



Departamento de Química e Farmácia

**A Fitoterapia na profilaxia e terapêutica de infeções do trato urinário não complicadas: o caso particular da cistite**

**Ana Carolina Matias Fraqueza**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Dissertação orientada por:** Professora Doutora Maria da Graça Miguel

**2018**

**Título** | A Fitoterapia na profilaxia e terapêutica de infeções do trato urinário não complicadas: o caso particular da cistite

**Aluno** | Ana Carolina Matias Fraqueza

**Orientador** | Professora Doutora Maria da Graça Miguel

Dissertação de mestrado para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve

Faro, setembro 2018

**“A Fitoterapia na profilaxia e terapêutica de infeções do trato urinário não complicadas: o caso particular da cistite”**

**Declaração de autoria de trabalho**

“Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.”

Carolina Fraqueza

---

(Ana Carolina Matias Fraqueza)

“Copyright” por Ana Carolina Matias Fraqueza

“A universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

## **Agradecimentos**

Terminada mais uma etapa importante na minha vida, em que sem a ajuda de muitos não teria sido possível, aproveito para expressar o meu profundo e sincero agradecimento.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer, ao corpo de docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas por todos os ensinamentos transmitidos ao longo destes cinco anos, mas em especial à Professora Doutora Maria da Graça Miguel, minha orientadora, por ter aceite orientar esta dissertação, bem como por todo o seu apoio, disponibilidade, e por todos os conselhos e instruções que me transmitiu ao longo da execução da dissertação. À Professora Doutora Isabel Ramalinho agradeço a sua dedicação e orientação ao longo de todo o estágio e dissertação.

A todo o pessoal dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, bem como da Farmácia Comunitária Nobre Sousa, onde tive a oportunidade de estagiar, o meu obrigada pela forma como fui recebida, pelos ensinamentos e por partilharem comigo os seis meses de estágio onde conheci muitas pessoas espetaculares que me ajudaram imenso. Em especial o meu agradecimento, às minhas orientadoras em ambos os casos pelos seus ensinamentos e pelo incentivo que me deram, tendo contribuído para que me tornasse de futuro uma melhor Farmacêutica.

Por último, mas não menos importe, a todos os meus familiares e amigos que me apoiaram ao longo do curso. Um especial agradecimento aos meus pais, Fátima e Gil, e ao meu irmão, Pedro, que sempre me incentivaram nos momentos mais difíceis desta caminhada e me ajudaram a ultrapassar todas as barreiras, pela vossa paciência e por tudo, o meu muito obrigada.

A todos os que contribuíram para a conclusão desta etapa, muito obrigada!

## **Abreviaturas e Símbolos**

### **A**

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ARA – Antagonista do recetor de angiotensina II

ARN – Ácido ribonucleico

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

### **C**

°C – Graus Celsius

CFU/mL – Unidades formadoras de colónias bacterianas por mililitro

Clcr – Clearance da creatinina

cm – Centímetros

CNF-1 – Cytotoxic Necrotizing Factor 1; Fator necrotizante citotóxico tipo 1

CXCR1 – Recetor de quimiocina do subtipo 1

CXCR2 – Recetor de quimiocina do subtipo 2

### **D**

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DHF – Ácido di-hidrofólico

DHFR – Di-hidrofolato redutase

DHFS – Di-hidrofolato sintetase

DHP – Ácido di-hidropteróico

DHPS – Di-hidropteroato sintetase

### **E**

*E. coli* – *Escherichia coli*

ECUP – *Escherichia coli* uropatogénica

EMA – Agência Europeia do Medicamento

EUA – Estados Unidos da América

ES COP – European Scientific Cooperative on Phytotherapy

### **F**

FDA – Food and Drug Administration

## **G**

g – Grama

Gotas/dia – Gotas por dia

Gram + – Gram-positiva

Gram - – Gram-negativa

## **H**

h – Horas

HQ – Hidroquinona

HQ-Glu – Derivados glucoconjugados de hidroquinona

HQ-Sulf – Derivados sulfoconjugados de hidroquinona

## **I**

IDSA – Infectious Diseases Society of America

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IL-8 – Interleucina 8

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

INR – Índice Internacional Normalizado

IR – Insuficiência Renal

ITUs – Infecções do Trato Urinário

IV – Intravenoso

## **K**

*K. pneumoniae* – *Klebsiella pneumoniae*

## **M**

mg – Miligrama

mg/dia – Miligrama por dia

mg/kg – Miligrama por quilograma

mL – Mililitro

mL/dia – Mililitro por dia

mL/kg – Mililitro por quilograma

mL/min – Mililitro por minuto

MurA – enzima UDP- *N* -acetilglucosamina-3-*O*-enolpiruvil transferase

## O

OMS – Organização Mundial de Saúde

## P

PABA – Ácido *p*-aminobenzóico

PAC – Proantocianidinas

*P. aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*

PBPs – Proteínas de ligação à Penicilina

*P. mirabilis* – *Proteus mirabilis*

## S

*S. aureus* – *Staphylococcus aureus*

Sat: Toxina de secreção autotransportadora

*S. epidermidis* – *Staphylococcus epidermidis*

SGB – *Streptococcus* do grupo B

SNC – Sistema nervoso central

*S. saprophyticus* – *Staphylococcus saprophyticus*

## T

TGI – Trato gastrointestinal

TFG – Taxa de filtração glomerular

THF – Ácido tetra-hidrofólico

THP – Proteína Tamm-Horsfall

TMP-SMX – Trimetoprim-Sulfametoxazol

TSA – Teste de sensibilidade aos antibióticos

## U

µg/mL – micrograma/mililitro

## V

VIH – Vírus da imunodeficiência humana

## Índice de matérias

Resumo .....	xv
Abstract .....	xvi
1. Infecções do Trato Urinário .....	1
1.1. Definição .....	1
1.2. Prevalência, Recorrência e Custos associados .....	1
1.3. Classificação e tipo de infecção .....	3
1.4. Fatores de Risco .....	5
1.5. Vias de infecção .....	7
1.6. Agentes etiológicos .....	8
1.6.1. Escherichia coli uropatogénica (ECUP) - Fatores de virulência.....	9
1.7. Sinais e sintomas .....	10
1.8. Diagnóstico .....	11
2. Terapêutica .....	12
2.1. Terapêutica não farmacológica .....	12
2.2. Terapêutica farmacológica.....	13
2.2.1. Nitrofurantoína .....	16
2.2.2. Fosfomicina.....	17
2.2.3. Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).....	17
2.2.4. Fluoroquinolonas.....	19
2.2.5. Antibióticos $\beta$ -lactâmicos.....	20
2.2.5.1. Aminopenicilinas (Amoxicilina e Ampicilina) .....	20
2.2.5.2. Amoxicilina + Ácido clavulânico.....	21
2.2.5.3. Cefalosporinas de 3 <sup>a</sup> geração .....	21
2.2.5.4. Pivmecillinam.....	22
2.3. Novos fármacos.....	22
3. Profilaxia .....	24
3.1. Antibióticos.....	24
3.2. Estrogénios.....	26
3.3. Probióticos .....	27
3.4. Imunoprofilaxia .....	28
3.5. D-manose .....	30



4. Fitoterapia.....	31
4.1. Aspectos legais dos medicamentos tradicionais à base de plantas, dos suplementos alimentares e dos dispositivos médicos .....	31
4.2. Plantas com aplicação nas ITUs.....	35
4.2.1. Plantas com principal atividade antimicrobiana.....	36
4.2.1.1. <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Arando americano).....	36
4.2.1.1.1. Composição química.....	36
4.2.1.1.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	36
4.2.1.1.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	38
4.2.1.1.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	39
4.2.1.1.5. Outras espécies do género <i>Vaccinium</i> .....	39
4.2.1.2. <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> L. (Uva-ursina).....	40
4.2.1.2.1. Composição química.....	40
4.2.1.2.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	41
4.2.1.2.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	42
4.2.1.2.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	43
4.2.1.3. <i>Hydrastis canadensis</i> L. (Hidraste) .....	44
4.2.1.3.1. Composição química.....	45
4.2.1.3.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	45
4.2.1.3.3. Ensaio pré-clínicos .....	45
4.2.1.3.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	47
4.2.1.4. <i>Agathosma betulina</i> (Berg.) Pillans (Buchú).....	47
4.2.1.4.1. Composição química.....	47
4.2.1.4.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	48
4.2.1.4.3. Ensaio pré-clínicos .....	48
4.2.1.4.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	48
4.2.1.5. <i>Juniperus communis</i> L. (Zimbro).....	49
4.2.1.5.1. Composição química.....	49
4.2.1.5.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	49
4.2.1.5.3. Ensaio pré-clínicos .....	50
4.2.1.5.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	50
4.2.2. Plantas com principal atividade diurética.....	52
4.2.2.1. <i>Equisetum arvense</i> L. (Cavalinha).....	52

4.2.2.1.1. Composição química.....	52
4.2.2.1.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	53
4.2.2.1.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	53
4.2.2.1.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	54
4.2.2.2. <i>Orthosiphon stamineus</i> Benth (Chá-de-Java).....	54
4.2.2.2.1. Composição química.....	55
4.2.2.2.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	55
4.2.2.2.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	56
4.2.2.2.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	56
4.2.2.3. <i>Solidago virgaurea</i> L. (Vara-de-Ouro).....	57
4.2.2.3.1. Composição química.....	57
4.2.2.3.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	58
4.2.2.3.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	58
4.2.2.3.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	58
4.2.2.4. <i>Urtica dioica</i> L. (Urtiga) .....	59
4.2.2.4.1. Composição química.....	59
4.2.2.4.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	60
4.2.2.4.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	60
4.2.2.4.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	61
4.2.2.5. <i>Apium graveolens</i> L. (Aipo).....	61
4.2.2.5.1. Composição química.....	62
4.2.2.5.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	62
4.2.2.5.3. Ensaio pré-clínicos .....	62
4.2.2.5.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	63
4.2.2.6. <i>Betula pendula</i> Roth (Bétula).....	63
4.2.2.6.1. Composição química.....	64
4.2.2.6.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	64
4.2.2.6.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	64
4.2.2.6.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	66
4.2.2.7. <i>Elymus repens</i> (L.) Gould (Gramma-francesa) .....	66
4.2.2.7.1. Composição química.....	67
4.2.2.7.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	67

4.2.2.7.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	67
4.2.2.7.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	68
4.2.2.8. <i>Prunus avium</i> L. (Cerejeira-brava).....	68
4.2.2.8.1. Composição química.....	68
4.2.2.8.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	68
4.2.2.8.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	69
4.2.2.8.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	69
4.2.2.9. <i>Taraxacum officinalis</i> (L.) Weber ex F.H. Wigg. (Dente-de-leão) .....	70
4.2.2.9.1. Composição química.....	70
4.2.2.9.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	70
4.2.2.9.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	71
4.2.2.9.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	71
4.2.2.10. <i>Zea mays</i> L. (Milho) .....	72
4.2.2.10.1. Composição química.....	72
4.2.2.10.2. Atividade farmacológica nas ITUs .....	72
4.2.2.10.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos .....	72
4.2.2.10.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações .....	73
5. Preparações à base de plantas utilizadas nas Infecções do Trato Urinário .....	76
5.1. Objetivo.....	76
5.2. Material e Métodos.....	76
5.3. Resultados .....	76
5.4. Discussão.....	88
6. Conclusão .....	91
7. Referências bibliográficas .....	93
8. Anexos.....	109

## Índice de Figuras

Figura 1.1 - Sistema Urinário Feminino vs Sistema Urinário Masculino. (Adaptado de Mota & Viana, 2010) .....	2
Figura 1.2 - Trato urinário inferior (uretra e bexiga) e trato urinário superior (ureter e rim). (Adaptado de Silva <i>et al.</i> , 2017) .....	3
Figura 1.3 - Epidemiologia das infeções do trato urinário. (Adaptado de Flores-Mireles <i>et al.</i> , 2015) .....	8
Figura 2.1 - Representação da estrutura química da Nitrofurantoína .....	16
Figura 2.2 - Representação da estrutura química da Fosfomicina .....	17
Figura 2.3 - Representação da estrutura química do TMP (A) e SMX (B) .....	17
Figura 2.4 - Mecanismo de ação do Trimetoprim-sulfametoxazol (Adaptado de Bockstael & Van Aerschot, 2008) .....	18
Figura 2.5 - Representação da estrutura química da Ciprofloxacina (A), Levofloxacina (B), Norfloxacina (C) e a Ofloxacina (D) .....	19
Figura 2.6 - Representação da estrutura química da Amoxicilina (A) e da Ampicilina (B) ...	20
Figura 2.7 - Representação da estrutura química da Ácido Clavulânico .....	21
Figura 2.8 - Representação da estrutura química da Cefixima .....	21
Figura 2.9 - Representação da estrutura química da Pivmecillinam .....	22
Figura 4.1 - Arando americano ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> ) (Adaptado de Alzueta, 2008) ...	36
Figura 4.2 - Estrutura química das Proantocianidinas do tipo A .....	37
Figura 4.3 - Uva ursina ( <i>Arctostaphylos uva-ursi L.</i> ) (Adaptado de Geetha <i>et al.</i> , 2011) .....	40
Figura 4.4 - Estrutura química da arbutina (A) e da hidroquinona (B) .....	41
Figura 4.5 - Mecanismo de ação da arbutina (Adaptado de De Arriba <i>et al.</i> , 2013) .....	41
Figura 4.6 - Hidraste ( <i>Hydrastis canadensis L.</i> ) (Cunha & Roque, 2011) .....	44
Figura 4.7 - Estrutura química da berberina .....	45
Figura 4.8 - Diferenças encontradas na estrutura da bactéria após tratamento com sulfato de berberina (Adaptado de Head, 2008) .....	46
Figura 4.9 - Buchú ( <i>Agathosma betulina</i> ) (Adaptado de Geetha <i>et al.</i> , 2011a) .....	47
Figura 4.10 - Zimbro ( <i>Juniperus communis L.</i> ) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011) .....	49
Figura 4.11 - Cavalinha ( <i>Equisetum arvense L.</i> ) (Cunha <i>et al.</i> , 2012) .....	52
Figura 4.12 - Chá-de-Java ( <i>Orthosiphon stamineus Benth</i> ) (Cunha & Roque, 2011) .....	55

Figura 4.13 - Vara-de-Ouro ( <i>Solidago virgaurea</i> L.) (Cunha & Roque, 2011) .....	57
Figura 4.14 - Urtiga ( <i>Urtica dioica</i> L.) (Cunha & Roque, 2011) .....	59
Figura 4.15 - Aipo ( <i>Apium graveolens</i> L.) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011) .....	62
Figura 4.16 - Bétula ( <i>Bétula pendula</i> Roth) (Adapato de Cunha <i>et al.</i> , 2012) .....	64
Figura 4.17 - Grama-francesa ( <i>Elymus repens</i> (L.) Gould) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011) .....	66
Figura 4.18 - Cerejeira-brava ( <i>Prunus avium</i> L.) (Adapato de Cunha <i>et al.</i> , 2012) .....	68
Figura 4.19 - Dente-de-leão ( <i>Taraxacum officinalis</i> (L.) Weber ex F.H. Wigg.) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011) .....	70
Figura 4.20 - Milho ( <i>Zea mays</i> L.) (Adaptado de Cunha <i>et al.</i> , 2012) .....	72
Figura 5.1 - Divisão dos inquiridos em género feminino ou masculino .....	77
Figura 5.2 - Número de inquiridos por local de trabalho .....	77
Figura 5.3 - Localização do local de trabalho dos inquiridos .....	78
Figura 5.4 - Número de inquiridos por categoria profissional .....	79
Figura 5.5 – Categorização dos inquiridos por anos de prática profissional .....	79
Figura 5.6 - Frêquencia da procura de preparações à base de plantas para as ITUs pelos utentes .....	80
Figura 5.7 - Resposta à questão “Quando um utente com uma ITU se dirige à farmácia/parafarmácia, costuma recomendar produtos à base de plantas?” .....	83
Figura 5.8 - Resposta à questão “Costuma ter algum feedback sobre a satisfação dos utentes relativamente a estes produtos?” .....	86
Figura 5.9 - Resposta à questão “Considera que nos últimos anos tem havido uma maior procura deste tipo de produtos?” .....	87

## Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Fatores de risco para o desenvolvimento de ITUs (Solh <i>et al.</i> , 2017; Walsh & Collins, 2017; Moura <i>et al.</i> , 2009) .....	5
Tabela 2.1 - Tratamento empírico da cistite aguda não complicadas na mulher não grávida (Adaptado de Norma nº 015/2011; Caramona, <i>et al.</i> , 2011; Gupta <i>et al.</i> , 2011; Rolo <i>et al.</i> , 2008; Grabe <i>et al.</i> , 2015; Pereira, 2012; Lane & Takhar, 2011; Solh <i>et al.</i> , 2017) .....	15
Tabela 2.2 - Tratamento empírico da pielonefrite aguda não complicadas na mulher não grávida (Adaptado de Norma nº 015/2011; Caramona, <i>et al.</i> , 2011; Gupta <i>et al.</i> , 2011; Grabe <i>et al.</i> , 2015; Lane & Takhar, 2011; Solh <i>et al.</i> , 2017) .....	15
Tabela 3.1 - Profilaxia para as ITUs não complicadas recorrentes (Adaptado de Pereira, 2012; Lichtenberger & Hooton, 2011; Grabe <i>et al.</i> , 2009; Caramona, <i>et al.</i> , 2011; Nosseir <i>et al.</i> , 2012; Yang <i>et al.</i> , 2016) .....	25
Tabela 4.1 - Principais características das plantas tradicionalmente usadas nas ITUs com atividade antimicrobiana .....	51
Tabela 4.2 - Principais características das plantas tradicionalmente usadas nas ITUs com atividade diurética .....	73
Tabela 5.1 - Produtos que contém na sua composição arando vermelho referidos nos produtos mais procurados .....	80
Tabela 5.2 - Antibióticos referidos nos produtos mais procurados .....	81
Tabela 5.3 - Produtos que contém na sua composição uva-ursina referidos nos produtos mais procurados .....	82
Tabela 5.4 - Outros produtos referidos nos produtos mais procurados .....	82
Tabela 5.5 - Produtos que contém na sua composição arando vermelho referidos nos produtos recomendado .....	83
Tabela 5.6 - Produtos que contém na sua composição uva-ursina referidos nos produtos recomendados .....	85
Tabela 5.7 - Outros produtos referidos nos produtos recomendados .....	85

## Resumo

As infecções do trato urinário (ITUs) afetam cerca de 150 milhões de pessoas por ano, de todas as idades em todo o mundo e constituem as infecções bacterianas mais comuns a nível comunitário e hospitalar, sendo consideradas o segundo maior processo infeccioso após as infecções respiratórias. Estas infecções têm um elevado impacto não só a nível económico, como também a nível pessoal, uma vez que os seus sintomas afetam consideravelmente a qualidade de vida dos doentes.

