

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**CRANBERRY NO TRATAMENTO DE INFECÇÃO URINÁRIA E
POSSIBILIDADES NO BRASIL**

Jennifer Ji Hye Lee

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Maria Inés Genovese
Rodriguez

São Paulo

2019

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	3
RESUMO	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo geral	6
2.2 Objetivos específicos	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS	7
3.1 Estratégias de pesquisa	7
3.2 Critérios de inclusão	8
3.3 Critérios de exclusão	8
3.4 Coleta e análise dos dados	9
3.5 Análise estatística	9
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
4.1 Infecções do Trato Urinário (ITUs)	10
4.1.1 Classificação	10
4.1.2 Patogênese	12
4.1.3 Tratamento	14
4.1.4 Prevenção	15
4.2 <i>Cranberry</i>	16
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSSÃO	26

	2
7. CONCLUSÃO	28
8. BIBLIOGRAFIA	29
9. ANEXOS	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CBI	Comunidade Bacteriana Intracelular
CDC	<i>Centres for Disease Control and Prevention</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
ITU	Infecção do Trato Urinário
LMC	Laboratório Municipal de Curitiba
mg	miligrama
ml	mililitro
PAC	Proantocianidina
PS	Pronto Socorro
RIQ	Reservatório Intracelular Quiescente
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
UPEC	<i>Uropathogenic Escherichia coli</i>
µm	micrometro

RESUMO

LEE, J. J. H. ***Cranberry no tratamento de infecção urinária e possibilidades no Brasil***. 2019. no. f.35 Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: "Infecção do Trato Urinário", "epidemiologia da infecção urinária no Brasil", "*cranberry* e infecção urinária" e "cápsulas de *cranberry*".

INTRODUÇÃO: o uso do *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*), conhecido como oxococo no Brasil, como método alternativo para prevenção e possível tratamento da infecção do trato urinário (ITU) é, atualmente, reconhecido mundialmente e cada vez mais estudado, pois a ITU é a segunda infecção bacteriana mais comum no mundo [1, 2], e a sua terapia convencional com antibióticos tem contribuído em grande escala para o quadro crítico de resistência bacteriana [3]. Contudo, no Brasil esse método alternativo com *cranberry* ainda é inviável para a maior parte da população devido ao alto custo e a baixa disponibilidade da fruta e seus derivados. **OBJETIVO:** analisar o uso de produtos de *cranberry* na prevenção e tratamento da infecção do trato urinário no Brasil e no mundo e buscar soluções para melhorar sua viabilidade econômica para a população brasileira. **MATERIAIS E MÉTODOS:** revisão de artigos publicados por organizações e instituições nacionais e internacionais confiáveis e reconhecidas e de artigos científicos internacionais e nacionais, encontrados nas bibliotecas eletrônicas Pubmed, ISI Web of Science, SciVerse, SciELO, ScienceDirect. Serão incluídos nesta análise artigos publicados entre 2009 a 2019, redigidos em inglês ou português. **RESULTADOS:** observou-se que a ITU é uma das principais causas de hospitalizações no Brasil e o principal uropatógeno envolvido é a *Escherichia coli* [2,5,21]. Muitos estudos comprovam a eficácia do *cranberry* na inibição da ITU, principalmente, pela ação das proantocianidinas (PAC) do tipo A [5,19]. Entretanto, o seu consumo com finalidade terapêutica ainda não está bem difundido na população brasileira, apesar de o *cranberry* já estar aprovado em suplementos alimentares no Brasil [27]. **CONCLUSÃO:** os produtos de *cranberry* têm ganhado destaque e têm o potencial para ser utilizado na profilaxia de ITUs no Brasil, para isso, é necessário educar a população brasileira sobre seus benefícios e fornecer produtos com preços mais acessíveis.

1. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) situam-se entre as mais frequentes infecções bacterianas do ser humano, figurando como a segunda infecção mais comum depois das infecções do trato respiratório. As ITUs chegam a afetar cerca de 150 milhões de pessoas no mundo a cada ano [3,4,15]. Embora a incidência e a severidade das ITUs variem com a idade, sexo e fatores genéticos [7], as mulheres são as mais afetadas em geral, com prevalência de 80% das ITUs [19]. As estatísticas revelam que mais de 50% das mulheres apresentarão um episódio de ITU durante a vida e, aproximadamente, 30% das mulheres que apresentaram o primeiro episódio de cistite bacteriana terão recorrência e mais de 20% sofrerão com múltiplas recorrências [1,3,4]. Embora a maioria dos pacientes sofra apenas com uma gama variada de sintomas dolorosos e incômodos, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) relata que as ITUs contribuem com 13.000 mortes a cada ano [3]. Dessa forma, a ITU é um problema de saúde significativa que reduz a qualidade de vida de homens e mulheres afetados.

Os tipos e as causas de ITUs são diversos, podendo envolver tanto o trato urinário baixo (uretra e bexiga) quanto o superior (ureteres e rins) ou ainda ambos [1,8]. A infecção geralmente é causada por bactérias, porém infecções por fungos, vírus e parasitas também podem ocorrer. Dentre todos os casos, a cistite, a infecção na bexiga, é considerada a mais comum e o principal agente etiológico é a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC, sigla em inglês), com prevalência entre 60% a 90% dos casos de ITUs [2,10].

Atualmente, a principal forma de tratamento é pelo uso de antibióticos, de preferência aquele específico para o agente etiológico. Porém como a gama de uropatógenos é diversa e o diagnóstico do patógeno demora cerca de 4 dias, muitas vezes inicia-se com um tratamento empírico, que pode ou não tratar a ITU, pois a sensibilidade antimicrobiana varia entre os uropatógenos [2]. Dessa forma, o tratamento inadequado é um dos grandes fatores que contribui para outro problema conhecido como resistência bacteriana, que prejudica e gera novos desafios para a terapia das ITUs [3, 4, 5].

Diante desse cenário, aumentou-se a busca e o interesse por métodos alternativos de prevenção e terapia, como por exemplo o uso da fruta *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*), planta nativa da América do Norte, conhecido como oxicoco no Brasil. O *cranberry* é rico em proantocianidinas (PAC) do tipo A, um tipo de composto fenólico da classe dos flavan-3-óis. Estudos científicos sugerem que a PAC ajuda na prevenção de ITU, principalmente, em mulheres com histórico de recorrências, pois ela interfere na aderência da *E. coli* às células que revestem o trato urinário e a bexiga, aumentando a probabilidade de serem eliminadas durante a micção, prevenindo assim a colonização bacteriana [3]. O conhecimento e o consumo dos produtos de *cranberry* na forma de suco e/ou cápsulas para este fim se encontra bem difundido atualmente, principalmente, nos países desenvolvidos [5].

Infelizmente, no Brasil há limitações para o uso de produtos de *cranberry*, uma vez que sua oferta não é abundante e o seu custo para uso no tratamento ou prevenção é inacessível para a maior parte da população. A principal causa é o fato de não ter produtores nacionais por não ser uma planta nativa do Brasil e a única forma de obtenção é via importação, sendo os países da América do Norte os detentores da maior parte da produção mundial do *cranberry* [3].

Dessa forma, é necessário buscar soluções para as barreiras agrônomicas e comerciais proporcionando à população brasileira acesso a este método alternativo de prevenção e possível tratamento da ITU reconhecida mundialmente.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Levantar e analisar informações por meio da literatura disponível sobre o uso de produtos de *cranberry* como método de prevenção e possível tratamento da infecção do trato urinário no mundo e no Brasil, em substituição aos métodos com antibióticos, frente à preocupação mundial sobre a resistência microbiana.

