



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
FARMÁCIA**

ANA FLÁVIA DE OLIVEIRA

**REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA: USO DO CRANBERRY NO
TRATAMENTO DE INFECÇÕES URINÁRIAS EM MULHERES**

FORTALEZA

2021

ANA FLÁVIA DE OLIVEIRA

Uso do Cranberry no Tratamento de Infecções Urinárias em Mulheres

Artigo de TCC apresentado ao curso de farmácia do Centro Universitário Fametro-UNIFAMETRO- como requisito para aprovação na disciplina, sob orientação da prof^aMe Alanna Carla da Costa.

FORTALEZA

2021

ANA FLÁVIA DE OLIVEIRA

Uso do Cranberry no Tratamento de Infecções Urinárias em Mulheres

Artigo de TCC apresentada no dia 30 de junho de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia do Centro Universitário Fаметro– UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Me. Alanna Carla da Costa
Orientadora - Centro Universitário Fаметro

Prof^a. Dra. Júlia Aparecida Lourenço de Souza
Membro - Centro Universitário Fаметro

Prof^o. Me. Cinthia Regina da Silva Rebouças
Membro - Centro Universitário Fаметro

Ao meu irmão Elci Francisco e toda minha família que são meu maior tesouro, aos professores Alanna Carla da Costa e Felipe Moreira de Paiva, cuja dedicação e cuidado de ambos serviram como pilares de sustentação para a conclusão deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Deus, obrigada por me sustentar até aqui, por ter me dado forças para enfrentar todos os obstáculos apresentando nesse período de Trabalho de Conclusão de Curso. Perder meu irmão foi e está sendo meu maior obstáculo e o senhor tem me mantido de pé.

A minha família por estar sendo meu abrigo, meu refúgio, meu consolo. Quando eu quis desistir de tudo, vocês se mantiveram firme por mim.

Aos meus professores, pelos conselhos, pelas correções, ensinamentos, paciência, compreensão e amizade.

“Não importa o que aconteça, continue a nadar.”
(WALTERS, GRAHAM; PROCURANDO NEMO, 2003.)

USO DO CRANBERRY NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES URINÁRIAS EM MULHERES

Ana Flávia de Oliveira¹

Alanna Carla da Costa²

RESUMO

Introdução: *Cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*) nativa da América do Norte trata-se de uma pequena fruta vermelha e arredondada, composta por taninos, flavanoides, triterpenoides e ácidos orgânicos. As proantocianinas (PAC) são um dos taninos presentes no cranberry sendo de grande importância no tratamento e prevenção de infecções do trato urinário (ITUs) por possuir atividade inibitória na adesão bacteriana. As infecções urinárias são uma das infecções mais comuns no mundo todo, afetando tanto mulheres quanto homens, porém afetam mais as mulheres devido a alguns riscos estabelecidos como: pré-menopausa, prática sexual, parceiros múltiplos e pós-menopausa, devido os níveis baixos de estrogênio. Algumas características do sistema urinário feminino influenciam no aumento da colonização das bactérias podendo desenvolver uma possível infecção do trato urinário (ITU) sendo elas: o tamanho da uretra que deixa a região vaginal próximo do anal deixando a mulher mais suscetível a infecções do trato urinário. **Objetivo:** Analisar o uso do *cranberry* no tratamento de infecções do trato urinário em mulheres. **Metodologia:** Foi realizado estudo de revisão integrativa da literatura. Os dados coletados foram selecionados nas seguintes bases de dados U.S.National Library of Medicine (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: *Cranberry*, infecção urinária, proantocianinas, antibióticos e seus correspondentes em inglês. Foram selecionados artigos originais publicados nos últimos 05 anos (2016 e 2021), em e/ou inglês, português, polonês e alemão traduzidos na plataforma Google tradutor, disponibilizados na íntegra completa. **Resultados:** Foram selecionados 11 artigos para compor os resultados deste estudo, por meio das análises dos estudos foi possível observar que o cranberry pode ser considerado como uma substância farmacológica como intuito de prevenir infecções urinárias não complicadas. **Conclusão:** propõe-se que o estudo realizado possa trazer uma melhor visão sobre o uso do cranberry e diminuição do uso do antibiótico no tratamento de infecções urinárias.

.Palavras-Chave: *Cranberry*; proantocianinas; Trato Urinário.

¹Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO) Email: farma20flaviaoliveira@gmail.com

²Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Especializada em Análises clínicas e Toxicológicas pela faculdade Farias Brito (FFB). Mestrada em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO). E- mail: alanna@professor.unifametro.edu.br

THE USE OF CRANBERRY IN THE TREATMENT OF URINARY INFECTIONS IN WOMEN

Ana Flávia de Oliveira¹

Alanna Carla da Costa²

ABSTRACT

Introduction: Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) native to North America is a small red and rounded fruit, composed of tannins, flavonoids, triterpenoids and organic acids. Proanthocyanidins (PAC) are one of the tannins present in cranberry and are of great importance in the treatment and prevention of urinary tract infections (UTIs) for having inhibitory activity on bacterial adhesion. Urinary infections are one of the most common infections worldwide, affecting both women and men, but they affect women more due to some established risks such as: pre-menopause, sexual practice, multiple partners and post-menopause, due to low levels of estrogen. Some characteristics of the female urinary system influence the increased colonization of bacteria, which may develop a possible urinary tract infection (UTI), namely: the size of the urethra that leaves the vaginal region close to the anal, making the woman more susceptible to urinary tract infections. **Objective:** To analyze the use of cranberry in the treatment of urinary tract infections in women. **Methodology:** An integrative literature review study was carried out. The collected data were selected in the following databases U.S.NationalLibrary of Medicine (Pubmed), Virtual Health Library (VHL). For the research, the following descriptors were used: Cranberry, urinary tract infection, proanthocyanidins, antibiotics and their English counterparts. Original articles published in the last 05 years (2016 and 2021), in and/or English, Portuguese, Polish and German translated on the Google translator platform, available in full, were selected. **Results:** 11 articles were selected to compose the results of this study, through the analysis of the studies it was possible to observe that cranberry can be considered as a pharmacological substance in order to prevent uncomplicated urinary infections. **Conclusion:** it is proposed that the study carried out can bring a better insight into the use of cranberry and decrease the use of antibiotics in the treatment of urinary infections.

