

O Consumo do Cranberry no Tratamento de Doenças Inflamatórias

Consumption of Cranberry in the Treatment of Inflammatory Diseases

Ana Carolina Yoshida da Rocha França^a; Vanessa Gomes Coutinho^a; Maria Cláudia Spexoto^a

^aUniversidade Gama Filho, RJ, Brasil

Resumo

O Cranberry é conhecido cientificamente como *Vaccinium Macrocarpon*, é composto por antocianidinas e a proantocianidinas que apresentam uma alta função antioxidante contra as células microbianas. O objetivo desta revisão foi demonstrar qual o efeito do uso do Cranberry nas doenças inflamatórias, tais como Infecção do Trato Urinário, Câncer, Perfil Lipídico e Doenças Cariogênicas. Este trabalho foi elaborado com base na revisão de artigos científicos publicados entre os anos de 2000 à 2013. O uso do Cranberry pode trazer benefícios à saúde, devido às suas propriedades antioxidantes, principalmente no quadro de Infecção do Trato Urinário. Ainda são necessárias novas pesquisas para conhecer os benefícios e malefícios deste alimento em diferentes quadros clínicos.

Palavras-chave: Cranberry. *Vaccinium Macrocarpon*. Proantocianidinas. Flavonóides.

Abstract

The Cranberry is known scientifically as Vaccinium macrocarpon, is composed of proanthocyanidins and anthocyanidins which have a high antioxidant function against microbial cells. The aim of this review was to demonstrate what effect the use of Cranberry in inflammatory diseases such as Urinary Tract Infection, Cancer, Lipid profile and Cariogenic Diseases. This work was based on review of scientific articles published between the years 2000 to 2013. The use of Cranberry can bring health benefits due to its antioxidant properties, especially in the context of Urinary Tract Infection. Further research is needed to know the benefits and harms of this food in different clinical picture.

Keywords: Cranberry. *Vaccinium Macrocarpon*. Proanthocyanidins. Flavonoid.

1 Introdução

O Cranberry é conhecido cientificamente como *Vaccinium Macrocarpon*, é um derivado de um termo de “Crane Berry”, apelido da flor de mirtilo, que quando murcha se torna similar à aparência de um passáro que se alimenta dos frutos desta planta. O Cranberry faz parte da família da Ericaceae e é desenvolvida em ambientes úmidos, como florestas e pantânos nos países norte americanos (SAONA *et al.*, 2011).

É composta por 88% de água, ácido orgânico, frutos, vitamina C, flavonóides, catequinas e antocianidinas. Pode ser encontrado na forma de frutas secas, extratos e sucos, que usualmente contêm apenas 10 à 25% de Cranberry concentrado. As antocianidinas e as proantocianidinas são taninos que apresentam uma função de defesa natural contra as células microbianas, são fontes de excelentes antioxidantes de alta qualidade (SALO *et al.*, 2012). O Cranberry já era utilizado pela população Nativa Americana e pelos Europeus como um alimento e como uma forma de medicina tradicional. Os seus benefícios à saúde incluem efeito cardioprotetor, protetor anticâncer, prevenção de úlceras estomacais e efeito anticariogênico (BISWAS *et al.*, 2012).

A motilidade bacteriana desempenha um papel fundamental na superfície microbiana na colonização e

propagação de bactérias ao longo do tecido. Essas motilidades contribuem para a formação de uma superfície estruturada associadas a comunidade de bactérias chamada de biofilmes. Estas comunidades são problemáticas em vários ajustes ambientais e clínicos, devido à sua alta resistência a agentes antimicrobianos (BISWAS *et al.*, 2012). A identificação de compostos que impedem a motilidade bacteriana, oferece um potencial de aplicação para a limitação da colonização destas bactérias na superfície do tecido. Os derivados da fruta do Cranberry foram identificados como compostos que interferem na adesão bacteriana em diferentes tecidos, a propriedade antiaderente deste alimento está atribuída em grande parte pela presença dos compostos específicos proantocianidinas, na qual, são taninos condensados que consistem em monômeros de catequina e epicatequina, sendo diferente dos taninos hidrolisáveis que predominam em outros frutos, como por exemplo, a romã. Os monômeros das proantocianidinas podem ser ligados por uma ou duas ligações intermoleculares, chamados de ligações do tipo A e tipo B. As ligações do tipo B são frequentemente encontrados em alimentos como chá verde e uva, o Cranberry possui predominantemente as proantocianidinas com ligações do tipo A. Este tipo de ligação pode exibir as propriedades de antiaderência bacteriana na parede celular em diversas patologias (BROW *et al.*, 2013; O’MAY; TUFENKJI, 2011).