São muitos os agentes etiológicos que podem causar uma ITU, no entanto considera-se que a *Escherichia coli* uropatogénica é o principal agente etiológico quer nas ITUs não complicadas, quer nas ITUs complicadas. As ITUs mais prevalentes na população são a cistite e a pielonefrite. Estas diferem no local de infeção, nos sintomas associados, no seu diagnóstico, bem como no seu tratamento farmacológico. De um modo geral, o tratamento de ambas as patologias, passa pelo uso de antibióticos de forma empírica, no entanto, cada vez mais os microrganismos causadores das ITUs estão a tornar-se resistentes ao uso dos antibióticos, pelo o que é necessário, para além da criação de novos antibióticos, recorrer a outras terapêuticas alternativas para contornar esta problemática.

Neste sentido, a presente dissertação pretende apresentar numa primeira instância vários aspetos da patologia, nomeadamente, as diversas ITUs existentes, os fatores de risco, as vias de infeção, os principais agentes etiológicos e abordar mais detalhadamente a cistite e a pielonefrite por serem as ITUs mais comuns, clarificando as principais diferenças em termos de sintomatologia e diagnóstico. São apresentadas, também, as diversas medidas a adotar como terapêutica não farmacológica, os diversos fármacos usados na terapêutica farmacológica da cistite e pielonefrite e as diversas medidas profiláticas existentes.

Na última parte da dissertação, pretende-se dar especial atenção ao papel da fitoterapia como terapêutica e profilaxia das ITUs não complicadas em alternativa à administração de antibióticos, principalmente na cistite que é a infeção urinária em que a fitoterapia poderá ter um papel importante. Por último, evidencia-se o papel do farmacêutico comunitário, bem como as preparações à base de plantas mais utilizadas nesta patologia.

**Palavras chave:** Infecções do Trato Urinário não complicadas, Cistite, Pielonefrite, Fitoterapia, Terapêutica, Profilaxia.

## **Abstract**

Urinary tract infections (UTIs) affect about 150 million people each year worldwide and are the most common bacterial infections at community and hospital level and are considered the second major infectious disease after respiratory infections. These infections have a high impact not only economically, but also on a personal level, as its symptoms significantly affect the patient's quality of life.

There are many etiologic agents that can cause UTI, however uropathogenic *Escherichia coli* is considered the main etiologic agent in both uncomplicated UTIs and complicated UTIs. The most prevalent UTIs in the population are cystitis and pyelonephritis. These differ in the site of infection, in the associated symptoms, in its diagnosis, as well as in its pharmacological treatment. In general, the treatment of both pathologies involves the use of antibiotics in an empirical way, however, more and more the microorganisms that cause UTIs are becoming resistant to the use of antibiotics, so it is necessary besides the creation of new antibiotics, to resort to other alternative therapies to overcome this problem.

In this sense, the present dissertation intends to present in the first instance several aspects of the pathology, namely, the various existing UTIs, the risk factors, pathways of infection, main etiological agents, and to discuss cystitis and pyelonephritis in more detail because they are the most common UTIs, clarifying the main differences in symptomatology and diagnosis. The different measures to be adopted as non-pharmacological therapy, the various drugs used in the pharmacological treatment of cystitis and pyelonephritis, and the various prophylactic measures are also presented.

In the last part of the dissertation, it is intended to pay special attention to the role of phytotherapy as therapeutics and prophylaxis of uncomplicated UTIs as an alternative to the administration of antibiotics, especially in cystitis which is the urinary infection in which herbal medicine may play an important role. Finally, show the role of the community pharmacist as well as the most commonly used herbal preparations in this pathology.

**Keywords:** Uncomplicated Urinary Tract Infections, Cystitis, Pyelonephritis, Phytotherapy, Therapeutics, Prophylaxis.



## **1. Infecções do Trato Urinário**

### **1.1. Definição**

Infecções do trato urinário (ITUs) são definidas pela presença, invasão e multiplicação de bactérias em qualquer das estruturas do trato urinário (rins, uretra, ureteres, bexiga) (Alzueta, 2008; Correia *et al.*, 2007). As ITUs representam as infecções bacterianas mais comuns quer na comunidade quer em meio hospitalar, sendo consideradas o segundo maior processo infeccioso depois das infecções respiratórias (Flores-Mireles *et al.*, 2015; Rolo *et al.*, 2008).

### **1.2. Prevalência, Recorrência e Custos associados**

Estima-se que, por ano, as ITUs afetem cerca de 150 milhões de pessoas de todas as idades em todo o mundo (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Nos Estados Unidos da América (EUA) e em outros países europeus, cerca de 15% das prescrições de antibióticos destinam-se às ITUs, sendo esta também a causa de cerca de 8,3 milhões de visitas ao médico anualmente. Estima-se ainda que mais de 50% das mulheres apresente uma infecção urinária ao longo da vida e que a primeira infecção em um terço das mulheres ocorra até aos 24 anos, registando-se o pico de incidência das infecções entre os 18 e os 39 anos, coincidindo com a idade onde há maior atividade sexual (Grabe *et al.*, 2015; Pereira, 2012; Rolo *et al.*, 2008). Dados europeus referem percentagens semelhantes às dos EUA, e segundo um estudo europeu uma em cada cinco mulheres apresenta pelo menos um episódio de ITU ao longo da sua vida (Grabe *et al.*, 2015; Pereira, 2012).

As ITUs apresentam uma prevalência 50 vezes superior nas mulheres quando comparado com os homens, isto porque a principal via de contaminação é a via ascendente e no homem há maior extensão anatómica da uretra (figura 1.1), menor proximidade entre a uretra e o ânus (figura 1.1), o ambiente que rodeia a uretra masculina é mais seco e também devido à atividade antibacteriana do fluido prostático (Chu & Lowder, 2018; Dietz *et al.*, 2016; Hooton, 2000; Roriz-Filho *et al.*, 2010).

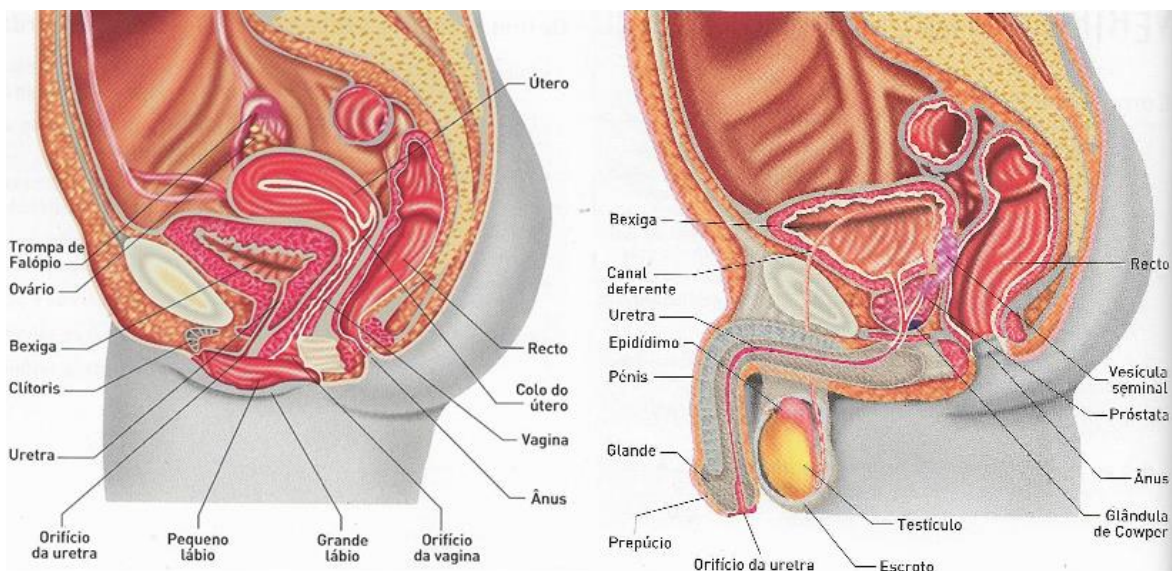


Figura 1.1 - Sistema Urinário Feminino vs. Sistema Urinário Masculino. (Mota & Viana, 2010).

Embora a prevalência seja superior nas mulheres, esta tende a aumentar com a idade em ambos os sexos (Alsamorai *et al.*, 2017, Chu & Lowder, 2018). Nos homens, a prevalência aumenta principalmente a partir dos 50 anos sendo a ocorrência de doenças prostáticas a causa mais comum (Roriz-Filho *et al.*, 2010). Nos idosos e nos indivíduos hospitalizados ou institucionalizados tende a haver um maior risco de ITUs, devido à ocorrência de comorbidades que aumentam a predisposição para infecções. Também, em indivíduos portadores de sonda urinária permanente, a percentagem de ITUs aumenta para cerca de 100% (Head, 2008; Rolo *et al.*, 2008).

O risco de recorrência de ITU nos meses seguintes à infecção é grande, deste modo um estudo realizado em jovens universitárias, descreveu que 6 meses após a ITU, 27% das jovens apresentou a primeira recorrência e 3% a segunda recorrência. Outro estudo realizado em mulheres saudáveis com idades entre os 18 e os 39, demonstrou que após 6 meses da ITU a recorrência de uma segunda infecção é de 24% (Foxman, 2000; Pereira, 2012).

Atualmente, os custos anuais despendidos nos EUA incluindo os custos de cuidados de saúde e o tempo perdido no trabalho, são de aproximadamente 3,5 bilhões de dólares (Alsamorai *et al.*, 2017). Em Portugal, e segundo um estudo de 2010 realizado em mulheres adultas com infecção urinária recidiva, chegou-se à estimativa de um gasto de 162 euros por cada episódio de ITU, dinheiro este despendido no diagnóstico e tratamento. Segundo estes dados, é muito importante o uso de estratégias de prevenção destas infecções urinárias de

forma a conseguir colmatar os gastos despendidos nas ITUs (Félix *et al.*, 2010). Para além disso, é fundamental assegurar a melhoria da qualidade de vida dos doentes, que é altamente afetada durante a ITU, tal como foi concluído num estudo realizado em doentes que sofriam de cistite aguda não complicada e que demonstrou que, em aproximadamente metade dos participantes, os sintomas os impediam de realizar as atividades diárias normais, como ir ao emprego ou à escola (Colgan & Williams, 2011).

### 1.3. Classificação e tipo de infeção

As infeções urinárias podem ser sintomáticas ou assintomáticas (também designadas como bacteriúria assintomática) e são normalmente classificadas segundo dois parâmetros, o anatómico e o grau de severidade.

Anatomicamente, as ITUs dividem-se em infeções do trato superior e infeções do trato inferior (figura 1.2). As infeções do trato inferior resultam da invasão da uretra e da bexiga, denominando-se respetivamente uretrite e cistite, enquanto que as infeções do trato superior envolvem os ureteres e os rins, denominadas respetivamente ureterite e pielonefrite (Solh *et al.*, 2017).

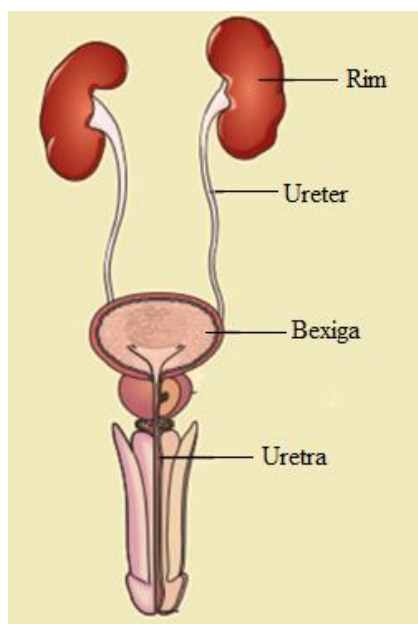


Figura 1.2 - Trato urinário inferior (uretra e bexiga) e trato urinário superior (ureter e rim) (Adaptado de Silva *et al.*, 2017).

De acordo com o grau de severidade, as ITUs podem ser consideradas complicadas ou não complicadas. As ITUs não complicadas afetam os indivíduos que são saudáveis e não têm anormalidades estruturais ou funcionais do trato urinário, afetando maioritariamente mulheres saudáveis, não grávidas (Flores-Mireles *et al.*, 2015). Por outro lado, considera-se ITU complicada quando ocorre num aparelho urinário onde existem alterações estruturais ou funcionais ou quando se desenvolve em ambiente hospitalar, ou seja, é aquela em que há uma condição subjacente que aumenta o risco de falha do tratamento (Roriz-Filho *et al.*, 2010; Solh *et al.*, 2017). Incluem-se como fatores associados às ITUs complicadas:

- Gravidez;
- Diabetes;
- Vírus da imunodeficiência humana (VIH);
- Imunossupressão;
- Infecção com agentes patogénicos resistente a múltiplos fármacos;
- Anormalidades funcionais ou anatómicas do trato urinário;
- Insuficiência renal;
- Transplante renal;
- Obstrução do trato urinário (cálculos ou estenose);
- Presença de instrumentação (Cateter urinário, stent ou tubo de nefretomia).

As ITUs também podem ser classificadas como infecções recorrentes, podendo estas subdividir-se em duas categorias: reinfeção e infecção recidivante ou recaída (Najar *et al.*, 2009). A infecção recorrente é definida pela presença de pelo menos duas infecções não complicadas no espaço de seis meses ou três ou mais infecções em doze meses, com depuração da infecção inicial demonstrada pela cultura de urina negativa. A reinfeção é uma infecção devido a um microrganismo diferente da ITU anterior que geralmente é sensível a fármacos, enquanto a infecção recidivante é um retorno da infecção devido ao mesmo microrganismo que é resistente a fármacos, ou seja, implica que não houve erradicação da infecção (Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011).

Na maioria dos casos, as pielonefrites consideram-se ITUs complicadas, enquanto que cistites são consideradas ITUs não complicadas e estas representam 90% dos casos de ITUs em mulheres (Rolo *et al.*, 2008; Roriz-Filho *et al.*, 2010).

#### 1.4. Fatores de Risco

As ITUs envolvem vários fatores de risco, os quais se resumem na tabela 1.1.

Tabela 1.1 - Fatores de risco para o desenvolvimento de ITUs (Moura *et al.*, 2009; Norma nº 015/2011; Solh *et al.*, 2017; Walsh & Colllyns, 2017).

<b>Fator de risco</b>	<b>Causa</b>
<b>Gênero Feminino</b>	Anatomia Atividade sexual Uso de espermicidas Menopausa (Diminuição de estrogênio) Gravidez Fatores genéticos
<b>Anormalidades anatómicas</b>	Prostatismo Cálculos renais Obstrução do trato urinário Bexiga neurogênica Refluxo vesico-uretral
<b>Cateterização</b>	
<b>Diabetes mellitus</b>	

No gênero feminino há uma maior propensão para contrair uma ITU devido à sua anatomia, a qual apresenta a uretra geralmente com dimensão de aproximadamente quatro centímetros (cm), quando comparada com a uretra masculina que mede cerca de vinte centímetros, sendo a proximidade entre a uretra e o ânus inferior na mulher, contribuindo assim para que a mulher seja mais afetada que o homem (Solh *et al.*, 2017).

Existem outros fatores que mostraram aumentar o risco de ITU em mulheres, nomeadamente a atividade sexual e o uso de espermicidas que afetam a microbiota vaginal contribuindo para a redução dos microrganismos protetores e, conseqüentemente, para o aumento da proporção de bactérias patogênicas Gram-negativas (Gram-), como a *Escherichia coli* uropatogênica (ECUP).

