



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Paula Bonetti Campos

**CRANBERRY COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA ALTERNATIVA AOS
ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE INFECÇÕES DO TRATO
URINÁRIO**

Florianópolis
2023

Paula Bonetti Campos

**CRANBERRY COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA ALTERNATIVA AOS
ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE INFECÇÕES DO TRATO
URINÁRIO**

Projeto de Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Henrique Reginatto

Florianópolis

2023

Ficha catalográfica para trabalhos acadêmicos

Paula Bonetti Campos

**CRANBERRY COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA ALTERNATIVA AOS ANTIBIÓTICOS
NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 28 de novembro de 2023.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Flávio Henrique Reginatto, Dr.
Orientador

Prof.(a) Beatriz Garcia Mendes Borba, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.(a) Izabella Thaís Silva, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

RESUMO

Considerando que as frutas vermelhas são boas fontes de minerais, fibras e compostos bioativos, pesquisas recentes sugerem que as mesmas demonstram o potencial efeito em reduzir ou impactar positivamente em algumas doenças crônicas. O *cranberry* (*Vaccinium spp.*) é uma fonte particularmente rica em polifenóis, que tem sido associado com propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Durante décadas a atividade antimicrobiana do *cranberry* chama a atenção no tratamento ou prevenção das infecções do trato urinário (ITU) e tem sido cada vez mais estudada. Quase metade das mulheres sofrem de ITUs pelo menos uma vez na vida, chegando a quase 50% delas com ITUs recorrentes. As bactérias são o principal agente causador de ITUs e geralmente são tratadas com antibióticos, o que pode contribuir para o surgimento de cepas resistentes. Esforços atuais para encontrar alternativas terapêuticas eficazes para profilaxia e tratamento contra ITUs tornou-se cada vez maior, visto que o *cranberry* apresenta potencial ação antimicrobiana. Este estudo tem como objetivo atualizar e determinar o potencial efeito do *cranberry* como terapia preventiva ou no tratamento de ITUs recorrentes em grupos suscetíveis, através de buscas bibliográficas nas bases de dados online, afim de uma revisão da literatura. Em conclusão, o estudo demonstrou que a suplementação de produtos à base de *cranberry* pode reduzir significativamente a incidência de ITUs em populações suscetíveis, como nas mulheres com ITUs recorrentes e em crianças, ocorrendo uma redução maior nos indivíduos que utilizaram o suco de *cranberry* em comparação com as cápsulas ou comprimidos. Contudo, é importante ampliar as pesquisas na área, afim de padronizar a quantidade do conteúdo fitoquímico do *cranberry* responsável pela ação antimicrobiana.

Palavras-chave: *Cranberry*. Infecção do trato urinário. Resistência a antibióticos. Antibioticoprofilaxia.

ABSTRACT

Considering that red fruits are good sources of minerals, fiber and bioactive compounds, recent research suggests that they have a potential effect on reducing or positively impacting some chronic diseases. *Cranberry* (*Vaccinium* spp.) is a particularly rich source of polyphenols, which have been associated with antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant properties. For decades, the antimicrobial activity of *cranberry* has drawn attention in the treatment or prevention of urinary tract infections (UTI) and has been increasingly studied. Almost half of women suffer from UTIs at least once in their lives, with almost 50% of them having recurrent UTIs. Bacteria are the main causative agent of UTIs and are usually treated with antibiotics, which can contribute to the emergence of resistant strains. Current efforts to find effective therapeutic alternatives for prophylaxis and treatment against UTIs have become increasingly greater, as *cranberry* has potential antimicrobial action. This study aims to update and determine the potential effect of *cranberry* as a preventive therapy or in the treatment of recurrent UTIs in susceptible groups, through bibliographic searches in online databases, in order to review the literature. In conclusion, the study demonstrates that supplementation with *cranberry*-based products can significantly reduce the incidence of UTIs in susceptible populations, such as women with recurrent UTIs and children, with a greater reduction occurring in individuals who used *cranberry* juice compared to with capsules or tablets. However, it is important to expand research in the area in order to standardize the amount of *cranberry* phytochemical content responsible for antimicrobial action.

Keywords: Cranberry. Urinary tract infection. Antibiotic resistance. Antibiotic prophylaxis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVOS GERAIS	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
4 REFERENCIAL TEÓRICO	15
4.1 <i>BERRIES</i> COMO NUTRACÊUTICOS	15
4.2 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO	17
4.2.1 <i>Escherichia coli</i> uropatogênica: principal agente etiológico das infecções do trato urinário	18
4.3 USO DE ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS ITUs	22
4.4 COMPOSIÇÃO E CONTEÚDO BIOATIVO DO <i>CRANBERRY</i>	26
4.5 <i>CRANBERRY</i> NO MANEJO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO	29
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
REFERÊNCIAS	48

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1 -	Número de estudos publicados de 2000 a 2021 sobre o uso de plantas medicinais contra ITUs (base de dados Scopus).....	16
Figura 2 -	Características clínicas e fatores de virulência na cistite e pielonefrite.....	19
Figura 3 -	Processo de invasão da Escherichia coli uropatogênica (UPEC) no uroepitélio	20
Figura 4 -	Frequência de grupos de patógenos encontrados nas três uroculturas diagnósticas para ITUr. Os números nas barras representam os números absolutos. ITUr = infecção urinária recorrente; ITU = infecção do trato urinário	22
Figura 5 -	Compostos bioativos presentes no cranberry.....	27
Figura 6 -	Efeito antiaderência do consumo de suco de cranberry na adesão de E. coli às células T24 epiteliais da bexiga.....	33

TABELAS

Tabela 1 -	Antibioticoprofilaxia na prevenção das infecções urinárias não complicadas recorrentes	23
Tabela 2 -	Tratamento e dosagem de antibióticos propostos para infecções do trato urinário (com base nas diretrizes publicadas pela American Urological Association, Canadian Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction, European Urological Society, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - Febrasgo)	24
Tabela 3 -	Valor nutricional da fruta crua de cranberry por 100g	28
Tabela 4 -	Atividade antiaderente do suco de cranberry.....	32
Tabela 5 -	Resultado das intervenções realizadas nos estudos da meta-análise de Williams et al., 2023, nos principais grupos	40

QUADROS

Quadro 1 -	Principais mecanismos propostos da ação de cranberry contra as UPECs nas ITUs.....	31
Quadro 2 -	Tipos de intervenções realizadas nos estudos da meta-análise (Williams et al., 2023)	39

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2019), manter uma alimentação saudável ao longo da vida pode evitar não só a má nutrição, mas também o desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. Práticas alimentares saudáveis começam cedo na vida e podem ter benefícios a longo prazo na saúde, reduzindo o risco de obesidade e de sobrepeso, bem como de desenvolvimento das doenças crônicas.

Alimentos funcionais são aqueles que, além do seu valor nutritivo intrínseco, contém um ou mais compostos que apresentam funções bioquímicas e fisiológicas capaz de oferecer vários benefícios à saúde humana. Componentes alimentares que trazem benefícios comprovados ou reduzem o risco de doenças crônicas, precisam que seu consumo seja regular e contínuo a fim de que seus resultados benéficos sejam alcançados. Essas substâncias fornecem nutrientes essenciais muitas vezes além da quantidade necessária para manutenção, crescimento e desenvolvimento do indivíduo (SILVA e ORLANDELLI, 2019)

Com grande aceitabilidade, destacam-se nesse consumo saudável as frutas vermelhas, sendo elas um conjunto de frutas como morango, cereja, framboesa vermelha, amora ou mirtilo (COSME et al., 2022), contendo alto valor nutritivo, características nutraceuticas, e caracterizadas como fonte de muitos ingredientes bioativos, vitaminas, minerais, fibras e antioxidantes (SKROVANKOVA et al., 2015).

Os principais compostos das frutas vermelhas são os compostos fenólicos, que mostram atividades na redução da incidência de certos tipos de câncer, estimulação do sistema imunológico, função anti-inflamatória e antioxidante. Os compostos fenólicos representam um grupo diversificado de metabólitos secundários, incluindo ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas. Além disso, os taninos, divididos em taninos condensados (proantocianidinas) e taninos hidrossolúveis, também são relatados como importantes compostos bioativos (SKROVANKOVA et al., 2015).

Nos vegetais, os polifenóis geralmente estão envolvidos na defesa contra diferentes tipos de estresse, oferecendo proteção contra espécies reativas de oxigênio, luz ultravioleta, patógenos, parasitas e predadores. Além disso, contribuem para as propriedades organolépticas em alimentos, como amargor, adstringência, cor,

sabor e odor. (MOJZER et al., 2016). Entre as bioatividades dos compostos fenólicos, a atividade antioxidante tem sido amplamente estudada, incluindo a eliminação de radicais livres. (AN-NA LI et al., 2014). Além do potencial antioxidante e cardiovascular, atualmente as frutas vermelhas ganham espaço fundamental na ação preventiva na recorrência de infecções sintomáticas do trato urinário (SALINAS et al., 2020).

O papel do microbioma na saúde e na doença é de crescente interesse científico, pois os microrganismos no trato gastrointestinal humano demonstraram influenciar os processos fisiológicos, incluindo a função imunológica. Isso aumentou a pesquisa destinada a desenvolver novas abordagens de tratamento e prevenção baseadas em microbioma, uma vez que o tratamento com antibióticos de amplo espectro para infecções bacterianas causa complicações, como disbiose frequente (KORADIA et al., 2019).

Infecções do trato urinário (ITU) não complicadas são comuns e geralmente tratadas com antibióticos, o que contribui para o aumento das taxas de resistência de bactérias uropatogênicas. As prescrições de antibióticos podem ser problemáticas em relação às taxas de resistência, efeitos colaterais e custos. Além disso, a maioria das mulheres com ITU não complicada estão dispostas a atrasar ou mesmo recusar o tratamento com antibióticos porque estão cientes de possíveis eventos adversos. Considerando esses fatores, há necessidade de estratégias alternativas de tratamento em pacientes com ITU não complicada, como o uso de suplementos preventivos (AFSHAR et al., 2018).

Estima-se que as ITUs, afetem mais de 50% das mulheres em algum estágio de suas vidas, sendo que entre 25 e 30% desses indivíduos têm pelo menos uma recorrência após a primeira infecção. Como tal, representam um grande desafio terapêutico na prática clínica e também um custo financeiro significativo para os sistemas de saúde. A estratégia atual para gerenciar a ITUs é baseada em uma combinação de medidas de estilo de vida e terapia antibacteriana. Em mulheres com ITUs recorrentes, a profilaxia contínua, com regimes antibacterianos de baixa dose, tem sido recomendada. Em particular, a resistência antimicrobiana em *E. coli* uropatogênica é uma preocupação, sendo de grande importância a disponibilidade de recursos alternativos como forma de tratamento e prevenção (KORADIA et al., 2019).