A Infecção do trato urinário é uma das infecções bacterianas mais comum em crianças, idosos e mulheres adultas, cerca de 19 à 30% dos pacientes apresentam a recorrência em menos de um ano de tratamento (BEGCEVIC *et al.*, 2012). A Infecção do trato urinário em crianças, pode causar o surgimento de substâncias que aumentam o risco de doenças renais crônicas e hipertensão. Geralmente, o tratamento utilizado são os antibióticos, que por um período longo de uso pode causar reações e aumentar a resistência bacteriana (MILBURY *et al.*, 2010). Essas bactérias se aderem nas células epiteliais da bexiga por uma via de actina, é um processo de microtubo dependente chamada pili, na qual são filamentos adesivos que codificam por prática todos os isolados das células uropatogênicas. Esta adesão está associada a uma ponta distal que contém glicoproteínas receptoras chamadas de uroplablin. As placas de uroplablin revestem toda a superfície do lúmen da bexiga e esta internalização facilita a entrada do patógeno e a sua proliferação nos tecidos. Uma vez internalizado, a bactéria pode se translocar para fora da célula ou permanecer dentro dos compartimentos endosomal de forma aparente ou silenciosa. Neste local, ela pode se multiplicar rapidamente e formar o biofilme. A parede do urotélio age como uma barreira, porém o rompimento da mesma durante o processo de infecção pode ocorrer como consequência da indução pelo patógeno, pela esfoliação nas células de infecção na bexiga e pelo influxo de neutrófilos e outras respostas inflamatórias. Apesar de ser um mecanismo de defesa, favorece o acesso do patógeno aos tecidos e aumenta a sua capacidade de invadir todas as camadas do urotélio e desenvolver comunidades bacterianas intracelular e biofilmes extracelular. O estabelecimento do reservatório de bactérias imaturas intracelular ou células epiteliais na superfície da bexiga pode esconder este patógeno de muitos mecanismos de imunovigilância, enquanto o desenvolvimento de bactérias extracelulares podem permitir melhor resistência as atividades antimicrobianas dos neutrófilos ou outras células de defesa. A formação de biofilme e células de invasão permitem que bactérias como a *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus*, elevam a sua proteção contra os tratamentos com antibióticos (BLANGO; MULVEY, 2010; DIARRA *et al.*, 2013).

A síndrome metabólica compreende fatores de risco severos, como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2, é uma preocupação de nível mundial e o seu tratamento alvo, tem sido as terapias dietéticas e farmacológicas. Adiposidade abdominal, elevação da pressão arterial, intolerância à glicose, dislipidemias, elevado estresse oxidativo e inflamação, são proeminentes características desta patologia. Estima-se que os países em desenvolvimento na Ásia e no Oriente Médio, apresentam um aumento de prevalência de Diabetes do tipo 2, com uma incidência de 1% da população por ano e uma alta prevalência de doenças arteriais coronarianas estão sendo associadas à esta patologia.

A hipertrigliceridemia e a redução do HDL (High density lipoprotein) têm sido dominante nos pacientes diabéticos. O LDL (Low density lipoprotein) denso é proveniente do aumento de secreção das partículas das lipoproteínas Apo B pelo fígado. As lipoproteínas Apo B e Apo A, representam os níveis de LDL (Low density lipoprotein) e HDL (High density lipoprotein), respectivamente. A paraxonase-1 é uma enzima associada ao HDL (High density lipoprotein) e tem sido implicada em muitos processos antiaterogênico, tais como inibição do LDL (Low density lipoprotein) e redução da biossíntese de colesterol (SCHIDFAR *et al.*, 2012). Acredita-se que o consumo de uvas, cacau e outros alimentos que contenham flavonóides podem reduzir a pressão sanguínea, agregação plaquetária, resistência à insulina e concentrações de colesterol, devido aos efeitos antiinflamatórios (SHUKITT-HALE *et al.*, 2005). O Cranberry é uma fonte rica em compostos polifenólicos e em particular as antocianidinas. Investigadores relatam que o consumo deste alimento pode promover efeitos protetores contra as doenças cardiovasculares, reduzindo a inflamação e o nível sérico de lipídeos (DOHADWALA *et al.*, 2011).

O câncer é uma das principais causa de morte em homens e mulheres nos Estados Unidos, mais comumente o câncer de pulmão e de esôfago (KRESTY *et al.*, 2011; KRESTY *et al.*, 2011). Estudos epidemiológicos suportam fortemente que as dietas ricas em frutas e vegetais, podem reduzir o risco de câncer. Devido ao estágio da doença, baixas taxas de prevenção e tratamentos ineficazes reduzem a taxa de sobrevivida. O Cranberry tem sido conhecido pelos efeitos positivos a saúde, possui um efeito antimicrobiano, antiviral e anticâncer (KRESTY *et al.*, 2011). Estudos relatam que as proantocianidinas podem resultar no aumento da proliferação celular e redução de morte celular. As proantocianidinas podem ser promissoras como um agente quimiopreventivo durante as fases iniciais da carcinogênese (KONTIOKARI *et al.*, 2001; MADRIGAL-SANTILLAN *et al.*, 2012).

