados.

Concomitantemente com a falta de evidência científica que suporte a eficácia destes produtos, atualmente os suplementos alimentares não possuem legislação suficientemente robusta que contemple o processo de investigação, desenvolvimento, produção, comercialização e constante monitorização necessária a um produto que interfere com a saúde. A possibilidade de ocorrência de fraude, adulteração, contaminação e a não conformidade do produto com o rótulo levanta questões de segurança para o utente e para

a saúde pública. Como agravante, em alguns produtos não é descrita a quantidade de PAC e a toma diária recomendada é metade da dose atual mínima de arando vermelho eficaz para “prevenir” ITU, estabelecida em ensaios *ex vivo* como 36 mg duas vezes ao dia [25].(Anexo I)

Em alternativa existem os dispositivos médicos, produtos mais credíveis na perspetiva de eficácia e segurança, suportados por normas europeias completas e exigentes em todo o processo de investigação, fabrico, comercialização e vigilância após comercialização. Em contrapartida, à semelhança dos suplementos alimentares, a toma diária, recomendada na cartonagem e/ou em outra informação acessória, para prevenção de ITU é a de metade da quantidade de PAC sugerida nos estudos. Alguns dispositivos médicos para além de terem indicações preventivas, possuem alegações curativas (Anexo II), efeito ainda não comprovado em estudos clínicos credíveis [37], e a toma aconselhada casos é de 36 mg de PAC duas vezes ao dia, o que equivale à dose mínima provável para prevenir de ITU [25].

Pessoalmente e enquanto futura profissional de saúde, desaconselho o uso de suplementos alimentares para o “desconforto urinário”; a minha intervenção relativa aos dispositivos médicos dependerá do perfil da situação:

- Quando a infeção já se encontra instalada, o doente deverá ser encaminhado para o médico que estabelecerá a terapêutica mais indicada. Existem vários dispositivos médicos com indicação de tratamento de Infeções Urinárias (Velastisa[®] Cistitis, Roter Cystiberry[®]), mas o seu uso não está contemplado pelas *guidelines* da EAU [3]. A administração destes produtos poderá atrasar a correta resolução da patologia, prolongar a sintomatologia e aumentar a sua gravidade;
- Em utentes com sintomas de pielonefrites, infeções em homens, crianças, e idosos, pela sua particularidade e complexidade clínica, a informação prestada fundamentar-se-á na alteração de comportamentos de risco, e os utentes serão reencaminhados para o médico;
- Em mulheres saudáveis com ITU recorrentes não complicadas e sem sintomatologia que pretendam diminuir o número de episódios futuros, o aconselhamento de dispositivos médicos para a prevenção de ITU em conjunto com medidas comportamentais preventivas poderá ser considerado.

Embora o EAU não reconheça estes produtos como terapêutica profilática, alguns estudos suportam a sua eficácia preventiva e segurança. Estes estudos revelam ausência de efeitos secundários indesejáveis ou prejudiciais para o utente [30], bem como ausência de desenvolvimento de estirpes resistentes [8,38]. Tendo em conta o exposto, esta estratégia poderá ser explorada em situações previsíveis de maior suscetibilidade ao desenvolvimento

de infecção urinárias que necessitem de anti-Infeciosos e/ou anti-sépticos urinários para serem resolvidas, contribuindo para a saúde do utente e evitando o desenvolvimento de resistências a antibióticos.

Em conclusão, o farmacêutico é um profissional de saúde crucial e com formação adequada para fazer uma avaliação crítica destes produtos, ponderando o risco e possível benefício para cada utente.