.Keywords: Cranberry; proanthocyanidins; Urinary Tract.

¹ Student of the Pharmacy course at the Fаметro University Center (UNIFAMETRO) Email: farma20flaviaoliveira@gmail.com

² Graduated in Pharmacy from the Federal University of Ceará (UFC). Specialized in Clinical and Toxicological Analysis by Farias Brito College (FFB). Master's Degree in Pharmaceutical Sciences from the Federal University of Ceará (UFC). Professor of the Pharmacy course at Centro Universitário Fаметro (UNIFAMETRO). E-mail:alanna@professor.unifametro.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) pertence à família Ericaceae, oriundo da América do Norte, trata-se de uma fruta pequena (cerca de 1 a 2 cm), vermelha, com um formato arredondado, contendo um alto teor de taninos (polifenóis) tornando seu sabor ácido e adstringente (RAZ *et al.*, 2004).

Figura 1: Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*).



Fonte: guia da farmácia (2018).

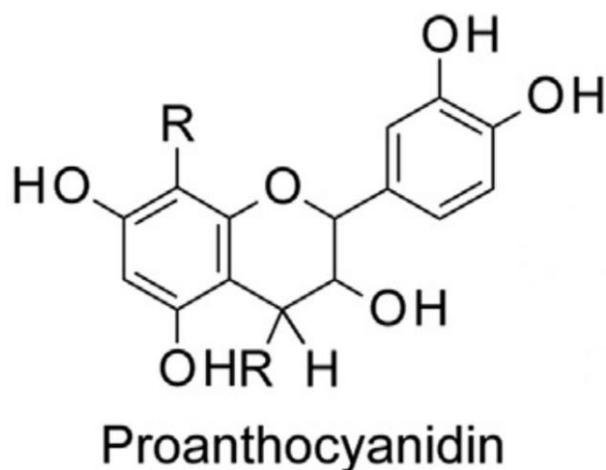
Possui outros constituintes como flavanoides, triterpenoides, ácidos orgânicos e também ácido ascórbico, porém em um nível irrelevante (RAZ *et al.*, 2004)O termo cranberry é derivado de “Crane Berry”, um apelido da flor de mirtilo que quando estiver murcha fica parecido com a cabeça e o pescoço de um pássaro que se alimenta das bagas desta planta (HISANO *et al.*, 2012). Em 1984, Sobota foi o primeiro a sugerir que os benefícios contidos no suco do cranberry (*V. macrocarpon*) estão ligados a sua capacidade de inibição da adesão de bactérias (SOBOTA *et al.*, 1984). Sobota (1984) apontou que o suco do cranberry (*V. macrocarpon*) reduz consideravelmente a adesão das estirpes de *Escherichia coli* ou abreviada (*E. coli*), em pacientes com infecções do trato urinário após o consumo de 450 mL do suco sendo observado de uma a três horas

após o consumo.

Em 1989, Zafriri identificou os componentes contidos no cranberry (*V. macrocarpon*) sendo a frutose e a proantocianidina do tipo A, PAC. A frutose contida no suco do cranberry (*V. macrocarpon*) inibe a adesão das fimbrias do tipo 01 a células uroepiteliais, porém esse efeito só foi demonstrado in vitro (ZAFRIRI *et al.*, 1989).

As proantocianidinas pertencem à classe dos polifenóis e é de grande importância na prevenção da adesão bacteriana uropatogênica (Figura 2), inibindo a adesão de P- fimbriado *E.coli* para células epiteliais (LIU *et al.*, 2006). Encontrada em várias frutas principalmente no cranberry, são flavanoides oligoméricos de catequina, epicatequina e ésteres de ácido. Sua atividade presente no cranberry quanto à prevenção de infecção do trato urinário (ITU) vem sendo bastante estudada e de grande importância (ULREY *et al.*, 2014).

Figura 2 Molécula de proantocianidinas A



Fonte: (Handbook on Natural Pigments in Food and Beverages Industrial Applications for Improving Food Color, 2016).

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das infecções mais comuns que afeta milhares de pessoas em todo o mundo, afetando tanto homens quanto mulheres, porém

é mais predominante em mulheres, cerca de 50% serão afetadas ao longo de suas vidas 25% das mulheres que apresentam o primeiro episódio de cistite bacteriana podem sofrer de ITU recorrente em um período de seis meses (FOXMAN, 2014). Existem alguns riscos estabelecidos como, mulheres na pré-menopausa, prática de relações sexuais com freqüências três ou mais vezes por semana, uso de espermicidas, em mulheres pós-menopausa existem riscos maiores pelo fato de terem níveis baixos de estrogênio (ARNOLD, 2016). Foram apontadas algumas características do sistema urinário feminino que influenciam no aumento da colonização das bactérias podendo desenvolver uma possível infecção do trato urinário (ITU) sendo elas: o tamanho da uretra que deixa a região vaginal próximo do anal (VIEIRA *et al.*, 2008).