A *Helicobacter pylori* é uma das maiores causas de doenças gastrointestinais, como gastrite, úlceras pépticas e duodenais e câncer gástrico. Muitos estudos têm trabalhado nos fatores de malignidade deste patógeno. Sugere-se que a melhor maneira de prevenção desta infecção é pela eliminação desta bactéria do seu ambiente comum e evitar a sua adesão à camada epitelial. O suco de Cranberry tem sido conhecido pela sua propriedade anti-adesão e não somente das bactérias uropatogênicas, mas de outras bactérias orais (KONTIOKARI *et al.*, 2001).

O uso de antibiótico apresenta um efeito altamente efetivo, porém causa resistência bacteriana e efeitos adversos na flora bacteriana saudável, pode causar efeitos adversos como náuseas, vômitos, déficit de ácido fólico e reações alérgicas (MCMURDO *et al.*, 2008).

O objetivo desta revisão foi demonstrar o efeito do uso do Cranberry nas doenças inflamatórias, como infecção urinária, doenças cardiovasculares e câncer.

2 Desenvolvimento

2.1 Revisão de literatura

Tratou-se de um estudo de revisão de literatura sistemática abordando o efeito da suplementação do Cranberry nas doenças inflamatórias. Foi utilizado como instrumento um levantamento de dados científicos nacionais e internacionais sobre o tema proposto, produzidos preferencialmente nos últimos 13 anos (2000 à 2013), disponíveis em banco de dados, tais como Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde. A busca bibliográfica inclui artigos originais, foi realizado durante o mês de março e setembro de 2013, as palavras-chave foram Cranberry, *Vaccinium Macrocarpon*, Doenças inflamatórias, Infecção do trato urinário. As palavras-chave em inglês foram *Urinary tract infection*, *Inflammatory diseases*, *Cranberry Juice*. Na primeira seleção, foram encontrados 984 artigos, que foram selecionados por tema geral de interesse. Desse total, 33 artigos foram selecionados e compuseram a presente revisão, foram lidos totalmente de acordo com os tópicos de interesse.

Como se tratou de um artigo de revisão sistemática, não houve necessidade de submissão do presente estudo ao comitê de ética de pesquisa.

2.1.1 Cranberry e infecção do trato urinário

A ocorrência de Infecção do trato urinário (ITU) é uma das patologias mais comuns atualmente (KIM *et al.*, 2011). Cerca de 90% das infecções são causadas pela presença de microorganismos, principalmente das bactérias gram negativas, com prevalência para germes de origem fecal. Mais da metade dos casos de infecção do trato urinário são causados pela presença da *Escherichia coli* (BURGER *et al.*, 2000), com contribuições para *Enterococcus feudis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e o menos frequente, *Proteus mirabilis* (BONETTA; PIERRO, 2012; BURGER *et al.*, 2000; MCCALL *et al.*, 2013). O tratamento geralmente é realizado com a utilização de antibióticos, porém uma grande preocupação são os episódios de repetição. Esta patologia acomete principalmente mulheres, idosos e crianças com bexiga neurogênica. A mulher se torna um fator de risco devido ao uso de contraceptivos, resistência antimicrobiana, menopausa, relação sexual e fatores genéticos (BONETTA; PIERRO, 2012). As mulheres apresentam uma uretra de curto comprimento, facilitando a entrada das bactérias para a bexiga. O primeiro passo da infecção é a colonização do tecido periuretral, ou seja, é a passagem da bactéria pela uretra. O segundo passo é a aderência da bactéria na parede da bexiga e a sua proliferação. A *Escherichia coli* apresenta uma importante propriedade de aderência no hospedeiro. Essa adesão protéica ocorre na forma de pili ou fimbriae. Pili ou Fimbriae são pequenos filamentos que permitem a aderência da bactéria no tecido, são classificadas como resistentes ou sensíveis, são facilmente inibidas pela frutose.

Sem adesão a bactéria não consegue infectar a superfície da mucosa. Esta adesão pode ser mediada por dois componentes do Cranberry, a frutose e as proantocianidinas. As bactérias fimbriadas para se ligarem à mucosa, é necessário realizar uma ligação ao receptor específico e as proantocianidinas agem como um receptor análogo, inibindo a adesão da *E. coli* nas células epiteliais. Outro mecanismo deste alimento, é a capacidade de reduzir a expressão do fimbriae pela mudança do pH, o suco de Cranberry possui pH neutro e consegue neutralizar a região, podendo induzir mudanças na formação das macromoléculas de superfície da *E. coli* e reduzir os seus componentes e a sua densidade (MCMURDO *et al.*, 2008; MUTLU; EKINCI, 2012; BASU *et al.*, 2011). Esta reação reduz as reincidências de quadro de infecção do trato urinário, diferente do uso de antibióticos (BERGMAN *et al.*, 2011).

