

O Sumo de Arando e a sua Utilidade na Criança com Infecção Urinária

Cranberry Juice and its Usefulness for Children with Urinary Tract Infection

Ana Castro Rollo

Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Acta Pediatr Port 2015;46:254-9

Resumo

A infecção do trato urinário na criança é um problema comum. Dado o crescente aumento da resistência aos antibióticos, as medidas profiláticas, além da antibioterapia, assumem importância. O arando, popular nos Estados Unidos da América, está associado a questões de saúde do trato urinário. Pretendeu-se rever a mais recente evidência sobre o arando na criança com infecção do trato urinário e responder a questões sobre composição, mecanismos de ação, dose e segurança.

O arando interfere com fatores de virulência das bactérias, principalmente a aderência bacteriana ao uroepitélio, possui propriedades antioxidantes e confere alívio sintomático da infecção do trato urinário. Podem ser usados 5 mL/kg, até 300 mL, por dia, de sumo de arando. É desprovido de efeitos colaterais, como se verificou em ensaios clínicos randomizados e controlados. Ensaios clínicos heterogêneos, apresentam dados promissores no que diz respeito à profilaxia de infecção do trato urinário como alternativa não-antibiótica.

Palavras-chave: Bebidas; Criança; Fitoterapia; Fruta; Infecções Urinárias; *Vaccinium macrocarpon*

Abstract

Urinary tract infection in children is a common problem. Since bacterial resistance is growing, non-antibiotic prophylactic measures are important.

Cranberries, popular in the USA, are associated with urinary tract health.

The present review aimed to review the most recent evidence on the usefulness of cranberry juice in children with urinary tract infections and to answer questions about its composition, mechanisms of action, dosing and safety.

Cranberry juice appears to interfere with bacterial virulence factors, particularly bacterial adherence to the uroepithelium, possesses antioxidant properties and gives symptomatic relief in urinary tract infection.

Cranberry juice doses of 5 ml/kg can be used, up to 300 ml a day. No side effects were seen in randomized control trials. Various clinical trials present promising data on the role of cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infection as a non-antibiotic alternative.

Keywords: Beverages; Child; Fruit; Phytotherapy; Urinary Tract Infections; *Vaccinium macrocarpon*

Introdução

A infecção do trato urinário (ITU) na criança é comum, ocorrendo anualmente em cerca de 2,6% das crianças, com custos associados de cerca de 4000 euros por paciente hospitalizado.¹ A sua prevalência na criança

febril é cerca de 7%, diferindo consoante os subgrupos etários, sendo maior no sexo feminino no primeiro ano de vida e em lactentes do sexo masculino com menos de 3 meses não circuncidados.^{2,3} Acima dos 24 meses, os sinais e sintomas urinários associam-se a uma prevalência de ITU de 7,8%.³

A ITU pode ter repercussões futuras, dado que numa primeira infecção urinária 57% das crianças podem ter envolvimento do trato urinário superior, com 18% de prevalência de cicatrizes renais, mesmo na ausência de anomalias genito-urinárias.⁴ Adicionalmente, cerca de 8-19% têm recorrência da ITU em um ano.⁴⁻⁶

Quanto à patogénese, a via mais comum para as bactérias alcançarem o trato urinário é a via ascendente, por colonização da área peri-uretral.⁷ Estão geralmente implicados bacilos entéricos, maioritariamente bactérias Gram-negativas e destas cerca de 53-81% têm como agente causal a *Escherichia coli* (*E. coli*).⁶⁻⁸ A infecção torna-se possível consoante a interação entre fatores de virulência do organismo e fatores do hospedeiro.^{7,9} Há um crescente aumento da resistência aos antibióticos por parte desses microrganismos, sendo Portugal uma das áreas da Europa com mais problemas a este nível.¹⁰

Recentemente, o National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) do Reino Unido, mudou as normas de orientação clínica (NOC) quanto à profilaxia antibiótica das ITU nas crianças sem anomalias urológicas, estando apenas recomendada a sua consideração nas ITU recorrentes.¹¹ Salienta ainda a importância de medidas além da antibioterapia, de forma a fornecer

uma ampla gama de possíveis soluções para a criança.¹² É neste ponto que o sumo de arando poderá ser uma das soluções.