Pode-se então afirmar que a ITU se refere ao aumento bacteriano dentro do trato urinário, levando ao desenvolvimento de síndromes clínicas que incluem a uretrite (ureia), cistite (bexiga urinária) e pielonefrite (rins), (BAUMGARTEN *et al.*, 2011). Podemos classificar a ocorrência dos sintomas aos principais patógenos que atingem o trato urinário por irradiação hematogena ou linfática, sendo elas as enterobactérias. Podemos citar como principais bactérias deste grupo a *Escherichia coli*, bacilo gram-negativo responsável por cerca de 80 a 90% das ITU's primárias e 70 a 80% das ITU's recorrentes (HOOTON *et al.*, 2003). As *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococos* e *Streptococcus agalactiae*, são gram-positivos com uma menor prevalência nas ITU's (DUARTE *et al.*, 2008).

As infecções do trato urinário (ITU) são uma das infecções mais predominantes e um dos principais motivos para o uso de antibióticos. A prescrição constante e o uso indiscriminado dos antibióticos possibilitando um aumento ainda maior da resistência bacteriana e o aumento de ITU's recorrentes. Com isso, o uso do cranberry tanto em forma de suco ou cápsulas, principalmente pelas mulheres, pode trazer mais segurança, evitando o aumento de resistência bacteriana, uma tolerabilidade superior, menos efeitos adversos. Por isso este estudo propõe auxiliar o profissional de saúde na escolha do tratamento adequado como também conscientizar a população sobre o uso do cranberry.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura que tem como objetivo fundir resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira ordenada e abrangente. Denomina-se integrativa por fornecer informações mais amplas sobre um assunto/problema, gerando, assim, um corpo de conhecimento. Assim, o revisor/pesquisador pode elaborar uma revisão integrativa com diferentes finalidades, podendo ser direcionada para a definição de conceitos, revisão de teorias ou análise metodológica dos estudos. (ERCOLE, 2014)

As etapas percorridas para a construção dessa revisão foram: Formulação do problema de pesquisa, levantamento de dados, análise interpretação e a apresentação dos resultados e conclusão. A coleta de dados foi realizada por meio das seguintes bases de dados: U.S.National Library of Medicine (Pubmed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

As perguntas da pesquisa foram:

Qual a eficácia do *cranberry* no tratamento de infecções urinárias?

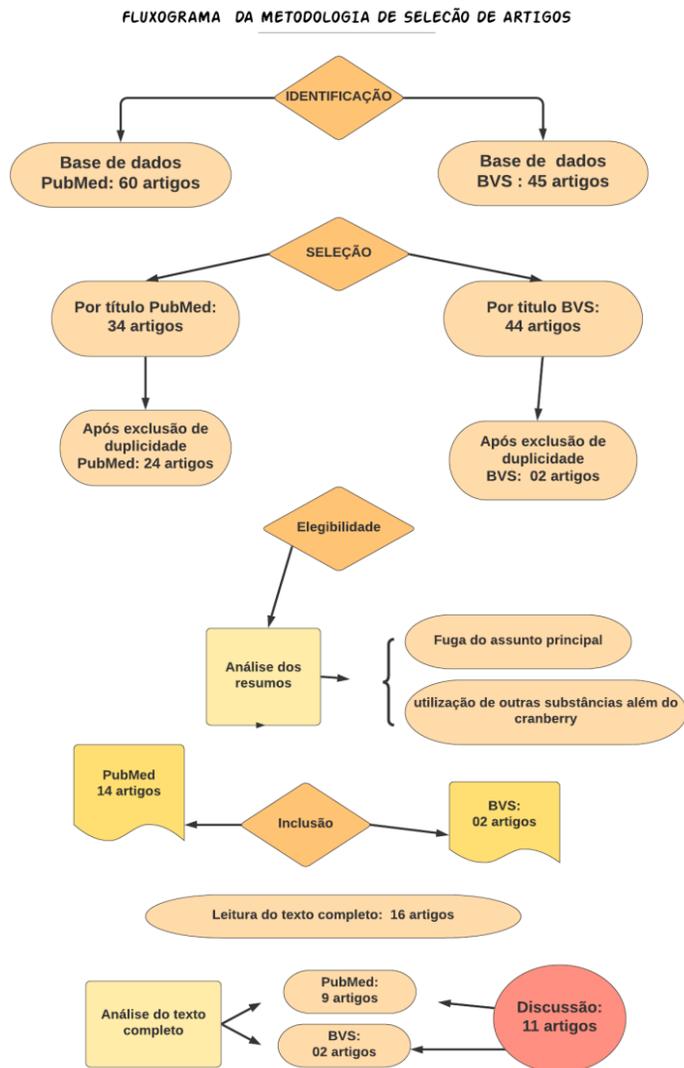
Qual o componente do *cranberry* é responsável por sua eficácia no tratamento de infecções urinárias?

Para a pesquisa foram utilizados os seguintes descritores: *cranberry*, infecção urinária, proantocianidinas, antibióticos, *Escherichia coli* seus correspondentes em inglês. Os critérios de inclusão foram: artigos originais publicados nos últimos cinco anos (2016 e 2021), em e/ou inglês, português, polonês e alemão traduzidos na plataforma Google tradutor, disponibilizados na íntegra completa.

Foram incluídos artigos de revisão de literatura, editoriais, teses, dissertações, e livros, para auxiliar no desenvolvimento e enriquecimento do estudo. Aqueles estudos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados uma única vez. Foi realizada a leitura dos resumos e foram excluídos aqueles não relacionados ao tema pesquisado. Os trabalhos com resumos selecionados foram lidos na íntegra.

Os resultados dos trabalhos selecionados foram tabulados em uma planilha do Excel 2016. Ver a seleção dos artigos na Figura 3.

Figura 3: Fluxograma da Metodologia de Seleção de Artigos; esquema simplificado da estratégia de seleção de artigos



Fonte: próprio autor.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na base de dados PubMed, publicados entre 2016 e 2021 foram selecionados um total de 60 artigos e após o critério de exclusão por título restaram 26 artigos dos quais 10 foram excluídos por duplicidade, totalizando 24 para análise do resumo. Após leitura do resumo para a base de dados PubMed foram excluídos 10 artigos porque seus resumos não apresentaram o conteúdo esperado quanto à relevância e especificidade do assunto para este estudo (tabela 1).