Além disso, avaliar as barreiras encontradas para o uso desses produtos no Brasil e levantar possíveis soluções para vencer tais barreiras, através da exploração de informações agronômicas e comerciais disponíveis, com o objetivo de ampliar o uso desse método alternativo no Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Pesquisar as taxas de incidência das infecções do trato urinário no Brasil;
- Pesquisar sobre a relevância e a eficácia do uso de produtos de *cranberry* na prevenção e tratamento da infecção urinária no mundo e no Brasil;
- Apurar se há acessibilidade do uso de produtos de *cranberry* no Brasil;
- Buscar possíveis ações ou soluções voltadas para a inclusão dos produtos de *cranberry* no Brasil.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

A pesquisa foi realizada entre outubro de 2018 e setembro de 2019 por meio de uma revisão de publicações, dissertações e artigos científicos de origem nacional e internacional, produzidos nos últimos 10 anos por instituições confiáveis e nas bases de dados das bibliotecas eletrônicas *Scielo*, *ISI Web of Science*, *SciVerse*, *Pubmed* e *ScienceDirect*, com abordagem qualitativa, buscando identificar a percepção dos autores sobre a prevalência e eficácia do uso de produtos de *cranberry* na prevenção e possível tratamento da infecção do trato urinário no mundo e, principalmente, no Brasil.

Além disso, foram consultados os sites das grandes redes de farmácia da cidade de São Paulo para calcular o custo de um tratamento com produtos de *cranberry* encontrados no mercado atualmente.

3.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos nesta pesquisa apenas publicações de 2009 a 2019 redigidos em inglês ou português, com acesso completo e com conteúdos relevantes ao tema deste trabalho, sempre buscando pelas informações mais atualizadas.

As principais palavras-chave utilizadas nesta pesquisa foram "Infecção do Trato Urinário", "epidemiologia da infecção urinária no Brasil", "*cranberry* e infecção urinária" e "cápsulas de *cranberry*". Com isso, as publicações selecionadas para esta pesquisa estavam de acordo com o seguinte racional: análise da definição, causas, epidemiologia, tratamento e histórico da ITU no mundo; análise da incidência e epidemiologia da ITU no Brasil; análise do histórico e eficiência do uso de produtos de *cranberry* na prevenção da ITU; mecanismo de ação dos compostos químicos presentes no *cranberry* atrelados à prevenção da ITU; análise de mercado para levantar a média de custo de um tratamento profilático com cápsulas de *cranberry* no Brasil; investigação das possibilidades para melhorar o acesso da população brasileira aos produtos de *cranberry* no Brasil.

Para o cálculo da estimativa do custo de um tratamento com produtos de *cranberry* no Brasil, foram consultados no total 7 sites das grandes redes de farmácias da cidade de São Paulo e foram considerados apenas os produtos na forma de cápsulas e comprimidos, encontrados em no mínimo 3 sites.

3.3. Critérios de exclusão

Não foram considerados relevantes os trabalhos publicados há mais de 10 anos, trabalhos publicados em revistas de baixo impacto, trabalhos em outros idiomas além do inglês e português, estudos que não incluíam o *cranberry* e suas correlações, estudos que envolviam outros tipos de doenças, estudos que relacionam o uso do *cranberry* com o tratamento ou prevenção de outras doenças além da ITU e artigos sem acesso completo.

Para o cálculo da estimativa do custo de um tratamento com produtos de *cranberry* foram eliminados os produtos que não estavam na forma de cápsulas ou comprimidos, a fim de reduzir as variáveis intrínsecas encontradas entre os diferentes tipos produtos de *cranberry*, e foram eliminados os produtos que foram encontrados em apenas 1 ou 2 sites.

3.4. Coleta e análise dos dados

No total foram selecionados 31 referências para o levantamento bibliográfico e análise de dados. As publicações dos últimos 10 anos apresentaram bastante conteúdo internacional sobre infecção no trato urinário, *cranberry*, mecanismo das PACs para prevenção de infecções e produtos de *cranberry* disponíveis no mercado. Além disso, houve conteúdo nacional suficiente sobre ITUs e suas epidemiologias, porém, houve pouco conteúdo nacional para o levantamento de dados referente ao consumo de *cranberry* pela população brasileira.

3.5. Análise estatística

Em setembro de 2019, foram consultados no total 7 sites das principais redes de farmácias da cidade de São Paulo para calcular a estimativa do custo mensal de um tratamento com cápsulas ou comprimidos de *cranberry* presentes no mercado brasileiro atualmente. Utilizou-se o programa Microsoft Office Excel para a tabulação dos preços e o cálculo do custo

Dessa forma, para o cálculo do custo mensal de cada produto, primeiro considerou-se a posologia recomendada pelo próprio fabricante e depois o valor de cada produto foi ajustado para um tratamento com duração de 30 dias. Assim, com o valor ajustado de cada produto, foi obtido a média do custo mensal de um tratamento com cápsulas ou comprimidos de *cranberry*. Por último, calculou-se a porcentagem equivalente do tratamento em relação ao salário mínimo do Brasil.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Infecções do Trato Urinário (ITU)

4.1.1 Classificação

Um das formas de classificar as ITUs é de acordo com o sítio de infecção, ou seja, quando a infecção ocorre na uretra é chamado de uretrite, quando ocorre na bexiga é chamado de cistite, nos rins é a pielonefrite e a prostatite é a infecção na próstata nos casos dos homens [7,8]. Há ainda casos mais graves em que a infecção pode-se espalhar pelas correntes sanguíneas, sendo uma séria ameaça, uma vez que aumenta o risco de desenvolver várias doenças pelo corpo [7].

A uretrite é predominantemente uma infecção sexualmente transmitida. Os agentes causadores ou permanecem extracelularmente na camada epitelial ou penetram no epitélio e causam uma infecção piogênica. Os principais sintomas são dor ao urinar (disúria), aumento da frequência da necessidade de urinar (polaciúria), secreção purulenta e prurido uretral, entretanto, muitas uretrites são assintomáticas [12].

A cistite é considerada a mais comum dentre as ITUs [10]. Geralmente, apresenta sintomas como disúria, polaciúria, dor abdominal, urina com cheiro desagradável e, em casos mais severos, sangue na urina (hematúria) [1,7,8]. A presença destes sintomas típicos é suficiente para diagnosticar a cistite [10].

A pielonefrite ocorre geralmente devido à ascensão da infecção instalada na bexiga [10]. Neste caso, observa-se sintomas locais e sistêmicos como dor na lombar, hematúria, calafrios, febre, rigidez, vômito e até choque séptico, além dos sintomas da cistite, que ocorrem nos 50% dos casos [1,9,10]. Infecções mais severas podem causar necrose da papila renal, principalmente em pacientes com diabetes mellitus, quem também são suscetíveis à pielonefrite enfisematosa (PE), que constitui uma forma rara, grave e potencialmente fatal de infecção necrotizante do parênquima renal [10,11].

A prostatite pode ser aguda ou crônica dependendo da duração dos sintomas e representa a mais comum ITU recorrente nos homens [10]. Os principais sintomas são dor escrotal, disúria e polaciúria [10,12]. A prostatite crônica é definida quando os sintomas persistem por no mínimo 3 meses [12].

Além da classificação anatômica, as ITUs também podem ser classificadas como assintomáticas ou sintomáticas. A bacteriúria assintomática ocorre em um pequeno número de indivíduos saudáveis e pode não necessitar de tratamento [14]. Como estes pacientes não apresentam sintomas, a ITU é definida pela amostra de urina com cultura bacteriana $\geq 10^5$ unidades formadoras de colônia (UFC)/mL em duas amostras consecutivas em mulheres e em uma única amostra nos homens [12]. O tratamento é indicado apenas para gestantes, homens submetidos a procedimentos urológicos que incluem sangramento da mucosa, e todos os pacientes com transplante renal [9]. Em contrapartida, a bacteriúria sintomática, uma vez diagnosticada, necessita de tratamento [14].