O sumo de arando é popularmente conhecido e usado como anti-infeccioso no contexto das ITU, principalmente nos EUA.^{13,14} A sua eficácia tem gerado bastante controvérsia, o que torna duvidosa a sua recomendação por parte dos clínicos. Cada vez há mais interesse por parte dos pacientes neste tipo de abordagem como medida adicional.¹⁵

O presente estudo pretendeu rever a evidência disponível quanto a questões sobre a composição do arando, possíveis mecanismos de ação, doses recomendadas e segurança, além de resumir os recentes ensaios clínicos sobre a utilidade do seu sumo na criança com ITU, de forma a poder aconselhar os pais relativamente à mais recente evidência.

Para isso foram feitas pesquisas na Medline, Web of Science, The Cochrane Library, ScienceDirect, UpToDate e Medscape. As palavras-chave usadas foram *cranberry*, *Vaccinium macrocarpon*, *urinary tract infection* e *children*. Foram tidos em conta artigos em inglês, português e espanhol, publicados até dezembro de 2013. Incluíram-se sítios de referência em medicina baseada na evidência, metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos controlados e NOC. Adicionaram-se artigos por pesquisa das referências bibliográficas de artigos relevantes.

Utilidade do Sumo de Arando

Arando: O que é e qual a sua composição

O arando, em inglês *cranberry*, é uma baga de uma planta arbustiva, amplamente cultivada na América do Norte.¹⁶ O nome científico desta espécie é *Vaccinium macrocarpon*, que pertence ao género *Vaccinium*, assim como o mirtilo.^{16,17} Difere das variedades europeias, *Vaccinium oxycoccus* e *Vaccinium vitis-idaea*, tanto na forma da baga, como no conteúdo fitoquímico.¹⁶⁻¹⁸ No norte da Europa, a variedade mais divulgada é o *Vaccinium vitis-idaea*, conhecido por nomes como *lingonberry*, *amora alpina* ou arando vermelho.¹⁸

O arando é usado desde o tempo dos índios norte-americanos em questões de saúde do trato urinário.^{17,19} Na sua composição foram identificadas várias frações.¹⁶ Maioritariamente apresentam flavonoides, cuja classe envolve antocianinas, flavonóis e proantocianidinas (PAC), além de derivados do ácido fenólico e análogos triterpenoides.^{16, 20} O ácido ursólico é o triterpenoide mais abundante no arando, concentrado na pele do fruto.²¹

As bagas *Vaccinium* possuem um alto teor em taninos, que são polifenóis, aos quais pertencem as antocianinas e as PAC ou taninos condensados.^{22,23} Estes são mecanismos de defesa essenciais das plantas contra microrganismos potencialmente nefastos.^{22,24} Conferem o sabor amargo ao arando e estão presentes em quantidades variáveis.²⁴

No arando, a essência da atividade antimicrobiana vem das PAC, que consistem em dímeros a oligómeros de epicatequinas que neste caso possuem pelo menos uma ligação do tipo A interflavonoide.²⁵ São as chamadas PAC tipo-A e constituem 94,5% das PAC presentes no arando.²⁶

Outras fontes de PAC, como o chocolate, a maçã e o chá verde, possuem ligações interflavonoides do tipo B.²⁶ Estas são mais comuns^{20,24} e desprovidas da ação anti-adesiva para as bactérias.^{25,27}

O arando pode apresentar-se em vários tipos de formulações, desde o fruto puro ou sumo concentrado, ao pó de arando em comprimidos ou cápsulas.²⁰

Uma metanálise destacou o sumo de arando como sendo mais eficaz do que as cápsulas ou comprimidos, justificando-o por efeitos adicionais ou potenciadores de outros componentes no sumo.¹⁷

Por fim, convém ter em conta que os diferentes sumos disponíveis no mercado europeu e americano diferem bastante na sua composição, não havendo um padrão definido como se alcançaria com produtos farmacológicos.²⁸