Na base de dados BVS, no período de 2016 a 2021 foram selecionados um total de 45 artigos e após o critério de exclusão por título restaram 44 artigos cujo 42 foram excluídos devido à duplicidade, findando 02 artigos para análise do resumo, após a leitura nenhum foi excluído, pois os mesmos apresentavam conteúdo esperado frente ao assunto.

Totalizando 16 artigos para a leitura do texto completo, em seguida da leitura completa do texto foram utilizados para discussão 09 artigos da base de dados PubMed e 02 artigos da base de dados BVS, concluindo a seleção com 11 artigos no total para a discussão do presente estudo (Figura 3). Os artigos selecionados por meio de seus: autor/ano de publicação, título, banca de dados, objetivos e resultados estão apresentados no quadro 1.

Tabela 1: Suma da seleção dos artigos revisados na presente pesquisa.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO					
Base de dados PubMed					
Descritores	Total da busca	Critério de exclusão por título	Critério de exclusão por duplicidade	Critério de exclusão por resumo	Exclusão após leitura do texto completo
<i>Vaccinium macrocarpon</i> and urinary tract and proanthocyanidins	29	13	0	6	3
<i>Vaccinium macrocarpon</i> and urinary tract and anti-bacterial agents	22	12	2	4	2
<i>Vaccinium macrocarpon</i> and <i>Escherichia coli</i> and anti-bacterial agents	9	1	8	0	0
Total PubMed	60 artigos	26 artigos	10 artigos	10 artigos	05 artigos

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Base de dados BVS					
Descritores	Total da busca	Critério de exclusão por título	Critério de exclusão por duplicidade	Critério de exclusão por resumo	Exclusão após leitura do texto completo
<i>Vaccinium macrocarpon</i> and urinary tract and proanthocyanidins.	25	0	24	0	0
<i>Vaccinium macrocarpon</i> and urinary tract and anti-bacterial agents.	20	1	18	0	0
<i>Vaccinium macrocarpon</i> and <i>Escherichia coli</i> and anti-bacterial agents	0	0	0	0	0
Total BVS	45 artigos	1 artigo	42 artigos	0 artigo	0 artigo
Total de artigos (PubMed + BVS) = 11 artigos					

Fonte: próprio autor

Quadro 1: Distribuição dos artigos por ano de publicação, autor (ES), base de dados, título, objetivos e resultados dos artigos selecionados.

N°	ANO	AUTOR (ES)	BASE DE DADOS	TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS
A1	2016	Occhipinti, Germano e Maffei	BVS	Prevention of urinary tract infection with Oximacro®, A cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study	Analisar o uso de Oximacro® (BiosferedSrl, Torino, Itália), um extrato de cranberry com alto teor de PAC-A, na prevenção ITUs em voluntários femininos e masculinos.	A análise do Oximacro revelou um alto conteúdo de PAC total (372,34 mg / g \pm 2,3) e uma alta porcentagem de dímeros e trímeros de PAC-A (86,72% \pm 1,65). Após 7 dias de administração de Oximacro, uma diferença significativa foi encontrada entre os grupos placebo e Oximacro para mulheres (teste U de Mann-Whitney = 875; P < 0,001; n = 60) e homens (teste U de Mann-Whitney = 24; P = 0,016; n = 10). Quando as faixas etárias feminina e masculina foram analisadas separadamente, a faixa etária feminina 31-35 mostrou apenas diferenças ligeiramente significativas entre os grupos placebo e Oximacro (teste U de Mann-Whitney = 20,5; P = 0,095; n = 10), enquanto todas as outras mulheres das faixas etárias mostraram diferenças altamente significativas entre os grupos de placebo e Oximacro (teste U de Mann-Whitney = 25; P = 0,008; n = 10).
A2	2016	Bauer e Bessler	BVS	Nicht antibiotische Strategien zur Rezidivprophylaxe von unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau Non-Antibiotic Strategies to Prevent the Recurrence of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women	Analisar estratégias não antibióticas na prevenção de recorrência de ITUs em mulheres	Foi realizado um estudo prospectivo randomizado controlado por placebo com 64 pacientes onde salientou que as infecções do trato urinário inferior foram subsequentemente reduzido de forma significativa e sustentável no qual foi um resultado positivo estatisticamente e clinicamente significativo, onde 60% dos pacientes tiveram uma diminuição das infecções do trato urinário.

A3	2016	Baranowska <i>et al.</i>	PUBMED	Antioxidant and antimicrobial properties of bioactive phytochemicals from cranberry	Avaliar a absorção, biodisponibilidade e metabolismo destes compostos no corpo humano	Graças ao grande conteúdo de compostos fenólicos de antioxidantes que protegem o corpo contra ROS (espécies reativas de oxigênio). Foi evidenciado que o extrato de cranberry com 72mg de PACs produzem atividade antiaderente bacteriana significativa na urina humana, isso mostra que a dose de proantocianidinas biodisponível é central para a questão da eficácia do cranberry.
A4	2017	Luís, Domingues e Pereira.	PUBMED	Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials	Esclarecer a associação entre a ingestão de cranberry e prevenção de infecções do trato urinário.	Os produtos de cranberry reduziram significativamente a incidência de infecções do trato urinário, dos grupos estudados em questão. As análises de subgrupo demonstraram que os pacientes com algum risco de infecções do trato urinário eram mais suscetíveis aos efeitos da ingestão de cranberry. Além disso, foi revelado que aqueles com pacientes com rUTIs e aqueles que tiveram cirurgias ginecológicas ficaram mais protegidas pela ingestão de cranberry com uma redução significativa na incidência de ITUs nesses grupos. Esses resultados reforçam a importância da ingestão de cranberries por pacientes com alguns riscos para UTI.
A5	2017	Fu <i>et al.</i>	PUBMED	Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis	Avaliar o efeito do cranberry no risco de recorrência de ITU em mulheres saudáveis.	Identificou-se 07 ensaios clínicos randomizados conduzidos em mulheres saudáveis com risco de ITU ($n = 1498$ participantes). Os resultados da meta-análise mostraram que o cranberry reduziu o risco de ITU em 26% (razão de risco combinada: 0,74; IC 95%: 0,55 0,98; $I^2 = 54\%$). O risco de viés indicou que dois estudos tiveram grande perda de acompanhamento ou relatórios de resultados seletivos. No geral, os estudos foram relativamente pequenos, com apenas dois tendo >300 participantes