Um estudo realizado com Valentovaã *et al.* (2007), avaliaram a efetividade do consumo de 400 e 1200mg. de extrato de Cranberry no quadro de infecção do trato urinário em 65 mulheres com idade de 19 à 28 anos, durante 8 semanas. Os autores concluíram que doses de 1200mg. de extrato de Cranberry podem reduzir significativamente os níveis de oxidação protéica e a aderência da *E. coli* no tecido. O mesmo resultado foi encontrado por Stothers L. (2002), onde foi avaliado a eficácia e o custo do Cranberry no tratamento de infecção do trato urinário, foi realizado um estudo duplo-cego com 150 mulheres, com idade entre 21 à 72 anos, sendo que 52 mulheres estavam no período de menopausa e 15 mulheres eram diabéticas não dependente de insulina no período de um ano. Foram divididas em três grupos, sendo placebo com a ingestão de 250ml de água com corante e suco de abacaxi, tablet com a ingestão de 1 tablet concentrado de Cranberry, 2 vezes ao dia e 3 vezes ao dia, 250ml de suco placebo e o suco com a ingestão de 250ml de suco de Cranberry, 3 vezes ao dia e 1 tablet placebo, 2 vezes ao dia. Foram observados que ambos os grupos de suco de Cranberry ou o tablet de extrato de Cranberry, apresentaram redução de forma significativa no quadro de infecção do trato urinário em mulheres sexualmente ativas, algumas das participantes apresentaram efeito colateral como náusea e aumento da motilidade intestinal. Em relação ao custo, o uso de tablet é reduzido em comparação ao suco, porém ambos podem causar uma economia significativa em relação ao número de dias de uso de antibiótico.

Já um estudo realizado por Bergman *et al.* (2011), em 44 casas de repouso com 1473 moradores, sendo a maioria com idade corporal de 80 anos ou mais e do sexo feminino, avaliaram a utilização de uma à duas cápsulas de Cranberry, ou o equivalente a ½ copo de Suco de Cranberry, 1 à 2 vezes ao dia, durante um mês. Não foram encontrados resultados eficazes na prevenção de infecção de urina de repetição neste grupo populacional. As dosagens utilizadas para cada cápsula não foram descritas pelo autor, referem apenas que foi utilizado a recomendação descrita pelo fabricante.

Salo *et al.* (2012), avaliaram a utilização do suco de Cranberry em 255 crianças com quadro clínico de infecção de urina de repetição, com idade corporal de um à 16 anos de idade. Foi ofertado 5ml por kg. de peso corporal ou até 300ml ao dia de suco de Cranberry durante 12 meses, a cada litro de suco de Cranberry havia 41g. de concentrado. Foi encontrado baixa adesão à bebida, devido ao sabor amargo e baixa redução da incidência do quadro de infecção em ambos os sexos. Ao contrário da experiência realizada por Mutlu e Ekinçi em 2012, demonstram que o uso do Cranberry em crianças menores de 18 anos de idade, com diagnóstico clínico de bexiga neurogênica causada por mielomeningocele, realizado com um grupo de 20 crianças, sendo 7 e 13 do sexo masculino e feminino respectivamente. Foi ofertado 1 cápsula de extrato de Cranberry diariamente durante 6 meses, os autores não descreveram a dosagem utilizada para o estudo. Todos os pacientes apresentaram redução da taxa de infecção do trato urinário de repetição e redução da frequência de piúria, efeitos que os antibióticos não demonstram depois de utilizados por longo período.

2.1.2 Cranberry e perfil lipídico

O Cranberry é uma importante fonte de flavonóides e tem sido provado o seu efeito antioxidante, que está associado ao seu aumento no plasma e na redução da oxidação da lipoproteína LDL (*Low density lipoprotein*), assim como a concentração do colesterol total. O maior componente ateroprotetor das partículas do HDL (*High density lipoprotein*) é a chamada Paraxonase 1, é uma associação do HDL (*High density lipoprotein*) com a enzima ateroprotetor *lipo lactonase*. Sua atividade antioxidante inibe a oxidação da captação do LDL (*Low density lipoprotein*) e reduz suas peroxidases lipídicas. Esta atividade é sensível a fatores genéticos e ambientais, tais como cigarros, terapias hormonais e farmacológicas (BASU *et al.*, 2011). Pode promover redução ao estresse oxidativo, provavelmente pelo efeito indireto na redução da glicose pós prandial e nos triglicérides. Os antioxidantes presentes no suco de Cranberry tem a capacidade de se ligar a lipoproteína de baixa densidade e as proteger da oxidação, além de aumentar a sua capacidade antioxidante no plasma e aumentar os níveis de HDL (*High density lipoprotein*) (SCHIDFAR *et al.*, 2012).