Existem diferentes sistemas de classificação das ITUs, além das citadas acima, e os mais utilizados são aqueles desenvolvidos pelo *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), *United States Food and Drug Administration* (FDA) e pelos guias reconhecidos, como o *European Association of Urology* (EAU) *Guidelines on Urological Infections*. A maioria deles utilizam o conceito de ITU não complicada e complicada com várias ramificações [12]. A EAU oferece as seguintes definições:

- a) ITUs não complicadas: ITU aguda, esporádica ou recorrente no trato urinário baixo e ou no superior, limitada às mulheres não grávidas, pré-menopáusicas, sem anormalidades anatômicas e funcionais relevantes no trato urinário ou comorbidades;
- b) ITUs complicadas: ITUs mais restritas, nos quais o paciente possui uma chance aumentada de um curso complicado, por exemplo, todos os homens, mulheres grávidas, paciente com anormalidades anatômicas ou

funcionais relevantes no trato urinário, cateteres urinários internos, doenças renais, e ou com outras doenças imunocomprometedoras concomitantes, por exemplo, diabetes;

- c) ITUs recorrentes: ITUs não complicadas ou complicadas recorrentes, com frequência de no mínimo três ITUs por ano ou duas ITUs nos últimos seis meses;

4.1.2 Patogênese

Dentre todos os tipos de ITUs, todas as faixas etárias e em todos os casos, o principal agente etiológico é a bactéria gram negativa *E. coli*, com prevalência entre 60% a 90%, variando de acordo com a localidade do estudo e a faixa etária [2,8]. Outros uropatógenos frequentes são *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, porém cada um contribui com menos de 10% dos casos [1,2,3,8,10].

Nas condições normais, o corpo humano mantém a esterilidade através de fatores físicos, como o fluxo unidirecional da urina, frequência e esvaziamento completo da bexiga, separação da bexiga de fontes de patógenos e crescimento reduzido de bactérias na urina. Além disso, há mecanismos biológicos que também auxiliam na defesa contra patógenos, como a ativação do sistema imune inato e síntese de peptídeos antibacterianos, quando a bactéria entra em contato com o epitélio do trato urinário [10]. Entretanto, patógenos como a UPEC codificam fatores de virulência amplamente relacionados à colonização, persistência e a patogênese da bactéria no trato urinário [14]. Assim, a infecção se desenvolve apenas quando os fatores de virulência da bactéria superam os mecanismos normais de defesa do hospedeiro [10].

Os principais fatores de virulência da UPEC são as fimbrias, a formação de biofilmes e toxinas. As fimbrias são estruturas filamentosas que se projetam da superfície da bactéria e desempenham um papel importante na ligação e invasão nas células epiteliais do trato urinário e possibilitam a ascensão do patógeno para

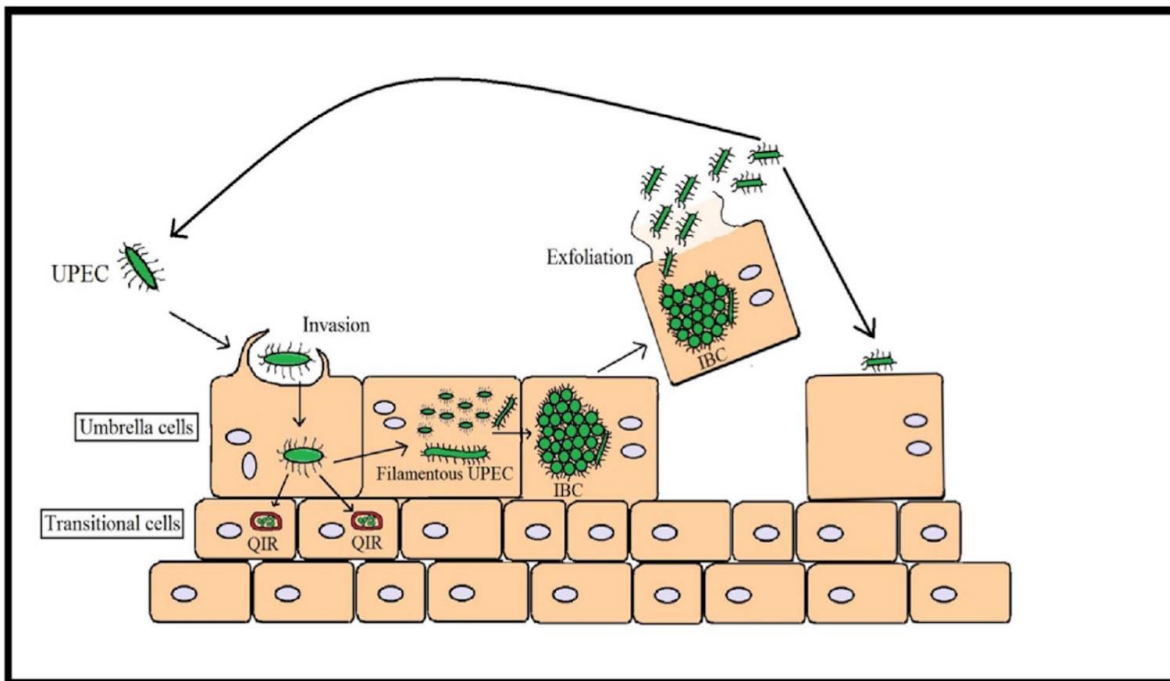
outros órgãos do trato urinário [7,10,14]. A formação de biofilme fornece um ambiente rico em nutrientes, o que promove o crescimento e a persistência do microrganismo no sítio de infecção, e protege a bactéria de substâncias antimicrobianas, como antibióticos e defesas imunológicas do hospedeiro, portanto, este fator de virulência é uma das principais causas das infecções crônicas e falhas dos tratamentos com antibióticos [7,14,18]. As toxinas também desempenham um papel importante ao romper a integridade epitelial e permitir a invasão bacteriana [10].

Na maioria dos casos o uropatógeno origina da flora retal e a colonização do períneo e da área periuretral precede o desenvolvimento da infecção. Assim, o menor comprimento da uretra e a proximidade do meato uretral do períneo explica a alta incidência da ITU em mulheres [4,10]. Todavia, o primeiro passo para a infecção é a colonização da área periuretral, acompanhado pela passagem da bactéria pela uretra, e o segundo passo é a aderência e proliferação da bactéria na bexiga (cistite) e glândula prostática (prostatite), no caso dos homens, onde geralmente iniciam as ITUs sintomáticas. Caso o tratamento for inadequado, o patógeno pode ascender para os rins (pielonefrite), ou ainda aos vasos sanguíneos, agravando a situação do paciente [7,18, 22].

Nos estágios iniciais da infecção, o comprimento médio de cada bactéria é de 3 micrometros (μm) e o tamanho da comunidade duplica a cada 30 minutos, formando comunidades bacterianas intracelulares (CBIs), *intracellular bacterial communities* – *IBCs*, dentro das células epiteliais. Uma CBI contém cerca de 10^4 a 10^5 células de *E. coli* e é formada a partir de uma única bactéria que passa por vários estágios para formar comunidades encapsuladas. A ruptura da célula infectada e a maturação dos CBIs conduz a disseminação da bactéria para as células vizinhas, o que pode resultar no estabelecimento repetitivo do ciclo da CBI. A severidade e a disseminação da infecção são caracterizadas pelo número de repetição dos ciclos de infecção. Além disso, a UPEC pode formar reservatórios intracelulares quiescentes (RIQs), *quiescent intracellular reservoirs* - *QIRs*, que contém algumas bactérias não replicantes dentro de compartimentos ligados à

membrana e estão isolados da resposta imunológica do hospedeiro, o que os mantém viáveis por longos períodos e possibilita a recorrência de uma infecção, pois os RIQs têm o potencial para reativar e induzir novamente a infecção aguda (Figura 1) [7].

Figura 1 – Principal mecanismo das infecções do trato urinário recorrentes.