Na menopausa, as mulheres tornam-se propensas a desenvolver ITUs recorrentes, uma vez que, devido à diminuição da produção de estrogênio não ocorre crescimento e estimulação da mucosa vaginal, essencial para a remoção das enterobactérias (família de bactérias Gram-negativas, que inclui *Escherichia coli* (*E. coli*)). Os estrogênios promovem a acumulação de glicogênio pelas células epiteliais, o que favorece o crescimento dos

microrganismos protetores, os Lactobacilos (género de bactérias Gram-positivas (Gram +), sendo as espécies predominantes *Lactobacilos crispatus*, *Lactobacilos inners* e *Lactobacilos gasseri*), os quais contribuem para a diminuição do pH vaginal, tornando o ambiente inóspito para o desenvolvimento das enterobactérias (Zhou *et al.*, 2004; Linhares *et al.*, 2010). Deste modo, os níveis reduzidos de estrogénio, característicos da menopausa, aumentam o risco de atrofia vaginal, aumentando a secura vaginal e o pH que, por sua vez alteram a microbiota vaginal, reduzindo a proporção de microrganismos protetores. (Jorgensen & Seed, 2012; Moura *et al.*, 2009; Walsh & Collyns, 2017).

Na gravidez ocorrem modificações anatómicas no trato urinário que favorecem o aumento do número de infeções urinárias, como a dilatação da pelve renal e dos ureteres, bem como redução do tónus vesical. Estas alterações favorecem o refluxo de urina da bexiga para os rins proporcionando um aumento do número de bactérias nessas zonas do trato urinário. Por outro lado, durante a gravidez, a urina da gestante apresenta um pH mais alcalino, favorecendo o crescimento bacteriano no trato urinário. Todos estes fatores tornam a gravidez mais suscetível às ITUs (Baumgarten *et al.*, 2011; Duarte *et al.*, 2002).

Os fatores genéticos, tais como a história familiar, predispõem a suscetibilidade para o indivíduo contrair uma ITU. Foi demonstrado que os polimorfismos no recetor de quimiocina do subtipo 1 (CXCR1) e no recetor de quimiocina do subtipo 2 (CXCR2) da Interleucina 8 (IL-8) estavam associados a ITUs recorrentes. A expressão do CXCR1 tem sido associada a ITU em crianças, ocorrendo uma redução de neutrófilos e afetando a imunidade inata do hospedeiro, enquanto a expressão do CXCR2 tem sido associada as ITUs recorrentes em mulheres, pois os níveis de expressão deste recetor são mais baixos em comparação com o controlo (Godaly *et al.*, 2015; Walsh & Collyns, 2017; Zaffanello *et al.*, 2010).

Existem várias anormalidades anatómicas que podem contribuir para ITU:

- Prostatismo: consiste numa inflamação da próstata que pode ser benigna (Hiperplasia prostática benigna) ou maligna (Carcinoma da próstata), que se manifesta pela obstrução do fluxo urinário e conseqüente esvaziamento vesical incompleto contribuindo para a presença de urina residual o que contribui para o aumento de ITU (Jacobsen *et al.*, 2008).

- Cálculos renais que podem obstruir a saída do trato renal contribuindo para o desenvolvimento de ITUs (Solh *et al.*, 2017).
- Obstrução do trato urinário que facilita a proliferação e a aderência das bactérias às células epiteliais (Solh *et al.*, 2017).
- Refluxo vesico-uretral que facilita a subida dos agentes patogênicos no trato urinário superior e consequente acumulação de urina residual, uma vez que o fluxo de urina deixa de ser unidirecional provocando um aumento do risco ITU (Solh *et al.*, 2017; Walsh & Collyns, 2017).
- Bexiga neurogênica: quando a bexiga deixa de funcionar normalmente devido a lesões no sistema nervoso central (SNC). Pode-se manifestar de duas formas: ou a bexiga torna-se incapaz de contrair não esvaziando normalmente ou pode esvaziar por reflexos incontrolados (Geary & Schaefer, 2008; Walsh & Collyns, 2017).

A cateterização aumenta o risco de ITU recorrente, permitindo que as bactérias colonizem o instrumento formando biofilmes, o que aumenta o reservatório de microrganismos patogênicos que se encontram em contacto com a bexiga. Cerca de 97% das ITUs nosocomiais são diretamente atribuídas ao cateterismo urinário e quanto maior a duração da permanência do cateter, maior o risco de aumento da infecção (Richard *et al.*, 2000; Solh *et al.*, 2017; Walsh & Collyns, 2017).

A diabetes *mellitus* em mulheres, principalmente quando não controlada, tem demonstrado aumentar a frequência de ITUs recorrentes. Nos homens diabéticos, não parece ocorrer um aumento da prevalência de ITU, quando comparada com homens não diabéticos (Grabe *et al.*, 2015; Moura *et al.*, 2009).

### **1.5. Vias de infecção**

Maioritariamente, os microrganismos causadores das ITUs têm origem na microbiota intestinal do indivíduo e ascendem através da uretra, embora existam outras formas de atingirem o aparelho urinário, mas com muito baixa frequência, tais como pela via hematogênea ou a linfática (Grabe *et al.*, 2015; Smelov *et al.*, 2016).

A via ascendente constitui a principal via de infecção do trato urinário (95% dos casos), nesta via a contaminação inicia-se quando os agentes patogênicos provenientes do intestino

contaminam a área periuretral e de seguida colonizam a uretra, migrando subsequentemente para a bexiga. No caso de uma ITU complicada, os microrganismos podem mesmo atingir os ureteres e os rins. Durante a migração pelo trato urinário as bactérias invadem o epitélio e causam uma resposta inflamatória em qualquer órgão, daí surgem os diferentes tipos de ITU consoante a localização anatómica afetada (Flores-Mireles *et al.*, 2015; Niveditha *et al.*, 2012).

### 1.6. Agentes etiológicos

As ITUs são normalmente causadas por um único microrganismo (monomicrobianas), bactérias Gram-negativas, Gram-positivas ou por certos fungos. O agente etiológico mais comum quer em ITU não complicadas (75% de prevalência), quer nas complicadas (65% de prevalência) é a bactéria Gram-negativa *E. coli* uropatogénica, tal como mostra a figura 1.3 (Flores-Mireles *et al.*, 2015). As elevadas percentagens desta bactéria nas ITUs, devem-se ao facto de ser uma enterobactéria originária da microbiota intestinal que infeta o organismo pela via ascendente (Smelov *et al.*, 2016; Walsh & Collins, 2017).

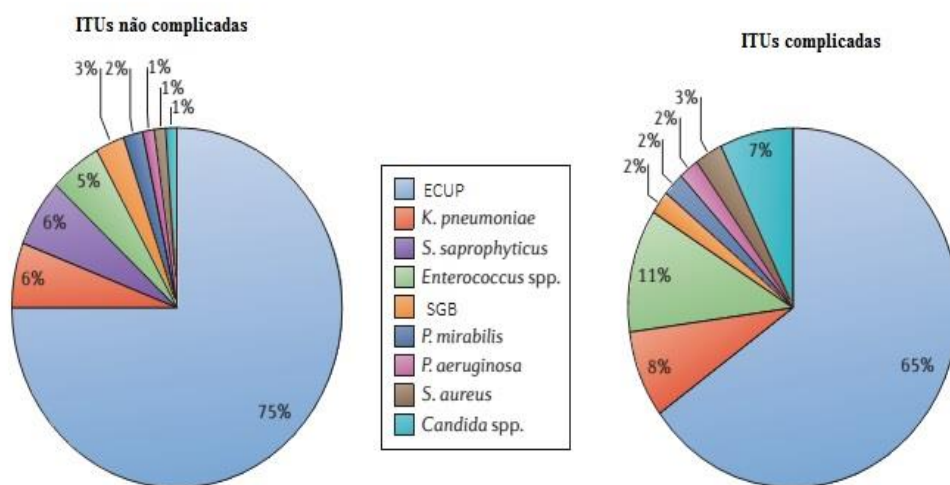


Figura 1.3 - Epidemiologia das infecções do trato urinário (Flores-Mireles *et al.*, 2015).

Nas ITUs não complicadas, destacam-se outros agentes etiológicos, por ordem de prevalência: *Klebsiella pneumoniae* (Gram -), *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) (Gram +), *Enterococcus faecalis* (Gram +), *Streptococcus* do grupo B (SGB



Gram +), *Proteus mirabilis* (Gram -), *Pseudomonas aeruginosa* (Gram -), *Staphylococcus aureus* (Gram +) e *Candida spp.* (Figura 1.3).

Nas ITUs complicadas, os agentes etiológicos por ordem de prevalência são: *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) e SGB (Figura 1.3).

### **1.6.1. *Escherichia coli* uropatogénica (ECUP) - Fatores de virulência**

A ECUP têm vários fatores de virulência, que aumentam a sua capacidade de aderir, invadir e persistir no trato urinário provocando danos tecidulares. De entre os diversos fatores de virulência destacam-se:

- Fímbrias ou *pili* [o *pili* tipo I (manose sensível) e o *pili* P (manose resistente)] são nanofilamentos de superfície que podem estender-se por vários micrómetros de comprimento a partir da célula bacteriana. Apresentam várias funções, incluindo a aderência bacteriana às células hospedeiras, agregação de bactérias e troca de material genético (Walsh & Collins, 2017).
- Libertação de toxinas: entre estas destacam-se a  $\alpha$ -hemolisina, fator necrotizante citotóxico do tipo 1 (CNF-1) e a toxina de secreção autotransportadora (Sat). Estas toxinas produzidas pela ECUP podem alterar as cascatas de sinalização da célula hospedeira, modular a resposta inflamatória, estimular a destruição da célula hospedeira e assim permitem que a ECUP tenha acesso ao trato urinário (Justice & Hunstad, 2012; Moura *et al.*, 2009).
- Biofilmes constituem agregados de bactérias que se unem à superfície do epitélio. Estes desestabilizam a resposta imune do hospedeiro e a ação dos antibióticos, o que pode levar ao desencadeamento de infecções recorrentes, uma vez que as bactérias permanecem durante meses no trato urinário (Chibeu *et al.*, 2012; Tiba *et al.*, 2009).
- Ilhas de patogenicidade são um conjunto de genes que contribuem para a patogenicidade da bactéria e para a sua resistência aos antibióticos. Elas têm um papel fundamental para a bactéria, pois codificam muitos dos fatores de

virulência abordados anteriormente (Ejrnaes, 2010; Moura *et al.*, 2009; Rolo *et al.*, 2008).

Os diversos fatores de virulência tentam interferir nos mecanismos de defesa natural do hospedeiro e na estimulação de uma resposta inflamatória no organismo. Deste modo, quantos mais fatores de virulência existirem numa linhagem de ECUP, mais virulenta será a bactéria e, conseqüentemente, maior será o dano causado no organismo afetado (Moura *et al.*, 2009; Rolo *et al.*, 2008).

### **1.7. Sinais e sintomas**

A cistite normalmente apresenta sintomas como a disúria (dor durante a micção), urgência e frequência miccional, ardor miccional acompanhado de desconforto imediatamente antes e após a micção, polaciúria (aumento do número de micções com diminuição do volume da urina), dor suprapúbica, nictúria, podendo também ocorrer hematúria. Após urinar, é comum sentir uma sensação de esvaziamento incompleto da bexiga, no entanto, um esforço adicional não produzirá mais fluxo urinário. A urina pode apresentar-se turva, pela presença de piúria (leucócitos degenerados ou pus na urina), e com mau cheiro pois são sinais característicos de uma infecção bacteriana. No caso da urina aparecer avermelhada, pela presença de sangue, o doente deverá ser encaminhado ao médico, embora esta situação não signifique que se trata de uma situação grave. Pode dever-se ao sangramento da uretra e da bexiga e responderá rapidamente ao tratamento antibiótico instituído. No entanto, esta condição poderá corresponder a uma situação mais grave como é o caso de cálculos renais, ou no caso do doente que apresenta sangue na urina, sem dor, poderá tratar-se duma situação de cancro na bexiga ou no rim. Caso haja a presença de corrimento, é necessário também o aconselhamento médico, pois este pode dever-se não só a uma infecção bacteriana, mas também fúngica (Chu & Lowder, 2018; Norma nº 015/2011; Rolo *et al.*, 2008; Roriz-Filho *et al.*, 2010; Walsh & Colllyns, 2017).

A pielonefrite inicialmente pode confundir-se com a cistite pois inicia-se com um quadro clínico idêntico (exemplo: disúria polaciúria e urgência miccional), no entanto é acompanhada frequentemente por outros sintomas como febre, geralmente superior a 38 °C, náuseas, vômitos, calafrios, dor lombar uni- ou bilateral que pode irradiar para o abdómen, flancos ou virilha. Na maioria dos casos, os doentes apresentam a chamada tríade de sintomas

característicos da pielonefrite, que incluem febre, calafrios e dor lombar (Lane & Takhar, 2011; Norma nº 015/2011; Roriz-Filho *et al.*, 2010; Walsh & Collyns, 2017).

### **1.8. Diagnóstico**

O diagnóstico de cistite e de pielonefrite pode ser feito através do exame físico ao doente, onde se analisa os sinais e sintomas referidos na secção 1.7. No entanto, é necessário, nos casos mais simples e sem complicações, um exame complementar à urina que confirme esse diagnóstico (Grabe *et al.*, 2009).

A análise à urina é uma técnica de diagnóstico inicial e que substitui na maioria dos casos a análise microscópica de urina, uma vez que é menos dispendiosa e mais conveniente. Para esta técnica é necessário, recolher urina sem contaminações, sendo o método mais usado a obtenção de urina para um recipiente estéril. Nesta técnica são avaliados diversos indicadores tais como: hematúria, nitritos, esterase leucocitária, proteinúria de baixo grau e presença de glóbulos vermelhos (Chu & Lowder, 2018; Lane & Takhar, 2011; Solh *et al.*, 2017).

A esterase leucocitária permite avaliar a piúria (presença de leucócitos na urina) que é um indicador de inflamação no trato urinário, no entanto, não determina a etiologia infecciosa. Este indicador está presente em outras condições, incluindo bacteriúria assintomática, infeção urinária, nefrite intersticial, na presença de um dispositivo urinário permanente e após um procedimento cirúrgico urológico. Deste modo, um resultado positivo sozinho pode não ser indicativo ITU.

A presença de nitritos é um indicativo de bacteriúria, isto porque, as enterobactérias têm capacidade de converter nitratos urinários em nitritos. Assim, um resultado positivo é sinónimo da presença destas bactérias no trato urinário, no entanto um resultado negativo não exclui a presença de infeção, pois esta pode dever-se a outros tipos de bactérias.

Quando se deteta concomitantemente a presença de glóbulos vermelhos, nitrito e esterase leucocitária num doente com sintomas é considerado um forte indicativo de ITU. Por outro lado, se se usar técnicas microscópicas e se obtiver dez ou mais leucócitos por campo é indicativo de ITU (Deville *et al.*, 2004; Nicolle *et al.*, 2005; Solh *et al.*, 2017).

Esta técnica torna-se bastante útil em mulheres com cistite não complicada, saudáveis, antes da menopausa. Todos os outros tipos de ITU beneficiam da técnica da

urocultura antes do tratamento, de modo a permitir um ajuste da terapêutica, se necessário (Grabe *et al.*, 2009).

A urocultura é outra técnica de diagnóstico, mas que não é necessária para diagnóstico em doentes com cistite não complicada. Nestes doentes, usa-se o exame físico ao doente conjuntamente com a análise bioquímica e/ou microscópica da urina. Deste modo, a urocultura torna-se útil em doentes com ITUs complicada, ITU recorrente, em caso de pielonefrite, nos homens, grávidas e na idade pediátrica. Segundo a definição tradicional usada pela maioria dos laboratórios considera-se que há uma cultura positiva, quando se deteta na urina a presença de um limite mínimo de 100.000 unidades formadoras de colónias bacterianas por mililitro de urina (CFU/mL) (Lane & Takhar, 2011; Norma nº 015/2011; Roriz-Filho *et al.*, 2010; Solh *et al.*, 2017).

A imagiologia é uma técnica de diagnóstico que não é útil em casos de cistite e pielonefrite não complicadas, a não ser que haja anormalidades anatómicas. Esta técnica é benéfica no diagnóstico de pielonefrites em que haja uma falta de resposta ao tratamento instituído após 48 a 72 horas (h), em caso de diabetes, de nefrolitíase ou em caso de anterior cirurgia ao trato urinário (Lane & Takhar, 2011; Solh *et al.*, 2017).

## **2. Terapêutica**

### **2.1. Terapêutica não farmacológica**

Existem diversas medidas que devem ser adotadas, pelos indivíduos com ITUs, de modo a reduzir o desconforto, promover o alívio da dor e reduzir a duração da infeção. De entre essas medidas destaca-se:

- Beber líquidos em abundância e urinar com frequência esvaziando completamente a bexiga, pois ao saturar o aparelho urinário facilitará a eliminação das bactérias da urina. Isto porque, quanto mais tempo a urina permanecer na bexiga maior a taxa de duplicação de bactérias (em *E.coli* a duplicação ocorre a cada 20 minutos), além de que, quanto mais diluída estiver a urina, menos irritante será, traduzindo-se num menor desconforto no ato de urinar (Al-Badr & Al-Shaikh, 2013; Faelton *et al.*, 2010).
- Urinar e lavar a vagina após o ato sexual, irá facilitar a eliminação de bactérias que se tenham introduzido na uretra durante a relação sexual (Blenkinsopp *et al.*, 2005; Faelton *et al.*, 2010).