BIBLIOGRAFIA

1. INFARMED.P. I. **Estatística do Medicamento 2013**. INFARMED. 2015.
2. HEAD KA. **Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract**. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutics*. 2008;13(3):227-44.
3. GRABE M, BARTOLETTI R, BJERKLUND JOHANSEN TE, CAI B, ÇEK M, KÖVES B, et al. **Guidelines on Urological Infections**. European Association of Urology. 2015.
4. IOANNA V, ATHANASIOS K, STAMATIOS T, CONSTANTINOS G. **Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections**. *Nutrition Research*. 2013;33(8):595607.
5. FOXMAN B. **Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs**. *The American journal of medicine*. 2002.
6. HOWELL AB. **Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections**. *Molecular nutrition & food research*. 2007;51(6):732-7.
7. BEEREPOOT MAJ, RIET G, NYS S, WAL WM, BORGIE C, REIJKE TM, et al. **Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women**. *Archives of internal medicine*. 2011;171(14):1270-8.
8. ZANBON. **Monurelle Cranberry-Folheto**. 2013.
9. Decreto-Lei N°136/2003 de 28 de Junho. Sect. I SÉRIE A.
10. Decreto-Lei n°145/2009, de 16 de Junho.
11. Decreto-Lei n°176/2006, de 30 de Agosto.
12. Mecanismo de acción de Velastisa Cistitis: ISDIN. Disponível na Internet: <http://www.isdin.com/es/salud-mujer/velastisa-cistitis>.
13. **Sistema de informação para dispositivos médicos-Da “identificação única” ao valor acrescentado dos resultados**. *Infarmed Noticias*.56:10-3.
14. CDM-INFARMED [23/08/2015]. Disponível na Internet: https://app.infarmed.pt/dec_hosp/pages/cdmpublic.aspx.

15. LEE J. **Proanthocyanidin A2 purification and quantification of American cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) products.** *Journal of Functional Foods.* 2013;5(1):144-53.
16. MARTINO PD, AGNIEL R, DAVID K, TEMPLER C, GAILLARD JL, DENYS P, et al. **Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized placebo-controlled cross-over trial.** *World Journal of Urology.* 2006;24(1):21-7.
17. BEEREPOOT MA, GEERLINGS SE, VAN HAARST EP, VAN CHARANTE NM, TER RIET G. **Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** *The Journal of urology.* 2013;190(6):1981-9.
18. PRIOR RL, FAN E, JI H, HOWELL A, NIO C, PAYNE MJ, et al. **Multi-laboratory validation of a standard method for quantifying proanthocyanidins in cranberry powders.** *Journal of the science of food and agriculture.* 2010;90(9):1473-8.
19. FOO LY, LU Y, HOWELL AB, VORSA N. **The structure of cranberry proanthocyanidins which inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli* in vitro.** *Phytochemistry.* 2000;54(2).
20. DA CUNHA AP. **Farmacognosia e fitoquímica:** Fundação Calouste Gulbenkian; 2009.
21. HOWELL AB, FOXMAN B. **Cranberry juice and adhesion of antibiotic-resistant uropathogens.** *JAMA.* 2002;287(23):3082-3.
22. HOWELL AB, REED JD, KRUEGER CG, WINTERBOTTOM R, CUNNINGHAM DG, LEAHY M. **A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity.** *Phytochemistry.* 2005;66(18):2281-91.
23. KRUEGER CG, REED JD, FELICIANO RP, HOWELL AB. **Quantifying and characterizing proanthocyanidins in cranberries in relation to urinary tract health.** *Analytical and bioanalytical chemistry.* 2013;405(13):4385-95.
24. YATAO L, MATTHEW AB, LIZABETH C, TERRI AC. **Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*.** *Biotechnology and Bioengineering.* 2006.

25. HOWELL AB, BOTTO H, COMBESURE C, BLANC-POTARD A-BB, GAUSA L, MATSUMOTO T, et al. **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.
26. URELL [18 de Agosto de 2015]. Disponível na Internet: http://www.urell.fr/?page_id=2031.
27. SIFRI CD, BEGUN J, AUSUBEL FM. **The worm has turned--microbial virulence modeled in Caenorhabditis elegans.** Trends in microbiology. 2005;13(3):119-27.
28. LAVIGNE JP, BLANC-POTARD AB, BOURG G, MOREAU J, CHANAL C, BOUZIGES N, et al. **Virulence genotype and nematode-killing properties of extra-intestinal Escherichia coli producing CTX-M β -lactamases.** Clinical Microbiology and Infection. 2006.
29. GUPTA K, CHOU MY, HOWELL A, WOBBE C, GRADY R, STAPLETON AE. **Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells.** The Journal of urology. 2007;177(6):2357-60.
30. JEPSON RG, WILLIAMS G, CRAIG JC. **Cranberries for preventing urinary tract infections.** The Cochrane database of systematic reviews. 2012;10.
31. KONTIOKARI T, SUNDQVIST K, NUUTINEN M, POKKA T, KOSKELA M, UHARI M. **Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women.** BMJ (Clinical research ed). 2001;322(7302):1571.
32. 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. 2002;9(3):1558-62.
33. BARBOSA-CESNIK C, BROWN MB, BUXTON M, ZHANG L, DEBUSSCHER J, FOXMAN B. **Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial.** Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;52(1):23-30.
34. SENGUPTA K, ALLURI KV, GOLAKOTI T, GOTTUMUKKALA GV, RAAVI J, KOTCHRLAKOTA L, et al. **A randomized, double blind, controlled, dose dependent clinical trial to**

evaluate the efficacy of a proanthocyanidin standardized whole cranberry (Vaccinium macrocarpon) powder on infections of the urinary tract. Current Bioactive Compounds. 2011;7(1):39-46.