Fonte: Kumar (2017)

4.1.3 Tratamento

O diagnóstico da ITU começa com a investigação do histórico completo do paciente, incluindo episódios anteriores de ITU, frequência, uso de antibióticos nos últimos 6 meses, histórico da atividade sexual, uso de espermicida e contraceptivos. Em seguida, o exame físico deve ser realizado, que inclui um exame aprofundado da região pélvica. Por último, realiza-se a detecção do uropatógeno e de sua sensibilidade à diferentes antibióticos através dos testes de urocultura e antibiograma em amostras de urina [3,7]. Geralmente, a presença de no mínimo 2 sintomas e uma cultura urinária composta por mais de 100.000 UFC de um único organismo confirma o diagnóstico da infecção [3,9].

Após a ITU ser confirmada, a principal forma de tratamento utilizada atualmente é por meio de antibióticos. A escolha e a frequência da terapia antimicrobiana ideal devem ser individualizadas para cada paciente, pois a sensibilidade antimicrobiana varia entre os uropatógenos [2,3,4]. Entretanto, como a variedade de uropatógenos é alta e o diagnóstico do patógeno demora cerca de 4 dias, muitas vezes inicia-se com um tratamento empírico, que deve ser escolhido baseado na prevalência dos agentes etiológicos mais frequentes para cada faixa etária e sexo, no estado geral do paciente e no conhecimento do perfil de sensibilidade antimicrobiana destes uropatógenos, que varia em cada comunidade e ao longo do tempo [2,11]. Dessa forma, o tratamento empírico pode reduzir os sintomas, mas pode ou não tratar a ITU, uma vez que a escolha do antimicrobiano não considerou os resultados laboratoriais [2].

O tratamento inadequado não só prejudica a saúde do paciente, mas também contribui para outro problema de saúde pública global, a resistência microbiana aos antibióticos. Muitos estudos revelam que tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento houve um crescimento alarmante de resistência bacteriana aos diversos antibióticos comuns e aos antibióticos de amplo espectro, além do surgimento de cepas multirresistentes [7,14]. As principais causas para este quadro preocupante são o uso excessivo e inadequado de antibióticos, a automedicação, a falta de prescrição médica e o consumo sem necessidade [7,13]. Portanto, é essencial realizar o diagnóstico correto, indicar o tratamento adequado e limitar o uso de antibióticos em geral [3,12]. Além disso, é importante que os médicos estejam cientes dos agentes etiológicos e das tendências de resistência antimicrobiana dos patógenos em sua área geográfica, para otimizar o uso de antibióticos efetivos [14].

4.1.4 Prevenção

Outro problema enfrentado pelos pacientes com ITU é a possibilidade de recorrência da infecção. Pacientes são diagnosticados com ITUs recorrentes quando tem no mínimo 3 infecções em um ano ou 2 em seis meses. Esta condição, frequentemente, é resultado do número crescente de bactérias

resistentes que não são completamente erradicados com antibióticos convencionais [3]. Dessa forma, a repetição da cultura de urina após o tratamento pode ajudar a confirmar a eliminação das bactérias e diminuir a possibilidade da recorrência. Todavia, mesmo se a bactéria for eliminada, recomenda-se que o médico considere medidas profiláticas na seguinte ordem: aconselhamento sobre os fatores de risco, outras medidas sem antibióticos e profilaxia com antibióticos. Os dois primeiros envolvem alterações comportamentais de higiene e dieta, enquanto que o uso de regimes profiláticos com antibióticos é o último recomendado, uma vez que pode elevar a taxas de resistência bacteriana [3,12,18,19].

As principais mudanças comportamentais para prevenção de ITU são [18]:

- a) Aumento da ingestão de líquidos para diluir e remover as bactérias que atingem a bexiga com micção abundante e frequente;
- b) Limpeza anal pós-defecação em mulheres sempre antero-posterior, com a intenção de não fornecer flora fecal na área periuretral;
- c) Ducto pós-coito ou, melhor ainda, micção pós-coito;
- d) Correção da constipação em crianças e adolescentes;
- e) Ingestão de produtos de *cranberry*.

A profilaxia da ITU por meio do consumo de produtos de *cranberry* já é conhecida e praticada em muitos países, principalmente nos países desenvolvidos [5]. O seu potencial preventivo está associado a alta concentração de polifenóis, mais especificamente as proantocianidinas (PAC) do tipo A [19].

4.2 Cranberry

A planta do fruto *cranberry* (Figura 2) é um arbusto nativo da América do Norte que cresce apenas em áreas abertas, ensolaradas e úmidas, nas regiões mais frias do hemisfério norte. O seu nome científico é *Vaccinium macrocarpon*,

pertence à família Ericaceae, e é usualmente conhecido como *cranberry* americano - *american cranberry* (Figura 3). O uso medicinal tradicional de frutas de *cranberry* pelos nativos americanos era principalmente para o tratamento de doenças da bexiga e dos rins. Hoje, o principal valor terapêutico continua sendo para o tratamento e a prevenção de ITUs [16,22].

Figura 2 – Planta do *cranberry*



Fonte: *The cranberry institute* - <https://www.cranberryinstitute.org/about-cranberries>

Figura 3 – Fruta *cranberry*

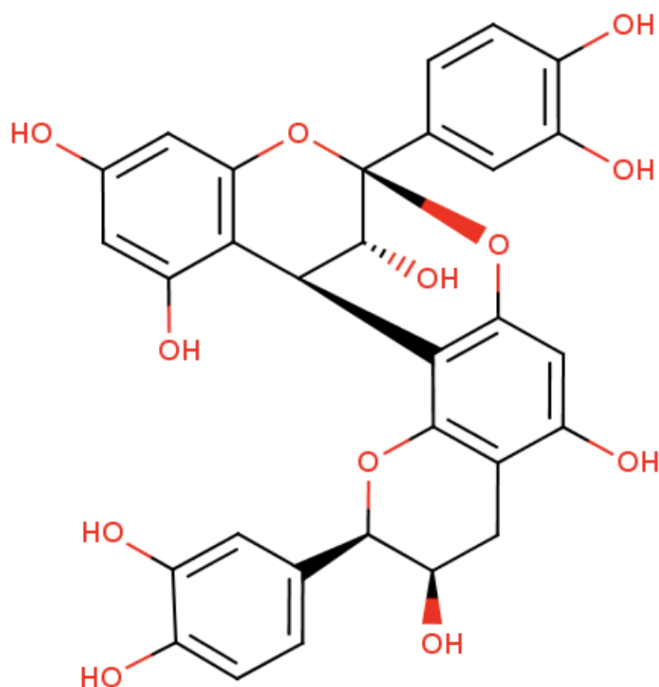


Fonte: *The cranberry institute* - <https://www.cranberryinstitute.org/about>

Os Estados Unidos são responsáveis pela maior parte da produção mundial de *cranberry*, com produção anual de 381.018 toneladas, seguido pelo Canadá com 176.036 toneladas e Chile com 82.000 toneladas. De fato, cerca de 98% da produção mundial de *cranberry* vem apenas dos Estados Unidos e do Canadá [28].

O *cranberry* é composto por água (88%), ácidos orgânicos, frutose, vitamina C e compostos fenólicos, principalmente, antocianinas, flavonóis e flavan-3-óis da classe dos flavonoides. Esta fruta é rica em proantocianidinas do tipo A (Figura 4), pertencente à classe dos flavan-3-óis e é o composto ativo relacionado à prevenção das ITUs [16,22]. As PACs mais estudadas são aquelas derivadas dos *berries*, e a PAC do tipo A encontradas nos *cranberries* e mirtilos, em particular, apresentaram efeitos antimicrobianos significativos [17].