- Lavar a vagina da frente para trás para evitar a transferência de bactérias do intestino para a vagina e uretra (Blenkinsopp *et al.*, 2005).
- Usar produtos de lavagem vaginal não agressivos, que não alterem a microbiota vaginal evitando a ocorrência de ITU (Al-Badr & Al-Shaikh, 2013).
- Usar roupa interior de algodão em detrimento de fibras sintéticas, nylon e roupa demasiado apertada, isto porque as bactérias proliferam mais em ambientes quentes e húmidos (Blenkinsopp *et al.*, 2005; Faelton *et al.*, 2010).
- Evitar o uso de espermicidas e o diafragma que podem irritar a vagina e a uretra e facilitar a entrada e colonização de bactérias no trato urinário (Al-Badr & Al-Shaikh, 2013; Faelton *et al.*, 2010).
- Recurso à fitoterapia (abordado no capítulo 4).

## **2.2. Terapêutica farmacológica**

A terapêutica farmacológica das ITU é de extrema importância e tem como objetivos o controlo e alívio dos sintomas, evitar o aparecimento de ITUs do trato superior e erradicar o agente do aparelho urinário (Moura *et al.*, 2009; Norma nº 008/2012). Este deve ser iniciado o mais precocemente possível de forma empírica, após colheita de urina para urocultura. Na cistite não complicada não é necessário pedido de urocultura, apenas é necessário pelo menos dois dos sintomas típicos acompanhados de leucócitos na urina. No caso da pielonefrite não complicada, apesar de poder ser instituído um tratamento empírico em regime de ambulatório é necessário a reavaliação após 48 horas de modo a determinar a efetividade do tratamento (Roriz-Filho *et al.*, 2010). No entanto, são vários os fatores que devem ser considerados na seleção do fármaco empírico apropriado tais como: fatores relacionados com o hospedeiro (idade, gravidade da situação clínica, patologias), com o agente infeccioso (agentes patogénicos mais comuns, padrões de sensibilidade aos antibióticos) e com o antibiótico (características farmacocinéticas, efeitos adversos). O fármaco escolhido deve ser um antibiótico com ação bactericida, com espetro de ação seletivo sendo ativo contra os agentes infecciosos mais comuns, excretado na forma ativa do fármaco na urina por filtração glomerular, com concentração urinária significativa, ativos nos valores de pH urinário, reduzida capacidade de levar ao aparecimento de estirpes resistente e que tenha o mínimo de efeitos adversos possíveis (Gupta *et al.*, 2010; Hooton, 2012; Moura *et al.*, 2009; Norma nº

008/2012). Deve-se, assim que seja conhecido o resultado do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA), ajustar a terapia empírica inicial (Norma nº 008/2012; Solh *et al.*, 2017).

Neste sentido, é de extrema importância que o agente patogénico causador da ITU seja sensível ao antimicrobiano escolhido. No entanto, existem várias razões pelas quais um doente pode não responder à terapia antibiótica, uma delas está relacionada com a resistência aos antibióticos, que apresenta uma tendência crescente o que pode pôr em risco a efetividade dos atuais antimicrobianos num futuro próximo. Deste modo, é muito importante conhecer os mecanismos pelos quais os agentes patogénicos adquirem resistência de modo a otimizar as estratégias utilizadas no tratamento das ITUs, diminuir as taxas de hospitalizações e os custos associados a recidivas (Moura *et al.*, 2009).

Os regimes posológicos nas ITU têm vindo a diminuir a sua duração de sete dias para três dias ou até regime de toma única (na cistite), de modo a melhorar o cumprimento da terapêutica, a reduzir custos e a diminuir a frequência de reações adversas. Muitos estudos têm sido realizados neste sentido, e até ao momento foi possível apurar que os tratamentos de 3 dias têm demonstrado eficácia equivalente à terapêutica de 7 dias, sendo deste modo preferíveis. No entanto, os tratamentos de toma única, têm demonstrado ser menos efetivos que a terapêutica de 7 dias. Neste sentido, é recomendado nas pielonefrites não complicadas (ITU febril) uma duração de 7-14 dias tratamento, superior ao praticado nas cistites não complicadas (ITU não febril) que varia entre 1-7 dias de tratamento, tal como pode ser verificado pela análise das Tabelas 2.1 e 2.2. A única exceção nas cistites não complicadas, é em indivíduos do sexo masculino, na ausência de prostatite, em que a duração do tratamento é de 7-10 dias (Gupta *et al.*, 2010; Naber *et al.*, 2001; Norma nº 015/2011; Norma nº 008/2012; Rolo *et al.*, 2008).

Os fármacos empíricos utilizados como 1ª, 2ª e 3ª linha para a cistite aguda não complicada, bem como os utilizados como 1ª e 2ª linha na pielonefrite aguda não complicada encontram-se listados respetivamente nas tabelas 2.1 e 2.2.

Tabela 2.1 - Tratamento empírico da cistite aguda não complicadas na mulher não grávida (Adaptado de Caramona, *et al.*, 2011; Grabe *et al.*, 2015; Gupta *et al.*, 2011; Lane & Takhar, 2011; Norma nº 015/2011; Rolo *et al.*, 2008; Pereira, 2012; Solh *et al.*, 2017).

Fármaco	Dose (mg)	Duração (dias)**	
<b>1ª linha</b>			
<b>Nitrofurantoína</b>	100 mg 12h/12h	5-7	
<b>Fosfomicina trometamol</b>	3000 mg/dia	1	
<b>Pivmecilinam</b>	200 mg 12h/12h	7	
	400 mg 12h/12h	5	
<b>2ª linha</b>			
<b>Trimetoprim+ sulfametoxazol*</b>	160+800 mg 12h/12h	3	
<b>Fluorquinolonas</b>	<b>Ciprofloxacina</b>	250 mg 12h/12h	3
	<b>Levofloxacina</b>	250 mg 24h/24h	3
	<b>Norfloxacina</b>	400 mg 12h/12h	3
	<b>Ofloxacina</b>	200 mg 12h/12h	3
<b>3ª linha</b>			
<b>Amoxicilina + Ácido clavulânico</b>	500+125 mg 8h/8h	5-7	
<b>Cefalosporina 3ª geração: Cefixima</b>	200 mg 12h/12h	3-7	

\*Usado se as taxas de resistências de *E. coli* forem inferiores a 20%.

\*\* No sexo masculino, na ausência de prostatite, o tratamento deve ter a duração de 7-10 dias.

Tabela 2.2 - Tratamento empírico da pielonefrite aguda não complicadas na mulher não grávida (Adaptado de Caramona, *et al.*, 2011; Grabe *et al.*, 2015; Gupta *et al.*, 2011; Lane & Takhar, 2011; Norma nº 015/201; Solh *et al.*, 2017).

Fármaco	Dose (mg)	Duração (dias)	
<b>1ª linha</b>			
<b>Fluorquinolonas</b>	<b>Ciprofloxacina</b>	500 mg 12h/12h	7
	<b>Levofloxacina</b>	750 mg 24h/24h	5
<b>2ª linha</b>			
<b>Trimetoprim+ sulfametoxazol*</b>	160+800 12h/12h	14	
<b>Amoxicilina + Ácido clavulânico</b>	875+125 12h/12h	10-14	
<b>Cefalosporina 3ª geração</b>	<b>Ceftibuteno</b>	400mg 24h/24h	10
	<b>Cefpodoxima</b>	200-400 mg 12h/12h	10-14

\*Usado se as taxas de resistências da *E. coli* forem inferiores a 20%.

Neste sentido, os fármacos mais utilizados no tratamento das ITU não complicadas são a nitrofurantoína, fosfomicina, trimetoprim-sulfametoxazol, fluoroquinolonas e antibióticos  $\beta$ -lactâmicos.

### 2.2.1. Nitrofurantoína

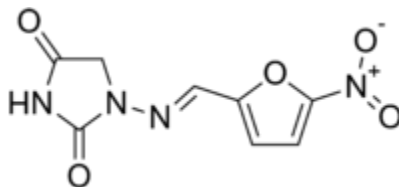


Figura 2.1 - Representação da estrutura química da Nitrofurantoína.

A Nitrofurantoína (Figura 2.1) é um fármaco de 1ª linha usado no tratamento da cistite aguda não complicada há mais de 50 anos. É absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI) e rapidamente excretado pelos rins.

O mecanismo de ação deste fármaco compreende a sua redução por uma reação catalisada por flavoproteínas bacterianas, formando intermediários altamente reativos que reagem com o ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano, inibindo o metabolismo aeróbico e consequentemente a síntese de ADN, de ácido ribonucleico (ARN), de proteínas e a formação da parede celular. Este fármaco não é eficaz num tratamento de curto prazo, sendo necessário um mínimo de 5 a 7 dias de tratamento. Apesar, de ser usado há mais de 50 anos, é um fármaco com baixa taxa de resistência para *E. coli* e *S. saprophyticus* daí o seu continuo uso, no entanto não é ativa contra *P. mirabilis* e *Klebsiella* spp.. Pode apresentar como efeitos adversos náuseas, vômitos, diarreia e reações de hipersensibilidade, e deve ser utilizada com precaução nos idosos ou quando o pH da urina é superior a 7. É contraindicado em casos de insuficiência renal (IR) quando a “clearance” da creatinina (Clcr) é inferior a 60 mL/min, durante o terceiro trimestre da gravidez, aleitamento, hemodiálise, doença hepática ou pulmonar e em doentes com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (Chu & Lowder, 2018; Goettsch *et al.*, 2004; Moura *et al.*, 2009; Naber *et al.*, 2011; Norma nº 015/2011; Solh *et al.*, 2017).



### 2.2.2. Fosfomicina

A Fosfomicina (Figura 2.2) é um fármaco de 1ª linha usado no tratamento da cistite não complicada. Apresenta uma elevada e rápida absorção oral, atingindo rápidos e elevados níveis de antibiótico na urina, que são excretados de forma lenta e continuada. Embora seja administrado em dose única, os níveis de antibiótico são mantidos durante 3 dias.

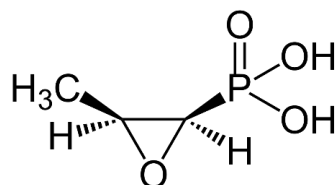


Figura 2.2 - Representação da estrutura química da Fosfomicina.

O mecanismo de ação consiste na inibição irreversível da enzima UDP-*N*-acetilglucosamina-3-*O*-enolpiruvil transferase (MurA) que impede a formação de ácido *N*-acetilmurâmico, um elemento essencial da constituição do peptidoglicano, o que impede a síntese da parede celular bacteriana. Em Portugal, a fosfomicina mantém uma baixa taxa de resistência a bactérias uropatogénicas, o que leva a que este seja um fármaco muito prescrito em 1ª linha, e uma vez que o seu regime posológico é de toma única confere uma maior adesão à terapêutica e menos efeitos adversos, nomeadamente, náuseas, diarreia e vaginite. Este fármaco é contraindicado na IR grave, e nos doentes submetidos a hemodiálise (Infomed, 2017a; Naber *et al.*, 2011; Narciso *et al.*, 2011; Norma nº 015/2011; Rolo *et al.*, 2008; Solh *et al.*, 2017).

### 2.2.3. Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)

O TMP-SMX (Figura 2.3) também conhecido por Cotrimoxazol, é um fármaco usado em casos de cistite e pielonefrite não complicadas, no entanto não é considerado um fármaco empírico pois apenas é utilizado se as taxas de resistência da *E.coli* forem inferiores a 20%, devido por um lado há estreita correlação entre a suscetibilidade e a erradicação da *E.coli* e por outro à resistência e persistência dos agentes uropatogénicos.

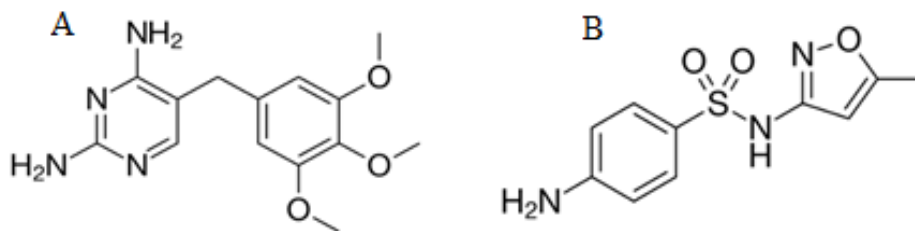


Figura 2.3 - Representação da estrutura química do TMP (A) e SMX (B).

Este fármaco inibe a síntese de ácido tetra-hidrofólico necessário para a síntese de ADN nas bactérias (Figura 2.4). As Sulfonamidas são inibidores competitivos da enzima di-hidropteroato sintetase (DHPS), uma enzima essencial nas células vivas e que catalisa a formação do precursor do ácido tetra-hidrofólico (o ácido di-hidropteroico). O Trimetoprim é um análogo estrutural do ácido tetra-hidrofólico e inibe competitivamente a enzima di-hidrofolato redutase (DHFR) que catalisa a redução do ácido di-hidropteroico para ácido tetra-hidrofólico. Deste modo é inibida a síntese de ácido fólico que é essencial para a replicação do ADN bacteriano.

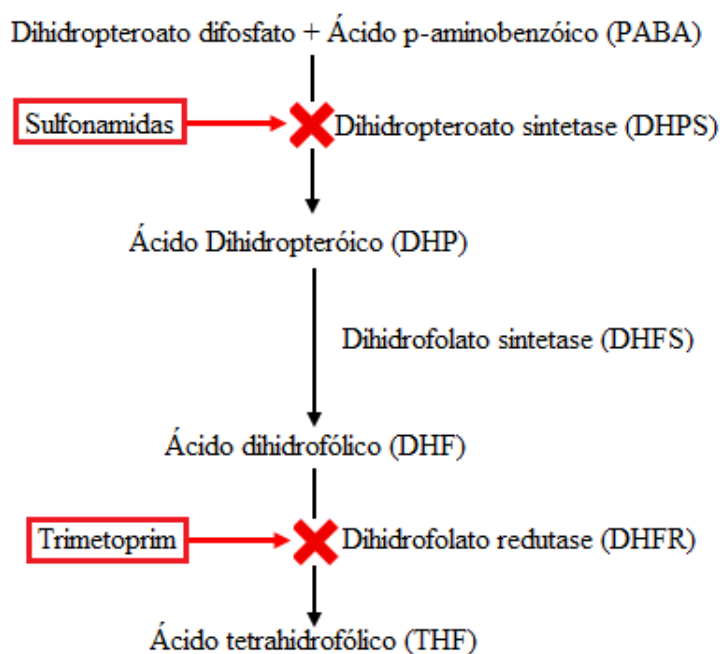


Figura 2.4 - Mecanismo de ação do Trimetoprim-sulfametoxazol (Adaptado de Bockstael & Van Aerschot, 2008).

TMP-SMX tem como efeitos adversos náuseas, vômitos e, em alguns casos raros, o aparecimento de síndrome de Stevens-Johnson. A sua toma deve ser avaliada quando acompanhada de varfarina devido ao risco acrescido de hemorragia e quando acompanhada de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonista do recetor de angiotensina II (ARA) ou antagonista da aldosterona devido ao risco de hipercalcemia com baixa taxa de filtração glomerular (TFG). Nos doentes IR com Clcr inferior a 15 mL/min é contraindicado, e se Clcr entre 15-30 mL/min é necessário ajuste da dose. O TMP-SMX, segundo algumas diretrizes a nível mundial tais como as da Sociedade Americana das

Doenças Infeciosas (Infectious Diseases Society of America – IDSA) é considerado um fármaco de 1ª linha nas ITUs, no entanto casos de resistência tem aumentando suscitando alguma preocupação, daí que muitos clínicos o prescrevem em mulheres sem fatores de risco subjacentes como em idade avançada ou na diabetes. No entanto, em Portugal e segundo as Normas de Orientação Terapêutica publicadas pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) em 2011, este é um agente usado apenas em 2ª linha (Caramona *et al.*, 2011, Chu & Lowder, 2018; Infomed, 2017b; Moura *et al.*, 2009; Rolo *et al.*, 2008; Solh *et al.*, 2017).

#### 2.2.4. Fluoroquinolonas

As Fluoroquinolonas são uma classe de quinolonas usadas no tratamento de ITUs não complicadas e complicadas, devido ao seu amplo espectro de atividade. Destas destaca-se a ciprofloxacina, a levofloxacina, a norfloxacina e a ofloxacina (Figura 2.5).