Mecanismo de ação

As primeiras teorias sobre as ações do arando, atribuíam ao ácido benzoico os seus efeitos bacteriostáticos.²⁹ Uma vez transformado em ácido hipúrico, seria excretado na urina diminuindo o seu pH ao ponto de ocorrer bacteriostase.²⁹ Ficou depois confirmado que a ingestão de sumo de arando em quantidades fisiológicas não alterava significativamente o pH urinário de forma a poder exercer esse tipo de ação.³⁰

Posteriormente, alguns estudos incidiram na primeira fase da patogénese da ITU, que implica aderência dos agentes uropatogénicos ao uroepitélio.^{9,31}

Atualmente, sabe-se que a aderência é mediada por fímbrias de vários tipos.⁹ As fímbrias possuem na sua superfície adesinas, que se irão ligar a hidratos de carbono complementares presentes no tecido do hospedeiro.⁹ Quase universalmente no mecanismo uropatogénico da *E. coli*, estão envolvidas fímbrias tipo 1 e tipo P, sendo que a última se encontra associada a pielonefrite aguda e ITU recorrentes.⁹ Foi sugerido que o sumo de arando inibiria a aderência das fímbrias tipo 1, também denominada manose sensível, responsabilizando o conteúdo em frutose por essa mesma ação.³² Esta inibição é parti-

lhada por outros sumos de fruta.

Onde o arando se destaca, é na sua capacidade de inibir irreversivelmente as fímbrias tipo P, por vários mecanismos que impedem a sua ligação ou mesmo evitando a sua expressão a nível genético.^{33,34} É sugerida então a presença de um composto além da frutose, capaz dessa inibição, tendo-se identificado as PAC.³⁵ Vários estudos confirmaram posteriormente as PAC tipo-A como responsáveis por inibir a aderência das fímbrias tipo P, manose resistente, da *E. coli* uropatogénica.^{27,36,37}

Com quantidades de PAC controladas, os extratos de arando mostram-se capazes de lesar outros fatores de virulência de duas estirpes de *E. coli*, como a capacidade de motilidade ou de formação de biofilme.³⁸ Mesmo a morfologia dos bastonetes é alterada *in vitro* pela ingestão de sumo de arando.^{33,34}

Além disso, somam-se propriedades antioxidantes, interagindo com radicais livres.³⁸

Outro composto do arando, o ácido ursólico e seus derivados, está implicado no alívio sintomático da ITU.^{21,39} A sua presença atenua a cascata inflamatória despoletada pelos lipopolissacarídeos bacterianos.³⁹

Por fim, há ainda a possibilidade de os extratos de arando exercerem pressão seletiva a nível gastrointestinal na direção de bactérias menos ofensivas ao trato urinário, o que explicaria a sua ação prolongada, meses após cessar o seu consumo.⁴⁰

Dose e segurança

Quando se pensa no sumo de arando como uma solução profilática, é necessário saber se é aceite por parte da criança. Estudos mostram aceitação pelas crianças a doses diárias de 5 mL/kg, até 300 mL.^{40,41} Num estudo de 2005, com 341 crianças de 1 a 7 anos, o sumo de arando mostrou-se tolerável e não apresentou efeitos inesperados na flora bacteriana da nasofaringe e do cólon.⁴¹ Apesar do sabor amargo do sumo puro, que poderia afetar a sua aceitação,⁴² cerca de 84% das crianças tomaram mais de 90% das doses recomendadas de sumo de arando.⁴¹ Outro estudo refere uma média de toma de 64% das doses.⁴⁰

A dose diária mais eficaz de PAC com bioatividade antiadésiva, foi determinada *ex vivo* / *in vitro*.²⁵ Ocorreu uma redução significativa da aderência bacteriana para doses a partir de 36 mg de PAC, com picos passadas seis horas da ingestão de pó de arando.²⁵ Doses de 72 mg de PAC por dia ofereceram proteção prolongada do trato urinário, até 24 horas.²⁵ Para o efeito pretendido, os autores concluíram que seriam aconselháveis duas doses separadas de 36 mg de PAC por dia.²⁵