Figura 4 – Estrutura química da proantocianidina (PAC) do tipo A



Fonte: *PhytoHub* database - <http://phytohub.eu/entries/PHUB000275#is>

Originalmente, pensava-se que a atividade biológica do *cranberry* em relação à ITU se devia ao efeito acidificante na urina, porém essa teoria foi amplamente contestada e o mecanismo de ação atualmente aceito no tratamento e prevenção de ITUs está associado à capacidade da PAC, especificamente do tipo A, de inibir a adesão da UPEC ao epitélio do trato urinário [16,18,22]. Estudos revelaram que as PACs atuam como análogos de receptores e se ligam às fimbrias, inibindo a adesão do patógeno às células epiteliais do trato urinário [19]. Além disso, também se evidenciou que o *cranberry* reduziu a virulência do patógeno ao provocar a redução da expressão e alteração conformacional das fimbrias [22] e ao inibir a formação de biofilmes em uma variedade de patógenos, sendo este último o principal fator presente em mais de 60% das infecções crônicas [17,18].

5. RESULTADOS

O trabalho de Lo et al. (2013) avaliou a prevalência dos uropatógenos de pacientes menores de 15 anos com suspeita clínica de ITU no pronto socorro (PS) do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo em 2010. Neste ano, foram colhidas 2.577 uroculturas no PS para investigação de ITU e a infecção foi confirmada em 291 casos. Dentre os casos confirmados, observou-se que a ITU foi mais prevalente no sexo feminino (72,6%) e a *E. coli* foi o principal uropatógeno encontrado, responsável por 76,6% dos casos, seguido por *Proteus mirabilis* (10,3%) e *Staphylococcus saprophyticus* (4,1%). Porém, diferentes padrões de prevalência dos uropatógenos foram encontrados quando analisados por faixas etárias. Em lactentes menores de 3 meses, 50% das ITUs foram causadas por outros patógenos diferentes da *E. coli* e o predomínio da ITU foi no sexo masculino. Em pacientes entre 3 meses e 10 anos, a *E. coli* foi o principal uropatógeno e o predomínio da ITU foi no sexo feminino. Já em paciente entre 10 e 15 anos, os principais agentes foram a *E. coli* e a *S.saprophyticus*, com predomínio no sexo feminino [2].

Outro estudo mais recente, publicado em 2018, avaliou os dados de um ano de pacientes do Laboratório Municipal de Curitiba (LMC), com o objetivo de determinar a frequência dos uropatógenos de acordo com o sexo e a faixa etária. De acordo com o estudo, no período foram realizados pelo LMC 64.562 culturas de urina e foram confirmados ITU em 11.122 casos. Os resultados desta análise são semelhantes ao estudo de LO et al. (2013), indicando que a incidência é prevalente no sexo feminino e o principal patógeno é a *E. coli*. Além disso, também observou-se que outras bactérias possuíam alta prevalência dependendo das características do paciente, por exemplo, gestantes apresentaram alta frequência do *Streptococcus agalactiae* e meninos apresentam alta frequência de *Proteus mirabilis* (Figura 5) [15].

Figura 5 – Frequência dos uropatógenos por subgrupos de pacientes.

Table 2 – Frequency of uropathogens by patient subgroups.							
Group (n)	<i>E. coli</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>Klebsiella</i> spp.	Other ^a
Women (10,200)	5740 (56.3)	2022 (19.8)	501 (4.9)	480 (4.7)	487 (4.8)	356 (3.5)	614 (6.0)
[95%CI]	[55–57]	[19–21]	[4.5–5.3]	[4.3–5.1]	[4.4–5.2]	[3.1–3.9]	[5.5–6.5]
0–13 years (594)	366 (61.6)	28 (4.7)	51 (8.6)	53 (8.9)	29 (4.9)	24 (4.0)	43 (7.3)
[95%CI]	[57–65]	[3.1–6.7]	[6.5–11.1]	[6.7–11.5]	[3.3–7.0]	[2.6–5.9]	[5.3–9.7]
14–47 years (3182)	2101 (66.0)	423 (13.3)	144 (4.5)	113 (3.6)	187 (5.9)	118 (3.7)	96 (3.0)
[95%CI]	[64–68]	[12–14]	[3.8–5.3]	[3.0–4.3]	[5.1–6.8]	[3.0–4.4]	[2.4–3.7]
>47 years (1646)	1175 (71.4)	178 (10.8)	59 (3.6)	68 (4.1)	27 (1.6)	75 (4.6)	64 (3.9)
[95%CI]	[69–74]	[9–12]	[2.7–4.6]	[3.2–5.2]	[1.0–2.3]	[3.6–5.7]	[3.0–5.0]
Pregnant (4241)	1741 (41.1)	1323 (31.2)	232 (5.5)	231 (5.4)	238 (5.6)	110 (2.6)	366 (8.6)
[95%CI]	[39–43]	[30–33]	[4.8–6.2]	[4.7–6.1]	[4.9–6.3]	[2.1–3.1]	[7.8–9.5]
Diabetes (537)	357 (66.5)	70 (13.0)	15 (2.8)	15 (2.8)	6 (1.1)	29 (5.4)	45 (8.4)
[95%CI]	[62–70]	[10–16]	[1.6–4.6]	[1.6–4.6]	[0.4–2.4]	[3.6–7.7]	[6.2–11.0]
Men (922)	340 (37.0)	74 (8.0)	121 (13.0)	101 (11.0)	44 (4.8)	76 (8.2)	166 (18.0)
[95%CI]	[34–40]	[6.3–9.9]	[11–15]	[9–13]	[3.5–6.4]	[6.5–10.1]	[16–21]
0–13 years (272)	75 (27.5)	1 (0.4)	87 (32.0)	32 (11.8)	16 (5.9)	18 (6.6)	43 (15.8)
[95%CI]	[22–33]	[0.01–2.1]	[27–38]	[8–16]	[3.4–9.4]	[3.9–10.2]	[12–21]
>13 years (650)	265 (40.9)	73 (11.2)	34 (5.2)	69 (10.6)	28 (4.3)	58 (8.9)	123 (18.9)
[95%CI]	[37–45]	[9–14]	[3.6–7.2]	[8–13]	[2.9–6.2]	[6.8–11.4]	[16–22]
Total (11,122)	6080 (54.7)	2096 (18.8)	622 (5.6)	581 (5.2)	531 (4.8)	432 (3.9)	780 (7.0)
[95%CI]	[53–56]	[18–19]	[5.1–6.0]	[4.8–5.6]	[4.4–5.2]	[3.5–4.3]	[6.5–7.5]

^a Includes uropathogens recovered with frequency below 2%, among them *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Morganella morganii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Numbers (n) represent the number of bacteria recovered, percentage is indicated in parenthesis. [95%CI], 95% confidence interval of percentage, calculated with MedCalc, test for one proportion.

Fonte: Reu (2018)

O trabalho de Rodrigues-Bastos et al. (2013), realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora, analisou as principais causas de internações hospitalares por condições sensíveis à atenção primária à saúde no município de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil, nos períodos de 2002 a 2005 e 2006 a 2009. Os resultados foram divididos por faixa etária e sexo (Figura 6 e 7), e observou-se que as infecções no trato urinário ou no rim eram a primeira ou a segunda causa de hospitalização de mulheres entre 10 a 24 anos e 25 a 39 anos nestes dois períodos analisados. Além disso, nos grupos feminino de 0 a 9 anos e 40 a 59 anos, e masculino de 10 a 24 anos, 25 a 39 anos e acima de 60 anos, observou-se um aumento significativo da taxa de hospitalizações por infecções no rim ou no trato urinário entre os períodos [21].

Figura 6 – Principais causas de internações no sexo feminino, por faixa etária, entre 2002 a 2005 e 2006 a 2009.