Com base nos dados citados, essa revisão busca atualizar o conhecimento sobre frutas vermelhas, particularmente sobre *cranberry* e seus benefícios para a saúde, como foco em sua ação como auxiliar no tratamento de ITU.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os benefícios e a potencial ação do *cranberry* (*Vaccinium sp.*) na prevenção e no tratamento de infecções do trato urinário.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar um levantamento dos estudos realizados com *cranberry* e infecções do trato urinário.
- Verificar as preparações farmacêuticas usadas nesses estudos e a eficácia delas.
- Estabelecer se há confiabilidade na indicação do *cranberry* na prevenção e no tratamento de infecções do trato urinário.
- Verificar a divergência dos resultados de eficácia nos estudos com *cranberry*.
- Elucidar as características bioativas do *cranberry* e os benefícios da sua utilização.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho possui caráter exploratório e descritivo, com coleta retrospectiva de dados, a propósito de uma revisão da literatura. Para alcançar o objetivo proposto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados online, buscando artigos científicos que se enquadram no tema em discussão. Os artigos foram selecionados inicialmente com base em título e resumo e posteriormente passaram por uma análise mais aprofundada a fim de confirmar se estavam de acordo com os objetivos da revisão.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados de referência: United States National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Elsevier's Scopus (SCOPUS), ScienceDirect (Elsevier), Web of Science (Clarivate analytics) e LILACS (BVS). Foram utilizadas como palavras-chave: "cranberry" and "urinary tract infection", "proanthocyanidin" and "phenolic compounds" and "cranberry composition", "antibiotic resistance" and "antibiotic prophylaxis"

Critérios de exclusão dos artigos foram definidos, considerando elegíveis os artigos de livre acesso ou acessíveis através da instituição de ensino, escritos em inglês, português ou espanhol, randomizados e controlados, utilizando suplementos em pó, comprimidos, cápsulas ou sucos de *cranberry* relacionados com infecções do trato urinário. Os artigos foram buscados nas fontes de informações escolhidas, com o uso dos descritores definidos. A partir da exclusão por duplicidade, foram analisados através de títulos e resumos, resultando em um conjunto final de estudos utilizados na revisão.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 *BERRIES* COMO NUTRACÊUTICOS

Estabelecido no século XX, o termo *medicina preventiva* surgiu com o intuito de mudar a prática médica a qual era focada somente no tratamento de patologias. O objetivo principal é evitar o desenvolvimento de doenças, bem como reduzir os impactos de eventuais problemas na saúde. Essa área reúne um conjunto de estratégias de prevenção que resultam em intervenções precoces no curso de possíveis doenças, sendo uma alternativa a inserção de nutracêuticos para melhorar o equilíbrio do paciente, visando otimizar sua resposta metabólica nos processos bioquímicos que precedem as doenças (ORNELAS, 2022).

Uma alimentação balanceada pode prevenir e tratar muitas doenças, pois há uma grande afinidade entre nutrientes e saúde. Nesse âmbito, os nutracêuticos vêm se destacando, por serem classificados como bioativos de alimentos ou nutrientes administrados em formas farmacêuticas, como por exemplo cápsulas ou sachês. Estes produtos se destacam por apresentarem diversos benefícios à saúde e podem ser utilizados como coadjuvantes no tratamento de patologias ou de forma preventiva (MACHADO et al., 2019).

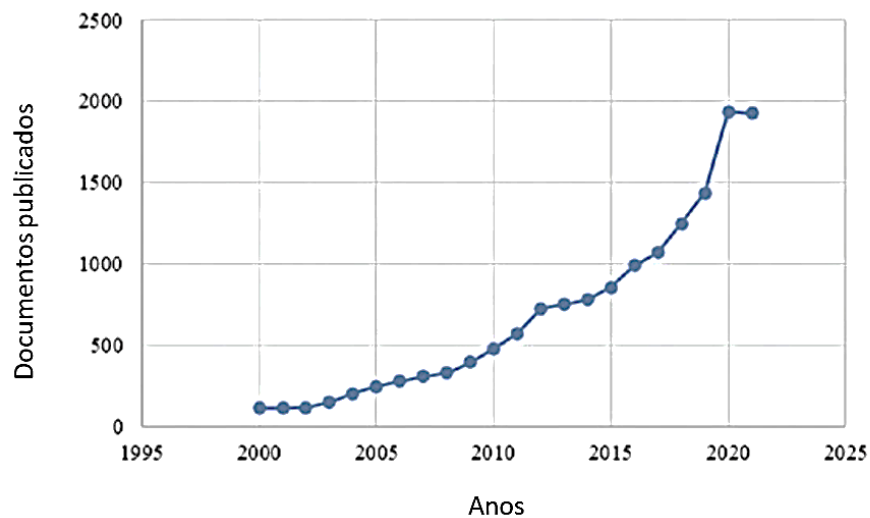
Os nutracêuticos mais comumente usados são compostos derivados de frutas e vegetais. São amplamente consumidos e incluem compostos vegetais como antocianinas de frutas vermelhas, flavonóis de chocolate amargo, polifenóis como os das uvas vermelhas, catequinas e quercetina (RONIS et al., 2017).

Os benefícios das *berries* são atribuídos ao seu conteúdo fitoquímico, incluindo vários flavonoides e outros compostos fenólicos. O consumo tem sido associado a inúmeros benefícios para a saúde, incluindo alívio da inflamação, distúrbios digestivos e do trato urinário, além de sua ação como antisséptico (ALBERT et al., 2023).

O processo de desenvolvimento de um novo agente antibacteriano leva em torno de 10 anos para chegar ao mercado. Portanto, existe um grande interesse em todo o mundo para as plantas medicinais, pois estima-se que 80% das pessoas e 30% das formulações farmacêuticas dependem principalmente de plantas medicinais como matéria-prima. Dessa forma, há um interesse crescente na comunidade científica para

documentar, validar e estudar essas plantas, percebendo que desde o início do século XXI houve um aumento significativo nas pesquisas com estes organismos (figura 1) e sua eficácia no tratamento e prevenção das ITUs, mecanismos de ação e substâncias ativas responsáveis pela propriedade antibacterianas (MAROUF et al., 2022).

Figura 1. Número de estudos publicados de 2000 a 2021 sobre o uso de plantas medicinais contra ITUs (base de dados Scopus).



Fonte: adaptado de Marouf et al., 2022.

Os produtos de *cranberry* incluem suco, xarope, cápsulas e comprimidos, e pode ser recomendado o consumo diário de 300 mL de suco de *cranberry* contendo 36mg de proantocianidinas (PAC) para prevenção de ITU. O processamento do *cranberry* em vários produtos, como comprimidos ou cápsulas pode impactar na composição natural e afetar a quantidade de PAC, resultando em produtos com poucos ou nenhum PAC como ingrediente ativo. A padronização se torna importante, uma vez que é preciso estabelecer a faixa de resposta à dose efetiva do *cranberry*, utilizando produtos padronizados em relação às concentrações de PAC (HOWELL et al., 2010).

4.2 INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das causas mais comuns de infecção na população geral com alta demanda nos serviços de emergência e afetam particularmente as mulheres, pois estas pacientes apresentam menor extensão anatômica da uretra do que os homens. Porém, os homens também são acometidos, principalmente com doenças prostáticas associadas (BRASIL, 2023).

O termo infecção do trato urinário (ITU) refere-se à presença de um certo número limite de bactérias na urina, geralmente $> 100.000/\text{mL}$. Consiste em cistite (infecção na bexiga), síndrome uretral e pielonefrite (infecção nos rins). Exames laboratoriais são confirmatórios, no entanto sinais clínicos se tornam importantes para iniciar o tratamento. Os sintomas incluem disúria (dor ao urinar), frequência urinária, urina turva, hematúria (sangue na urina), contagem de glóbulos brancos superior a $10.000/\text{mL}$ (JEPSON et al., 2012).

Acredita-se que a pielonefrite seja uma complicação ocorrida como resultado de uma cistite, por conta de refluxo transitório ou persistente de urina da bexiga para os ureteres. Os sinais e sintomas incluem dor nas costas, febre, calafrios, mal-estar em geral e sintomas de ITU inferior, como disúria e aumento da frequência urinária (JEPSON et al., 2012).

As ITUs podem ser definidas pela sua localização no trato urinário, inferior ou superior e se são complicadas ou não complicadas. A ITU não complicada é definida como infecção sem anomalias estruturais do trato urinário. As complicadas por outro lado, geralmente incluem a presença de fatores que predispõem à infecção persistente ou recidivante, como cálculos, cateteres ou outros dispositivos de drenagem, imunossupressão, insuficiência renal, transplante renal, gravidez. Os homens mais idosos apresentam volumes residuais de urina aumentado devido à hipertrofia prostática, fator esse que torna a infecção complicada (LEVISON E KAYE, 2013).

Apesar de muitos esforços para tratá-las, as infecções do trato urinário afetam quase 150 milhões de pessoas em todo o mundo anualmente, colocando as ITUs entre as infecções microbianas mais comuns. As ITUs causam sequelas graves, incluindo recorrências frequentes, pielonefrite com sepse, danos renais e até complicações causadas pelo uso constante de antibióticos, ressaltando a resistência

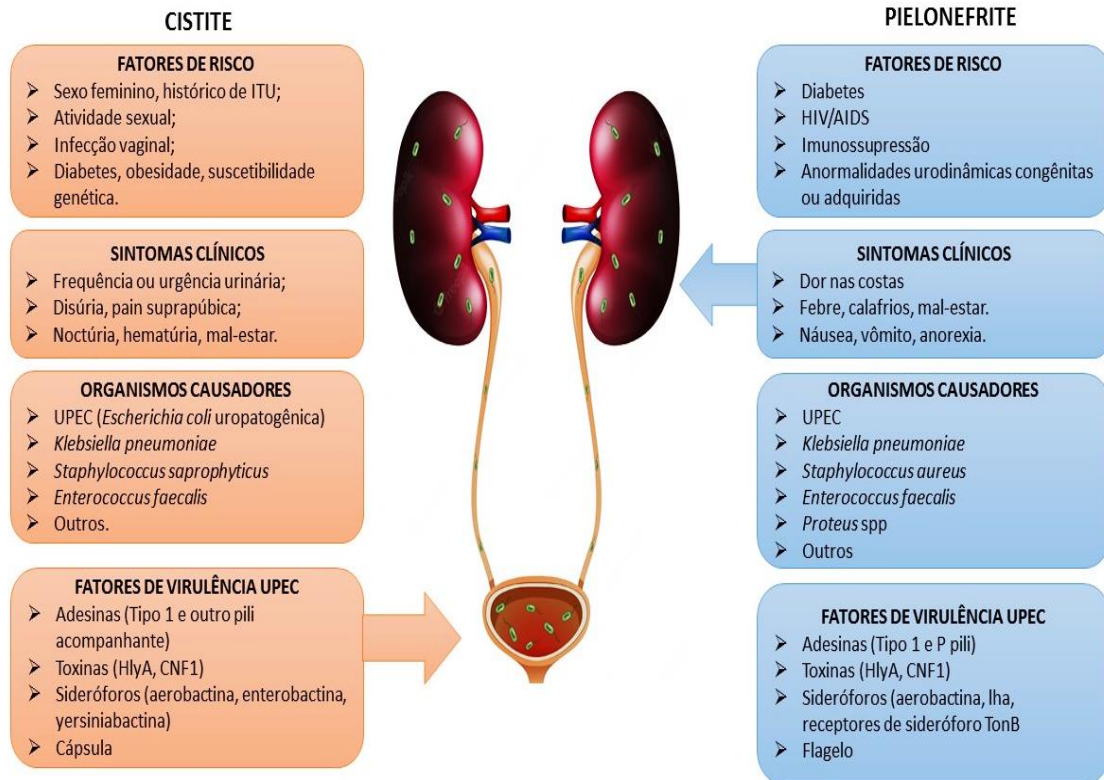
multiclasse aos antibióticos. Essas consequências enfatizam a necessidade contínua de compreender a fisiopatologia das ITUs e de desenvolver novas terapias, eficientes e poupadoras de antibióticos (MIRELES et al., 2019)

A ITU é geralmente causada por *Escherichia coli* e, com o aumento da resistência dos patógenos aos antibióticos prescritos, tanto o tratamento quanto a profilaxia, reforçam a demanda por alternativas eficazes e toleradas. Assim, novos métodos para prevenir as ITUs são cada vez mais importantes e os suplementos a base de *cranberry* são as alternativas mais promissoras para essa prevenção. Adicionalmente, estudo recente mostrou que a ação antimicrobiana é dose-dependente, uma vez que o extrato de proantocianidina em dose alta pode ter impacto preventivo na recorrência de infecção sintomática do trato urinário em mulheres que apresentam menos de 5 infecções por ano (BABAR et al., 2021).

4.2.1 *Escherichia coli* uropatogênica: principal agente etiológico das infecções do trato urinário

As ITUs podem se apresentar clinicamente de várias maneiras, refletindo mais frequentemente na cistite (infecção da bexiga) ou pielonefrite (infecção dos rins). *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) é a causa mais comum de ITU, especialmente entre infecções de início na comunidade, entre outros patógenos. Fatores de virulência associados à patogênese da cistite ou pielonefrite de UPEC são mostrados na figura 2 e incluem adesinas, sideróforos, toxinas, cápsula e outros mecanismos (McLELLAN e HUNSTAD, 2016).