Não se verificaram efeitos colaterais em ensaios clínicos randomizados e controlados.^{40,41,43-45}

Apesar da ausência de estudos conclusivos acerca da possibilidade de litíase renal, aconselha-se cautela em pessoas com história de nefrolitíase,⁴⁶ principalmente quando esta se deve a oxalatos e ácido úrico, uma vez que a sua excreção urinária está aumentada.^{47,48} Discute-se a sua utilidade na litíase por fosfato de cálcio e estruvite, por diminuir a sua supersaturação relativa, pois os estudos apresentam dados não significativos.⁴⁷ Há a hipótese de ocorrerem distúrbios gastrointestinais em crianças, consoante a quantidade de sumo ingerido.⁴⁶

Metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos

Dois metanálises, ambas de 2012, são contraditórias quanto ao uso do arando na ITU, consoante os estudos incluídos ou excluídos.^{17,49} Mesmo assim referem a igual eficácia do arando em relação à profilaxia antibiótica, com um risco relativo (RR) de 0,69 e um intervalo de confiança a 95% (IC95%) de 0,32-1,51,⁴⁹ uma redução significativa da ITU sintomática (RR 0,42, IC95% 0,24-0,74)⁴⁹ e os produtos de arando a tenderem a ser benéficos quando utilizados mais do que duas vezes por dia (RR 0,58, IC95% 0,40-0,84) e em crianças (RR 0,33, IC95% 0,16-0,69).¹⁷ De lembrar que ambas as metanálises incluíram um número muito reduzido de estudos em crianças.

Uma das metanálises destacou o sumo de arando como sendo mais eficaz do que as cápsulas ou comprimidos (RR 0,47, IC95% 0,30-0,72), justificando-o por efeitos adicionais ou potenciadores de outros componentes no sumo.¹⁷ Em vários ensaios clínicos randomizados e controlados, viu-se existir evidência de que o sumo de arando reduz o risco de recorrências de ITU nas crianças sem anomalias urológicas, mas com suscetibilidade a recorrência.^{40,43,44} Num estudo de 2012, que envolveu uma população de 263 crianças com 1 a 16 anos tratadas por ITU, comparou-se o sumo de arando com um sumo placebo sem fruta ou extractos de bagas.⁴⁰ Não houve diferença no tempo que decorreu até aparecer a primeira ITU.⁴⁰ Por outro lado, observou-se uma redução no número de dias necessários de antibiótico, cerca de seis dias por paciente por ano ($p < 0,001$), dado que uma ITU diagnosticada era tratada com regime padrão de antibioterapia sem suspender o sumo.⁴⁰

Num outro estudo com 40 crianças entre os 5 e os 18 anos, durante 12 meses, cada criança tomava 2 mL de sumo de arando por cada quilograma de peso, com 37% de PAC ou sem PAC.⁴³ Verificou-se uma redução do risco de ITU em 65%, concluindo-se que o sumo de arando com alta concentração de PAC reduz o risco de ITU recorrentes em crianças sem anomalias urológicas.⁴³ Foram tidos em conta fatores predisponentes de ITU, tendo os grupos sido equilibrados para os mesmos. Houve ainda medidas foto e termoprotetoras do sumo.⁴³

Foi ainda comparado, durante seis meses, o sumo de arando em relação a uma bebida de *Lactobacillus* GG e a bebida placebo.⁴⁴ Na população estudada, 84 crianças dos 3 aos 14 anos, com mais do que uma ITU por *E. coli* no último ano, houve uma redução significativa do risco de recorrência de ITU e do número de crianças a necessitar de profilaxia antibiótica quando administrados 50 mL de sumo de arando concentrado.⁴⁴ O grupo do arando apresentou episódios de ITU em 18,5%, comparativamente a 42,3% no grupo do *Lactobacillus* e 48,1% no grupo controlo ($p < 0,05$).⁴⁴

É sugerida a consideração neste tipo de casos do uso do sumo de arando, dado não interferir com a resistência bacteriana e aparentemente ser inócuo.