Um estudo realizado por Shidfar *et al.* (2012), avaliaram o efeito do suco de Cranberry sobre a glicose sérica e quadro lipídico em pacientes com diabetes tipo 2. Foi uma experiência randomizada, realizado com 58 pacientes do sexo masculino, com idade média de 54 anos. Apresentavam Índice de Massa Corporal (IMC) < 30kg/m², hemoglobina glicada < 9%, níveis de triglicérides < 400mg/dl e colesterol total < 240mg/dl, somente em uso de hipoglicemiante oral. O estudo foi realizado durante 12 semanas, com a ingestão de 240ml de suco de Cranberry diariamente. Nos resultados encontrados, não houve alteração nos níveis de IMC, porém houve uma redução da glicose sérica e nos níveis de Apo

B, além do aumento significativo dos níveis de Paraxonase 1 e Apo A. Ao contrário do estudo realizado por Basu *et al.* (2011), não observaram alterações significativas no perfil lipídico, assim como no controle glicêmico e pressão arterial com o uso de Cranberry. Foi realizado uma experiência durante 8 meses, com 36 adultos com a ingestão diária de suplementação de 240ml de suco de Cranberry, 2 vezes ao dia. Logo após 4 semanas, observaram redução nos níveis de PCR e Interleucina 6 no plasma sanguíneo, ambos são caracterizados como biomarcadores de inflamação. O PCR é sintetizado no fígado e é um preditor independente de risco cardíaco e a Interleucina 6, apresenta correlação à resistência à insulina, adiposidade e síndrome metabólica. Os resultados foram próximo ao trabalho realizado por Dohadwala *et al.* (2011), na qual verificaram o efeito do uso de Cranberry nas doenças coronarianas em pacientes hipertensos e diabéticos. Foi realizado com 62 pacientes com o consumo diário de 480ml de suco de Cranberry durante 4 semanas. Não foi observado efeito sobre a pressão arterial, índice glicêmico e marcadores de inflamação, apenas redução na rigidez arterial.

O estudo realizado por Begcevic *et al.* (2012), avaliaram a suplementação de Cranberry, vitamina C e zinco em pacientes com estresse oxidativo induzidos pelo fumo. Foram avaliados 31 jovens com idade entre 20 a 27 anos durante 4 semanas, com a suplementação de dois gramas de extrato de Cranberry ao dia. Não houve redução significativa nas concentrações de LDL no plasma e nem mesmo do HDL, foi observado apenas um aumento significativo da Paraxonase 1.

2.1.3 Cranberry e câncer

As proantocianidinas apresentam efeito potencial quimiopreventivo e quimioterápicos nas fases de carcinogênese, podem reduzir significativamente o crescimento celular e a proliferação das células de tumor (CHATELAIN *et al.*, 2008). Pacientes com adenocarcinomas prostático são tratados com radioterapia na região da pelve, este tratamento pode causar o aumento de até 15% dos linfonodos na região. Foi realizado um estudo por Bonetta e Pierro em 2012, para avaliar se o extrato de Cranberry poderia reduzir o risco de infecção do trato urinário e o processo inflamatório na região da bexiga. Foram avaliados 370 pacientes com diagnóstico clínico de adenocarcinoma de próstata, em tratamento radioterápico, com a ingestão diária de 200mg. de extrato de Cranberry, durante 6 à 7 semanas. Observaram redução no volume da bexiga no tratamento radioativo e redução do risco de infecção do trato urinário. A atividade do Cranberry está associada ao conteúdo de proantocianidinas, porém verificou-se que esses componentes não são absorvidos por uma extensão significativa e outras teorias estão sendo sugeridas, como a inclusão da estimulação da secreção de um agente antibacteriúrico, porém até o momento não foi identificado. A radioterapia pélvica é conhecida por induzir um dano inflamatório e parcial de epitelização da mucosa

da bexiga, acionando um quadro de infecção bacteriana. As proantocianidinas podem inibir significativamente a adesão desta bactéria patogênica na membrana da mucosa. As cápsulas utilizadas neste estudo, foram preparadas com um revestimento entérico, para prevenir a possibilidade de degradação da proantocianidina durante o processo de digestão, já que há a possibilidade de interações com suco gástrico e com a presença da *Helicobacter pylori* (BONETTA; PIERRO, 2012). Porém, o trabalho realizado por Burger et al. (2000) sugerem que devido à capacidade do Cranberry de reduzir a adesão das bactérias nos tecidos, provavelmente ocorra a inibição da *Helicobacter pylori* na mucosa, prevenindo de doenças gastrointestinais como a gastrite, úlceras pépticas e câncer gástrico.

A quercetina é um dos principais fitoquímicos do Cranberry e tem sido conhecido como um inibidor de crescimento no câncer de bexiga. Foi realizado um estudo por Prasain et al. (2008), com um grupo de 344 ratos durante 6 semanas, com a dose de 1 ml de suco de Cranberry ao dia. Os autores observaram que houve uma redução no peso da bexiga, indicando uma diminuição no tamanho do tumor e na proliferação celular. Sugere-se que o suco de Cranberry pode inibir o câncer de bexiga urinária, alterando a proliferação celular. Acredita-se que ocorre a inibição da indução da ornitina descarboxilase, uma enzima envolvida na proliferação das células tumorais. Os autores sugerem que podem haver outros mecanismos possíveis, porém ainda desconhecidos.