A6	2018	Jagannathan e Viswanathan	PUBMED	<p>Proanthocyanidins— Will they effectively restrain conspicuous bacterial strains devolving on urinary tract infection?</p>	<p>Avaliar os méritos das proantocianinas e sua opressão efetiva adesão e formação de biofilme das principais cepas de UTI.</p>	<p>O cranberry desidratado (42,5g) reduziu em 50% a adesão bacteriana da <i>E. coli</i> em quanto foi observado que não houve redução na ingestão de passas sem açúcar. Além disso, verificou-se que os mesmos são capazes de provocar grande produção de ácido hipúrico na urina que torna a bexiga ácida e previne a deposição de minerais. Portanto, o consumo de PAC concentrado ou na forma de suco de cranberry em combinação com antibióticos (nível sub-MIC) pode realmente oferecer proteção contra a formação de biofilme de cepas bacterianas de ITU e prevenir a recorrência de cálculos de estruvita.</p>
A7	2018	Mantzorou e Giaginis.	PUBMED	<p>Cranberry Consumption Against Urinary Tract Infections: Clinical State-of-the-Art and Future Perspectives</p>	<p>Analisar criticamente os estudos clínicos atuais que avaliaram a eficácia da suplementação de produtos de cranberry contra ITUs em diferentes subpopulações.</p>	<p>A evidência clínica atual indica claramente um possível benefício geral do uso de cranberries contra ITUs. O consumo de oxococo pode prevenir a aderência bacteriana às células uroepiteliais, reduzindo os sintomas relacionados a ITU. O consumo de cranberry também pode diminuir os sintomas relacionados a ITU, suprimindo as cascatas inflamatórias como uma resposta imunológica à invasão bacteriana. Os ensaios clínicos existentes têm apoiado evidências substanciais de que os efeitos benéficos do cranberry contra infecções do trato urinário parecem ser profiláticos ao prevenir a recorrência de infecções; no entanto, eles exercem baixa eficácia em populações com risco aumentado de contrair ITUs. Além disso, foi destacada a falta de custo-benefício para a suplementação de cranberry.</p>

A8	2019	Gbinigie <i>et al.</i>	PUBMED	<p>Does cranberry extract reduce antibiotic use for symptoms of acute uncomplicated urinary tract infections (CUTI)? Protocol for a feasibility study</p>	<p>Avaliar a viabilidade de realizar um ensaio clínico completo na atenção primária sobre a eficácia do extrato de cranberry para reduzir o uso de antibióticos para sintomas de ITU aguda não complicada</p>	<p>Foi encontrada evidência clínica que indica um possível benefício geral do uso de cranberries contra infecções do trato urinário, através do consumo de oxicoco pode prevenir a aderência bacteriana às células uroepiteliais, reduzindo os sintomas relacionados a ITU. Foi mostrado, também, que o consumo de cranberry pode diminuir os sintomas relacionados a ITU suprimindo cascatas inflamatórias como uma resposta imunológica à invasão bacteriana. Os ensaios clínicos realizados têm apoiado evidências substanciais de que os efeitos benéficos do cranberry contra ITU parecem ser profiláticos ao prevenir a recorrência de infecções; no entanto, eles exercem baixa eficácia em populações com maior risco de contrair ITUs.</p>
A9	2020	Sintara <i>et al.</i>	PUBMED	<p>Quantification of cranberry proanthocyanidins by normal phase high-performance liquid chromatography using relative response factors</p>	<p>Avaliar o método de cromatografia líquida de alta eficiência de fase normal (NP-HPLC) usando fatores de resposta relativos, desenvolvido e validado para quantificar oligômeros e polímeros de PAC no cranberry</p>	<p>Um método NP-HPLC usando os fatores de resposta relativos foi desenvolvido e validado para quantificar os PACs cranberry. Os fatores de resposta relativos de oligômeros (DP 2–9) e polímeros totais de PACs de cranberry foram estabelecidos usando os padrões isolados do suco concentrado de cranberry. A validação do método sugeriu que este método é confiável e reproduzível. Usando os fatores de resposta relativos desenvolvidos especificamente para os PACs de cranberry, PACs totais, incluindo oligômeros individuais DP 2-9 e polímeros totais, podem ser quantificados com precisão em cranberries e produtos alimentares de cranberry</p>