35. WANG C-HH, FANG C-CC, CHEN N-CC, LIU SS, YU P-HH, WU T-YY, et al. **Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.** Archives of internal medicine. 2012;172(13):988-96.

36. WHO [22 de Agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/about/definition/en/print.html>.

37. JEPSON RG, MIHALJEVIC L, CRAIG J. **Cranberries for treating urinary tract infections.** The Cochrane database of systematic reviews. 2010(2).

38. BEEREPOOT MAA, TER RIET G, NYS S, VAN DER WAL WM, DE BORGIE CA, DE REIJKE TM, et al. **Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women.** Archives of internal medicine. 2011;171(14):1270-8.

Fotografia da capa:

<http://diyprepping.com/wp-content/uploads/2014/01/Pills-and-Tablets.jpg>

<http://gsoextracts.com/wp-content/uploads/2013/07/cranberries.jpg>

ANEXOS

Anexo I Suplementos Alimentares para o desconforto urinário na mulher disponíveis nas algumas farmácias de Coimbra

Nome do Produto	Ingredientes	Toma diária/duração
 <p>Arkocápsulas Uva Ursina</p>	<p>270mg / cápsula de pó integral criotriturado das folhas de <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> com um teor mínimo de 7% de arbutósido</p>	<p>4 ou 6 Cápsulas por dia</p>
 <p>Advancis® Uritabs</p>	<p>Extrato seco de <i>Arctostaphylos uva-ursi</i>; 300 mg de Uva-ursina; 72 mg de extrato seco de <i>Vaccinium macrocarpon</i> (36 mg de PAC); 62.5 mg de FOS (fructooligossacáridos);</p>	<p>Em situações de desconforto: 4 Comprimidos por dia Uso continuado: 1 Comprimido por dia</p>
 <p>Cytirégul® Plus</p>	<p>266 mg de extrato de bagas de <i>Vaccinium macrocarpon</i>; 200 mg de extrato de Hibiscus; 130 mg de Urze; 80 mg de Vitamina C; 1.65 mg de Vitamina D</p>	<p>Em situações de desconforto: 1 Comprimido por dia durante 7 dias Uso continuado: 1 Comprimido por dia durante 7 dias por mês durante vários meses</p>
 <p>Prevecist</p>	<p>Por saqueta: 60 mg de <i>Vaccinium macrocarpon</i> (18 mg de PAC); 10 mg de Lactoferrina; 1.000 mg de Fruto-oligosacáridos</p>	<p>1 Saqueta 2 vezes ao dia</p>
 <p>Uricare®</p>	<p>200 mg de UTIrose™; 80 mg de Vitamina C</p>	<p>Em situações de desconforto: 2 Cápsulas por dia Uso continuado: 1 Cápsula por dia</p>

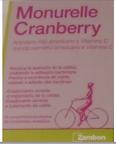
Nome Do Produto	Classe de Dispositivo	Ingredientes	Toma diária/duração
 <p>Monurelle Cranberry</p>	Classe IIb	120 mg de extrato seco de <i>Vaccinium macrocarpon</i> ; 60 mg Vitamina C	Para prevenção: 1 Comprimido durante 20 dias
 <p>Roter Cystiberry®</p>	Classe IIa	500 mg de Cranberry-Active™;	Para tratamento: 2 Cápsulas por dia durante 15 dias Para prevenção: 1 Cápsula por dia durante 30 dias
 <p>Velastisa® Cistitis</p>	Classe IIa	<i>Vaccinium macrocarpon</i> com 36 mg de PAC;	Para tratamento: 2 Cápsulas por dia Para prevenção: 1 Cápsula durante 28 dias

Imagem nos anexos: Fotografias tiradas por Ana Raquel Lourenço