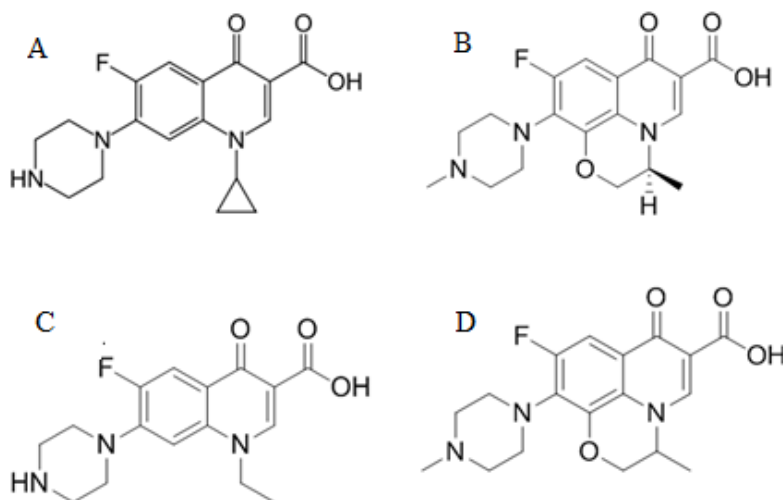


Figura 2.5 - Representação da estrutura química da Ciprofloxacina (A), Levofloxacina (B), Norfloxacina (C) e a Ofloxacina (D).

São fármacos bactericidas que atuam inibindo a ação da ADN girase interferindo na replicação, reparação e transcrição do ADN o que culmina com a morte da célula bacteriana. Apresentam alguns efeitos adversos como vômitos, dores de cabeça, diarreia e náuseas, e embora não sejam nefrotóxicas é necessário ajuste de dose no IR caso a Clcr seja inferior a 30 mL/min. O seu uso é contraindicado na gravidez, em crianças e adolescentes devido à possibilidade de provocar danos na cartilagem e nos atletas de alta competição devido ao risco de tendinite e rutura do tendão de Aquiles, sendo também contraindicado em indivíduos com prolongamento do intervalo QT. Esta classe de fármacos tem sido cada vez mais

utilizada mesmo nas ITUs não complicadas, o que levanta uma preocupação devido ao seu uso mais generalizado e a possibilidade de desenvolvimento de resistências bacterianas, assim as fluorquinolonas devem ser evitadas em situações de cistite aguda não complicada (apenas usadas em 2<sup>a</sup> linha), no entanto, em caso de pielonefrite não complicada por se tratar de uma infecção mais grave, o seu uso é aconselhado como primeira linha (Bearden & Danziger, 2001; Gupta *et al.*, 2011; Hooton *et al.*, 2004; Solh *et al.*, 2017).

### 2.2.5. Antibióticos $\beta$ -lactâmicos

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos são um grupo de antibióticos que se define pela presença do anel  $\beta$ -lactâmico na sua estrutura. Estes fármacos têm ação bactericida e atuam inibindo irreversivelmente as D-alanil-D-alanina-carboxitranspeptidases (enzimas bacterianas envolvidas na biossíntese da parede celular), conhecidas por PBPs (Penicilin Binding Proteins), impedindo a formação das ligações entre as cadeias peptídicas de peptidoglicano, ou seja, inibem a síntese das cadeias de peptidoglicano essenciais para a formação da parede celular da bactéria, o que leva à lise da célula bacteriana (Suarez & Gudiol, 2009).

#### 2.2.5.1. Aminopenicilinas (Amoxicilina e Ampicilina)

A terapia empírica com ampicilina e amoxicilina (Figura 2.6) foi muito utilizada principalmente no tratamento da cistite, no entanto está a cair em desuso devido às baixas taxas de cura e à elevada taxa de resistência (em Portugal para *E.coli* é superior a 40%) principalmente através produção de  $\beta$ -lactamases que são enzimas produzida pela bactéria e que inativa os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (Gupta *et al.*, 2011; Lane & Takhar, 2011; Moura *et al.*, 2009; Ponte *et al.*, 2005).

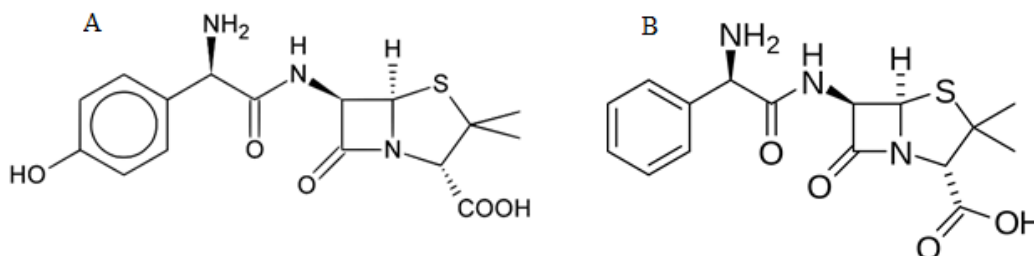


Figura 2.6 - Representação da estrutura química da Amoxicilina (A) e da Ampicilina (B).

### 2.2.5.2. Amoxicilina + Ácido clavulânico

A combinação de Amoxicilina + Ácido clavulânico (Figura 2.7) tem maior eficácia e atividade contra ECUP que a amoxicilina isolada, isto porque o ácido clavulânico por ser um inibidor da produção de  $\beta$ -lactamases, liga-se de forma irreversível às  $\beta$ -lactamases mantendo-as inativas e permitindo que a amoxicilina exerça o seu efeito (Gupta *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2001).

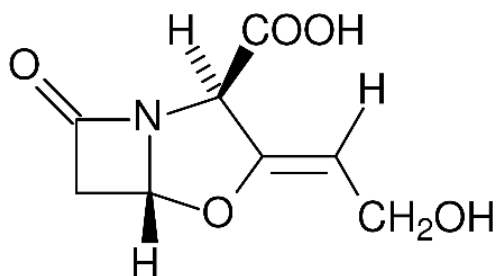


Figura 2.7 - Representação da estrutura química da Ácido Clavulânico.

### 2.2.5.3. Cefalosporinas de 3ª geração

Existem cinco gerações de cefalosporinas e a sua atividade face a ECUP aumenta da primeira à quarta geração, no entanto as classes mais novas são mais caras. Assim, as cefalosporinas de 3ª geração como a Cefixima (Figura 2.8) apesar de mais dispendiosa representa uma opção de 3ª linha na cistite não complicada e 2ª linha na pielonefrite não complicada, sendo também considerada uma opção viável devido à sua segurança nas ITU não complicadas durante a gravidez (Moura *et al.*, 2009).

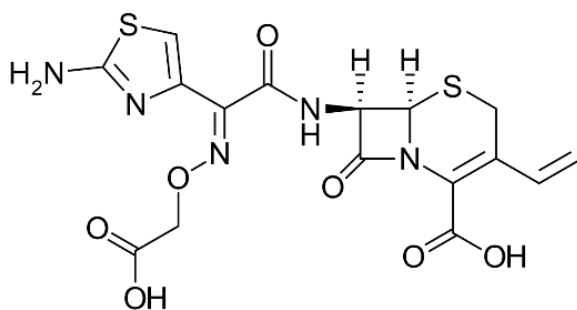


Figura 2.8 - Representação da estrutura química da Cefixima.

#### 2.2.5.4. Pivmecillinam

A Pivmecillinam é um pró-fármaco (figura 2.9) administrado oralmente, e que na mucosa intestinal é convertido no fármaco ativo a amdinocillina, também conhecida como Mecillinam (um análogo da penicilina). Difere dos restantes antibióticos  $\beta$ -lactâmicos pois o anel  $\beta$ -lactâmico está ligado à cadeia lateral por um grupo amidino e não pelo grupo amino. Apresenta ampla atividade contra microrganismos Gram-negativos como *E. coli*, uma maior especificidade para o trato urinário, maior eficácia, menos incidência de efeitos adversos e uma percentagem mínima de resistência, sendo por estes motivos considerado um agente de 1ª linha adequado para o tratamento empírico da cistite aguda (Gupta *et al.*, 2011; Moura *et al.*, 2009).

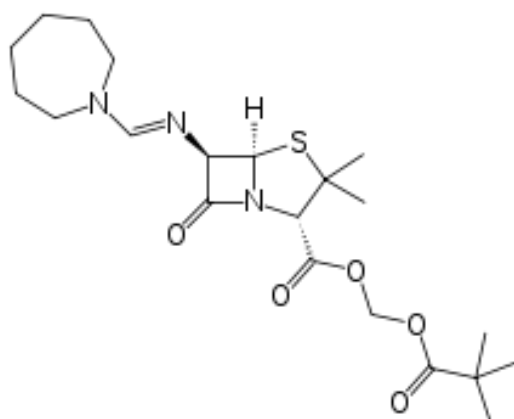


Figura 2.9 - Representação da estrutura química da Pivmecillinam.

### 2.3. Novos fármacos

São vários os fármacos usados no tratamento das ITUs, não só os referidos anteriormente para as ITUs não complicadas, como também outros usados nas ITUs complicadas, alguns dos quais em âmbito hospitalar como a Gentamicina. Muitos outros fármacos estão em desenvolvimento, e outros foram recentemente aprovados para esta problemática. Destes, destacam-se três, ceftazidima-avibactam (Avycaz), meropenem-vaborbactam (Vabomere) e plazomicin (Zemdri), recentemente desenvolvidos para as ITUs complicadas e que estiveram sob controle e supervisão da FDA (Food and Drug Administration). O desenvolvimento é sempre uma mais valia em qualquer patologia, e no caso das ITUs não é exceção, uma vez que as ITUs não complicadas podem evoluir para

quadros mais complicados, assim estas recentes descobertas são importantes de referir (U.S. Food and Drug Administration [FDA], 2018a).

Avycaz (ceftazidima-avibactam), está aprovado pela FDA desde 25 de fevereiro de 2015 para uso nos Estados Unidos. Na Europa, foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamentos (EMA) em 2016 e o seu nome comercial é Zavicefta. É uma combinação de uma cefalosporina com um inibidor das  $\beta$ -lactamases, administrado por via intravenosa (IV) que está indicado para o tratamento de ITUs complicadas (incluindo a pielonefrite) em doentes com 18 ou mais anos. Os dados de segurança e eficácia, apontam para o uso apenas em doentes com limitada ou mais nenhuma opção terapêutica, indicando que nestes doentes o tratamento deverá ajudar a melhorar os sintomas da ITU. O regime terapêutico é de 2,5 gramas (g) (2 g de ceftazidima e 0,5 g de avibactam) em doentes com função renal normal a cada 8 horas, durante 7 a 14 dias. Os ensaios clínicos realizados mostraram que os efeitos adversos mais comuns foram obstipação, ansiedade, vômitos e náuseas. Deve ser tomado com precaução em indivíduos com função renal diminuída, sendo necessário um ajuste de dose consoante o valor da Clcr (European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA], 2018; FDA, 2018b; FDA, 2018c).

Vabomere (meropenem-vaborbactam) está aprovado pela FDA desde 29 de agosto de 2017 para uso nos Estados Unidos. É uma combinação de um antibiótico com um inibidor das  $\beta$ -lactamases, administrado por via IV que está indicado, tal como o fármaco anteriormente referido, para o tratamento de ITUs complicadas (incluindo a pielonefrite) em pacientes com 18 ou mais anos. Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos e manter a eficácia de Vabomere, é fundamental que este apenas seja usado para tratamento ou profilaxia em situações de ITUs onde há forte suspeita ou já confirmação de serem causadas por bactérias suscetíveis. O regime terapêutico é de 4 g (2 g de meropenem e 2 g de vaborbactam) em doentes com função renal normal a cada 8 horas e duração até 14 dias. As reações adversas mais comuns são cefaleias, flebite no local da infusão e diarreia. É necessário também ajuste de dose nos indivíduos com função renal diminuída (FDA, 2018d; FDA, 2018e).

Zemdri (plazomicin) é o fármaco mais recente, tendo sido aprovado pela FDA a 25 de junho de 2018 para uso nos Estados Unidos. É um aminoglicosídeo, que tal como os fármacos anteriores, está indicado para o tratamento de ITUs complicadas (incluindo a

pielonefrite) em pacientes com 18 ou mais anos. Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes a medicamentos e manter a eficácia de Zemdri, é fundamental que este apenas seja usado para tratamento ou profilaxia em situações de ITUs onde há forte suspeita ou já confirmação de serem causadas por bactérias suscetíveis. O regime terapêutico é de 15 mg/kg a cada 24 horas, administrados por via IV durante 30 minutos, em doentes com função renal normal ( $\text{Clcr} \geq 90 \text{ mL/min}$ ), durante 4 a 7 dias. Os ensaios clínicos realizados mostraram que os efeitos adversos mais comuns foram diminuição da função renal, diarreia, hipertensão, dores de cabeça, náuseas, vômitos e hipotensão. É necessário ter precaução em indivíduos com função renal diminuída, e respetivo ajuste de dose consoante o valor da Clcr (FDA, 2018f; FDA, 2018g).

### **3. Profilaxia**

#### **3.1. Antibióticos**

A profilaxia com antibióticos é uma opção quando não há resposta a medidas não farmacológicas, e é muito usada quando a frequência de ITUs é de dois ou mais episódios em seis meses, ou de três ou mais episódios em doze meses. Existem três formas possíveis de usar a profilaxia com antibióticos, a profilaxia contínua, a profilaxia pós-coito e a terapêutica autoinstituída. Estas demonstraram ser efetivas no tratamento de ITUs recorrentes não complicadas e a escolha entre elas é baseado na frequência, no padrão de recorrência, e na disposição do doente para se comprometer a realizar um regime específico. A profilaxia, só pode ser iniciada após confirmação da erradicação da ITU por uma cultura de urina negativa uma a duas semanas depois do tratamento e a escolha do antibiótico deve ser baseada no padrão de identificação e suscetibilidade do organismo que causa a ITUs do doente, bem com do histórico de alergias a medicamentos (Caramona, *et al.*, 2011; Grabe *et al.*, 2015; Lichtenberger & Hooton, 2011; Pereira, 2012). Os principais antibióticos usados em profilaxia estão apresentados na tabela 3.1.



Tabela 3.1 - Profilaxia para as ITUs não complicadas recorrentes (Adapatdo de Caramona, *et al.*, 2011; Grabe *et al.*, 2009; Lichtenberger & Hooton, 2011; Nosseir *et al.*, 2012; Pereira, 2012; Yang *et al.*, 2016a).

<b>Fármaco</b>	<b>Profilaxia contínua</b>	<b>Profilaxia pós-coito</b>	<b>Terapêutica autoinstituída</b>
<b>Nitrofurantóina</b>	50-100 mg/dia	50-100 mg	50-100 mg 4x dia por 7 dias
<b>TMP-SMX</b>	40 mg + 200 mg/dia ou 40 mg + 200 mg 3x/semana	40 mg + 200 mg ou 80 mg + 400 mg	160 mg + 800 mg 2x dia por 3 dias
<b>TMP</b>	100 mg/dia	-	100 mg 2x dia por 3 dias
<b>Fosfomicina</b>	3 g a cada 10 dias	-	3 g dose única
<b><u>Na gravidez:</u></b>			
<b>Cefalexina</b>	125-250 mg/dia	250 mg	-
<b>Cefaclor</b>	250 mg/dia	-	-
<b>Ciprofloxacina</b>	125 mg/dia	125 mg	250 mg 2x dia por 3 dias
<b>Norfloxacina</b>	200 mg/dia	200 mg	400 mg 2x dia por 3 dias
<b>Ofloxacina</b>	-	100 mg	-

A profilaxia contínua é aconselhada em doentes com três ou mais ITUs em doze meses, sendo realizada por uma toma diária ao deitar ou em intervalos regulares, por um período de seis meses. Estima-se que um terço dos doentes após o término da profilaxia apresentem uma remissão prolongada das ITUs, no entanto, os restantes dois terços retomam a frequência habitual das ITUs, e nestes casos a profilaxia deverá ser retomada (Lichtenberger & Hooton, 2011; Pereira, 2012; Nosseir *et al.*, 2012; Osamwonyi & Foley, 2017).

A profilaxia pós-coito apresenta eficácia equivalente à profilaxia contínua, sendo também aconselhada em indivíduos com três ou mais ITUs em doze meses, no entanto esta profilaxia

só é instituída quando os mesmos relatarem sintomas de ITU dentro de 48 horas após a relação sexual, ou seja, é reservada a casos onde existe uma relação causa-efeito entre a atividade sexual e os episódios de ITUs. Nesta profilaxia, recomenda-se a toma de uma dose de antibiótico até duas horas após o coito, não ultrapassando uma toma diária independentemente da frequência da atividade sexual (Al-Badr & Al-Shaikh, 2013; Lichtenberger & Hooton, 2011; Pereira, 2012; Osamwonyi & Foley, 2017).

A terapêutica autoinstituída pode ser benéfica para indivíduos com menos de duas ITUs em doze meses, no entanto, só poderá ser instituída em doentes capazes de reconhecer a sintomatologia característica, que saibam analisar corretamente o resultado de uma tira-teste e que cumpram as indicações anteriormente referidas pelo médico. Nestes casos, é comum o uso de uma fluorquinolona num regime de três dias. Caso a sintomatologia não reverta num espaço de 48 horas é necessário contactar de imediato o médico (Al-Badr & Al-Shaikh, 2013; Lichtenberger & Hooton, 2011; Pereira, 2012; Osamwonyi & Foley, 2017).