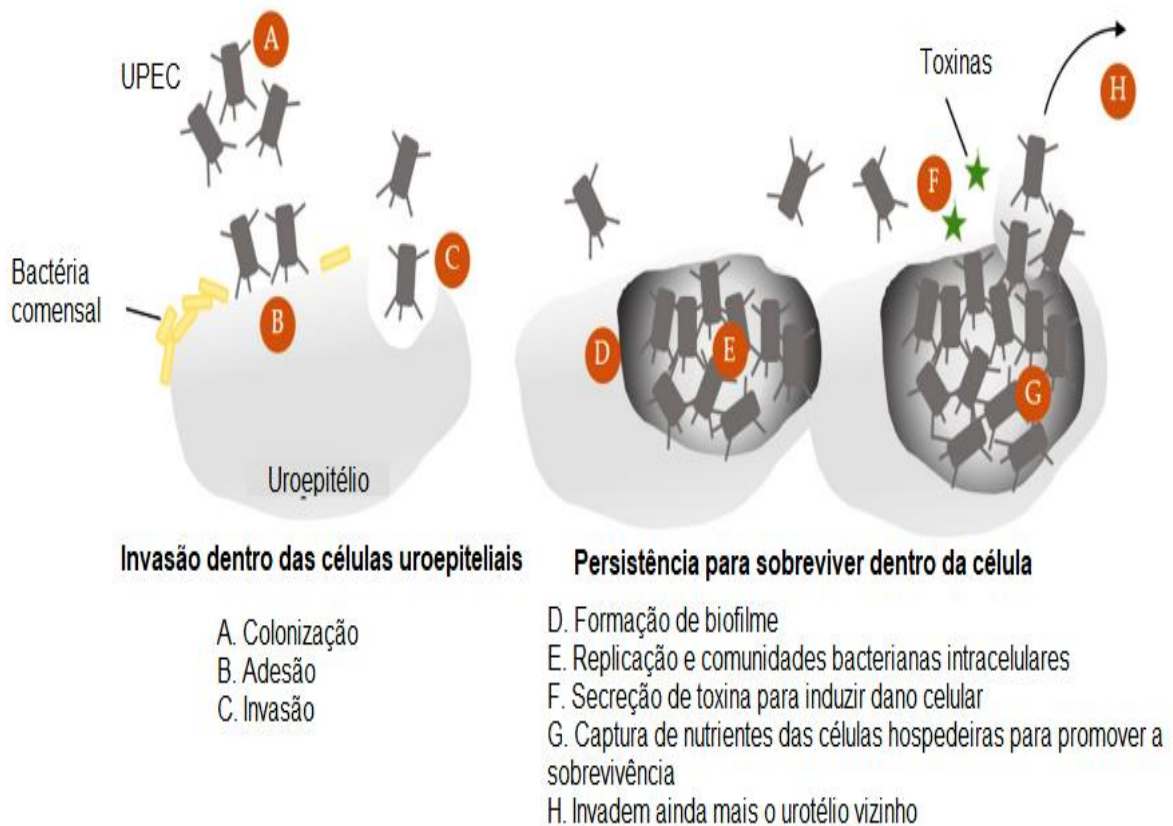
Figura 2. Características clínicas e fatores de virulência na cistite e pielonefrite.



Fonte: Adaptado de McLELLAN e HUNSTAD, 2016.

A invasão do trato urinário por bacilos gram-negativos, pode ocorrer diretamente em procedimentos clínicos ou através de contaminação e colonização da vagina ou uretra anterior após colonização do trato gastrointestinal. Vários fatores de virulência permitem que as células de *E. coli* colonizem seletivamente o urotélio, tais como adesinas, toxinas, sideróforos e proteínas de superfície, as quais são responsáveis pela colonização, invasão e persistência no trato urinário, provocando uma resposta inflamatória (LEVISON e KAYE, 2013). A evolução adaptativa de UPEC na ITU para prosperar dentro das células uroteliais depende de algumas etapas representadas na figura 3 (CHEN et al., 2023).

Figura 3. Processo de invasão da *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC) no uroepitélio.



Fonte: Adaptado de Chen et al., 2023.

Após a colonização dos uropatógenos a etapa preliminar da ITU depende das adesinas, essenciais no processo infeccioso. As adesinas de *E. coli*, principalmente da natureza fimbrial, permitem aos uropatógenos reconhecer proteínas específicas da matriz extracelular, promovendo a adesão e o crescimento bacteriano na superfície do epitélio urinário. As infecções do trato urinário dependem da combinação de invasão virulenta e defesas inadequadas do hospedeiro pela resposta imune, predispondo a evolução adaptativa da UPEC na ITU para sobreviver e permanecer nas células uroteliais, causando danos celulares e quadro sintomático de ITU (CHEN et al., 2023).

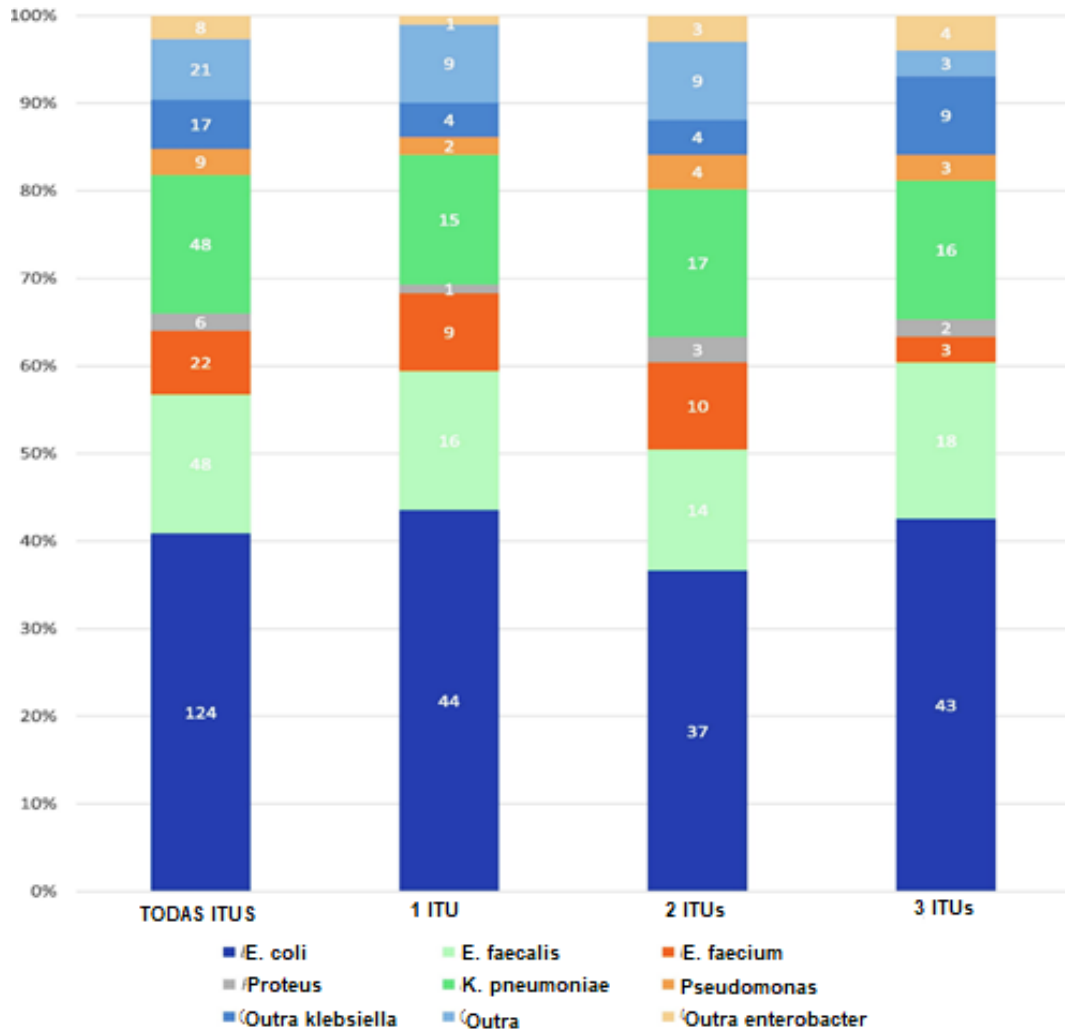
Dentre os fatores de virulência, a adesão é mediada por interações específicas entre componentes da superfície bacteriana (adesinas) e receptores na célula do hospedeiro. As adesinas de *E. coli* uropatogênica (UPEC) correspondem a estruturas filamentosas (fímbrias) ou proteínas não filamentosas na superfície externa

da membrana. Três tipos de fímbrias foram descritas, a tipo I (FimH), tipo *P* (PapG) e tipo *S*. Mais de 90% das *E. coli* causadoras de pielonefrite possuem fímbrias tipo *P*, que interagem com receptores glicolipídicos. As fímbrias tipo I se ligam a receptores glicoproteicos que expressam manose em seus sítios de ligação. A ligação da fímbria I à manose permite a colonização do epitélio pela *E. coli*, enquanto a fímbria *P* inicia a cascata inflamatória (CHEN et al., 2023).

As novas alternativas terapêuticas visam atingir fatores de superfícies adesinas de *E. coli*, tais como pili, sideróforos e toxinas. Este é o caso das proantocianidinas que demonstram inibir a adesão mediada por fímbrias *P* às células uroepiteliais. As proantocianidinas do tipo A, especialmente presente no *cranberry*, mostram atividade antiaderência, característica essa de suma importância, pois durante a cistite, as UPEC estão constantemente em contato com a urina na bexiga, e novas alternativas visam eliminar os patógenos através da urina antes que possam aderir às células (SALINAS et al., 2020).

Um estudo realizado com 571 pacientes, analisou a incidência e fatores de risco para infecções recorrentes do trato urinário (ITUr) em receptores de transplante renal (RTx). Durante o período de observação, 103 receptores apresentaram ITUr, sendo essa a complicação a longo prazo mais relatada, e que além de ter um grande impacto na qualidade de vida do paciente, é capaz de gerar uma sobrecarga no sistema de saúde com as hospitalizações por sepse, visto que um em cada seis pacientes apresentaram ITUr após RTx. Os fatores de risco descritos no estudo foram o aumento da idade, o sexo feminino e história pré-operatória de trato urinário inferior. Adicionalmente, é descrito também que o paciente que tem infecção do trato urinário (ITU) no primeiro mês após o transplante renal, têm propensão maior de desenvolver uma ITUr. Portanto, ter uma ITU como complicação de curto prazo pode prever a tendência dos pacientes para infecções de longo prazo e esse fator pode ser usado como um sinal de alerta para as ITUr futuras. A distribuição dos patógenos nas três uroculturas necessárias para o diagnóstico de ITUr é mostrada na figura 4, sendo a mais comum a *Escherichia coli* (41%) (HALSKOV et al., 2023).

Figura 4. Frequência de grupos de patógenos encontrados nas três uroculturas diagnósticas para ITUr. Os números nas barras representam os números absolutos. ITUr = infecção urinária recorrente; ITU = infecção do trato urinário.



Fonte: adaptado de Halskov et al., 2023.

4.3 USO DE ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS ITUs

O uso de antimicrobianos em regimes de tratamento profilático em mulheres ao sentir os primeiros sintomas de uma ITU, são possíveis modalidades de manejo utilizando antibióticos. É importante dizer que não existe um padrão a seguir ou que a antibioticoprofilaxia deva ocorrer por mais de seis meses. O uso de regimes de profilaxia contínuos, diários, utilizando diferentes antibióticos (nitrofurantoína,

sulfametoxazol-trimpetoprim, norfloxacino) foi extensamente investigado por inúmeros estudos controlados e demonstraram excelente eficácia em reduzir a incidência de recorrências. Nestes ensaios controlados, o risco de desenvolver ITU foi 85% menor com a profilaxia em comparação com o placebo (JENT et al., 2022).