2.1.4 Cranberry e bactérias cariogênicas

O Cranberry tem sido investigado pela presença da proantocianidina do tipo A, que demonstram o seu efeito de antiaderência contra as bactérias patogênicas, principalmente a *E. coli*. Essa proantocianidina apresenta uma variedade de potenciais para a saúde oral, tais como a inibição da formação de biofilme e produção de bactérias cariogênicas. Pode modular o processo inflamatório e a resposta à periodontopatógenos e inativação das enzimas proteolíticas relacionadas a estas bactérias. A reabsorção do osso alveolar é uma característica típica da doença periodontal, uma doença multifatorial provocada pelo acúmulo de espécies bacterianas específicas organizadas num biofilme. Estes periodontopatógenos, são principalmente do tipo gram-negativas e estritamente anaeróbicas, são capazes de estimular uma resposta imune ao hospedeiro, que por sua vez, leva a um processo inflamatório obstrutivo. A secreção de mediadores pró inflamatórios, incluindo citocinas, quimiocinas e prostaglandinas, permitem a propagação de inflamação no interior dos tecidos gengivais e da expansão do processo para o osso alveolar adjacente. A destruição do osso alveolar é mediada pelo recrutamento e diferenciação de osteoclastos, na qual é apontado como um efeito terapêutico alvo na prevenção da perda óssea alveolar associada a

doença periodontal. O Cranberry apresenta potencial para a aplicação terapêutica no tratamento e prevenção de perda óssea relacionada a desordens inflamatórias como a doença periodontal. Os compostos derivados desta planta, seriam capazes de interferir na maturação das células osteoclasticas (TANABE et al., 2011).

A bactéria *Streptococcus gordonii* apresenta afinidade com a superfície da cavidade oral e é responsável pela formação da cariogênese na placa dentária. Os compostos fênicos do Cranberry podem impedir a aderência desta bactéria e reduzir a sua atividade metabólica, inibindo a mediação da resposta inflamatória (BABU et al., 2011).

2.1.5 Cranberry e Varfarina

Estudos relatam que o Cranberry pode apresentar uma interação com a farmacodinâmica do medicamento varfarina. Este medicamento apresenta um efeito antitrombótico que pode ser influenciado por uma série de fatores, como os medicamentos, alimentos, estado das doenças, aderência e produtos à base de plantas. Há muitos relatos de que o suco de Cranberry pode potencializar os efeitos deste medicamento e elevar o exame laboratorial INR (Razão Normalizada Internacional) (HAMANN et al., 2011).

Uma pesquisa realizada por Abdul et al. (2008), mostraram que o consumo de 500mg de extrato de Cranberry, 2 vezes ao dia, junto à administração da varfarina, pode potencializar o efeito de coagulação, dependendo do genótipo do indivíduo. Sugere-se evitar o uso de Cranberry junto à administração do medicamento. Um estudo realizado por pesquisadores Hamann et al. (2011), observaram que a ingestão de 1420 à 1983ml de suco de Cranberry, pode alterar de forma significativa os níveis de INR. Ao contrário do trabalho realizado por Mellen et al. (2010), não encontraram alteração significativa entre o uso de suco de Cranberry e a farmacodinâmica da varfarina, foi realizado um estudo com 9 pessoas, com a ingestão diária de 240ml de suco de Cranberry, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

O mecanismo exato da interação entre o Cranberry e o medicamento ainda é desconhecido, no entanto foi proposto que os flavonóides podem modular a enzima especificada do citocromo P450 e que poderia reduzir o metabolismo da varfarina e modificar o seu efeito anticoagulante. Também foi sugerido pelo mesmo autor, que a presença do ácido salicílico no suco de Cranberry, poderia exercer um efeito anti-plaquetário e que poderia aumentar o risco de sangramento, sem afetar o INR. Há controvérsias sobre este assunto, porém é aconselhável evitar o consumo do Cranberry, durante a terapia de anticoagulação com a varfarina (HAMANN et al., 2011).

Na tabela a seguir, foram descritas as ações e benefícios encontradas com uso do Cranberry de acordo com a população, dosagem e forma de administração citadas pelos autores.

Quadro 1: Ações e Benefícios do uso do Cranberry, conforme demonstrado pelos autores acima:

Autores e ano de publicação	População	Quantidade dose do Cranberry	Período	Ações e Benefícios
Valentovaã <i>et al.</i> 2007	Mulheres entre 19 à 28 anos de idade	400 à 1200mg. de extrato de Cranberry	8 semanas	Houve redução da oxidação protéica e da aderência da bactéria no tecido
Stothers, 2002	Mulheres entre 21 à 72 anos de idade	250ml de suco de Cranberry ou 1 cápsula de extrato de Cranberry	12 meses	Houve redução da incidência do quadro de infecção urinária
Bergman <i>et al.</i> 2011	Idosos com 80 anos de idade ou mais	1 à 2 copos à 1/2 copo de vidro de Cranberry	1 mês	Não houve alterações significativas no tratamento de infecção urinária
Salo <i>et al.</i> , 2011	Crianças entre 1 à 16 anos de idade	5ml/kg/peso ou 300ml de suco de Cranberry ao dia	12 meses	Houve baixa adesão e não observou redução na incidência do quadro de infecção urinária
Mutlu e Ekinci, 2012	Crianças menores de 18 anos de idade	1 cápsula de extrato de Cranberry	8 meses	Houve redução da incidência do quadro de infecção urinária e da piúria
Shidfar <i>et al.</i> 2012	Adultos com Diabetes tipo 2	240ml de Suco de Cranberry	12 semanas	Houve redução da glicose sérica e dos níveis da Apo B, além do aumento da Paraxonase 1 e Apo A
Basu <i>et al.</i> 2011	Adultos	240ml de suco de Cranberry, 2 vezes ao dia	8 meses	Houve redução dos níveis de PCR e Interleucina 6, porém não houve alteração na glicemia ou pressão arterial
Begcevic <i>et al.</i> 2012	Adultos em estresse oxidativo	2 gramas de extrato de Cranberry	4 semanas	Não houve alterações nos níveis de LDL e HDL, apenas aumento da Paraxonase 1
Dohawala <i>et al.</i> 2011	Adultos hipertensos e diabéticos	240ml de suco de Cranberry	4 semanas	Não houve efeito no índice glicêmico, pressão arterial, marcadores de inflamação, apenas redução da rigidez arterial
Bonetta e Pierro, 2012	Adultos com adenocarcinoma de bexiga	200mg. de extrato de Cranberry	6 à 7 semanas	Houve redução do processo inflamatório e na prevenção de infecção urinária
Prasain <i>et al.</i> 2008	Ratos	1 ml de suco de Cranberry	6 semanas	Reduziu a proliferação celular e inibição do câncer de bexiga
Abdul <i>et al.</i> 2008	Homens entre 18 à 34 anos de idade	500mg. de extrato de Cranberry, 2 vezes ao dia	2 semanas	Houve a potencialização do efeito de coagulação sanguínea
Hamann <i>et al.</i> 2011	Mulher adulta	1420ml à 1983ml de suco de Cranberry	4 meses	Houve o aumento significativo nos níveis de INR

2.2 Dosagens recomendadas

Pesquisas sugerem que seja utilizado uma dosagem de 240 à 300ml do suco de Cranberry (contendo 25% do concentrado), composto por pelo menos 36mg. de proantocianidinas, para a prevenção de 50% das ocorrências de Infecção do trato urinário e redução da bacteriúria. Porém para obter uma proteção mais duradoura, sugere-se o dobro da dosagem. Na forma de extrato, a dosagem à ser ofertada pode variar entre 600 à 1200mg ao dia e deve ser fracionado em 2 à 3 doses diariamente. O extrato de Cranberry é sensível à exposição da luz, calor e umidade, entretanto a adição de vitamina C e E, potencializa a sua estabilização. É recomendado a sua ingestão somente duas horas após a refeição (MILBURY *et al.*, 2010; BLANGO; MULVEY, 2010; ABDUL *et al.*, 2008).

2.3 Efeitos adversos do cranberry

O uso do suco de Cranberry é considerado seguro, porém a sua ingestão em grande quantidade pode ocasionar quadro diarréico (MCMURDO *et al.*, 2008), refluxo, náuseas, enxaqueca, hiperglicemia e reações cutâneas. Sugere-se evitar em casos de nefrolitíase e trombocitopenia (BASU *et al.*,

2011). O sabor amargo dificulta a adesão ao tratamento pelas crianças e idosos (MCMURDO *et al.*, 2008).

3 Conclusão

O uso do Cranberry pode trazer benefícios à saúde, devido às suas propriedades antioxidantes, principalmente no quadro de Infecção do trato urinário. Ainda são necessárias novas pesquisas para conhecer os benefícios e malefícios em diferentes quadros clínicos com a utilização deste alimento.

Referências

- ABDUL, M.M. *et al.* Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British J. Pharmacol.*, v.154, p.1691-1700, 2008.
- BABU, J. *et al.* Inhibition of *Streptococcus gordonii* Metabolic Activity in Biofilm by Cranberry Juice High-Molecular-Weight Component. *J. Biomedicine Biotechnol.*, 2011.
- BASU, A. *et al.* Low-calorie Cranberry Juice Decreases Lipid Oxidation and Increases Plasma Antioxidant Capacity in Women with Metabolic Syndrome. *Nutr. Res.*, v.31, n.3, p.190-196, 2011.
- BEGCEVIC, I. *et al.* Cranberry Extract and Vitamin C + Zn Supplements Affect the *in vivo* Activity of Paraxonase 1, Antioxidant Potential, and Lipid Status?. *Clin. Lab.*, Croatia, 2012.