### **3.2. Estrogénios**

A profilaxia com estrogénios é muito usada principalmente nas mulheres após a menopausa, uma vez que na menopausa os níveis de estrogénio tendem a diminuir, o que reduz a proliferação de *Lactobacillus* (microrganismos protetores) no epitélio vaginal e, conseqüentemente, há menor produção de ácido láctico essencial para a manutenção de um pH vaginal baixo, o que aumenta a colonização de microrganismos uropatogénicos e o risco de ITU (Al-Badr & Al-Shaikh, 2013; Yang *et al.*, 2016a). A profilaxia com estrogénio tem sido investigada como uma possível terapia preventiva para ITUs recorrentes em mulheres. Várias formas farmacêuticas têm sido usadas tais como cremes ou anéis vaginais e comprimidos orais. Em 2008, um estudo refere que a terapia com estrogénio vaginal era efetiva na diminuição das ITUs. Os estrogénios vaginais podem ser aplicados através de um anel de libertação de estradiol por 36 semanas, ou diretamente através de um creme vaginal de estriol durante 2 vezes por semana, até 12 semanas. As terapias orais de estrogénio não mostraram ser efetivas na redução do risco de ITUs quando comparado ao placebo e foram associados a eventos adversos como doença coronária, tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e cancro da mama. Portanto, os estrogénios orais não são mais recomendados em mulheres em pós-menopausa para prevenir ITUs recorrentes. Também a

profilaxia vaginal está associada a efeitos adversos tais como sensibilidade mamária, sangramento e irritação vaginal, no entanto estes efeitos são mais pronunciados com o uso de cremes do que com anéis vaginais. Assim, a terapia com estrogênio vaginal continua a ser uma opção terapêutica segura e eficaz para mulheres na menopausa que sofrem de ITUs recorrente, apesar de estudos referirem que o estradiol vaginal é menos eficaz do que Nitrofurantoína diária na prevenção de ITUs recorrentes (Brien *et al.*, 2015; Geerlings *et al.*, 2014; Locke, 2018; Osamwonyi & Foley, 2017; Yang *et al.*, 2016a).

### **3.3. Probióticos**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), “os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro” (Osamwonyi & Foley, 2017). Os probióticos que contêm *Lactobacillus* têm sido utilizados na prevenção das ITUs, uma vez que a presença de *Lactobacillus* na microbiota vaginal promove a produção ácido láctico, que acidifica o pH vaginal e previne o crescimento de organismos patogênicos. Neste sentido, vários estudos com probióticos administrados na forma oral ou vaginal têm sido realizados, mas as conclusões não são consistentes (Borges *et al.*, 2015; Locke, 2018). Um ensaio clínico estudou os efeitos de *Lactobacillus casei rhamnosus*, administrado em supositórios vaginais e comparou com o placebo em mulheres com ITUs recorrentes e não encontrou diferença na taxa de infecção entre os dois grupos. No entanto, outro ensaio sugere que a administração de supositórios vaginais contendo *Lactobacillus crispatus* é segura e eficaz na prevenção de ITUs. Há outros estudos que levantam a possibilidade de que algumas espécies de *Lactobacillus* possam ser mais eficazes do que outras na prevenção de ITUs. Existem muitos ensaios clínicos ainda em curso que visam apurar a eficácia do uso de probióticos, bem como o melhor regime terapêutico, por isso como até ao momento não há claras evidências acerca da sua eficácia, o mais seguro é não aconselhar a toma de probióticos para prevenir ITUs (Brien *et al.*, 2015, Caretto *et al.*, 2017; Osamwonyi & Foley, 2017).

### 3.4. Imunoprofilaxia

Atualmente o único imunostimulante suficientemente testado e utilizado deste 1988 é o OM-89, vulgarmente conhecido como Uro-Vaxom®. Trata-se de um extrato de 18 diferentes serótipos de *E. coli* uropatogénica mortos pelo calor, que estimulam a imunidade inata através do aumento da atividade fagocitária dos macrófagos e neutrófilos e através da regulação positiva das células dendríticas. O regime posológico é de uma cápsula ingerida diariamente, por via oral durante 90 dias (3 meses) (Geerlings *et al.*, 2014; Osamwonyi & Foley, 2017; Pereira, 2012). Vários estudos foram realizados comparando grupos de mulheres com ITUs recorrentes usando Uro-Vaxom® ou um placebo, tendo-se verificado que num desses estudos o número médio de episódios recorrentes de ITU foi reduzido em cerca de 40% no grupo sujeito à terapêutica com Uro-Vaxom®. Outros estudos, têm demonstrado que os efeitos adversos no grupo submetido à terapêutica são comparáveis aos obtidos no grupo placebo (Geerlings *et al.*, 2014; Wagenlehner *et al.*, 2017).

A imunoprofilaxia com OM-89 (Uro-Vaxom®) está suficientemente bem documentado e mostrou-se mais eficaz do que o placebo em vários ensaios randomizados, mostrando também um bom perfil de segurança em caso de ITUs recorrentes (Grabe *et al.*, 2015; Osamwonyi & Foley, 2017).

Neste momento, existem muitas outras vacinas em investigação, e muito poucas foram ainda testadas em humanos. Destas destaca-se em fase III de desenvolvimento Uronume®, e em fase II Solco-Urovac® e StroVac®.

A vacina Uronume® é uma suspensão sublingual administrada diariamente durante três meses, é composta por bactérias inteiras inativadas com quantidades iguais de *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus vulgaris* e *Enterococcus faecalis*. Atualmente, encontra-se em fase III de desenvolvimento, e está a ser estudada no âmbito do programa Named Patient Program no Reino Unido. Recentemente, mostrou resultados promissores, num estudo em mulheres com ITUs recorrentes que não obtiveram efeito com profilaxia com antibiótico, e que após três meses de toma de Uronume®, cerca de 85% das doentes não relataram ITUs durante um período de 12 meses após o tratamento com Uromune®. Estes dados sugerem um grande potencial para o futuro desta vacina nas ITU recorrentes (Yang *et al.*, 2016a; Yang *et al.*, 2016b).

A vacina Solco-Urovac® é uma vacina polivalente de células inteiras constituída por 10 estirpes de uropatógenos mortos pelo calor: seis de *Escherichia coli* de diferentes serotipos, um de *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Morganella morganii* e *Enterococcus faecalis*. Esta vacina encontra-se em fase II e induz principalmente o aumento de imunoglobulina G e imunoglobulina A no trato urogenital, reduzindo assim a potencial colonização da vagina e da bexiga com microrganismos uropatógenos. Inicialmente, foi administrado por injeção intramuscular nos glúteos, num regime de uma injeção por semana durante três semanas (Brien *et al.*, 2015; Geerlings *et al.*, 2014). Ensaios realizados em mulheres voluntárias com história de ITU recorrente mostraram uma redução significativa nas infecções recorrente (28 infecções em 23 pacientes de 202 imunizados) nos 12 meses após injeções intramusculares de Solco-Urovac® do que nas mulheres que não quiseram receber a vacina (84 infecções em 47 doentes de 198 não imunizados). Entre as mulheres imunizadas foram relatados alguns efeitos adversos como vermelhidão no local da injeção (25% das mulheres), pressão (9%), dor (5%). e febre a 38 ° C (3,5%). Ensaios posteriores, com Urovac® administrada vaginalmente em supositório (um supositório semanalmente durante três semanas, seguido de um regime de reforço de um supositório mensalmente durante três meses), pretendiam reduzir o risco de toxicidade e de efeitos adversos, bem como estimular uma resposta imune na mucosa local do trato urinário. Ensaios que pretendiam avaliar a eficácia de Urovac®, seguiram um grupo de mulheres que realizaram o regime terapêutico estipulado (imunização primária e reforço) e seguidamente compararam com um grupo de mulheres sujeitas a um placebo, verificando-se que as mulheres imunizadas não apresentaram reinfeção durante as primeiras 8 semanas, no entanto, durante um período de 6 meses, a imunização com Urovac® não proporcionou uma proteção significativa, a longo prazo, contra ITUs. Em contrapartida, 72% das mulheres imunizadas permaneceram livres de ITUs causadas por *E. coli*, em comparação com as mulheres que receberam placebos, as quais apenas 30% permaneceram livres de ITUs causadas por *E. coli*. Os resultados mostram que Urovac®, pode ser bem-sucedida na redução da incidência de ITUs causadas por *E. coli*. No entanto, neste estudo também foram relatados efeitos adversos, incluindo ocorrências de febre baixa (8%), uma sensação de queimadura logo após o tratamento (12%), náuseas (8%), sangramento vaginal (8%) ou erupção vaginal (8%) (Brumbaugh & Mobley, 2012; Geerlings *et al.*, 2014).

A vacina StroVac® contém as mesmas 10 estirpes que a Solco-Urovac®, mas numa formulação diferente. Tal como a Sulco-Urovac® é administrada intramuscularmente, no entanto, poucos dados são ainda conhecidos acerca desta vacina. Embora, alguns dados revelam que StroVac® e Solco-Urovac® mostraram-se eficazes quando administrados com um ciclo de reforço (Brien *et al.*, 2015; Grabe *et al.*, 2015; Naber *et al.*, 2009).

Apesar destas vacinas mostrarem potencial, não foram ainda sujeitas a estudos de fase III para demonstrar a sua eficácia. No entanto, a Associação Europeia de Urologia mencionou Solco-Urovac® e StroVac® como opções a considerar na profilaxia não antibiótica de ITU recorrente. Serão necessários mais estudos pré-clínicos e clínicos até que se consiga colocar no mercado uma outra vacina para as ITUs segura e eficaz (Brien *et al.*, 2015).

### **3.5. D-manose**

D-manose, um monossacárido, que é rapidamente absorvido e posteriormente excretado pelo trato urinário está a ser estudado devido ao seu possível contributo para a prevenção das ITUs, uma vez que, demonstrou inibir a adesão e a invasão de *E. coli* em células da bexiga *in vitro*. A D-manose tem a capacidade de se ligar a glicoproteínas como a proteína Tamm-Horsfall (THP) que interferem diretamente com a adesão de bactérias na mucosa da bexiga. Assim, a manose ao ligar-se às THP impedem a ligação de *E. coli* ao receptor, inibindo a adesão às paredes da bexiga. Estudos realizados em animais relataram que a D-manose era eficaz na diminuição da bacteriúria após um dia de toma. Também a sua segurança foi testada com sucesso em animais. Atualmente, já está a ser testada em humanos, e um estudo realizado em mulheres comparou a profilaxia com dois gramas de D-manose com a profilaxia com a Nitrofurantoína, tendo-se obtido uma eficácia equivalente. Deste modo, são necessários mais estudos conclusivos, no entanto, a D-manose é considerada como uma profilaxia promissora para o futuro na prevenção das ITUs, com a vantagem de ter menos efeitos adversos (Caretto *et al.*, 2017; Osamwonyi & Foley, 2017; Locke, 2018).

#### **4. Fitoterapia**

Há milhares de anos que se usam medicamentos à base de plantas para o tratamento ou para a prevenção de enfermidades, como é o caso das ITUs e hoje em dia não é exceção, principalmente nestas patologias de origem infecciosa, onde a crescente resistência dos microrganismos patogénicos aos antibióticos comumente utilizados gera uma preocupação cada vez maior. Neste sentido, é essencial para além da criação de novos antibióticos, o uso de terapêuticas alternativas que possam de algum modo atenuar esse problema. O recurso à fitoterapia constitui uma alternativa válida no combate à resistência aos antibióticos (Alzueta, 2008; Dietz *et al.*, 2016; van Dooren *et al.*, 2018; Geetha *et al.*, 2011a; Hameed *et al.*, 2017; Martins, 2007; Romm *et al.*, 2010a; Wojnicz *et al.*, 2012).

##### **4.1. Aspectos legais dos medicamentos tradicionais à base de plantas, dos suplementos alimentares e dos dispositivos médicos**

De acordo com o estatuto do medicamento, que transpõe a Diretiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a anterior Diretiva 2001/83/CE estabelecida de um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, “os medicamentos tradicionais à base de plantas”, são qualquer medicamento à base de plantas que tenha sido submetido a um registo de utilização tradicional e que, como tal, respeite todos os seguintes critérios:

- “Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;
- Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;
- Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;
- Já sejam objeto de longa utilização terapêutica, ou seja, que teve de acordo com os dados bibliográficos ou pareceres de peritos referidos uma utilização terapêutica durante os trinta anos anteriores, incluindo, obrigatoriamente, quinze anos num Estado membro;

- Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;
- Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.”

Estes medicamentos, tal como os outros medicamentos de uso humano necessitam de uma autorização de introdução no mercado (AIM) que é concedida pelo INFARMED após a verificação da sua eficácia, qualidade e segurança terapêutica. Estes medicamentos estão sujeitos a um registo de utilização tradicional, que é um registo simplificado que permite o registo dos medicamentos tradicionais à base de plantas sem que tenham sido realizados testes de segurança e ensaios clínicos, que são normalmente obrigatórios no âmbito de uma AIM, uma vez que a eficácia dos medicamentos à base de plantas torna-se plausível, tendo em conta a sua longa utilização tradicional. No entanto, como a longa tradição de utilização não exclui possíveis receios em relação à segurança do medicamento, as autoridades competentes dos Estados-Membros, caso necessário, podem requerer dados adicionais a fim de avaliar a segurança do medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006; Diretiva 2004/24/CE).

Apesar da maior facilidade de AIM dos medicamentos tradicionais à base de plantas após a introdução da Diretiva 2004/24/CE, a maioria dos produtos à base de plantas usados nas ITUs são comercializados sob a forma de suplementos alimentares uma vez que desta forma não é necessário um pedido de AIM, tornando-se ainda mais simples a sua entrada no mercado, ou sob a forma de dispositivos médicos. Deste modo, torna-se muito importante o conhecimento da legislação a eles aplicável (Diretiva 2004/24/CE; Durão, 2008).

De acordo com o Decreto-lei n.º136/2003, de 28 de junho de 2003 que transpõe a Diretiva 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho de 2002, com a primeira alteração imposta no Decreto-Lei n.º269/2007 de 22 de Agosto e a segunda alteração imposta no Decreto-Lei n.º118/2015 de 23 de junho, os suplementos alimentares são definidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquidos, frascos com conta-gotas e outras formas similares de



líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida“. Importa também referir que os suplementos alimentares podem conter para além de vitaminas e minerais, definidas como “substâncias nutrientes”, um elevado número de outras substâncias, tais como “aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, várias plantas e extratos de ervas” (Decreto-lei n.º136/2003).

Para introduzir os suplementos alimentares no mercado, é apenas necessário que o “fabricante ou responsável pela colocação no mercado”, informe a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) através do envio do rótulo relativo ao novo produto. Este rótulo deve conter a menção de “suplemento alimentar” bem como “a designação das categorias de nutrientes que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza”, com a designação da dose diária recomendada e uma indicação para não a exceder. Para além disso, é ainda fundamental a indicação de que os suplementos alimentares não são substitutos de um regime alimentar diversificado, bem como uma advertência para que estes produtos sejam mantidos fora do alcance das crianças. Além disso não é permitido que a “rotulagem, apresentação e publicidade” atribuam aos suplementos alimentares propriedades profiláticas, terapêuticas ou curativas de doenças, nem que declarem que “um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrimentos” (Decreto-lei n.º136/2003; Decreto-Lei n.º118/2015). A fiscalização dos suplementos alimentares é da responsabilidade da Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) (Decreto-Lei n.º118/2015).

Relativamente aos dispositivos médicos, segundo o Decreto-lei nº145/2009, de 17 de junho de 2009, que transpôs a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro, são considerados “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêutico e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios” e que se destina a ser utilizado em seres humanos para fins de “Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença”, “Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma

deficiência”, “Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico” ou de “Controlo da conceção” (Decreto-Lei nº 145/2009; Diretiva 2007/47/CE).

Para introduzir um dispositivo médico no mercado, é necessário primordialmente respeitar os requisitos descritos no Decreto-lei nº145/2009, nomeadamente que a sua “utilização não comprometa o estado clínico nem a segurança dos doentes”, que “a segurança e a saúde dos utilizadores ou de terceiros” durante a utilização do dispositivo médico para os fins previstos, constitua “um risco aceitável quando comparado com o benefício proporcionado aos doentes” e sejam “compatíveis com um elevado grau de proteção da saúde e da segurança” dos doentes (Decreto-Lei nº 145/2009). Seguidamente o fabricante deve sujeitar o dispositivo médico a “um processo de avaliação de conformidade”, para posterior aposição da marcação CE. É ainda necessário elaborar uma declaração de CE de conformidade, bem como a notificação da autoridade competente (Decreto-Lei nº 145/2009; INFARMED, s.d.).

Em Portugal, o INFARMED é a autoridade competente para o registo e comercialização dos dispositivos médicos, cabendo-lhe ainda a responsabilidade de garantir que todos os dispositivos médicos existentes no mercado, respeitem os requisitos de qualidade, segurança e desempenho funcional assegurando assim elevados níveis de segurança e proteção da Saúde Pública (Decreto-Lei nº 145/2009; INFARMED, s.d.).