Uma meta-análise envolvendo 10 ensaios controlados, com 430 mulheres, comparando múltiplos antibióticos *versus* placebo, indicou que o grupo antibiótico apresentou uma redução de quase 80% para um episódio único de recorrência microbiológica, bem como nos casos de mais de uma recorrência clínica também foram significativamente reduzidos no grupo tratado com antibiótico. Todavia, os grupos que utilizaram antimicrobianos apresentaram maior incidência de efeitos adversos, incluindo candidíase genital e sintomas gastrointestinais. Além dos efeitos adversos, outro problema associado à profilaxia contínua com antibióticos foi o potencial desenvolvimento de resistência microbiana ao agente utilizado (ALBERT et al., 2004).

A nitrofurantoína geralmente tem sido descrita como o fármaco de primeira escolha (tabela 2), devido ao perfil em atingir concentrações clinicamente significativas somente no trato urinário, e por apresentar menor potencial de interferir com a microbiota de outros órgãos, como o intestino e a vagina. Contudo, o uso de nitrofurantoína por períodos muito prolongados, promoveu um aumento nos efeitos adversos, podendo estar associado a problemas gastrointestinais ou hepatotoxicidade (PRICE et al., 2016). Outros fármacos também demonstraram problemas relacionados ao uso prolongado na prevenção de infecções urinárias, apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Antibioticoprofilaxia na prevenção das infecções urinárias não complicadas recorrentes.

Antibiótico	Classe	Dose (mg)	Frequência de tratamento	Problemas relacionados ao uso por longos períodos.
SMX-TMP	Sulfonamida	200/40	Diária	Depressão da medula óssea (pancitopenia)
Nitrofurantoína	Nitrofuranos	50 – 100	Diária	Danos hepáticos (>6 meses)
Cefalexina	Cefalosporina de primeira geração	250 - 500	Diária	Aumento de resistência, danos renais
Norfloxacino	Fluoroquinolonas	200 - 400	Diária	Reações adversas graves incapacitantes

			e potencialmente irreversíveis, muitas interações.
<i>Fosfomicina trometamol</i>	Fosfônico	3000 (=3g)	10/10 dias
			Usada apenas em infecções da bexiga, cuidar com disfunção renal.

Fonte: Autora (2023). Dados de dosagens e problemas relacionados foram retirados da plataforma Drugs.com [internet]. Atualizado em 1 de agosto de 2023.

A terapia atual não é ideal, pois a prevalência de uropatógenos multirresistentes está crescendo e o tratamento com antibióticos para infecções agudas não exclui recorrências. Além disso, a bexiga, em vez de representar um ambiente estéril, pode na verdade hospedar um “microbioma urinário” de organismos comensais que podem influenciar a ITU e outras condições sintomáticas do trato urinário. Finalmente, no que diz respeito à terapêutica atualizada da ITU, deve-se considerar uma mudança de paradigma iminente em relação ao estado “normal” da bexiga, que há muito se considera estéril (McLELLAN e HUNSTAD, 2016).

Tabela 2. Tratamento e dosagem de antibióticos propostos para infecções do trato urinário (com base nas diretrizes publicadas pela American Urological Association, Canadian Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction, European Urological Society, Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - Febrasgo)

Indicação	Antibiótico	Dosagem	Duração de tratamento
Profilaxia na bacteriúria assintomática	Trimetoprima	100 mg 1x ao dia	Contínuo
	Trimetoprima + sulfametoxazol	40–200 mg 1x por dia 40–200 mg 3x por semana	
	Nitrofurantoína (1ª escolha)	50–100 mg por dia	
	Cefalexina	125–250 mg 1x ao dia	
	Fosfomicina	3 g a cada 10 dias	
Profilaxia na bacteriúria assintomática	Trimetoprima + sulfametoxazol	40/200mg 80/400mg	Periódico
	Nitrofurantoína (1ª escolha)	50–100mg	
	Cefalexina	250mg	
	Fosfomicina	3g	Por 1 dia

Cistite não complicada	Nitrofurantoína	50–100 mg por dia	Por 5 dias
	Nitrofurantoína de liberação prolongada	100 mg 2x ao dia	Por 5 dias
	Cefalosporinas	500 mg 2x ao dia	Por 3 dias
	Trimetoprima + sulfametoxazol	80/400 mg 2x ao dia	Por 3 dias
	Trimetoprima	100 mg 2x ao dia	Por 3-5 dias
Cistite complicada	Ciprofloxacino	500–750 mg 2x ao dia	Por 7 dias
	Levofloxacino	750 mg por dia	Por 5 dias
	Trimetoprima + sulfametoxazol	160/800 mg 2x ao dia	Por 14 dias
	Cefpodoxima	200 mg 2x ao dia	Por 10 dias
Pielonefrite, 1ª linha de tratamento	Ciprofloxacina	400 mg 2x ao dia	Terapia parenteral
	Levofloxacino	750 mg por dia	
	Cefotaxima	2 g 3x por dia	
	Ceftriaxona	1–2 g por dia	
Pielonefrite, 2ª linha de tratamento	Cefepima	1–2 g 2x por dia	Terapia parenteral
	Piperacilina/tazobactam	2,5–4,5 g 3x por dia	
	Gentamicina	5 mg/kg por dia	
	Amicacina	15 mg/kg por dia	

Fonte: adaptado de Czajkowski, et. al, 2021.

Os bacilos gram-negativos podem se apresentar resistentes, e esses produzem beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), como enzimas CTX-M, beta-lactamases AmpC ou carbapenemases, tornando-se um problema em todo o mundo por serem resistentes à maioria dos antibióticos beta-lactâmicos que poderiam ser utilizados no tratamento. Diferentes cepas de *E. coli* têm se apresentado como resistentes a agentes não beta-lactâmicos, como fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetropim e aminoglicosídeos. Com a tendência do aumento de resistência aos medicamentos antimicrobianos entre bacilos gram-negativos, há uma perspectiva crescente em encontrar o tratamento adequado para ITUs causadas por esses organismos (LEVISON e KAYE, 2013).

Entre as opções para profilaxia de ITU recorrente, inclui-se mudanças comportamentais e uso de imunomoduladores ou antibioticoprofilaxia. No contexto

das medidas de mudanças comportamentais e de higiene pessoal são recomendados o hábito de enxugar de frente para trás após defecar, adequar ingestão hídrica, evitar ducha vaginal e realizar micção pós-coito. No que se refere a antibioticoprofilaxia, devem ser observadas padrões de resistência da comunidade, eventos adversos e custos locais. A imunoterapia é restrita, uma vez que o imunomodulador com mais evidências na literatura é o Uro-Vaxom®, extrato de lisado bacteriano composto de fragmentos de 18 cepas de *E. coli*, sendo administrado em cápsula oral estimulando a produção de anticorpos para *E. coli* (BRASIL, 2021).

Nesse contexto, o *cranberry* surge como uma alternativa promissora, pois evitaria a adesão de fímbrias bacterianas no urotélio. Esse produto possui diferentes doses e apresentações seja na forma de suco ou cápsula e com ausência de efeitos colaterais significativos descritos até o momento. O *cranberry* não é recomendado por algumas organizações como a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) e pela European Association of Urology (EAU), por falta de evidências robustas quanto à eficácia, sendo uma indicação a ser discutida com o paciente (BRASIL, 2021).

4.4 COMPOSIÇÃO E CONTEÚDO BIOATIVO DO CRANBERRY

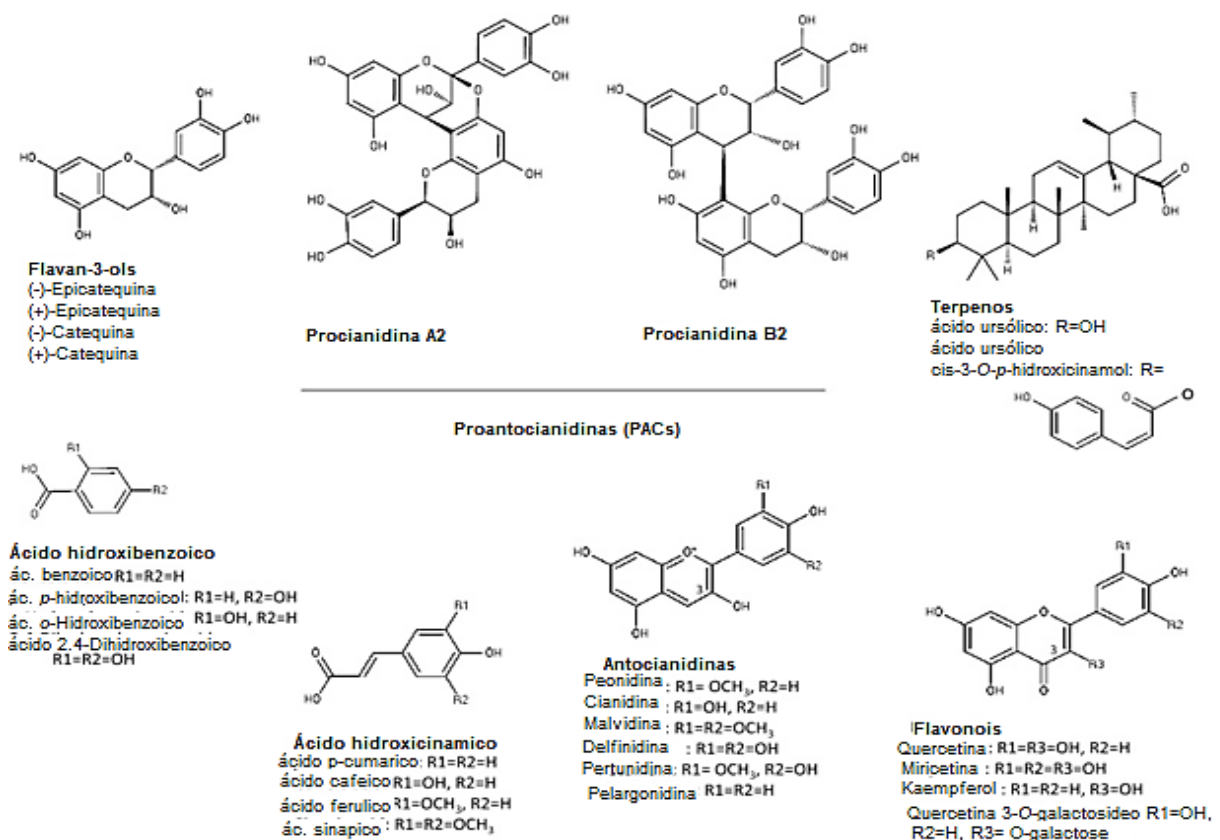
O gênero *Vaccinium* da família *Ericaceae* compreende mais de 450 espécies na Europa, América do Norte, América Central, África Central e Sudeste, Madagascar, Japão e Ásia. Mirtilo ou *Blueberry* (*Vaccinium ashei*, *V. angustifolium* Aiton, *V. corymbosum* L.), mirtilo ou *bilberry* (*V. myrtillus*), *cranberry* (*V. macrocarpon*, *V. oxycoccus*), mirtilo ou *huckleberry* (*V. ovatum*, *V. parvifolium*) e mirtilo ou *lingonberry* (*V. vitis-idaea*) são as frutas mais conhecidas e populares deste gênero, embora muitos pesquisadores concentrem sua atenção no “*cranberry grande*” ou “*cranberry americano*” como é denominada *V. macrocarpon* (JURIKOVA et al., 2019).

O *cranberry americano* (*V. macrocarpon*) ou europeu (*V. oxycoccus*), são ricos em polifenóis e são amplamente utilizados em suplementos. O *cranberry* é rico em uma ampla variedade de constituintes químicos, incluindo proantocianidinas (PACs), antocianinas, flavonóis, catequinas, ácidos benzoicos e fenólicos, terpenos e esteróis. O teor de PACs nos *cranberries* é o mais alto em relação a outros alimentos, por isso são os compostos bioativos mais estudados (MAROUF et al., 2022).