No caso de crianças com bexiga neurogénica não se encontrou qualquer efeito num estudo com pouco poder estatístico.⁵⁰

Comparativamente a profilaxias antibióticas, existem dois estudos, um deles com pouco poder estatístico, em que se sugere não haver diferença significativa entre sumo de arando e profilaxia com cefaclor em crianças com refluxo vesico-ureteral (RVU) I-IV.⁴² Noutro estudo concluiu-se que o xarope de arando não seria inferior à profilaxia com trimetoprim em ITU recorrentes.⁴⁵ Este estudo envolveu idades desde 1 mês aos 13 anos.⁴⁵ Cada 5 mL de xarope de arando asseguravam 36 mg de PAC, sendo a dose diária de 0,2 mL/kg de xarope de arando.⁴⁵ Nos grupos de RVU ou dilatação da pelve renal, não houve diferença significativa quanto à prevalência de ITU.⁴⁵ Dos 95 pacientes com ITU recorrente, 18 tiveram uma ITU no grupo do trimetoprim (18,9%, IC95% 11-26,3%), contra oito do grupo do arando (8,4%, IC95% 2,8-13,9%).⁴⁵

Segundo o site de ensaios clínicos da United States National Health Institute, atualmente estão em curso três estudos, dois na Finlândia e um nos EUA, que avaliam o uso do arando na ITU na criança.⁵¹ Têm como intervenção o sumo de arando e um deles pretende avaliar a interação entre o sumo de arando e os antibióticos usados para tratar ITU.⁵¹

Torna-se difícil avaliar comparativamente os estudos dada a heterogeneidade entre eles. Os ensaios clínicos apresentam limitações, alguns quanto à amostra, curto tempo de intervenção, outros por não terem em conta fatores predisponentes de ITU ou medidas que preservem os compostos bioativos do arando devido à sua termolabilidade, fotolabilidade e oxidação,⁵² além da falta de randomização ou ocultamento em alguns. A duração de tratamento também varia, situando-se entre três meses e pouco mais de um ano.

De notar que os sumos disponíveis no mercado variam na sua composição e alguns podem até ser desprovidos de PAC.²⁸ Até à data, nesta população, apenas dois estu-

dos mencionaram a quantidade de PAC.^{43,45} Um deles conferia doses de 36 mg de PAC apenas a pacientes com mais de 25 kg.⁴⁵ O próprio método de quantificação de PAC pode sub ou sobrestimar o seu valor.¹⁸

Atualmente não existe qualquer evidência acerca do uso do sumo de arando no tratamento de ITU,⁵³ pelo que o seu efeito está circunscrito à profilaxia.

Conclusão

Vários estudos comprovam o efeito do arando como protetor do trato urinário.

Apesar de sítios de referência em medicina baseada na evidência não sugerirem por rotina o sumo de arando,⁵⁴⁻⁵⁷ as NOC da NICE recomendam considerar, na profilaxia de ITU, estratégias adicionais como beber regularmente sumo de arando.¹²

A presente revisão incluiu uma maior quantidade de ensaios clínicos, onde se viu existir evidência de que o sumo de arando reduz o número de recorrências de ITU nas crianças sem anomalias urológicas, mas com suscetibilidade a recorrência. É sugerida a consideração neste tipo de casos do uso do sumo de arando, dado não interferir com a resistência bacteriana e aparentemente ser inócuo.

São necessárias doses padrão de arando e dos seus componentes. De futuro, os estudos deveriam focar-se nesses problemas, de modo a contornar limitações que lhes possam estar associadas.

Em Portugal, é comercializado sumo de arando vermelho ou *lingonberry* e sumo de arando concentrado, sem especificar a sua composição. Dado ser uma abordagem com custos associados, seria interessante saber a quantidade de PAC tipo-A de cada um deles, de modo a tentar fornecer duas doses separadas de 36 mg de PAC por dia.