Na verdade, torna-se um pouco confuso, segundo a definição acima referida, entender como é que um produto à base de plantas pode ser considerado um dispositivo médico, mas o que é certo é que muitos desses produtos usados nas ITUs são assim considerados, uma vez que, os fabricantes alegam que o seu efeito no organismo não se baseia num mecanismo farmacológico (bactericida, bacteriostático), mas sim num mecanismo físico, uma ação mecânica ou uma barreira física, que impede a bactéria de se ligar à superfície do trato urinário, sendo posteriormente eliminada pela urina. Já os produtos à base de plantas, considerados suplementos alimentares, são assim designados pois os seus fabricantes alegam que esses produtos atuam nas bactérias ou no organismo afetado por um efeito químico.

## **4.2. Plantas com aplicação nas ITUs**

As preparações à base de plantas podem ajudar na redução da sintomatologia de infecções do trato urinário inferior, prevenir a progressão para uma infecção do trato urinário superior ou prevenir a recorrência de uma ITUs. Deste modo, infecções do trato urinário inferior não complicadas, como é o caso da cistite, são aquelas que mais podem beneficiar do recurso à fitoterapia. Por outro lado, nas infecções do trato urinário superior, como é o caso da pielonefrite, o mais seguro é que sejam encaminhadas para o médico, e nesta problemática a fitoterapia só será válida como terapia complementar. Neste sentido, as principais preparações à base de plantas usadas normalmente para a redução da sintomatologia, para o tratamento ou para a profilaxia de ITUs, atuam como diuréticos, antimicrobianos, anti-inflamatórios, adstringentes, antiespasmódicos, analgésicos ou estimulantes do sistema imunitário. Na maioria dos casos, as plantas usadas nesta problemática atuam principalmente pelo aumento da diurese ou por efeito antimicrobiano (Capasso *et al.*, 2012; Dipasquale, 2008; Hameed *et al.*, 2017; Lüthje & Brauner, 2016; Romm *et al.*, 2010a).

O efeito antimicrobiano da maioria das plantas é exercido à medida que os seus constituintes vão sendo concentrados e eliminados do trato urinário. Além disso, o efeito benéfico das plantas diuréticas consiste no aumento do fluxo urinário o que facilita a limpeza/lavagem do trato urinário que contribuiu para a eliminação dos agentes patogénicos. O efeito diurético, da maioria das plantas deve-se mais às elevadas quantidades de água ingerida na forma de infusão, e não tanto aos principais constituintes que apresentam atividade diurética como é o caso dos compostos fenólicos, das saponinas, dos flavonoides, dos sais de potássio, do ácido silícico e dos hidrocarbonetos terpénicos dos óleos essenciais, uma vez que estes normalmente se encontram em baixas concentrações nas plantas (Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2014).

Esta monografia, apresenta seguidamente as plantas medicinais usadas tradicionalmente no tratamento e profilaxia das infecções do trato urinário, as quais terão uma maior aplicabilidade em casos de cistite não complicada.

#### **4.2.1. Plantas com principal atividade antimicrobiana**

##### **4.2.1.1. *Vaccinium macrocarpon* Aiton (Arando americano)**

*Vaccinium macrocarpon* pertence à família Ericaceae e é vulgarmente conhecido como arando americano, mirtilo americano, em inglês como “cranberry”. É um pequeno arbusto perene oriundo da zona leste e centro da América do Norte, incluindo os territórios orientais do Canadá e dos EUA, cresce em zonas húmidas com solos ácidos e pantanosos (Bailey *et al.*, 2007; Çelik *et al.*, 2008; Česonienė & Daubaras, 2015; Hisano *et al.*, 2012).

A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são os frutos (bagas), que são pequenos com 1 a 2 centímetros de diâmetro, de sabor ácido e cor vermelho intenso, tal como é demonstrado na figura 4.1. (Alzueta, 2008; Cunningham *et al.*, 2003).



Figura 4.1 - Arando americano (*V. macrocarpon*) (Alzueta, 2008).

##### **4.2.1.1.1. Composição química**

A composição química do fruto de arando americano é maioritariamente água, cerca de 80 a 88%; hidratos de carbono (glucose, frutose e sacarose), aproximadamente 10%; flavonoides, catequinas, triterpenoides, taninos condensados (proantocianidinas do tipo A e B, que diferem no tipo de ligação entre os monómeros); pectinas; ácidos orgânicos (ácido cítrico, málico, quínico, benzoico e ascórbico); macroelementos (potássio, fósforo, azoto e magnésio) e microelementos (ferro, manganês, cobre e zinco) que compõem os restantes 10% (Boudesocque-Delaye *et al.*, 2018; Česonienė & Daubaras, 2015; Cunningham *et al.*, 2003; Hisano *et al.*, 2012; Micali *et al.*, 2014; Pérez-López *et al.*, 2009).

##### **4.2.1.1.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

As preparações com arando tornaram-se populares em 1923, quando cientistas americanos demonstraram que após a ingestão de grandes quantidades de sumo de arando a urina tornava-se ácida, minimizando os sintomas das ITUs, no entanto, estudos posteriores vieram demonstrar que a capacidade de acidificar a urina não estava relacionada com a

eficácia do arando na prevenção de ITUs. A sua eficácia, foi associada em 1984, à capacidade do arando impedir a adesão de bactérias patogénicas, principalmente de *E. coli*, às paredes da bexiga o que evitava a ocorrência de ITUs. Assim, embora seja considerado um antimicrobiano não tem efeito bactericida nem bacteriostático (Alzueta, 2008; Bailey *et al.*, 2007; Capasso *et al.*, 2012; Cunningham *et al.*, 2003; Nowack & Schmitt, 2008; Simonson, 2017).

Dois compostos foram associados à atividade antiaderente de bactérias, a frutose que bloqueia a ligação mediada por *pili* do tipo I, e as proantocianidinas (PAC), também designados como taninos condensados, sendo as do tipo A mais eficazes do que as do tipo B (Bailey *et al.*, 2007; Brien *et al.*, 2015; Osamwonyi & Foley, 2017). As PAC do tipo A (figura 4.2) têm a capacidade de bloquear a ligação mediada por *pili* do tipo P, através da inibição da expressão celular das moléculas adesivas ou pelo bloqueio do seu desenvolvimento, e para além de inibirem a adesão bacteriana à parede da bexiga também diminuem a virulência bacteriana (Alzueta, 2008; Brien *et al.*, 2015; Boudesocque-Delaye *et al.*, 2018; Dietz *et al.*, 2016; Locke, 2018; Micali *et al.*, 2014; van Dooren *et al.*, 2018).

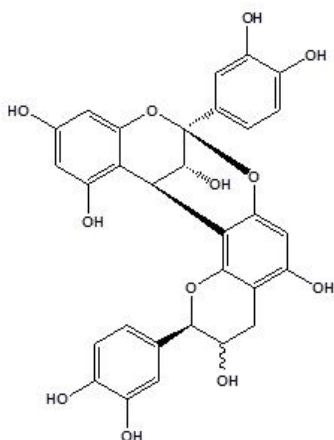


Figura 4.2 - Exemplo de estrutura química das proantocianidinas do tipo A.

As formulações, como os sumos, contêm menores quantidades de arando e, deste modo, menores concentrações de PAC essenciais para a ação antiaderente de bactérias. A ingestão de elevadas quantidades destes sumos pode ajudar a eliminar bactérias do trato urinário por aumentar a diurese, enquanto que os sumos com maiores quantidades de PAC, bem como outras formulações, como cápsulas ou comprimidos, devido à maior concentração de PAC, atuam pela ação antiaderente de bactérias que ajuda na prevenção de ITUs (Simonson, 2017).

O arando também é conhecido pelo seu potente efeito antioxidante (Çelik *et al.*, 2008; Hisano *et al.*, 2012).

#### **4.2.1.1.3. Ensaios pré-clínicos e clínicos**

Diversos estudos têm sido realizados para testar a eficácia do arando nas ITUs. Uma revisão de Cochrane em 2012, onde foram validados 24 ensaios que compararam produtos com arando (sumos e comprimidos/cápsulas) com um placebo, veio demonstrar que os produtos com arando são menos eficazes do que inicialmente se pensava na revisão, que o próprio fez em 2008. No entanto, este estudo mostrou uma alta taxa de abandono do tratamento devido à dificuldade de aceitabilidade do tratamento, principalmente devido à palatabilidade do sumo de arando e, por outro lado, os outros produtos com arando (comprimidos e cápsulas) não continham uma quantidade suficiente de PAC para exercerem uma atividade considerável (Simonson, 2017; Yang *et al.*, 2016a).

Outros ensaios posteriores foram efetuados. Em 2017, num estudo desenvolvido em mulheres com história recente de ITUs e idade média de 41 anos, foi comparado um grupo que usou sumo de arando (240 mL/dia) com outro grupo que usou a mesma quantidade de um placebo, e após 24 semanas, o grupo que tomou o sumo de arando manteve uma redução de 39% nos episódios de ITUs (Simonson, 2017).

Um outro estudo em mulheres sexualmente ativas com ITUs recorrentes, comparou o uso de sumo de arando 250 mililitros (mL), três vezes ao dia, com o comprimido de arando tomado duas vezes ao dia, tendo demonstrado que a incidência de ITUs recorrentes diminuiu em cerca de 30% em ambos os grupos. Apesar da dose ideal de arando para tratamento de ITUs ser atualmente desconhecida, pequenos estudos que mostraram sucesso com comprimidos de arando usaram doses de 400 a 800 mg duas vezes ao dia (Locke, 2018).

Diversos estudos têm comparado o uso de produtos com arando com a utilização de antibiótico, em baixa dose, para a profilaxia das ITUs, tendo demonstrado que estes produtos são menos efetivos do que o uso de profilaxias com antibióticos. No entanto, com a preocupação crescente na resistência a antibióticos, o interesse em produtos com arando pode ser considerado uma alternativa aos antibióticos no controlo das ITUs, pelo menos em algumas condições clínicas (Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011; Cai *et al.*, 2017; Geerlings *et al.*, 2014; Simonson, 2017).

Apesar das diferenças encontradas nos diversos estudos realizados até ao momento, e da necessidade da realização de mais estudos para apurar o benefício, bem como as doses mais eficazes e a frequência da suplementação, considera-se que não é prejudicial o uso de produtos com arando, uma vez que o risco associado é mínimo ou mesmo inexistente quando comparado com o seu potencial benefício (Locke, 2018; Simonson, 2017). Assim, os sumos ou cápsulas/ comprimidos que contêm quantidades suficientes de PAC, podem ser uma opção razoável para a prevenção, e possivelmente para o tratamento de ITUs em mulheres jovens e idosos, no entanto, em crianças ou adultos que necessitem de cateterização a eficácia deste suplemento é questionável (Boudesocque-Delaye *et al.*, 2018; van Dooren *et al.*, 2018). Em pessoas com bexiga neurogénica a suplementação com arando não mostrou ser efetiva em diversos estudos realizados (Micali *et al.*, 2014; Simonson, 2017; Turpen, 2018).

#### **4.2.1.1.4. Precauções, efeitos adversos e contra-indicações**

Até ao momento, aparentemente não apresenta risco durante a gravidez, tem boa tolerância e interações medicamentosas pouco significativas, o que contribui para o seu uso cada vez mais generalizado. Contudo, há uma interação medicamentosa com o arando que deve ser considerada antes da toma deste suplemento, é o caso da interação com a varfarina, pois o efeito anticoagulante é aumentado devido à inibição do citocromo P450, elevando o INR (International Normalized Ratio), o que contribui para o aumento do risco de hemorragias. Além deste efeito, existem outros pouco relevantes como ganho de peso e efeitos gastrointestinais (Alfonso & Corcoles, 2010; Locke, 2018; Morán *et al.*, 2013; Osamwonyi & Foley, 2017).

#### **4.2.1.1.5. Outras espécies do género *Vaccinium***

*Vaccinium macrocarpon* é a espécie mais usada para a prevenção das ITUs, no entanto, existem outras espécies do género *Vaccinium* que partilham os mesmos constituintes que o arando americano, tais como *Vaccinium oxycoccus* (arando europeu), *Vaccinium vitis-idaea* L. (arando vermelho) e *Vaccinium myrtillus* (mirtilo), no entanto, o contributo destas espécies para a prevenção das ITUs ainda é limitado (Hisano *et al.*, 2012). Destas destaca-se *Vaccinium vitis-idaea* L., que está menos investigada do que *Vaccinium macrocarpon*, no entanto, na Europa é mais popular do que esta (Davidson *et al.*, 2014). Embora a composição de *Vaccinium macrocarpon* seja ligeiramente diferente de *Vaccinium vitis-idaea* L., as bagas

de ambos partilham elevados níveis de PAC do tipo A envolvidas na não aderência de ECUP a células uro-epiteliais. Por isso, pensa-se que *Vaccinium vitis idaea* L., tal como *Vaccinium macrocarpon* também pode ter uma ação benéfica nas ITUs (Bujor *et al.*, 2018).

#### 4.2.1.2. *Arctostaphylos uva-ursi* L. (Uva-ursina)

*Arctostaphylos uva-ursi* L. pertence à família Ericaceae e é vulgarmente conhecido como uva-ursina, buxulo, medronheiro-rojante, medronheiro-ursino, uva-de-urso, em inglês como “bearberry” (porque os ursos gostam de comer os seus frutos) (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2012; Ehrlich, 2016; Geetha *et al.*, 2011a). É um arbusto perene e rasteiro, que cresce em terrenos húmidos com vegetação rasteira, em charnecas e prados da América do Norte, Europa e Ásia. Pode ser encontrado em Portugal, em montanhas do Norte do continente (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2014; Geetha *et al.*, 2011a). Tem ramos pequenos, rastejantes, castanhos avermelhados, flores de cor rosa ou brancas, em forma de sino que florescem no verão, seguindo-se as bagas de cor brilhante, vermelha, que são comestíveis, mas tem um sabor amargo (figura 4.3) (Ehrlich, 2016).

A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são as folhas secas, inteiras ou fragmentadas (Cunha & Roque, 2011). A Farmacopeia Portuguesa (2008), refere que as folhas secas devem conter no mínimo 8% de derivados hidroquinónicos, expressos em arbutina anidra (Farmacopeia Portuguesa 9, 2008).



Figura 4.3 - Uva ursina (*Arctostaphylos uva-ursi* L.) (Adaptado de Geetha *et al.*, 2011a).

##### 4.2.1.2.1. Composição química

Uva-ursina apresenta na sua composição química glicósidos fenólicos (arbutina, 5 a 12%; metil-arbutina, 0,2 a 3,2%), alantoína, flavonoides (hiperóxido, quercetina, miricetina), taninos (15 a 20%) hidrolisáveis (ácido elágico e ácido gálico) e condensados, hidroquinona (0,2 a 0,5%), piceósido (iridóide heterocíclico), triterpenoides pentacíclicos (ácido ursólico,



$\beta$ -amirina), vitamina A, e minerais (ferro, manganês, selênio e silício) (Cunha *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2014; Geetha *et al.*, 2011a).

#### 4.2.1.2.2. Atividade farmacológica nas ITUs

O componente ativo de *Arctostaphylos uva-ursi* L. é a arbutina (figura 4.4), também designada de arbutósido que, no organismo, é convertido em hidroquinona (figura 4.4), que apresenta atividade antimicrobiana e anti-inflamatória (Locke, 2018).

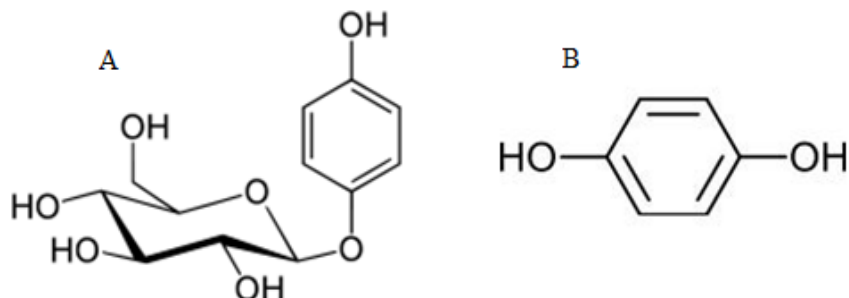


Figura 4.4 - Estrutura química da arbutina (A) e da hidroquinona (B).

A arbutina não sofre hidrólise no ambiente ácido do estômago, e assim chega intacta ao intestino onde é convertida por  $\beta$ -glucosidases em hidroquinona (HQ). Este composto é absorvido, sendo posteriormente metabolizada no fígado em derivados sulfoconjugados (HQ-Sulf) e glucoconjugados (HQ-Glu) de hidroquinona que são eliminados através dos rins pela urina. Em caso de infecção bacteriana os conjugados de hidroquinona são hidrolisados em hidroquinona (figura 4.4.) por  $\beta$ -glucosidases microbianas. A hidroquinona vai atuar como antimicrobiano na bexiga (De Arriba *et al.*, 2013; Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2014; Dietz *et al.*, 2016; Liebert, 2015; Romm *et al.*, 2010b). A farmacocinética da arbutina na presença de bactérias uropatogênicas está esquematizada na figura 4.5.