Os PACs do tipo A estão presentes em concentrações mais elevadas, representando 51-91% do total de PACs. A única diferença estrutural entre os PACs do tipo A e do tipo B é que o tipo A tem uma ligação extra conectando os heterociclos superior e inferior. A estrutura dos PACs tipo A e tipo B são mostradas na figura 5. As concentrações médias de PACs são 4,19 mg/g (0,4%) nos frutos de *cranberry* e 231 mg/L no suco de *cranberry* (NEMZER et al., 2022).

A distinção entre estruturas de PAC do tipo A e B são importantes, pois a diferença pode influenciar na propriedade biológica. Os PACs do tipo A exibem uma inibição significativamente maior na adesão de *E. coli* com fímbrias *P* às células do que os PACs do tipo B na etapa inicial da ITU. Muitos alimentos vegetais contêm grandes quantidades de PACs, mas apenas alguns contêm PACs do tipo A (BLUMBERG et al., 2013).

Figura 5. Compostos bioativos presentes no cranberry.



Fonte: adaptado de Blumberg et al., 2013.

O conteúdo do *cranberry* é influenciado por aspectos como o cultivo, práticas agrícolas, área geográfica, condições climáticas e maturação. O processamento em diversas etapas, desde a colheita do fruto até a produção final do suco pode gerar uma perda substancial de constituintes químicos bioativos, seja através da eliminação de sementes e cascas, degradação térmica, bem como oxidação por enzimas como a polifenoloxidase e peroxidase. As antocianinas são as mais afetadas, com perdas superiores a 50%. Já os demais flavonoides e as PACs são mais estáveis ao calor e resistentes às etapas de pasteurização, por exemplo. Contudo, podem ocorrer perdas desses constituintes de 30 a 40% durante alguns processos. Além disso, geralmente o suco é diluído ou misturado em outros sucos, o que modifica ainda mais seu conteúdo (COTÉ et al., 2010).

A composição nutricional do *cranberry* conta com uma variada lista de ingredientes antioxidantes, vitaminas e minerais, que contribuem para a saúde e sua inserção na dieta resulta em diversos benefícios. Os *cranberries* crus e sem açúcar contêm principalmente 87% de água e 12% de carboidratos, com menores quantidades de proteínas, gorduras e fibras, representados na tabela 3 (NEMZER et al., 2022).

Tabela 3. Valor nutricional da fruta crua de *cranberry* por 100g.

Substância	Conteúdo (por 100g)	Substância	Conteúdo (por 100g)
Água	87 g	Vitamina E	1,3 mg
Energia	46 kcal	Vitamina K	5 µg
Carboidratos	12 g	Vitamina A (retinol)	3 µg
Açúcares	4,3 g	Vitamina A (UI)	63 UI
Fibra dietética	3,6 g	Ferro	0,23 mg
Gordura	0,1 g	Magnésio	6 mg
Proteínas	0,5 g	Manganês	0,27 mg
Tiamina (B1)	0,012 mg	Fósforo	11 mg
Riboflavina (B2)	0,02 mg	Potássio	80 mg
Niacina (B3)	0,101 mg	Sódio	2 mg

Ácido Pantotênico (B5)	0,295 mg	Zinco	0,09 mg
Piridoxina (B6)	0,057 mg	Cobre	0,06 mg
Folato (B9)	1 µg	Selênio	0,1 µg
Vitamina C	14 mg	Cálcio	8 mg

Fonte: TBCA - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos; FDC - Central de Dados Alimentares do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. [Acesso em set/2023]

Além das vitaminas e minerais encontrados na fruta *in natura*, a Central de Dados Alimentares do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, traz a composição nutricional do suco de *cranberry*, concentrado, onde são dosados os ácidos orgânicos, como ácido cítrico na concentração de 1160 mg, ácido málico (756 mg), ácido oxálico (<40 mg), ácido quínico (1020 mg). As vitaminas e minerais reduzem em torno de 10% da sua composição original na fruta *in natura* para o suco concentrado (FDC, 2021).

A quantidade total de compostos fenólicos no *cranberry* depende muito do cultivo e do amadurecimento dos frutos. A menor quantidade de polifenóis é observada nos estágios imaturos e semi-maduros, aumentando no estágio totalmente maduro. Geralmente as quantidades de polifenóis detectadas nos frutos de *cranberry* são flavan-3-óis (41,5-52,2%), flavonóis (18,6-30,5%), antocianinas (8,0-24,4%) e ácidos fenólicos (5,0-12,1%). O principal triterpenoide nos frutos de *cranberry* é o ácido ursólico, variando de 22,7 a 32,2% do total de triterpenoides. Os ácidos hidroxicinâmicos presentes no *cranberry* incluem os ácidos *p*-cumárico, sinápico, caféico e ferúlico (OSZMIAŃSKI et al., 2018).

4.5 CRANBERRY NO MANEJO E TRATAMENTO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Durante décadas, o *cranberry* tem sido uma das espécies mais populares para o manejo e prevenção de ITUs. Além disso, vários estudos clínicos sugerem que o consumo de *cranberry* pode diminuir a ocorrência de infecções do trato urinário em mulheres saudáveis. A comprovação de sua eficácia foi apoiada por resultados de pesquisas *in vitro*, que mostram que compostos derivados de *cranberry*, como as proantocianidinas do tipo A, podem interferir na adesão de bactérias às células

epiteliais do trato urinário, inibir o reservatório de uropatógenos no trato gastrointestinal e suprimir a cascata inflamatória (FU et al., 2017).

Um experimento *in vitro* avaliou os efeitos de produtos à base de *cranberry* comercialmente disponíveis e extrato de proantocianidina na adesão de *E. coli* às células do epitélio urogenital em cultura primária. *E. coli* IA2 foi pré-incubada com um pó de *cranberry* contendo 9 mg de proantocianidina por grama do pó. A adesão de *E. coli* IA2 à células epiteliais da bexiga em cultura primária ou células epiteliais vaginais, foi medida antes e depois da exposição a este produto. Os resultados demonstraram uma potencial intervenção na adesão da bactéria nos estágios iniciais da ITU. A adesão média de *E. coli* às células epiteliais da bexiga em cultura primária foi diminuída pela exposição a 50 µg/ml de extrato de proantocianidina de 6,9 para 1,6 bactérias por célula. A inibição da adesão de *E. coli* pelo extrato de proantocianidina ocorreu de forma linear e concentração dependente em uma faixa de concentração de 5 a 75 µg/mL de proantocianidina. A atividade antiaderente observada nesse método *in vitro* forneceu suporte para outros estudos clínicos que também demonstram o efeito dos produtos de *cranberry* na prevenção de ITU, mas não somente sobre *E. coli*, mas também sobre a adesão de outras bactérias uropatogênicas (GUPTA et al., 2007).

Embora ainda não haja uma compreensão clara de como o *cranberry* americano poderia aliviar os sintomas da ITU ou agir contra a UPEC, muitos mecanismos já foram sugeridos. Com base nos dados disponíveis de estudos *in vitro* e *in vivo*, o quadro 1 apresenta os principais mecanismos propostos (MAROUF et al., 2022).

Quadro 1. Principais mecanismos propostos da ação de *cranberry* contra as UPECs nas ITUs.

- (1) Obstrução da adesão bacteriana às células da bexiga, que é o mecanismo mais relatado;
- (2) Regulação negativa ou interferência com diversas bactérias fatores de virulência que resultam na redução da capacidade bacteriana de sobreviver no trato urinário e estabelecer uma infecção bem-sucedida;
- (3) Reprimindo as cascatas inflamatórias desencadeadas pelo sistema imunológico como resposta à invasão bacteriana.

Fonte: Adaptado de Marouf et al., 2022.

Em 2006, Di Martinho et al. estudaram a redução da adesão da *E. coli* uropatogênica às células epiteliais da bexiga após o consumo de suco de *cranberry* num estudo cruzado, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. Foram incluídos nesse estudo, 20 voluntários saudáveis, com idades entre 21 e 25 anos. Além da dieta usual, os voluntários receberam no jantar uma dose única de 750mL de uma bebida composta por (1) 250 mL do placebo e 500 mL de água mineral, ou (2) 750 mL do placebo, ou (3) 250 mL de suco de *cranberry* e 500 mL de água mineral, ou (4) 750 mL de suco de *cranberry*. Dez a doze horas após o consumo de *cranberry* ou placebo, foram coletadas as primeiras urinas da manhã, e diferentes parâmetros biológicos e físico-químicos das amostras de urina foram verificados.

As cepas de UPEC foram previamente isoladas de pacientes com ITUs sintomáticas no hospital Raymond Poincaré, Garches, França. A expressão do pili tipo I foi verificada pela inibição da adesão bacteriana às células da bexiga T24 na presença de 2% de D-manose. Após o processo de fixação e lavagem das lâminas contendo as células, foram analisadas microscopicamente, mostradas na figura 6, afim de verificar a adesão. As médias dos índices de adesão para as seis cepas UPEC obtidas com bactérias cultivadas em amostras de urina coletadas após o consumo de diferentes regimes de bebidas são apresentados na tabela 4 (DI MARTINHO et al., 2006).

O maior índice de adesão foi obtido após ingestão de 250 mL de placebo. A ingestão de suco de *cranberry* causou uma redução significativa na adesão bacteriana às células T24 em comparação com volumes equivalentes de placebo. Houve ainda uma diminuição dose-dependente na adesão bacteriana com o suco de *cranberry* (DI MARTINHO et al., 2006).

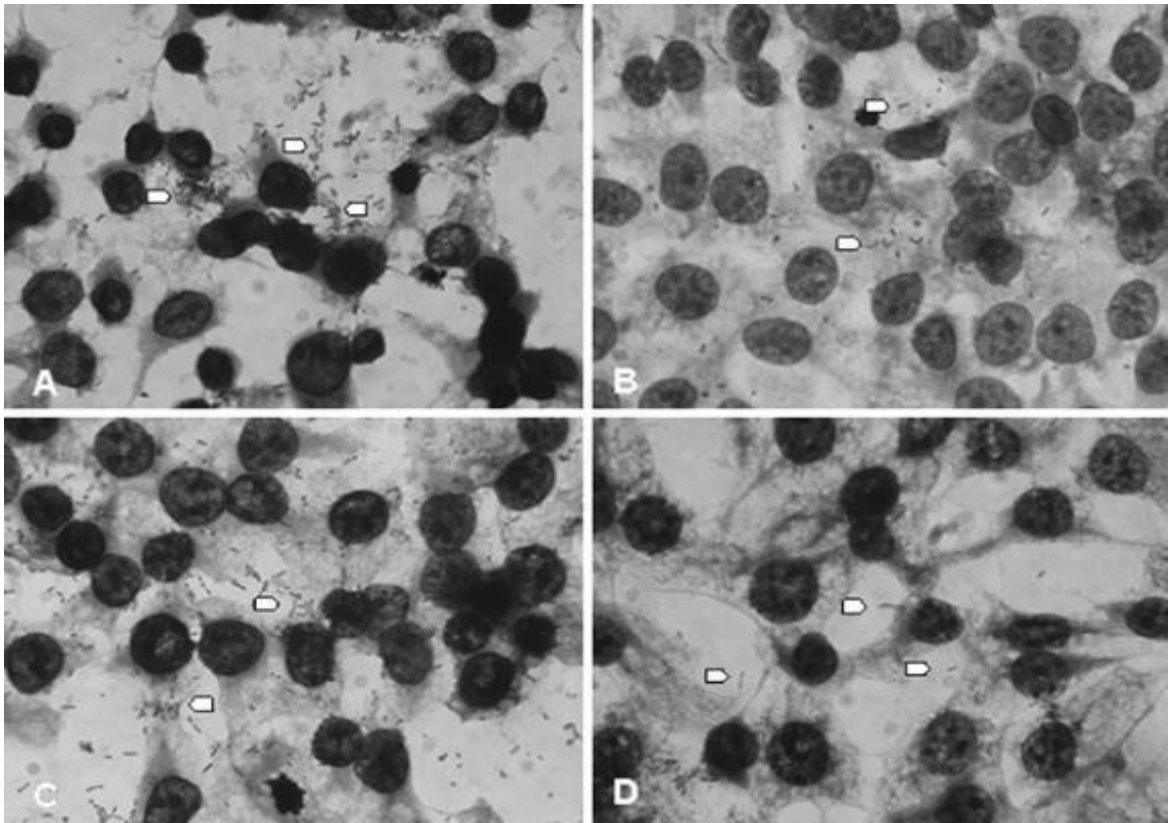
Tabela 4. Atividade antiaderente do suco de *cranberry*.