O sumo de arando parece promissor no que diz respeito à profilaxia de ITU como medida adicional não-antibiótica.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam

de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Agradecimentos

A autora gostaria de agradecer ao Professor Caldas Afonso e à Doutora Ana Teixeira pelo apoio prestado e disponibilidade.

Correspondência

Ana Castro Rollo
med06164@med.up.pt

Recebido: 28/08/2014

Aceite: 21/05/2015

Referências

- Freedman AL. Urologic diseases in North America project: Trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol* 2005;173:949-54.
- Hoberman A, Chao HP, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *J Pediatr* 1993;123:17-23.
- Shaik N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:302-8.
- Shaik N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010;126:1084-91.
- Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: Risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-86.
- Craig J, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SG, Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med* 2009;361:1748-59.
- Shaikh N, Hoberman A. Urinary tract infections in childhood. In: Baren J, Brennan J, Brown L, Rothrock S, editors. *Comprehensive pediatric hospital medicine*. Philadelphia: Mosby Inc; 2007.p.407-13.
- Edlin RS, Shapiro DJ, Hersh AL, Copp HL. Antibiotic resistance patterns of outpatient pediatric urinary tract infections. *J Urol* 2013;190:222-7.
- Nielubowicz GR, Mobley HL. Host-pathogen interactions in urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010;7:430-41.
- Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: The ECO-SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:45-51.
- Price E, Pallet A, Gilbert RD, Williams C. Microbiological aspects of the UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance on urinary tract infection in children. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:836-41.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Urinary tract infection in children: Diagnosis, treatment and long-term management. London: RCOG Press; 2007.
- Henig YS, Leahy MM. Cranberry juice and urinary tract health: Science supports folklore. *Nutrition* 2000;16:684-7.
- Saper RB. Overview of herbal medicine and dietary supplements [consultado em julho de 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-herbal-medicine-and-dietary-supplements>
- Super EA, Kemper KJ, Woods C, Nagaraj S. Cranberry use among pediatric nephrology patients. *Ambul Pediatr* 2005;5:249-52.
- Côte J, Caillet S, Doyon G, Sylvain JF, Lacroix M. Analyzing cranberry bioactive compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:872-88.
- Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SS, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-containing products for prevention of urinary tract infections in susceptible populations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:988-96.
- Davidson E, Zimmermann BF, Jungfer E, Chrusasik-Hausmann S. Prevention of urinary tract infections with vaccinium products. *Phytother Res* 2013;28:465-70.
- US National Library of Medicine, MedlinePlus. Cranberry [consultado em julho de 2014]. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/natural/958.html>
- Isgro G, Micali S, Bianchi G, Miceli N, Calapai G, Navarra M. Cranberry and recurrent cystitis: More than marketing? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014;54:1063-75.
- Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutr Res*. 2013;33:595-607.
- Côté J, Caillet S, Doyon G, Sylvain JF, Lacroix M. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:666-79.
- Dessi A, Atzei A, Fanos V. Cranberry in children: Prevention of recurrent urinary tract infections and review of the literature. *Rev Bras Farmacogn* 2011;21:807-13.
- Howell AB. Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2002;42:S273-8.
- Howell AB, Botto H, Combescure C, Blanc-Potard AB, Gausa L, Matsumoto T, et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocya-