A10	2020	Moussaet <i>al.</i>	PUBMED	Pharmacotherapeutic advances for recurrent urinary tract infections in women	Revisar o manejo de ITUs recorrentes (rITU) em mulheres.	Estudos clínicos apoiam benefício do cranberry devido ao seu uso tradicional e para prevenir infecções do trato urinário, no entanto, meta-análises em cranberry e prevenção de UTI relataram conclusões conflitantes. Portanto, a ingestão de oxicoco parece benéfica, mas são necessários mais testes antes que certas recomendações possam ser feitas
A11	2020	Llano, Moreno-Arribas e Bartolomé	PUBMED	Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations	Revisar efeitos protetores do cranberry contra ITUs.	Embora numerosos estudos epidemiológicos e de intervenção tenham comprovado a eficácia de produtos de cranberry na profilaxia de ITU, outros mostraram resultados mistos. Portanto, as evidências ainda são insuficientes para definir uma alegação formal de saúde. Além das diferenças na composição e doses dos produtos à base de cranberry usados nos estudos de intervenção, diferenças entre estudos têm sido atribuídas à suscetibilidade diferente das cepas UPEC para os efeitos preventivos do cranberry. Além disso, foi identificada uma variabilidade na eficiência do cranberry contra UTIs, também concluindo que os pacientes que correm algum risco as infecções foram mais suscetíveis aos efeitos benéficos do consumo de cranberry

Llano, Moreno-Arribas e Bartolomé (2020), evidencia o uso do cranberry como alternativa terapêutica total ou parcial frente aos antibióticos em ITUs, foi visto que a eficácia do cranberry depende do indivíduo e/ou do caso. Evidenciou-se também que a eficácia do cranberry contra uropatógeno está relacionada a fatores como microbiota, genética e sistema imunológico do hospedeiro, visto que, as proantocianidinas interagem com a microbiota intestinal articulando sua formação e/ou função prevenindo um desequilíbrio da flora intestinal já que o intestino é considerado um reservatório para bactérias uropatogênicas.

Os resultados de um estudo desenvolvido por Fu *et al.* (2017) recomendam que a cranberry pode ser considerada como uma substância farmacológica para mulheres normalmente saudáveis com a finalidade de prevenir infecções urinárias recorrentes não complicadas. Nos ensaios clínicos randomizados identificados por este estudo com um total de 1498 mulheres saudáveis com risco de ITU's, divididas em dois grupos com 796 no grupo do cranberry (suco + comprimido/cápsula) e 702 no grupo do placebo. O cranberry reduziu em 26% o risco de ITU's comparado ao grupo do placebo.

Em pesquisa realizada por Mantzorou e Giaginis (2018), evidenciou-se que a cranberry apresenta-se como substância benéfica a ser utilizada contra a infecção urinária, diminuindo os sintomas ligados a mesma. Na pesquisa em questão, os autores indicam que a cranberry elimina as cascatas inflamatórias como uma resposta imunológica às bactérias devido a sua capacidade de atividade antimicrobiana. Sugeriu-se, ao final do estudo, que o tratamento pode ser utilizado em mulheres com infecção urinária recorrentes.

Luís, Domingues e Pereira (2017) indicam que a cranberry pode ser utilizada por médicos para diminuir a incidência de infecções de caráter urinário especialmente em indivíduos com infecções recorrentes devido ao seu mecanismo de ação mais reconhecido, ou seja, sua capacidade de interferir na adesão bacteriana, resposta antiaderente produzida após o consumo do cranberry e seus componentes, recomendou-se a ingestão de 36 mg de proantocianidinas diariamente para reduzir o número de ITU's. Implicando na redução do uso de antibióticos, o que pode ser

considerado um benefício a mais, haja vista que os antibióticos podem resultar no surgimento de microorganismos resistentes ao mesmo.

Baranowska *et al.* (2020) afirmam, em estudo publicado, que a cranberry é recomendada para a prevenção de doenças “civilizatórias”, tais como a hipertensão, o câncer ou a infecção urinária, devido seus componentes fenólicos e antioxidantes capazes de proteger o corpo contra Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Seu uso clínico mais utilizado é na prevenção e apoio no tratamento de pessoas com infecções no trato urinário (ITUs), uma das infecções mais comum da humanidade, sendo um método natural e eficaz na inibição da adesão bacteriana.

Jagannathan e Viswanathan (2018) asseguram que o consumo da cranberry e a manutenção da saúde do trato urinário foram comprovados por estudos clínicos. Um estudo piloto realizado com cinco mulheres voluntárias (18 a 65 anos), mostrou que o cranberry desidratado (42,5g) reduziu em 50% a adesão bacteriana da *E. coli* enquanto foi observado que não houve redução na ingestão de passas sem açúcar. O consumo de proantocianinas acima de 36mg na forma de pó do cranberry diminuiu consideravelmente o alojamento da *E. Coli*.

Sintara *et al.* (2020) ressaltam que o método NP-HPLC usando os fatores de resposta relativos foi desenvolvido e validado para quantificar as proantocianinas (PACs) no cranberry. Os fatores de resposta relativos de oligômeros (DP 2–9) e polímeros totais de proantocianinas foram estabelecidos usando os padrões isolados do suco concentrado de cranberry. A validação do método sugeriu que este método é confiável e reproduzível. Usando os fatores de resposta relativos desenvolvidos especificamente para os PACs de cranberry, PACs totais, incluindo oligômeros individuais DP 2-9 e polímeros totais, podem ser quantificados com precisão em cranberries e produtos alimentares de cranberry

Moussa *et al.* (2020) indicam que as terapias com o uso da cranberry podem diminuir o número de infecções urinárias sintomáticas. Além disso, o estudo aponta que a *E. Coli* continua sendo responsável por 80% das infecções não complicadas

adquiridas seguida por *Staphylococcus saprophyticus* (10% a 15%). Há mudanças nos patógenos relacionados a ITU devido à resistência bacteriana.

Gbinigie *et al.* (2019) mencionam que, em razão da resistência antimicrobiana, cresceu o interesse em alternativas de tratamentos que não utilizem antibióticos para infecções comuns. Uma dessas alternativas é o uso do extrato de cranberry para tratar os sintomas atribuídos às infecções urinárias. Além disso, o estudo mostrou, que o consumo de cranberry pode diminuir os sintomas relacionados às infecções do trato urinário suprimindo cascatas inflamatórias como uma resposta imunológica à invasão bacteriana. Os ensaios clínicos realizados no estudo apoiaram as evidências substanciais de que os efeitos benéficos do cranberry contra ITUs parecem ser profiláticos ao prevenir a recorrência de infecções; no entanto, eles exercem baixa eficácia em populações com maior risco de contrair ITUs.