Regimes	Índices de adesão ± DP	Diminuição da adesão bacteriana (%)
250 mL de placebo + 500 mL de água mineral	7,04±5,91	-
750 mL de placebo	6,19±4,92	12
250 mL de <i>cranberry</i> + 500 mL de água mineral	3,90±3,33	45
750mL de <i>cranberry</i>	2,70±2,44	62

Fonte: adaptado de Di Martinho et al., 2006.

Os índices de adesão representam o número médio de bactérias por célula determinado pelo exame de 100 células. A diminuição da adesão bacteriana está relacionada ao maior índice de adesão obtido após consumo de 250 mL de placebo + 500 mL de água mineral. DP: Desvio Padrão.

Figura 6. Efeito antiaderência do consumo de suco de *cranberry* na adesão de *E. coli* às células T24 epiteliais da bexiga.



Fonte: adaptado de Di Martinho et al., 2006.

Micrografias mostrando a cepa uropatogênica de *E. coli* G1722 aderindo às células epiteliais da bexiga T24 após crescimento em urinas coletadas após a ingestão de suco de *cranberry* ou placebo. (a) 250 mL de placebo e 500 mL de água mineral, (b) 250 mL de suco de *cranberry* e 500 mL de água mineral, (c) 750 mL de placebo, (d) 750 mL de suco de *cranberry*. Ampliação: x630. Bactérias aderentes são indicadas por setas. Muitas bactérias aderentes foram observadas na superfície das células T24 após a ingestão de 250 ou 750 ml de placebo (a e c, respectivamente). Menor quantidade de bactérias aderentes estavam presentes após o consumo de 250 mL de suco de *cranberry* (b), e apenas poucas bactérias foram associadas às células T24 após beber 750 mL de suco de *cranberry* (d).

Estudos recentes mostram que a sinergia de frutas vermelhas, especialmente aquelas com maiores quantidades de proantocianidinas, associadas a outros suplementos, como reguladores da flora intestinal ou açúcares simples, podem ser benéficos para tratamento de ITU recorrentes, como é o caso do estudo realizado por Salinas et al. (2020), que avaliou a eficácia de uma formulação de liberação prolongada utilizando D-manose, frente ao extrato concentrado de *cranberry*, com altas concentrações de proantocianidinas. Os resultados mostraram que a combinação gera efeitos sinérgicos de ambos os componentes, com a concorrência de ambos pelas células epiteliais, resultando em até 100% de bloqueio da adesão da *E. coli* ao urotélio, facilitando a eliminação da bactéria através da urina.

Em contrapartida, o estudo realizado por Juthani-Mehta et al. (2016), analisou o efeito das cápsulas de *cranberry* na bacteriúria e piúria entre mulheres idosas em asilos como estratégia de prevenção às ITUs. O estudo foi realizado em 21 lares de idosos durante um ano, incluindo 185 mulheres com 65 anos ou mais. Foram administradas duas cápsulas de *cranberry* via oral contendo 36mg de proantocianidina em 93 participantes e duas cápsulas do placebo uma vez ao dia em 92 participantes. Ao longo da pesquisa foram realizados exames de urina a cada dois meses, visando avaliar a presença de bacteriúria com piúria. Como resultado, as pacientes tratadas com as cápsulas de *cranberry*, não apresentaram diferença significativa na presença de bacteriúria mais piúria ao longo de um ano.

A maioria dos estudos publicados foi realizado com suco de *cranberry*, fato indicado pelos diferentes autores como a principal razão para a adesão insuficiente dos participantes ao consumo de suco de *cranberry*, visto que o sabor acre é difícil de tolerar em grande quantidade diariamente, especialmente para idosos devido a distúrbios de deglutição e diminuição da sede (JUTHANI-MEHTA et al., 2016).

No estudo em questão, existem várias explicações para o fato das cápsulas de *cranberry* não fornecerem nenhum efeito na presença de bacteriúria e piúria em comparação com o placebo. Nos primeiros seis meses com o tratamento preventivo, houve um efeito benéfico inicial, porém, essas taxas retornaram à linha de base no segundo semestre do estudo. Uma adesão ao tratamento ligeiramente menor no segundo semestre pode ter contribuído para esse achado. Além disso, com a idade avançada, existe um agravamento da incontinência urinária e alterações no microbioma vaginal, no qual somente a suplementação de *cranberry* não é suficiente para o tratamento. Outro fator da não efetividade, é que as cápsulas de *cranberry* não fornecem a mesma hidratação do suco, mesmo que tenha sido orientado que todas as participantes ingerissem aproximadamente 250 mililitros de água junto com as cápsulas (JUTHANI-MEHTA et al., 2016).

Em outro ensaio clínico randomizado avaliando a dosagem do pó de *cranberry* em relação ao efeito antiadesão bacteriana, com 32 voluntários, indicou efeito dose-dependente, pois para obter esse efeito na urina, eram necessários 36 mg equivalentes de PAC de *cranberry*, embora 72 mg possam oferecer melhor proteção em alguns casos. Foi demonstrado também que a atividade antiadesão diminui com o tempo e que são necessárias duas doses ao dia de produtos à base de *cranberry*,

pela manhã e à noite. Os PACs no pó de *cranberry* foram quantificados utilizando um ensaio colorimétrico, método DMAC, onde se espera reação colorimétrica seletiva entre PACs e DMAC após realização de cromatografia em coluna, padronizando dosagens para fornecer 36 mg de PAC no pó de *cranberry*. Os resultados indicaram uma atividade antiadesão bacteriana significativa em amostras de urina coletadas de voluntários que consumiram pó de *cranberry* em comparação com placebo ($p < 0,001$). Essa inibição foi claramente dose-dependente, prolongada (até 24 h com 72 mg de PAC) e crescente com a quantidade de PAC equivalente consumida de pó de *cranberry* (HOWELL et al., 2010).

Uma revisão sistemática realizada por Jepsen et al. (2012) contendo 24 estudos do banco de dados Cochrane, analisou a eficácia do tratamento com *cranberry* para infecções do trato urinário, com um total de 4.473 participantes, dos quais treze estudos (2.380 participantes) avaliaram suco concentrado de *cranberry*, e nove estudos (1.032 participantes) analisaram comprimidos ou cápsulas de *cranberry*. Os controles e comparações dos estudos foram placebo, nenhum tratamento, água, antibiótico ou lactobacilos. Os dados incluídos nas meta-análises mostraram que, em comparação com placebo, água ou nenhum tratamento, os produtos de *cranberry* não reduziram significativamente a ocorrência de ITU sintomática em geral. Além disso, a maioria dos estudos relataram baixa adesão e altos problemas de abandono, problema atribuído à aceitabilidade dos produtos, principalmente o suco de *cranberry*.

A maioria dos estudos de outros produtos de *cranberry* (comprimidos e cápsulas) não relataram a quantidade do ingrediente “ativo” que o produto continha e, portanto, o ativo pode não ter sido suficiente para que os produtos apresentassem eficácia. Adicionalmente, a dosagem e concentração do suco de *cranberry* fornecida aos participantes não foi claramente descrita em nenhum dos estudos. Dessa forma, a falta de padronização dificultou a obtenção de dados significantes para a ação de *cranberry* como antimicrobiano. Além disso, vários estudos afirmaram que a palatabilidade do produto de *cranberry*, principalmente o suco, foi considerada a razão para os participantes desistirem ou retiraram-se do estudo (JEPSON et al., 2012).

A meta-análise conduzida por Jepsen et al. (2012), indicou que dois estudos em mulheres com ITU recorrente e um estudo em crianças compararam o produto de *cranberry* com a profilaxia antibiótica. Todos os três estudos usaram cápsulas ou xarope de *cranberry*, em vez de suco de *cranberry*. A análise dos dois estudos em mulheres mostrou que o produto de *cranberry* comparado ao antibiótico foi igualmente

eficaz na redução do risco de ITU repetida em mulheres. Dois estudos, um em crianças e outro em mulheres adultas totalizando 152 participantes, compararam o *cranberry* com um tratamento probiótico e mostraram uma redução significativa na ITU sintomática com o *cranberry* em comparação com o probiótico.

Como fator limitante, os autores verificaram que para manter os níveis de PAC de *cranberry* necessários no organismo afim de prevenir a adesão bacteriana, as mulheres teriam que beber diariamente 150 mL do suco duas vezes ao dia, por um período de tempo indefinido, podendo assim, potencialmente diminuir pelo menos uma ITU de repetição por ano. Contudo, para mulheres que tem elevada taxa de recorrência, essa prevenção pode não ser bem aceita, visto que o preço do produto e calorias do consumo tornam o suco menos atrativo (JEPSON et al., 2012).

Uma quinta atualização da revisão de estudos da Cochrane sobre o assunto foi realizada em 2023, por Williams et al. a qual foi publicada pela primeira vez em 1998 e atualizada em 2003, 2004, 2008 e 2012. Esta quinta atualização deu continuidade na avaliação da eficácia dos produtos de *cranberry* na prevenção de ITUs em populações suscetíveis. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de produtos de *cranberry* comparados com placebo, nenhum tratamento ou outra intervenção, como antibióticos e probióticos. Foram coletadas também informações sobre métodos, participantes, intervenções e resultados, como a incidência de ITUs sintomáticas, resultados positivos de cultura, efeitos colaterais, adesão à terapia. Para esta atualização foram adicionados 26 novos estudos, elevando o número total de estudos incluídos para 50 (8.857 participantes randomizados).

Com evidências de qualidade moderada, os produtos de *cranberry* reduziram o risco de ITUs em 6.211 participantes. Quando havia divisão dos grupos nos estudos de acordo com a indicação de tratamento, os produtos de *cranberry* reduziram o risco de ITUs sintomáticas verificadas por cultura em mulheres com ITUs recorrentes, resultado detectado em oito estudos, sendo 1.555 participantes, em crianças cinco estudos, 504 participantes e em pessoas com suscetibilidade à ITUs devido a uma intervenção, sendo seis estudos, 1.434 participante. A análise de evidências mostrou que pode haver pouco ou nenhum benefício em homens e mulheres idosas institucionalizados, resultado observado em três estudos, totalizando 1.489 participantes. O mesmo resultado mostrando pouco ou nenhum benefício foi identificado também em mulheres grávidas, com três estudos totalizando 765

participantes e também em adultos com alguma disfunção na bexiga, (três estudos) totalizando 464 participantes (WILLIAMS et al., 2023).

Outras comparações foram realizadas com produtos de *cranberry* e probióticos (três estudos), com antibióticos (seis estudos), comprimidos de *cranberry* com suco (um estudo) e diferentes doses de PACs (dois estudos). Comparados aos antibióticos, os produtos de *cranberry* podem fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs sintomáticas verificadas por cultura. Em comparação com os probióticos, os produtos de *cranberry* podem reduzir o risco de ITUs sintomáticas verificadas por cultura em três estudos, que incluíram um total de 215 participantes. Para os autores não ficou claro se a eficácia difere entre suco de *cranberry* e comprimidos ou entre diferentes doses de PACs, pois a certeza da evidência era muito baixa (WILLIAMS et al., 2023).

Apesar do surgimento de incertezas, os demais dados achados pelos autores apoiam o uso de produtos de *cranberry*, seja na forma de suco, cápsulas ou comprimidos, para reduzir o risco de ITUs sintomáticas verificadas por cultura em mulheres com ITUs recorrentes, em crianças e em pessoas suscetíveis a ITUs após alguma intervenção. As evidências atualmente disponíveis não apoiam o seu uso em idosos, pacientes com problemas de bexiga ou mulheres grávidas. No entanto, ainda é importante determinar a dose de PACs necessárias para causar efeito benéfico nas ITUs, pois ainda não está estabelecido um padrão dessa concentração. Sobre os efeitos colaterais, poucas pessoas relataram quaisquer efeitos colaterais, sendo o mais comum dor gastrointestinal (WILLIAMS et al., 2023).