Tabela 2 – Causas mais frequentes de internações por condições sensíveis à atenção primária, no sexo feminino, por faixa etária, no município de Juiz de Fora, MG, Brasil

Faixa etária	2002–2005		2006–2009	
	ICSAP	Taxas*	ICSAP	Taxas*
0 a 9 anos	1ª Gastroenterites	2,00	1ª Doenças pulmonares	1,76
	2ª Doenças pulmonares	1,13	2ª Gastroenterites	1,61
	3ª Asma	1,06	3ª Epilepsias	1,17
	4ª Epilepsias	0,84	4ª Asma	0,76
	5ª Pneumonia bacteriana	0,77	5ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,73
10 a 24 anos	1ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,78	1ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,94
	2ª Doenças inflamatórias do órgão pélvico feminino	0,37	2ª Doença relacionada com o pré-natal ou parto	0,57
	3ª Epilepsias	0,18	3ª Doenças inflamatórias do órgão pélvico feminino	0,53
	4ª Diabetes melitus	0,12	4ª Epilepsias	0,23
	5ª Doença relacionada com o pré-natal ou parto	0,10	5ª Diabetes melitus	0,17
25 a 39 anos	1ª Doenças inflamatórias do órgão pélvico feminino	0,89	1ª Doença relacionada com o pré-natal ou parto	1,12
	2ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,76	2ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,97
	3ª Doenças cerebrovasculares	0,25	3ª Doença relacionada com o pré-natal ou parto	0,31
	4ª Insuficiência cardíaca	0,23	4ª Insuficiência cardíaca	0,30
	5ª Diabetes melitus	0,14	5ª Doenças cerebrovasculares	0,23
40 a 59 anos	1ª Doenças cerebrovasculares	1,48	1ª Insuficiência cardíaca	2,21
	2ª Angina pectoris	1,43	2ª Angina pectoris	1,62
	3ª Insuficiência cardíaca	1,06	3ª Doenças cerebrovasculares	1,38
	4ª Hipertensão	0,59	4ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,87
	5ª Diabetes melitus	0,56	5ª Doenças inflamatórias do órgão pélvico feminino	0,81
> 60 anos	1ª Insuficiência cardíaca	7,50	1ª Insuficiência cardíaca	6,50
	2ª Doenças cerebrovasculares	5,42	2ª Doenças cerebrovasculares	3,52
	3ª Angina pectoris	3,53	3ª Angina pectoris	2,42
	4ª Doenças pulmonares	2,41	4ª Doenças pulmonares	1,30
	5ª Diabetes melitus	1,15	5ª Diabetes melitus	1,23

Fonte: Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e Departamento de Informática do SUS (DATASUS) ICSAP, internações por condições sensíveis à atenção primária. *Taxas de ICSAP por mil habitantes.

Fonte: Rodrigues-Bastos (2013)

Figura 7 – Principais causas de internações no sexo masculino, por faixa etária, entre 2002 a 2005 e 2006 a 2009.

Tabela 3 – Causas mais frequentes de internações por condições sensíveis à atenção primária, no sexo masculino, por faixa etária, no município de Juiz de Fora, MG, Brasil

Faixa etária	2002 a 2005		2006 a 2009	
	ICSAP	Taxas*	ICSAP	Taxas*
0 a 9 anos	1ª Gastroenterites	2,20	1ª Doenças pulmonares	2,66
	2ª Doenças pulmonares	1,54	2ª Gastroenterites	2,28
	3ª Asma	1,47	3ª Epilepsias	1,04
	4ª Epilepsias	1,27	4ª Asma	0,91
	5ª Pneumonia bacteriana	0,97	5ª Infecção no tecido cutâneo	0,61
10 a 24 anos	1ª Diabetes melitus	0,30	1ª Epilepsias	0,33
	2ª Epilepsias	0,19	2ª Diabetes melitus	0,24
	3ª Infecção no tecido cutâneo	0,12	3ª Infecção no tecido cutâneo	0,17
	4ª Tuberculose pulmonar	0,09	4ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,11
	5ª Gastroenterites	0,08	5ª Gastroenterites	0,10
25 a 39 anos	1ª Insuficiência cardíaca	0,38	1ª Tuberculose pulmonar	0,12
	2ª Tuberculose pulmonar	0,33	2ª Epilepsias	0,12
	3ª Infecção no tecido cutâneo	0,30	3ª Insuficiência cardíaca	0,11
	4ª Angina pectoris	0,30	4ª Infecção nos rins ou no trato urinário	0,07
	5ª Doenças cerebrovasculares	0,24	5ª Angina pectoris	0,07
40 a 59anos	1ª Angina pectoris	3,00	1ª Insuficiência cardíaca	3,23
	2ª Doenças cerebrovasculares	2,50	2ª Angina pectoris	2,71
	3ª Insuficiência cardíaca	2,38	3ª Doenças cerebrovasculares	1,71
	4ª Doenças pulmonares	0,63	4ª Epilepsias	0,83
	5ª Diabetes melitus	0,61	5ª Diabetes melitus	0,80
>60 anos	1ª Insuficiência cardíaca	10,04	1ª Insuficiência cardíaca	12,52
	2ª Doenças cerebrovasculares	8,03	2ª Doenças cerebrovasculares	7,49
	3ª Angina pectoris	6,86	3ª Angina pectoris	6,17
	4ª Doenças pulmonares	5,35	4ª Doenças pulmonares	4,17
	5ª Infecção nos rins ou no trato urinário	1,17	5ª Infecção nos rins ou no trato urinário	1,88

Fonte: Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e Departamento de Informática do SUS (DATASUS) ICSAP, internações por condições sensíveis à atenção primária. *Taxas de ICSAP por mil habitantes.

Fonte: Rodrigues-Bastos (2013)

O trabalho de Shaheen et al. (2011) relatou que um estudo descobriu que a urina coletada de mulheres que bebiam 250 mililitros (ml) de coquetel de suco de *cranberry* preveniu a adesão de 80% das 39 cepas isoladas de *E. coli* com fimbria tipo P e 79% das 24 cepas resistentes a antibióticos [16].

Observa-se que muitos estudos estão voltados à atividade da PAC em relação à aderência do patógeno *E. coli*, porém também há muitos estudos *in vitro* indicando inibição da aderência de outros uropatógenos, como *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi* e *Klebsiella pneumoniae*, e até de cepas *E. coli* multirresistentes [22,23].

A revisão publicada no jornal eletrônico *Clinics*, em 2012, analisou artigos relacionados ao uso do *cranberry* com a prevenção ou tratamento de ITU. De

acordo com a revisão, não é possível promover o uso de produtos de *cranberry* para a prevenção da ITU com os estudos analisados. Porém, ao mesmo tempo o trabalho concluiu que os estudos tiveram significativas variações na taxa de aderência e desistência, as doses recomendadas para prevenção foram mal definidas e as formulações dos produtos de *cranberry* variaram amplamente [22].

O trabalho de Jepson, Williams e Craig (2013) analisou no total 24 estudos com o objetivo de avaliar a eficácia dos produtos de *cranberry* na prevenção de ITUs. De acordo com a meta-análise, muitos dos estudos tiveram baixa evidência do benefício da prevenção, estudos com suco de *cranberry* reportaram problemas com baixa conformidade e alta desistência por causa da sua palatabilidade e os estudos com outros produtos de *cranberry* (tabletes e cápsulas) não reportaram a quantidade do ingrediente ativo contido, portanto, podem não ter tido a quantidade suficiente para serem eficazes. Assim, os autores concluem que não se pode recomendar o suco de *cranberry* para prevenção de ITUs e os outros tipos de produtos precisam ter seu ingrediente ativo quantificado por métodos padronizados para garantirem a quantidade eficaz, antes de serem avaliados por estudos clínicos ou recomendados para tratamentos [20].