Occhipinti, Germano e Maffei (2016) indicam que, Oximacro extrato de cranberry contendo PACs, são substâncias necessárias para preparar doses eficazes para a prevenção da infecção urinária. Foi mostrado que as proantocianidinas(PACs) exibem atividade de anti-aderência bacteriana contra cepas de fimbriado P uropatogênica suscetíveis a antibióticos e resistentes a Bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*), incluindo *E.coli* multi resistente a tapetes. Além disso, foi evidenciado que o extrato de cranberry com 72mg de PACs produzem atividade antiaderente bacteriana significativa na urina humana, isso mostra que a dose de proantocianidinas biodisponível é central para a questão da eficácia do cranberry.

Bauer e Bessler (2016) afirmam que, futuramente, os antibióticos continuarão a ser indicados para a prevenção de infecções urinárias. Entretanto, os problemas do uso excessivo de antibióticos, bem como a resistência e interferência de longo prazo estão resultando em esforços para buscar alternativas que fujam dos antibióticos. O uso de probióticos isoladamente ou em combinação com imunoterapêuticos, ou o uso exclusivo de imunoterapêuticos, são opções de tratamento importantes, já disponíveis rotineiramente na prática clínica. Essas terapias são focadas no pato mecanismo de uma infecção e atacam a causa raiz do problema.

Com base nas informações obtidas pelos pesquisadores dos artigos estudados em questão, foi possível identificar que a presença de algumas substâncias essenciais no cranberry tais como (ácido ascórbico e outros ácidos orgânicos, além de flavonóides, catequinas, antocianidinas e proantocianidinas) são capazes de evitar a ligação bacteriana às células, fazendo assim o bloqueio do acesso de agentes patogênicos, como as bactérias responsáveis por causar infecções urinárias, sobretudo em mulheres (HISANO 2012).

É por essa razão que o consumo é reconhecido como eficaz contra as infecções urinárias, tendo em vista que os componentes dessa fruta impedem a bactéria *Escherichia coli* (que são comuns no intestino dos seres humanos) se aderirem às células epiteliais do trato genital urinário e provocar a irritação da parede da bexiga (MANTZOROU E GIAGINIS, 2018). Outras pesquisas vêm sendo realizadas para confirmar os benefícios do Cranberry, mas com todas as informações já levantadas que apontam seu poder de ação, muitos especialistas a tem indicado.

A bactéria *E. coli*, possui fímbrias, que é uma estrutura como fio capaz de grudar na parede do trato urinário. O que leva a compreensão de que a sua própria “anatomia” leva a facilidade em se aderir a uma célula. E a ação do Cranberry se dá pelo seu polifenol lipolítico (proantocianidinas) que faz a quebra dessa ligação, o metabolismo das proantocianidinas ocorre na microflora intestinal, originando pequenos compostos bioativos capazes de evitar inflamações. (NICHOLS, 2010).

Em suma, através da ingestão do suco, comprimidos manipulados ou em cápsulas gelatinosas, é possível impedir que as fímbrias grudem na mucosa uretral, e eventualmente “escorreguem” e sejam eliminadas pela urina. (MICALI S et al, 2014)

O ponto central na eficácia do extrato / suco de cranberry é a determinação do nível ideal dose, que é um requisito essencial estabelecendo suplementos botânicos como suportes viáveis. Os regimes de extrato de cranberry contendo 72mg de proantocianidinas produzem atividade antiaderente bacteriana significativa na urina humana. (MICALI S et al, 2014)

Através dessa pesquisa também foi possível identificar que o consumo da fruta é capaz de reduzir a administração de antibióticos, e isso pode ser percebido devido o impedimento da bactéria se instalar, o que levaria a necessária administração dos antibióticos, que por si só acabam criando resistência a esses medicamentos.

O Cranberry demonstra de fato possuir capacidade para auxiliar no tratamento e na prevenção das doenças do trato urinário reduzindo o risco de novas incidências, mas é importante destacar que não foi comprovado que essa fruta possui poder de cura, sendo assim não pode ser substituída por outros cuidados necessários e o acompanhamento de um profissional, pois é sabido que se a infecção for instalada e o agente causador são bactérias, é indispensável à utilização de antibióticos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo sobre o uso do cranberry no tratamento de infecções do trato urinário (ITU) por mulheres, que segundo os autores pesquisados, têm chances de ser uma substância benéfica a ser utilizada contra a infecção urinária.

Portanto, observa-se que o cranberry mostra ser eficiente na prevenção das infecções recorrentes do trato urinário em mulheres saudáveis como também segundo os estudos analisados é capaz de diminuir alguns sintomas atrelados a ITU, pois as proantocianidinas presente no cranberry são capazes de inibir a adesão das bactérias às células, gerando o bloqueio do acesso de agentes patogênicos, responsáveis por causar infecções urinárias, sobretudo em mulheres, podendo assim diminuir o uso de antibiótico e assim evitar possíveis resistências bacterianas com o uso repetitivo de antibióticos no tratamento de infecções do trato urinário.

REFERÊNCIAS

ARNOLD, James J. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women. **Am Fam Physician**, Fort Belvoir, Virginia, v. 93, n. 7, p. 560-569, abr. 2016.

BARANOWSKA, Monika. *Et al.*

Antioxidant and antimicrobial properties of bioactive phytochemicals from cranberry. **Postepy Hig Med Dosw (online)**, v. 70, 2016, p. 1460-1468. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100853/>.