Os primeiros estudos na sua grande maioria avaliavam o efeito do suco de *cranberry* na prevenção das ITUs. Porém, estudos posteriores passaram a avaliar uma série de outros produtos, incluindo cápsulas, comprimidos, concentrados e pós. Dos 50 estudos incluídos, 19 estudos (3.936 participantes randomizados) avaliaram suco de *cranberry* ou suco concentrado, 29 estudos (4.682 participantes randomizados) avaliaram comprimidos, cápsulas ou pó de *cranberry*. Segundo os autores, uma das dificuldades de se realizar uma revisão dos produtos de *cranberry* é a falta de padronização da dose de PAC nas formulações. Isto é de suma importância, pois a dose e a forma farmacêutica podem afetar a eficácia e o desfecho do estudo. Os autores verificaram também uma variação considerável entre os estudos em termos de tipo de produto de *cranberry*, e quantidade do ingrediente ativo estimado nos produtos de *cranberry* (PAC) (WILLIAMS et al., 2023).

Os dois tipos principais de produtos utilizados nos estudos foram a forma líquida (suco ou concentrado) e a forma seca (comprimidos, cápsulas ou pó). Os primeiros estudos usavam exclusivamente a forma líquida e a baixa adesão era comum entre os participantes que bebiam por um longo período, motivo esse que reduzia a probabilidade da eficácia e resultados significativos. Nos estudos mais atuais, as formas secas predominam, trazendo resultados diferenciados. A quantidade de suco utilizado varia entre 30 mL a um litro e alguns estudos ainda não declaram a quantidade exata utilizada, apenas a administração duas vezes ao dia, sem mais detalhes. As doses da forma seca variaram de um comprimido até quatro comprimidos ao dia, e 250 mg até 8 g de pó. Em relação a quantidade de PACs como substância ativa, dos 19 estudos realizados com suco ou concentrado, apenas seis relataram estimativas da concentração dos PACs, a qual variava de 40 a 240 mg/dia. Dos 30 estudos que avaliaram o *cranberry* na forma de comprimidos, cápsulas ou pós, a quantidade estimada de PAC foi relatada em apenas 18 estudos, variando de 1,4 a 120 mg/dia. A falta de dosagem padronizada de PAC foi identificada como uma limitação em vários estudos (WILLIAMS et al., 2023).

O desfecho utilizado para a meta-análise foi o número de pessoas que apresentaram pelo menos uma ITU sintomática ao final do período de tratamento, verificadas com urocultura positiva e com limiar de detecção de 106 UFC/L. Em 34 estudos, o desfecho foi relatado como ITUs sintomáticas e verificadas por culturas, sendo que desses 34 estudos, 25 relataram o limiar utilizado para o diagnóstico de infecção urinária, variando entre 106 e 109 UFC/L (WILLIAMS et al., 2023).

Em relação ao número de participantes dos estudos, o tamanho da amostragem nos estudos varia bastante, visto que 12 estudos randomizaram menos de 50 participantes, 11 estudos randomizaram entre 50 e 100 pessoas, 15 estudos randomizaram entre 100 e 200 participantes e nove estudos randomizaram entre 200 e 500 pessoas. Apenas três estudos randomizaram entre 500 e 1.000 participantes (WILLIAMS et al., 2023).

Os estudos incluídos na meta-análise compararam produtos de *cranberry* com uma variedade de alternativas, mostradas no quadro 2, incluem placebo, nenhum tratamento específico, diferentes produtos ou doses de *cranberry*, antibióticos, probióticos, entre outros. As comparações são consideradas separadamente pelos autores e estão listadas no quadro 2 e descritas na figura 7. No geral, os produtos de

cranberry reduziram o risco de ITUs sintomáticas em todos os grupos de pacientes de 26 estudos, totalizando 6.211 participantes (WILLIAMS et al., 2023).

Quadro 2. Tipos de intervenções realizadas nos estudos da meta-análise (Williams et al., 2023).

1. Produto *Cranberry* versus placebo, controle ou nenhum tratamento;
2. Suco ou xarope de *cranberry* versus placebo ou controle;
3. Comprimidos ou pó de *cranberry* versus placebo ou controle;
4. Suco de *cranberry* versus comprimidos ou pó de *cranberry*;
5. Dose de *cranberry*: dose alta versus dose baixa;
6. Produto *Cranberry* versus probióticos;
7. Produto *Cranberry* versus antibióticos;
8. Produto *Cranberry* + comprimido probiótico versus placebo ou controle;
9. Produto *Cranberry* versus placebo ou controle: dose de PAC;
10. Produto *Cranberry* versus placebo ou controle: tipo de patrocinador;
11. Produto *Cranberry* versus placebo ou controle: limite de cultura.

Fonte: Adaptado de Williams et al., 2023.

Tabela 5. Resultado das intervenções realizadas nos estudos da meta-análise de Williams et al., 2023, nos principais grupos

Tipo de intervenção	ITU sintomática verificada por cultura	Mulheres com ITU recorrente verificada por cultura	Crianças	Idosos institucionalizados (Homens e mulheres)	Mulheres grávidas
1. Cranberry versus placebo, controle ou nenhum tratamento	Reduz o risco de ITUs sintomáticas em todos os grupos de pacientes.	Provavelmente reduz o risco de ITUs sintomáticas nesse grupo.	Provavelmente reduz o risco de ITUs sintomáticas subsequentes em crianças com ITUs anteriores.	Podem fornecer pouco ou nenhum benefício na prevenção de ITUs sintomáticas verificadas por cultura neste grupo de idosos.	Podem ter pouco ou nenhum efeito na prevenção de ITUs em mulheres grávidas.
	26 estudos 6.211 participantes	8 estudos 1.555 participantes	5 estudos 504 participantes	3 estudos 1.489 participantes	3 estudos 765 participantes
2. Suco ou xarope versus placebo ou controle	No geral, o suco de <i>cranberry</i> pode reduzir o risco de ITUs sintomáticas.	Suco ou xarope de <i>cranberry</i> podem fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs sintomáticas.	O suco de <i>cranberry</i> pode reduzir o risco de ITUs sintomáticas verificadas por cultura em crianças.	Pouca ou nenhuma diferença entre suco ou xarope de <i>cranberry</i> e placebo no risco de ITUs sintomáticas.	Suco ou xarope de <i>cranberry</i> podem fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs sintomáticas.
	13 estudos 2.831 participantes	6 estudos 1322 participantes	4 estudos 401 participantes	1 estudo 376 participantes	2 estudos 732 participantes

Tipo de intervenção	ITU sintomática verificada por cultura	Mulheres com ITU recorrente verificada por cultura	Crianças	Idosos institucionalizados (Homens e mulheres)	Mulheres grávidas
3. Comprimidos ou pó versus placebo ou controle	No geral, podem reduzir o risco de ITUs sintomáticas verificadas por cultura.	Podem reduzir o risco de ITU em mulheres com ITUs recorrentes.	Estudo relatou que comprimidos de <i>cranberry</i> podem reduzir o risco de ITUs em crianças.	Podem fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs em homens e mulheres idosos institucionalizados.	Estudo não relatou eventos no grupo de comprimidos de <i>cranberry</i> ou placebo.
	16 estudos 3.473 participantes	3 estudos 333 participantes	1 estudo 76 participantes	2 estudos 1.113 participantes	1 estudo 33 participantes
4. Suco versus comprimido ou pó	-	Estudo relatou pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs sintomáticas entre suco e comprimidos de <i>cranberry</i> .	-	-	-
		1 estudo 100 participantes.			
5. Dose alta versus dose baixa	É incerto se o risco de ITUs clínicas difere entre o grupo, pois a certeza da evidência é muito baixa.	-	-	-	É incerto se o risco de ITUs clínicas difere entre o grupo, pois a certeza da evidência é muito baixa.
	1 estudo 85 participantes				1 estudo 84 participantes

Tipo de intervenção	ITU sintomática verificada por cultura	Mulheres com ITU recorrente verificada por cultura	Crianças	Idosos institucionalizados (Homens e mulheres)	Mulheres grávidas
6. <i>Cranberry</i> versus probióticos	-	No geral, os produtos de <i>cranberry</i> podem reduzir o risco de ITUs sintomáticas em todos os grupos de pacientes.	No geral, os produtos de <i>cranberry</i> podem reduzir o risco de ITUs sintomáticas em todos os grupos de pacientes.	-	-
		2 estudos 143 participantes	1 estudo 72 participantes		
7. <i>Cranberry</i> versus profilaxia antibiótica	Os produtos de <i>cranberry</i> podem fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs sintomáticas verificadas por cultura.	-	-	-	-
	2 estudos 385 participantes				
8. <i>Cranberry</i> + cpr probiótico versus placebo ou nenhum tratamento	-	O estudo relatou que <i>cranberry</i> + probiótico reduziu o número de ITUs sintomáticas em comparação com placebo.	-	-	-
		1 estudo 89 participantes			

Tipo de intervenção	ITU sintomática verificada por cultura	Mulheres com ITU recorrente verificada por cultura	Crianças	Idosos institucionalizados (Homens e mulheres)	Mulheres grávidas
9. Cranberry versus placebo ou nenhum tratamento. Dose de PAC	No geral, uma dose baixa de PAC pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs sintomáticas.	Pode haver pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs entre dose baixa de PAC e placebo ou nenhum tratamento.	-	Pode haver pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs entre dose baixa de PAC e placebo ou nenhum tratamento.	-
	7 estudos 1.712 participantes Dose de PAC <40 mg/dia	3 estudos 423 participantes Dose de PAC <40 mg/dia		1 estudo 928 participantes Dose de PAC <40 mg/dia	
9. Cranberry versus placebo ou nenhum tratamento. Dose de PAC	-	Pode haver pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs entre altas doses de PAC e placebo ou nenhum tratamento.	-	-	Pode haver pouca ou nenhuma diferença no risco de ITUs entre altas doses de PAC e placebo ou nenhum tratamento.
	-	1 estudo 319 participantes Dose de PAC >80 mg/dia	-	-	1 estudo 188 participantes Dose de PAC >80 mg/dia

Fonte: Autora, 2023.

Na quinta atualização da revisão de estudos randomizados de produtos de *cranberry*, (Williams et al., 2023), foi avaliado a eficácia e segurança de produtos à base de *Cranberry* para prevenção de ITUs em 50 estudos (8.857 participantes). Esses estudos avaliaram produtos de *cranberry* em seis populações diferentes, incluindo mulheres com ITUs recorrentes idosos (homens e mulheres) em instituições de longa permanência, mulheres grávidas, crianças com ITUs recorrentes com ou sem anomalias do trato urinário, adultos com disfunção neuromuscular da bexiga e esvaziamento incompleto da bexiga e pessoas com suscetibilidade a ITUs após intervenção cirúrgica.

No geral, os dados sugerem que produtos à base de *cranberry* reduzem o risco de infecções do trato urinário sintomáticas, verificadas por cultura. Nos subgrupos de mulheres com recorrência de ITUs (evidência de qualidade moderada), em crianças com ITUs, mas sem bexigas neurogênicas (evidência de qualidade moderada) e em pessoas com suscetibilidade a ITUs após uma intervenção (evidência de baixa qualidade), os produtos de *cranberry* podem reduzir o risco de ITUs sintomáticas e verificadas por cultura. Os produtos de *cranberry* podem não influenciar na redução de ITUs com ou sem sintomas, em homens idosos e mulheres em instituições de longa permanência, ou em adultos com disfunção neuromuscular da bexiga (WILLIAMS et al., 2023).