- BERGMAN, J.; SCHJOTT, J.; BLIX, H.S. (2011). Prevention of urinary tract infections in nursing home: lack of evidence-based prescription. *BMC Geriatrics*, 2011.
- BISWAS, N. et al. Identification of Phenolic Compounds in Processed Cranberries by HPLC Method. *Nutr. Food Sci.*, v.3, n.1, p.18, 2012.
- BLANGO, M.; MULVEY, M. Persistence of Uropathogenic *Escherichia coli* in the face of Multiple Antibiotics. *Am. Soc. Microbiol.*, v.54, n.5, p.1855-1863, 2010.
- BONETTA, A.; PIERRO, F. Enteric-coated, highly standardized cranberry extract reduces risk of UTIs and urinary symptoms during radiotherapy for prostate carcinoma. *Dove Press J. Cancer Management Res.*, 2012.
- BROW, P.N.; SHIPLEY, P.R. Determination of Anthocyanins in Cranberry Fruit and Cranberry Fruit products by High-Performance Liquid chromatography with Ultraviolet Detection: Single-Laboratory Validation. *JAOAC*, v.94, n.2, p.459-466, 2011.
- BURGER, O. et al. A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucus. *Elsevier Sci.*, 2000.
- CHATELAIN, K. et al. Cranberry and Grape Seed Extracts Inhibit the Proliferative Phenotype of Oral Squamous Cell Carcinomas. *J. Biomedicine Biotechnol.*, 2011.
- DIARRA, M.S. et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of cranberry press cake extracts alone or in combination with β -lactams against *Staphylococcus aureus*. *BMC*, 2012.
- DOHADWALA, M.M. et al. (2011). Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, n.93, p. 934-940, 2011.
- HAMANN, G.L.; CAMPBELL, J.D.; GEORGE, C.M. Warfarin-Cranberry Juice Interaction. *Ann. Pharmacother.*, v.45, 2011.
- KIM, E. et al. Isolation and Identification of Intestinal CYP3A Inhibitors from Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) using Human Intestinal Microsomes. *Planta Med.*, v.77, n.3, p.265-270, 2011.
- KONTIOKARI, T. et al. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*, 2001.
- KRESTY, L.A. et al. MicroRNA alterations in Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, and esophageal adenocarcinoma cell lines following cranberry extract treatment: Insights for chemoprevention. *J. Carcinogenesis*, 2011.
- KRESTY, L.A.; HOWELL, A.B.; BAIRD, M. Cranberry proanthocyanidins mediate growth arrest of lung cancer cells through modulation of gene expression and rapid induction of apoptosis. *Molecule*, 2011.
- MADRIGAL-SANTILLAN, E. et al. Investigation on the Protective Effects of Cranberry Against the DNA Damage Induced by Benzo[a]pyrene. *Molecules*, v.17, p.4435-4451, 2012.
- MCCALL, J. et al. Cranberry impairs selected behaviors essential for virulence in *Proteus mirabilis* HI4320. *NRS Research Press*, v.59, p.430-436, 2013.
- MCMURDO, M.E.T. et al. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J. Antimicrobial Chemother.*, v.63, p.389-395, 2008.
- MELLEN, C.K.; FORD, M.; RINDONE, J.P. Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *BJCP*, v.70, n.1, p.139-142, 2010.
- MILBURY, P.E.; VITA, J.A.; BLUMBERG, J.B. Anthocyanins are Bioavailable in Humans following an Acute Dose of Cranberry Juice. *J. Nutr.*, 2010.
- MUTLU, H.; EKINCI, Z. Urinary tract infection prophylaxis in children with neurogenic bladder with cranberry capsules: randomizes controlled trial. *ISRN Pediatrics*, p.4, 2012.
- O'MAY, C.; TUFENKJI, N. The swarming motility of *pseudomonas aeruginosa* is blocked by cranberry proanthocyanidins and other tannin-containing materials. *Am. Soc. Microbiol.*, v.77, n.9, p.3061-3067, 2011.
- PRASAIN, J.K. et al. Effect of cranberry juice concentrate on chemically-induced urinary bladder cancers. *Oncol Rep.*, v.19, n.6, p.1565-1570, 2008.
- SALO, J. et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebo-controlled trial. *Major Article*, 2011.
- SAONA, C.R. et al. Tracing the history of plant traits under domestication in cranberries: potential consequences on anti-herbivore defences. *J. Experimental Botany*, v.62, n.8, p.2633-2644, 2010.
- SCHIDFAR, F. The effects of cranberry juice on serum glucose, apoB, apoA-I, Lp(a), and Paraoxonase-1 activity in type 2 diabetic male patients. *J. Res. Med. Sci.*, v.17, n.4, p.355-360, 2012.
- SHUKITT-HALE, B. et al. Dietary supplementation with fruit polyphenolics ameliorates age-related deficits in behavior and neuronal markers of inflammation and oxidative stress. *Springer*, p.49-57, 2005.
- STOTHERS, L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry. *Canadian J. Urology*, v.9, n.3, p.1558-1562, 2002.
- TANABE, S. et al. A-Type Cranberry proanthocyanidins Inhibit the RANKL-Dependent Differentiation and Function of Human Osteoclasts. *Molecules*, v.6, p.2365-2374, 2011.
- VALENTOVA, K.I. et al. Bioseguridad, estado de antioxidante, y metabolismos en la orina después del consumo de jugo de cranberry secado, en mujeres sanas: una prueba piloto doble-ciego placeno controlado. *J. Agric. Food. Chem. Colombia*, v.55, n.8, p.3217-3224, 2007.