- nidin content: A multicentric randomized double blind study. *BMC Infect Dis* 2010;10:94.
26. Feliciano RP, Meudt JJ, Shanmuganayagam D, Krueger CG, Reed JD. Ratio of "A-type" to "B-type" proanthocyanidin interflavan bonds affects extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* invasion of gut epithelial cells. *J Agric Food Chem* 2014;62:3919-25.
27. Howell AB, Reed JD, Krueger CG, Winterbottom R, Cunningham DG, Leahy M. A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry* 2005;66:2281-91.
28. Sánchez-Patán F, Bartolomé B, Martín-Alvarez PJ, Anderson M, Howell A, Monagas M. Comprehensive assessment of the quality of commercial cranberry products. Phenolic characterization and in vitro bioactivity. *J Agric Food Chem* 2012;60:3396-408.
29. Blatherwick NR, Long ML. Studies of urinary acidity. II. The increased acidity produced by eating prunes and cranberries. *J Biol Chem* 1923;57:815-8.
30. Bodel PT, Cotran R, Kass EH. Cranberry juice and the antibacterial action of hippuric acid. *J Lab Clin Med* 1959;54:881-8.
31. Sobota AE. Inhibition of bacterial adherence by cranberry juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. *J Urol* 1984;131:1013-6.
32. Zafriri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:92-8.
33. Ahuja S, Kaack B, Roberts J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Urol* 1998;159:559-62.
34. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng* 2006;93:297-305.
35. Howell AB, Vorsa N, Der Marderosian A, Foo LY. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries. *N Engl J Med* 1998;339:1085-6.
36. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A-type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod* 2000;63:1225-8.
37. 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;54:173-81.
38. Wojnicz D, Sycz Z, Walkowski S, Gabrielska J, Aleksandra W, Alicja K, et al. Study on the influence of cranberry extract Zuravit SOS® on the properties of uropathogenic *Escherichia coli* strains, their ability to form biofilm and its antioxidant properties. *Phytomedicine* 2012;19:506-14.
39. Huang Y, Nikolic D, Pendland S, Doyle BJ, Locklear TD, Mahady GB. Effects of cranberry extracts and ursolic acid derivatives on P-fimbriated *Escherichia coli*, COX-2 activity, pro-inflammatory cytokine release and the NF-kappaB transcriptional response in vitro. *Pharm Biol* 2009;47:18-25.
40. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;54:340-6.
41. Kontiokari T, Salo J, Eerola E, Uhari M. Cranberry juice and bacterial colonization in children – a placebo-controlled randomized trial. *Clin Nutr* 2005;24:1065-72.
42. Nishizaki N, Someya T, Hirano D, Fujinaga S, Ohtomo Y, Shimizu T, et al. Can cranberry juice be a substitute for cefaclor prophylaxis in children with vesicoureteral reflux? *Pediatr Int* 2009;51:433-4.
43. Afshar K, Stothers L, Scott H, MacNeily AE. Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection: A randomized controlled trial. *J Urol* 2012;188:1584-7.
44. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:369-72.
45. Uberos J, Noguera-Ocana M, Fernandez-Puentes V, Rodriguez-Belmonte R, Narbona-López E, Molina-Carballo A, et al. Cranberry syrup versus trimethoprim in the prophylaxis of recurrent urinary tract infections among children: A controlled trial. *Open Access J Clin Trials* 2012;4:31-8.
46. Nowack R, Schmitt W. Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections. Conclusions from clinical experience and research. *Phytomedicine* 2008;15:653-67.
47. Kessler T, Jansen B, Hesse A. Effect of blackcurrant, cranberry and plum juice consumption on risk factors associated with kidney stone formation. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1020-3.
48. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY, Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2005;174:590-4.
49. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001321.
50. Schlager TA, Anderson S, Trudell J, Hendley JO. Effect of cranberry juice on bacteriuria in children with neurogenic bladder receiving intermittent catheterization. *J Pediatr* 1999;135:698-702.
51. United States National Health Institute. Clinical trials [consultado em julho de 2014]. Disponível em: <http://www.clinicaltrials.gov>
52. Côté J, Caillet S, Dussault D, Sylvain JF, Lacroix M. Effect of juice processing on cranberry antibacterial properties. *Food Res Int* 2011;44:2922-9.
53. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for treating urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001322.
54. Shaikh N, Hoberman A. Long-term management and prevention of urinary tract infections in children [consultado em julho de 2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/>
55. Lorenzo AJ, Braga LH. Use of cranberry products does not appear to be associated with a significant reduction in incidence of recurrent urinary tract infections. *Evid Base Med* 2013;18:181-2.
56. Stapleton AE. Cranberry-containing products are associated with a protective effect against urinary tract infections. *Evid Based Med* 2013;18:110-1.
57. Barclay L. Urinary tract infections not prevented by cranberry juice [consultado em agosto de 2014]. Disponível em: <http://www.medscape.com>