Comprimidos ou suco de *cranberry* comparados com um placebo ou controle podem reduzir o risco de ITUs sintomáticas, verificadas por cultura. No entanto, permanece incerto se os comprimidos de *cranberry* diferem do suco na terapia, já que apenas um pequeno estudo comparou esses dois tipos de intervenções, gerando um nível de evidência muito baixo. Da mesma maneira permanece incerto se produtos de *cranberry* são mais ou menos eficazes que os antibióticos ou probióticos isoladamente, porque poucos estudos investigaram estas comparações, o que torna o nível de evidência dos estudos muito baixo (WILLIAMS et al., 2023).

Em outras comparações, os estudos sugerem não haver diferenças na eficácia entre PAC em altas e baixas doses, o que não permite estabelecer qual deveria ser a dose ideal de *cranberry*. Apenas 13 estudos avaliaram a eficácia de diferentes doses de PAC em ITUs sintomáticas verificadas por cultura, com a maioria avaliando PAC em baixas doses. Com base nessas informações, não foi possível avaliar a eficácia relativa de diferentes doses de PAC em pacientes com ITUs (WILLIAMS et al., 2023).

Em comparação com a atualização anterior a esta revisão (Jepson et al., 2012), as análises atuais mostram (Williams et al., 2023) que os produtos de *cranberry* sugerem reduzir o risco de ITUs repetidas sintomáticas e verificadas por cultura em mulheres com ITUs recorrentes, em crianças e em pessoas em risco de ITUs após uma intervenção, com uma redução de 26% no risco de novas ITUs em mulheres tratadas com produto à base de *cranberry*. Versões anteriores desta revisão não encontraram esse resultado porque os estudos individuais eram pequenos e com baixo número de participantes. Nesta atualização, a combinação de dados de mais estudos reduziu incertezas e aumentou a precisão da estimativa global.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão resumiu os dados disponíveis sobre a caracterização e função do *cranberry* no tratamento e prevenção das infecções do trato urinário e seu impacto na saúde humana. Esses dados apontam que os *cranberries* representam uma rica fonte de ácidos fenólicos e flavonoides que têm sido associados a vários benefícios à saúde e por esse motivo sua inserção na dieta se torna tão válido.

Os frutos de *cranberry* podem ser utilizados na indústria de processamento de alimentos como um ingrediente importante em alimentos de boa qualidade e na produção de produtos benéficos à saúde. Contudo, existe a importância do estágio de maturação e os cultivos adequados da fruta, impactando na composição e propriedades dos diferentes bioativos contidos no *cranberry*. Os fitonutrientes que compõe o *cranberry* demonstram proteção confiável e prevenção de muitas doenças crônicas, principalmente do trato urinário, nos quais destaca-se as proantocianidinas (PACs).

Atualmente não existe um regime estabelecido para qual dose de PACs utilizar e nenhuma regulamentação formal por parte das autoridades de saúde sobre produtos de *cranberry*. Em particular, a dose sugerida pode não estar incluída na embalagem, fato este que muitos laboratórios produtores de suplementos de *cranberry* aderem. A padronização adequada de produtos de *cranberry* quanto ao conteúdo de PAC e a correlação do conteúdo de PAC com a bioatividade antiadesão pode ser importante para garantir que determinados produtos de *cranberry* contenham PAC suficiente para serem eficazes.

Os estudos apresentados e principalmente a meta-análise de Williams et al., 2023, demonstraram que no geral, os produtos de *cranberry* podem reduzir o risco de ITUs sintomáticas, nos grupos de mulheres com recorrência e em crianças. Os efeitos benéficos do *cranberry* como tratamento ou prevenção de ITUs depende de cada indivíduo/caso, visto que o tratamento com *cranberry* parece não influenciar certas populações. Essa variabilidade entre indivíduos e casos pode ser atribuída a diferentes produtos fabricados à base de *cranberry*, bem como fatores de agravamento para ITUs. O conhecimento de mecanismos de ação do *cranberry* e dos componentes envolvidos pode resultar numa melhor gestão do potencial desses produtos contra infecções.

A grande dificuldade em analisar a efetividade de produtos de *cranberry* são as diferenças de informações, visto que podem variar no tamanho do estudo, desenho do estudo (duplo-cego e/ou controlado por placebo), tipo de produto e fonte de *cranberry* (suco, comprimido, cápsulas, pó, fornecedor), a dose de extrato e principalmente de PACs, duração de tratamento, período de eliminação e o controle da dieta dos participantes durante o período de intervenção podem afetar o resultado do estudo.

O uso do *cranberry* como alternativa de tratamento em substituição aos antibióticos é um campo de pesquisa promissor e necessitam de estudos mais abrangentes para validar sua eficácia em diversas condições. Embora o *cranberry* contenha compostos que ofereçam propriedades antimicrobianas e benefícios à saúde, a complexidade das infecções urinárias e patógenos resistentes, requer uma abordagem cautelosa sobre o assunto. A busca por alternativas aos antibióticos é crucial diante da resistência bacteriana crescente, embora seja imperativo que as decisões terapêuticas se baseiem em evidências científicas sólidas. O *cranberry* pode desempenhar um papel coadjuvante na prevenção e suporte ao tratamento, mas sua eficácia como alternativa direta aos antibióticos ainda demanda investigação aprofundada, bem como o sinergismo dos compostos fenólicos do *cranberry* com outros ingredientes naturais para uma melhor atividade antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

- AFSHAR, K. et al. Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) – a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, 8 jul. 2018.
- ALBERT, N. W. et al. Vaccinium as a comparative system for understanding of complex flavonoid accumulation profiles and regulation in fruit. **Plant physiology**. mai. 2023.
- ALBERT, X. et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 19 jul. 2004.
- ÁLVAREZ-MARTÍNEZ, F. J. et al. The antimicrobial capacity of *Cistus salviifolius* and *Punica granatum* plant extracts against clinical pathogens is related to their polyphenolic composition. **Scientific Reports**, v. 11, 12 jan. 2021.
- BABAR, A. et al. High dose versus low dose standardized cranberry proanthocyanidin extract for the prevention of recurrent urinary tract infection in healthy women: a double-blind randomized controlled trial. **BMC Urology**, v. 21, 23 mar. 2021.
- BLUMBERG, J. B. et al. Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. **Advances in Nutrition**, v. 4, p. 618–632, 1 nov. 2013.
- BRASIL. Alimentação saudável - OPAS/OMS. Organização Mundial da Saúde e Organização Pan-Americana da Saúde. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/alimentacao-saudavel>. Acesso em maio/2023.
- BRASIL. FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Infecção do trato urinário. Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal. São Paulo, n.49, 2021
- BRASIL. SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Infecção urinária. 2023. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/orientacoes-e-tratamentos/doencas-comuns/infeccao-urinaria/>. Acesso em maio/2023.
- CHEN, Y.-C.; LEE, W.-C.; CHUANG, Y.-C. Emerging Non-Antibiotic Options Targeting Uropathogenic Mechanisms for Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, p. 7055, 2023.
- COSME, F. et al. Red Fruits Composition and Their Health Benefits. A Review. **Foods**, v. 11, n. 5, p. 644, 1 jan. 2022.
- CÔTÉ, J. et al. Analyzing Cranberry Bioactive Compounds. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 50, n. 9, p. 872–888, 30 set. 2010.
- DI MARTINO, P. et al. Reduction of *Escherichia coli* adherence to uroepithelial bladder cells after consumption of cranberry juice: a double-blind randomized

placebo-controlled cross-over trial. **World Journal of Urology**, v. 24, n. 1, p. 21–27, 6 jan. 2006.

FDC. US DEPARTMENT OF AGRICULTURE. FoodData Central. Disponível em: <<https://fdc.nal.usda.gov/falc-app.html#/food-details/171722/nutrients>> Acesso em: 10 out. 2023.

Fu Z, Liska D, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Nutr**. 18 out. 2017.

GUPTA, K. et al. Cranberry Products Inhibit Adherence of P-Fimbriated *Escherichia coli* to Primary Cultured Bladder and Vaginal Epithelial Cells. **Journal of Urology**, v. 177, n. 6, p. 2357–2360, jun. 2007.

HALSKOV, A. C. L. et al. Incidence of and Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infections in Renal Transplant Recipients. **European Urology Open Science**, v. 52, p. 115–122, 1 jun. 2023.

HOWELL, A. B. et al. Dosage effect on uropathogenic *Escherichia coli* anti-adhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study. **BMC Infectious Diseases**, v. 10, n. 1, 14 abr. 2010.

JENT, P. et al. Antibiotics for Preventing Recurrent Urinary Tract Infection: Systematic Review and Meta-analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 9, n. 7, 1 jul. 2022.

JEPSON, R.G; WILLIAMS, G; CRAIG J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2012, Issue 10. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub5.

JURIKOVA, T. et al. Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Biological Effects of European Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*). **Molecules**, v. 24, n. 1, p. 24, 21 dez. 2018.

JUTHANI-MEHTA, M. et al. Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes. **JAMA**, v. 316, n. 18, p. 1879, 8 nov. 2016.

KORADIA, P. et al. Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 17, n. 9, p. 733–740, 2 set. 2019.

LEVISON, M. E.; KAYE, D. Treatment of Complicated Urinary Tract Infections With an Emphasis on Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens. **Current Infectious Disease Reports**, v. 15, n. 2, p. 109–115, 2 fev. 2013.

MACHADO, G.; PUTON, B. F.; BERTOL, C. Nutracêuticos: aspectos legais e científico. **Revista eletrônica de farmácia**. 2019. DOI 10.5216/ref.v16i0.47950.

MAROUF, R. et al. Antibacterial activity of medicinal plants against uropathogenic *Escherichia coli*. **Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences**, v. 14, n. 1, p. 1, 2022.

MCLELLAN, L. K.; HUNSTAD, D. A. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. **Trends in Molecular Medicine**, v. 22, n. 11, p. 946–957, nov. 2016.

MIRELES, A.; HREHA, T. N.; HUNSTAD, D. A. Pathophysiology, Treatment, and Prevention of Catheter-Associated Urinary Tract Infection. **Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation**, v. 25, n. 3, p. 228–240, jun. 2019.

MOJZER, E. B. et al. Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects. **Molecules**, v. 21, n. 7, p. 901, 11 jul. 2016.

NEMZER, B. V. et al. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health: Overview. **Molecules**, v. 27, n. 5, p. 1503, 1 jan. 2022.

ORNELAS, R. H. Medicina preventiva: o que é e por que é tão importante? Publicado por Hospital Israelita Albert Einstein. 27 jun. 2022. Disponível em: <https://vidasaudavel.einstein.br/medicina-preventiva/>. Acesso em maio/2023.

OSZMIAŃSKI, J. et al. The effect of different maturity stages on phytochemical composition and antioxidant capacity of cranberry cultivars. **European Food Research and Technology**, v. 244, n. 4, p. 705–719, 19 out. 2017.

PRICE, J. M, et al. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 215, n. 5, p. 548–560, 1 nov. 2016.

RONIS, M. J. J.; PEDERSEN, K. B.; WATT, J. Adverse Effects of Nutraceuticals and Dietary Supplements. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 58, n. 1, p. 583–601, 6 jan. 2018.

SALINAS, J. et al. Large study (283 women) on the effectiveness of Manosar®: 2 g of d-mannose + 140 mg of proanthocyanidins (PAC), of prolonged release. **Archivos Espanoles De Urologia**, v. 73, n. 6, p. 491–498, 1 jul. 2020.

SILVA, V. S. DA; ORLANDELLI, R. C. DESENVOLVIMENTO DE ALIMENTOS FUNCIONAIS NOS ÚLTIMOS ANOS: UMA REVISÃO. **Revista Uningá**, v. 56, n. 2, p. 182–194, 2 jun. 2019.

SKROVANKOVA, S. et al. Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 10, p. 24673–24706, 16 out. 2015.

TBCA Composição Química (Informação Estatística). Disponível em: <<https://tbca.net.br/base->

dados/int_composicao_estatistica.php?cod_produto=BRC0202C>. Acesso em: 10 out. 2023.

WILLIAMS, G.; HAHN, D.; STEPHENS, J.H.; CRAIG, J.C.; HODSON, E.M. Cranberries for preventing urinary tract infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2023, Issue 4. Art. No.: CD001321. DOI: 10.1002/14651858.CD001321.pub6.