O trabalho de Simonson (2017), realizado em *Oregon State University - USA*, revisou alguns estudos científicos sobre a segurança e eficácia de produtos de *cranberry*, incluindo o trabalho Jepson, Williams e Craig (2013) como uma das referências, e discutiu o uso desses produtos na prevenção de ITUs. O autor revela que muitos estudos sugerem que a PAC auxilia na prevenção de ITUs, principalmente em mulheres com histórico de ITUs recorrentes, porém ele também observa que as conclusões entre os estudos eram contraditórias. Assim, além concordar com os problemas já observados no estudo de 2013, o autor complementa ressaltando que alguns estudos possuíam falhas significativas no próprio desenho do estudo. Portanto, para o autor os produtos de *cranberry* são uma opção provável na prevenção e tratamento de ITUs, mas somente se o produto contiver quantidades suficientes de PACs [5].

O trabalho de Luís, Domingues e Pereira (2017) foi a meta-análise mais recente encontrada e o objetivo do trabalho foi revisar estudos relacionados à ingestão de produtos de *cranberry* e à prevenção de ITUs. Foram analisados 28 estudos, envolvendo 4.947 pacientes no total. De acordo com este trabalho, há evidências robustas que mostram o potencial dos produtos de *cranberry* na redução significativa da incidência de ITUs em ambos os sexos, mas especialmente em pacientes com ITUs recorrentes e pacientes que foram submetidos a alguma cirurgia ginecológica, reforçando a importância da ingestão desses produtos por pacientes com risco de ITU. Além disso, apesar de observarem uma limitação das evidências relacionada à falta de consistência entre as doses de PACs administradas, eles relatam que a eficácia do produto provavelmente depende da concentração de PACs, sendo a recomendação diária de no mínimo 36 mg de PACs para prevenção. Dessa forma, concluem que esta revisão poderia ser utilizada por médicos para recomendar a ingestão de produtos de *cranberry* para prevenir a incidência de ITU, principalmente para pacientes suscetíveis às ITUs recorrentes, e sugerem que pesquisas futuras devam focar no esclarecimento dos mecanismos subjacentes à eficácia dos PACs em reduzir a incidência de ITUs e na padronização das doses de PACs administradas e da duração do tratamento, necessários para a eficácia do método [19].

Realizou-se uma pesquisa de mercado através dos sites de sete (7) principais redes de farmácias da cidade de São Paulo e encontrou-se no total 4 produtos de *cranberry*, 3 em forma de cápsulas e 1 em forma de comprimidos (Tabela 1). Todos eles possuíam 30 cápsulas ou comprimidos com posologia de 2 unidades por dia, garantindo um tratamento de 15 dias. Assim, os valores foram ajustados para um tratamento de 30 dias e o custo mensal médio obtido para um tratamento com *cranberry* foi de R\$ 172,22, o que equivaleria, aproximadamente, 18% do salário mínimo brasileiro (R\$ 998,00) [26].

Tabela 1 – Custo dos principais 4 produtos encontrados em 7 sites das principais redes de farmácias da cidade São Paulo, com os valores ajustados para um tratamento de 30 dias.

FARMÁCIAS	PRODUTOS DE <i>CRANBERRY</i>			
	CISBERRY (30 cápsulas)	CYSTERA (30 cápsulas)	UROCRAN (30 cápsulas)	CRAN-B CR (30 comprimidos)
DROGA RAIA	R\$ 158,98	R\$ 186,98	R\$ 157,98	R\$ 141,98
DROGASIL	R\$ 159,34	R\$ 186,98	R\$ 159,98	R\$ 141,98
DROGARIA SÃO PAULO	R\$ 178,00	R\$ 214,00	R\$ 174,00	-
FARMÁCIA PAGUE MENOS	R\$ 170,00	R\$ 198,70	R\$ 147,52	R\$ 157,90
ONOFRE	R\$ 159,34	R\$ 223,00	R\$ 138,00	-
PANVEL FARMÁCIA	R\$ 228,98	R\$ 245,98	R\$ 185,98	R\$ 194,98
ULTRAFARMA	R\$ 182,66	R\$ 196,94	R\$ 148,00	R\$ 143,48
MÉDIA	R\$172,22 (aproximadamente 18% do salário mínimo brasileiro)			

Fonte: Autor (2019)

6. DISCUSSÃO

A partir dos trabalhos analisados, observou-se que no Brasil as ITUs também são um problema de saúde significativa, sendo uma das principais causas de hospitalizações [21]. O principal agente etiológico encontrado foi a *E. coli*, mas há frequência significativa de outros patógenos dependendo da idade, sexo e condições do paciente [2,5]. Por ser um problema de saúde de alta morbidade, a ITU é responsável pelo alto consumo de antibióticos, porém devido ao problema global de resistência bacteriana, as tendências por métodos não antimicrobianos ganham cada vez mais destaque [19].

Diante desse cenário, o *cranberry* tem sido amplamente estudado, difundido e utilizado nas últimas décadas como método profilático alternativo. Há muitos estudos que comprovam a capacidade das PACs do tipo A de inibir a capacidade de aderência dos uropatógenos e, conseqüentemente, a infecção [16,22,23]. Além disso, muitos trabalhos ressaltam a importância da relação da

eficácia do *cranberry* com a quantidade de PACs ingerida, sendo recomendado uma dose 36 mg de PACs por dia para obter o benefício à saúde [5,19].

Inclusive, já existem produtos derivados de *cranberry* com alegações de propriedades fisiológicas aprovados em outros mercados. Em 2011, por exemplo, a autoridade *Health Canada*, do Canadá, aprovou a segurança de uso e propriedade funcional para o suco e extratos de *cranberry*, desde que atendidas as condições descritas na respectiva monografia [30].

Apesar de recente, no Brasil já temos o reconhecimento das PACs por parte da agência reguladora brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), uma vez que o *cranberry* está aprovado como fonte de PACs em suplementos alimentares [27]. De acordo com a Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018, é permitido fabricar suplementos alimentares de PACs apenas para adultos maiores de 19 anos, exceto gestantes e lactantes, com limite máximo de 7,5 mg de PACs na recomendação diária de consumo. O limite mínimo não está estabelecido, sendo de responsabilidade do fabricante definir a quantidade mínima adequada a ser ingerida [29]. Entretanto, observa-se que a recomendação diária máxima permitida no Brasil (7,5 mg) está muito abaixo da recomendação encontrada nos estudos analisados (36 mg), o que impede a fabricação de suplementos com *cranberry* com o objetivo de auxiliar na prevenção de ITUs. Além disso, no Brasil ainda não há alegações de propriedades fisiológicas aprovadas para as PACs ou *cranberry* [27,29].

Adicionalmente, por não ser uma planta nativa do Brasil, seu consumo no país não está bem difundido e a matéria-prima só pode ser obtida via importação na sua maioria proveniente dos países da América do Norte, o que aumenta o custo de qualquer produto produzido com o fruto, tornando-se inacessível de ser utilizado como um método profilático de longa duração. Além disso, os produtos encontrados no mercado brasileiro não descrevem a concentração de PACs, assim não há garantia de que a posologia do fabricante atenda a recomendação diária de 36 mg de PACs.

Um trabalho publicado neste ano (2019) revelou o potencial dos compostos fenólicos presentes nas sementes de guaraná (*Paullinia cupana*), que é um fruto nativo da floresta Amazônica. As sementes de guaraná são usualmente conhecidas e utilizadas pelo efeito estimulante causado pela presença de metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina), porém há poucos estudos que exploram o potencial dos fenólicos provenientes desse fruto. O estudo encontrou PACs do tipo A e B no extrato das sementes de guaraná e os resultados demonstraram a eficiência do processamento para proteção e liberação dos compostos fenólicos deste extrato, possibilitando a sua futura aplicação em alimentos [31]. No entanto, ainda não há estudos que associem as PACs do guaraná com a prevenção ou tratamento de ITUs.