BAUER, H.; BESSLER, W. Nicht antibiotische Strategien zur Rezidivprophylaxe von unkomplizierten Harnwegsinfektionen der Frau. **Aktuelle Urologie**, [S.L.], v. 47, n. 03, p. 214-219, 3 maio 2016. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-101846>.

BAUMGARTEN, Maria Cristina dos Santos *et al.* **Infecção Urinária na Gestação: uma Revisão da Literatura**. 2011. 42 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Biológicas da Saúde, Unopar, Porto Alegre, 2011.

DUARTE, Geraldo *et al.* Infecção urinária na gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 93-100, fev. 2008. FapUNIFESP.

ERCOLE, Flávia Falci. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Reme**, Minas Gerais, v. 18, n. 1, p. 1-1, jan. 2014.

FOXMAN, Betsy. Urinary Tract Infection Syndromes. **Infectious Disease Clinics Of North America**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 1-13, mar. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.

FU, Zhuxuan; LISKA, Deann; TALAN, David; CHUNG, Mei. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Other wise Healthy Women: a

systematic review and meta-analysis. **The Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 147, n. 12, p. 2282-2288, 18 out. 2017. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.3945/jn.117.254961>.

GBINIGIE, Oghenekome; ALLEN, Julie; BOYLAN, Anne-Marie; HAY, Alastair; HENEGHAN, Carl; MOORE, Michael; WILLIAMS, Nicola; BUTLER, Chris. Does cranberry extract reduce antibiotic use for symptoms of acute uncomplicated urinary tract infections (CUTI)? Protocol for a feasibility study. **Trials**, [S.L.], v. 20, n. 1, p.767, dez. 2019. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13063-019-3860-z>.

HISANO, M; BRUSCHINI, H; NICODEMO, Ac; SROUGI, M. Cranberries and lower urinary tract infection prevention. **Clinics**, [S.L.], v. 67, n. 6, p. 661-667, 12 jun. 2012. Fundacao Faculdade de Medicina.
[http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)18](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(06)18).HOOTON, T. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 22, p. 65-72, out. 2003. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(03\)00238-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(03)00238-3).

JAGANNATHAN, Venkateshan; VISWANATHAN, Pragasam. Proanthocyanidins-Will they effectively restrain conspicuous bacterial strains devolving on urinary tract infection? **Journal Of Basic Microbiology**, [S.L.], v. 58, n. 7, p. 567-578, 18 maio 2018. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1002/jobm.201800131>.

LIU, Yatao; BLACK, Matthew A.; CARON, Lizabeth; CAMESANO, Terri A.. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. **Biotechnology And Bioengineering**, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 297-305, 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bit.20675>.

LLANO, Dolores González de; MORENO-ARRIBAS, M. Victoria; BARTOLOMÉ, Begoña. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: relevant considerations. **Molecules**, [S.L.], v. 25, n. 15, p. 3523, 1 ago. 2020. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/molecules25153523>.

LUÍS, Ângelo; DOMINGUES, Fernanda; PEREIRA, Luísa.

CanCranberriesContributeToReduceTheIncidenceOfUrinaryTractInfections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. **Journal of Urology**, sep./2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28288837/>.

MANTZOROU, Maria; GIAGINIS, Constantions.

CranberryConsumptionAgainstUrinaryTractInfections: ClinicalStateof- the-Artand Future Perspectives. **CurrentPharmaceuticalBiotechnology**, v. 19, n. 13, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30520372/>.

MICALI, Salvatore; ISGRO, Gianmarco; BIANCHI, Giampaolo; MICELI, Natalizia; CALAPAI, Gioacchino; NAVARRA, Michele. Cranberry andRecurrentCystitis: more than marketing? **Critical Reviews In Food Science AndNutrition**, [S.L.], v. 54, n. 8, p. 1063-1075, jan. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2011.625574>.

MOUSSA, Mohamad. *Et al.* Pharmaco therapeutic advances for recurrent urinary tract infections in women. **Expert OpinPharmacother**, v. 21, n. 16, p. 2011-2026, nov./2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717156/>.

NICHOLS, Joi A.; KATIYAR, Santosh K. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidantanddnarepairmechanisms. **Archives Of Dermatological Research**, [S.L.], v. 302, n. 2, p. 71-83, 7 nov. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-009-1001-3>.

OCCHIPINTI, Andrea; GERMANO, Antonio; MAFFEI, Massimo E. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro, A Cranberry Extract with a High Contentof A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-BlindControlledStudy. **Urol J**,v. 13, n. 2, p. 2640-9, abr./2016. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-27085566>.

RAZ, R.; CHAZAN, B.; DAN, M. Cranberry Juice and Urinary Tract Infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 38, n. 10, p. 1413-1419, 15 maio 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/386328>.

SINTARA, Marsha. *Et al.* Quantification of cranberry proanthocyanidins by normal-phase high-performance liquid chromatography using relative response factors. **Phytochem Anal**, v. 31, n. 6, p. 874-883, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472622/>.

SOBOTA, A.e. Inhibition of Bacterial Adherence by Cranberry Juice: potential use for the treatment of urinary tract infections. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 131, n. 5, p. 1013-1016, maio 1984. Ovid Technologies (WoltersKluwer Health). [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)50751-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(17)50751-x).

ULREY, Robert K; BARKSDALE, Stephanie M; ZHOU, Weidong; VAN HOEK, Monique L. Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 499-513, dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6882-14-499>.

VIEIRA NETO, Osvaldo Merege. INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, [S.L.], v. 36, n. 2/4, p. 365, 30 dez. 2003. Universidade de Sao Paulo, Agência USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p365-369>.

ZAFRIRI, D; OFEK, I; ADAR, R; POCINO, M; SHARON, N. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 92-98, jan. 1989. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.33.1.92>.