7. CONCLUSÃO

Apesar de os benefícios do *cranberry* já serem bem conhecidos e muitos países já possuírem histórico de consumo com finalidade terapêutica para a prevenção de ITUs, no Brasil seu conhecimento e consumo ainda não estão bem difundidos. Todavia, observa-se que os produtos de *cranberry* têm ganhado destaque e a tendência é de se tornar um método profilático promissor, uma vez que seus benefícios estão associados ao combate de dois grandes problemas globais de saúde: a alta morbidade de ITUs e o crescimento acelerado de microrganismos resistentes devido ao uso generalizado de antibióticos.

Não é possível encontrar no mercado brasileiro a fruta *in natura*, pois não é uma fruta nativa do Brasil, mas é possível encontrar produtos de *cranberry* na forma de cápsulas e comprimidos, por exemplo. O problema é que o custo desses produtos é alto já que a matéria-prima é importada, impossibilitando seu uso como método profilático de longa duração. Portanto, primeiro é necessário conscientizar a população brasileira sobre a finalidade e os benefícios do *cranberry* à saúde, em seguida, os limites de PACs previstos na legislação de suplementos devem ser ajustados para garantir a quantidade eficaz, e depois, incentivar as empresas de suplementos alimentares e medicamentos na fabricação de produtos de *cranberry* com preços mais acessíveis à população. O uso de *cranberry* produzido no Chile

pode ser uma maneira de reduzir o custo de importação, pela proximidade geográfica entre os países e, conseqüentemente, reduzir o custo do produto fornecido ao consumidor final.

Além disso, apesar de ainda necessitar mais estudos que comprovem a eficácia do uso do guaraná na prevenção ou tratamento de ITUs, a descoberta de PACs do tipo A em sementes de guaraná pode proporcionar futuramente métodos profiláticos com menor custo e, portanto, mais acessível à população brasileira, já que é um fruto nativo do Brasil.

8. BIBLIOGRAFIA

[1] ROSSI, P. et al. Infecção urinária não complicada na mulher: diagnóstico. **Revista Associação Medicina Brasileira**, 2011; 57(3):258-261.

[2] LO, D. S. et al. **Infecção urinária comunitária: etiologia segundo idade e sexo**. Artigo Original, 2013.

[3] WALLER, T. A. et al. Urinary Tract Infection Antibiotic Resistance in the United States. **Primary Care: Clinics in Office Practice**. Volume 45, Issue 3, September 2018, Pages 455-466.

[4] MCLELLAN, L. K.; HUNSTAD, D. A. **Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook**. Trends in Molecular Medicine. Volume 22, Issue 11, November 2016, Pages 946-957.

[5] SIMONSON, W. et al. **Cranberry products for urinary tract Infections**. Geriatric Nursing. Volume 38, Issue 4, July–August 2017, Pages 352-353.

[6] **Showing entry for Procyanidin dimer A2**. PhytoHub. Disponível em: <<http://phytohub.eu/entries/PHUB000275#is>>. Acesso em: 01/09/2019.

[7] KUMAR, M. S.; DAS A. P. **Emerging nanotechnology based strategies for diagnosis and therapeutics of urinary tract infections: A review**. Advances in Colloid and Interface Science 249, 2017, 53–65.

- [8] FOXMAN, B. **Urinary Tract Infection Syndromes Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden**. Department of Epidemiology, University of Michigan School of Public Health, 1415 Washington Heights, Ann Arbor, MI 48109-2029, USA. *Infect Dis Clin N Am* 28, 2014, 1–13.
- [9] KUMAR, M. S. et al. Urinary tract infections. **Disease-a-Month** 61, 2015, 45-59.
- [10] SHEERIN, N. S. **Urinary tract infection**. *MEDICINE* 43:8, 2015.
- [11] SANTOS, L. B. S. et al. **Pielonefrite enfisematosa: relato de dois casos e revisão da literatura**. Departamento Científico de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, No 1, dezembro de 2016.
- [12] BONKAT, G. et al. **EAU Guidelines on Urological Infections**. European Association of Urology, 2018.
- [13] MOREHEAD, M. S.; SCARBROUGH, C. Emergence of Global Antibiotic Resistance. *Prim Care Clin Office Pract* 45, 2018, 467–484.
- [14] TABASI, M. et al. **Phenotypic Assays to Determine Virulence Factors of Uropathogenic Escherichia coli (UPEC) Isolates and their Correlation with Antibiotic Resistance Pattern**. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Published by Elsevier Korea LLC, 2015.
- [15] REU, Carlos E. et al. Epidemiology of pathogens causing urinary tract infections in an urban community in southern Brazil. **Braz J Infect Dis**, Salvador, v. 22, n. 6, p. 505-507, Nov. 2018.
- [16] SHAHEEN, G. et al. Monograph of Vaccinium macrocarpon. **Journal of Medicinal Plants Research**, Vol. 5(22), pp. 5340-5346, 16 October, 2011.
- [17] BARBIERI, R. et al. **Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity**. *Microbiological Research* 196 (2017) 44–68.

[18] CHAMORRO, F. G. et al. **Urinary tract infections and their prevention.** Actas Urol Esp. 2012;36(1):48-53.

[19] LUIS, A.; DOMINGUES, F.; PEREIRA, L. Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. **THE JOURNAL OF UROLOGY**, Vol. 198, 614-621, September 2017 Printed in U.S.A.

[20] JEPSON, T. G.; WILLIAMS, G.; CRAIG, J. C. **Cranberries for preventing urinary tract infections.** Cochrane Database Syst Rev. 2012;(10):CD001321.

[21] RODRIGUES-BASTOS, R. M. et al. Internações por condições sensíveis à atenção primária em município do sudeste do Brasil. **rev assoc med bras.** 2013; 59(2):120–127.

[22] HISANO, M. et al. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. **Clinics.** 2012;67(6):661-667. Received for publication on December 1, 2011; First review completed on January 6, 2012; Accepted for publication on February 13, 2012.

[23] RAUF, T. et al. **Proanthocyanidins: A comprehensive review.** *Biomedicine & Pharmacotherapy* Available online at 116 (2019) 108999.

[24] BARNOIU, O. S. et al. **American cranberry (proanthocyanidin 120 mg): Its value for the prevention of urinary tract infections after ureteral catheter placement.** Actas Urológicas Españolas 2015; 39(2):112-117.

[25] **The cranberry institute.** Disponível em: <<https://www.cranberryinstitute.org/about>>. Acesso em: 24/04/2019.

[26] **Salário mínimo em junho deveria ter sido de R\$ 4.214,62, diz Dieese.** UOL. 2019. Disponível em: <<https://economia.uol.com.br/noticias/redacao/2019/07/04/salario-minimo-ideal-dieese.htm>>. Acesso em: 07/04/2019.

[27] Constituintes Autorizados para Uso em Suplementos Alimentares. **ANVISA**. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiM2M3NjkzYmMtODY0ZS00YzYzLTlhNGltM2M2NGNjZjk2YjhlhliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>>. Acesso em: 17/07/2019.

[28] BURTON, J. Where Are Cranberries Grown: While North America clearly dominates the cranberry market, Eastern Europe is also emerging as an important region. Worldatlas, 2018. Disponível em: <<https://www.worldatlas.com/articles/10-top-countries-in-cranberry-production.html>>. Acesso em: 10/08/2019.

[29] **BRASIL**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**. Brasília – DF, 27 de julho de 2018.

[30] NATURAL HEALTH PRODUCT. CRANBERRY – VACCINIUM MACROCARPON. **HEALTH CANADA**. Disponível em: <<http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/atReq.do?atid=cranberry.canneberge&lang=eng>>. Acesso em: 23/09/2019.

[31] SILVA, M. P. et al. **Production and characterization of solid lipid microparticles loaded with guarana (*Paullinia cupana*) seed extract**. Food Research International 123 (2019) 144-152.

9. ANEXOS

Jennifer de 26/09/19
Data e assinatura do aluno(a)

José 26/9/19
Data e assinatura do orientador(a)