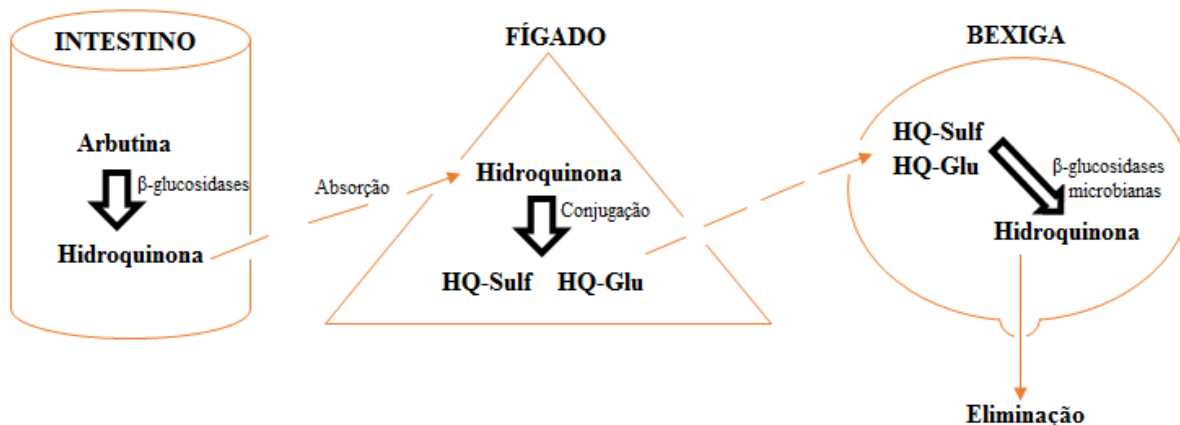


Figura 4.5 - Farmacocinética da arbutina na presença de bactérias uropatogênicas.

O efeito antimicrobiano de uva-ursina é tanto maior quanto mais alcalina for a urina, isto porque em meio alcalino a hidrólise dos conjugados de hidroquinona é mais eficaz. Deste modo, é importante que a urina mantenha um pH alcalino (cerca de 8), portanto a ingestão de alimentos como algumas frutas, vegetais, diminuição do consumo de proteínas animais, bem como a ingestão de soluções de bicarbonato de sódio ou de citrato de potássio, irão contribuir para o benefício da terapia com uva-ursina (Cunha *et al.*, 2014; Liebert, 2015; Locke, 2018; Romm *et al.*, 2010b). Os géneros de bactérias que apresentam maior atividade enzimática são *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Streptococcus* e *Echerichia coli*, no entanto, esta última apresenta uma atividade enzimática mais reduzida (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2014). Uva-ursina, também apresenta outras atividades complementares que podem ser benéficas nas ITUs, são a atividade diurética atribuída aos flavonoides e a atividade adstringente devido aos taninos (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2012).

A arbutina está presente na composição de outras plantas como a *Calluna vulgaris* (L.) Hull também conhecida como Urze, o que lhe confere uma atividade antimicrobiana pelo mecanismo descrito anteriormente. Esta planta pertence à mesma família que *Arctostaphylos uva-ursi* L., e para além da atividade antimicrobiana, apresenta também uma atividade diurética devido aos flavonoides, bem como uma atividade adstringente conferida pelos taninos presentes na sua composição (Cunha *et al.*, 2012; Vučić *et al.*, 2014).

#### **4.2.1.2.3. Ensaios pré-clínicos e clínicos**

A uva-ursina é um antimicrobiano muito utilizado no tratamento de infecções do trato urinário agudas ou recorrentes e não complicadas. Existem poucos ensaios clínicos que estudam a uva-ursina. Alguns estudos *in vitro* usando preparações de extratos brutos de folhas de uva-ursina revelaram que esta apresentava uma leve atividade antimicrobiana nas ITUs (Romm *et al.*, 2010b). Um estudo realizado em animais mostrou que a uva-ursina tinha capacidade de aumentar significativamente a produção de urina (efeito diurético), sem afetar a excreção de sódio e potássio (Cunha *et al.*, 2014; Geetha *et al.*, 2011a). Outro estudo, em animais, revelou que os extratos de uva ursina apresentavam uma atividade anti-inflamatória que era potenciada quando os extratos eram combinados com fármacos anti-inflamatórios (Geetha *et al.*, 2011a; Romm *et al.*, 2010b). Um ensaio clínico controlado, realizado em 46 doentes com ITU usou 15 mL de extratos de folhas de uva-ursina em combinação com extratos de outras plantas (bétula, cavalinha, vara-de-ouro e zimbro) e comparou essa terapia

com a terapia com sulfonamida. Posteriormente, os autores do ensaio concluíram que o tratamento com os extratos das plantas demonstrou uma melhoria da micção e cura da ITU nos indivíduos num período de 3 semanas (EMA, 2012). Outro ensaio clínico controlado que pretendeu avaliar a eficácia da profilaxia com uva-ursina nas ITUs, utilizou uma combinação do extrato de folhas de uva-ursina com o extrato de raiz e folha de dente-de-leão, e foi realizado durante 12 meses num grupo de 57 mulheres que tivessem sofrido pelo menos 3 episódios de cistite no último ano e, pelo menos, um episódio nos 6 meses anteriores ao estudo. As mulheres foram submetidas a uma dose diária de 3 comprimidos. Após os 12 meses de tratamento, verificou-se que no grupo placebo cerca de 18% (27 indivíduos) das mulheres apresentava cistite recorrente em comparação com 0% (30 indivíduos) no grupo de tratamento ativo ( $p < 0,05$ ) (Geetha *et al.*, 2011a; Liebert, 2015; Locke, 2018).

Não há, no entanto, estudos clínicos *in vivo* que avaliem a eficácia do extrato de folhas de uva-ursina tomado isoladamente. Estes estudos são necessários para suportar o uso comum deste extrato. Contudo, ensaios *in vitro* que, apesar de não poderem ser extrapolados para o uso em humanos, demonstram a atividade antimicrobiana do extrato de folhas de uva-ursina. Deste modo, o uso tradicional de extrato de folhas de uva-ursina, administrados oralmente, no tratamento a curto prazo de infecções do trato urinário inferior não complicado pode ser considerado uma opção plausível. A Comissão E Alemã e a “European Scientific Cooperative on Phytotherapy” (ESCOP) aprovaram o seu uso no tratamento de infecções do trato urinário na posologia de 3 g de folhas em 150 mL de infusão ou macerado, que corresponde a 400 a 700 mg de arbutina, ou seja, 400 a 850 mg de derivados hidroquinónicos, no máximo 3 vezes ao dia. (Capasso *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2012; EMA, 2017; Erickson & Rubin, 2007; Liebert, 2015).

#### **4.2.1.2.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

Segundo a Comissão E Alemã, o tratamento com uva-ursina não deve ultrapassar 7 dias e não mais de 5 vezes ao ano, a não ser que seja prescrito pelo médico. Assim, não pode ser usado para fins profiláticos, uma vez que, o uso a longo prazo, bem como a administração de altas doses está associado a toxicidade hepática provocada pela hidroquinona (Cunha & Roque, 2011; Ehrlich, 2016; Liebert, 2015; Locke, 2018). Por este mesmo motivo, e por não existirem estudos sobre a toxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade, as preparações de uva-ursina não devem ser usadas na gravidez, aleitamento, nem em crianças com menos de

12 anos. Também é considerado contraindicado em caso de gastrites, úlcera gastroduodenal pois o elevado teor de taninos pode irritar a mucosa gástrica. A uva-ursina não deve ser ingerida conjuntamente com componentes que acidifiquem a urina, como é o caso da vitamina C ou de suplementos com arando, porque reduz o efeito antibacteriano (Cunha *et al.*, 2014; Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2017; Erickson & Rubin, 2007; Geetha *et al.*, 2011a).

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas e vômitos, irritabilidade e insônia (Ehrlich, 2016; Geetha *et al.*, 2011a; Locke, 2018), no entanto há um efeito adverso que deve ser considerado, relacionado com a hidroquinona. Este metabolito inibe a enzima tirosinase que está envolvida na síntese de melanina. Ou seja, o uso deste suplemento pode originar despigmentação da pele (Cunha & Roque, 2011; Geetha *et al.*, 2011a; Locke, 2018).

#### 4.2.1.3. *Hydrastis canadensis* L. (Hidraste)

*Hydrastis canadensis* L. pertence à família Ranunculaceae e é vulgarmente conhecido como hidraste, raiz amarela ou curcuma-do-canadá. É uma planta herbácea nativa de florestas da América do Norte, particularmente do Leste do Canadá e dos EUA (Cunha & Roque, 2011; Locke, 2018; Rafsanjany *et al.*, 2013). A parte da planta utilizada para fins terapêuticos inclui os rizomas e raízes secos, inteiros ou fragmentados (figura 4.6). Estas são de cor amarelada, odor forte, sabor amargo e atingem cerca de 5 centímetros de comprimento e 1 centímetro de espessura (Geetha *et al.*, 2011a).



Figura 4.6 -Hidraste (*Hydrastis canadensis* L.) (Cunha & Roque, 2011).

#### 4.2.1.3.1. Composição química

Apresenta na sua composição química alcaloides de isoquinolina (hidrastina cerca de 1,5-4%, berberina cerca de 0,5-6%, canadina (tetrahydroberberina), 1- $\alpha$ -hidrastina, 5-hidroxitetrahydroberberina em menores quantidades), C-metil-flavonoides, meconina, ácido clorogénico, ácidos gordos maioritariamente insaturados,  $\beta$ -sitosterol glucósido, resina, amido e óleos voláteis (Geetha *et al.*, 2011a; Cunha & Roque, 2011).

#### 4.2.1.3.2. Atividade farmacológica nas ITUs

Os componentes ativos de *Hydrastis canadensis* L. são os alcaloides, principalmente a berberina (figura 4.7), que tem atividade antimicrobiana devido à sua capacidade de inibir a adesão de bactérias às paredes do trato urinário. Este alcaloide, encontra-se em muitas outras plantas tais como *Berberis vulgaris* (Uva-espim), *Berberis aristata* (cera de árvore), *Coptis chinensis* (Coptis) e *Mahonia aquifolium* (Uva do Oregon), as quais apresentam o mesmo mecanismo de ação nas ITUs (Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011; Cunha & Roque, 2011; Morán *et al.*, 2013; Raditic, 2015; Rafsanjany *et al.*, 2013). Há estudos que demonstram que o hidraste apresenta atividade antioxidante e que o extrato enriquecido em alcaloides apresenta atividade espasmolítica.

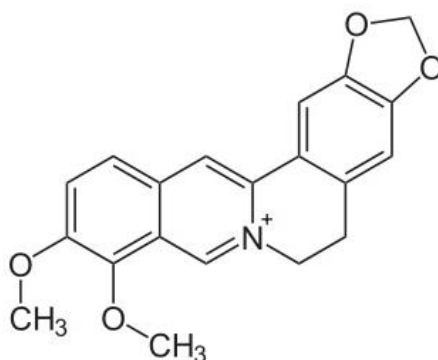


Figura 4.7 - Estrutura química da berberina.

#### 4.2.1.3.3. Ensaio pré-clínicos

Um estudo que usou um extrato de hidraste demonstrou que apresentava atividade *in vitro* inibitória de uma série de agentes patogénicos urinários comuns (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli* e *Bacillus subtilis*), no entanto, estudos *in vivo* não foram relatados (Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011; Locke, 2018). Outro estudo realizado posteriormente, veio apoiar esta descoberta, ao referir que os alcaloides do hidraste

apresentavam atividade antimicrobiana contra *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa* (Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011; Locke, 2018).

Num estudo *in vitro*, isolou-se e cultivou-se uma estirpe patogénica de *E. coli*, proveniente da urina de doentes infetados. Esta estirpe cresceu em meio de cultura durante 18 horas na presença de 200 µg/mL de sulfato de berberina e, posteriormente, foi analisada a estrutura da bactéria por microscopia eletrónica. A figura 4.8. ilustra as diferenças encontradas na estrutura da bactéria após tratamento com sulfato de berberina. Tal como demonstra a figura 4.8., após 18 horas na presença de sulfato de berberina, a síntese das fímbrias da bactéria foi completamente inibida (Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011; Geetha *et al.*, 2011a; Head, 2008; Locke, 2018).

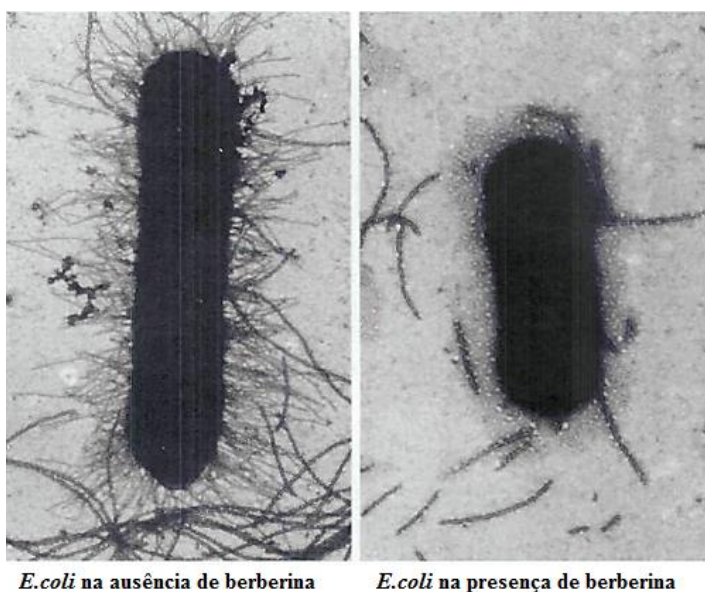


Figura 4.8 - Diferenças encontradas na estrutura da bactéria após tratamento com sulfato de berberina (Adaptado de Head, 2008; Sun *et al.*, 1988).

A berberina tem demonstrado em modelos animais, reduzir os casos de diarreia provocados por *E. coli*, devido ao seu efeito anti-secretor, o que diminui a probabilidade de migração bacteriana do intestino para o trato urinário. Desta forma, embora indiretamente é uma forma útil de reduzir as ITUs (Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011; Tuken *et al.*, 2017). Segundo estes ensaios, plantas que contêm na sua constituição química berberina, demonstram ser uteis na terapêutica e profilaxia das ITUs.

#### 4.2.1.3.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações

Hidraste é considerado contraindicado em indivíduos hipertensos e durante a gravidez, uma vez que a berberina pode causar contrações uterinas e, conseqüentemente, abortos espontâneos. Em recém-nascidos, também não deve ser utilizada, uma vez que promove o aumento da bilirrubina livre (Cunha *et al.*, 2012; Erickson & Rubin, 2007, Head, 2008; Morán *et al.*, 2013).

#### 4.2.1.4. *Agathosma betulina* (Berg.) Pillans (Buchú)

*Agathosma betulina* pertence à família Rutaceae e é vulgarmente conhecido como Buchú, buco ou buchú-redondo. É um pequeno arbusto que cresce espontaneamente na região do Cabo, na África do Sul (Cunha *et al.*, 2012; Erickson & Rubin, 2007; Geetha *et al.*, 2012; Rafsanjany *et al.*, 2013; Raman *et al.*, 2015; Street & Prinsloo, 2013). A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são as folhas (figura 4.9), que têm cor verde e um sabor fortemente aromático, um odor a hortelã-pimenta. As folhas devem ser colhidas quando a planta está em flor ou com frutos (Cunha *et al.*, 2012; Geetha *et al.*, 2012; Geetha *et al.*, 2011a).



Figura 4.9 - Buchú (*Agathosma betulina*) (Adaptado de Geetha *et al.*, 2011a).

#### 4.2.1.4.1. Composição química

A composição química das folhas de buchú apresenta flavonoides (principalmente diosmina e rutina), mucilagem, resinas e óleo essencial (que incluem diosfenol, limoneno, pulegona, mentona, *isomentona*, terpinen-4-ol e *p*-mercapto-3-ona-8-tiol que é um dos compostos que confere o odor característico da planta) (Cunha *et al.*, 2012; Geetha *et al.*, 2011a; Geetha *et al.*, 2012).

#### **4.2.1.4.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

O óleo essencial presente nas folhas de buchú apresenta atividade antisséptica das vias urinárias e antiespasmódica, enquanto que os flavonoides lhe conferem propriedades anti-inflamatórias e diuréticas. A parte inferior das folhas de buchú têm glândulas contendo óleos essenciais, principalmente o diosfenol, que é o responsável pela atividade farmacológica. Após ingestão, os óleos essenciais são absorvidos pelo estômago e, posteriormente, filtrados pelos rins e eliminados na urina. Os constituintes do óleo essencial à medida que passam pelo trato urinário, vão exercendo o seu efeito antimicrobiano (Cunha *et al.*, 2012; Geetha *et al.*, 2011a; Geetha *et al.*, 2012; Street & Prinsloo, 2013).

#### **4.2.1.4.3. Ensaios pré-clínicos**

Num estudo foi avaliada a atividade antibacteriana do extrato etanólico de *Agathosma betulina* contra *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* e *Enterococcus faecalis* utilizando a técnica de difusão do disco. Os resultados deste estudo mostraram que o extrato etanólico apresentava graus variáveis de atividade antimicrobiana nos microrganismos testados. O extrato etanólico foi mais eficaz contra *S. saprophyticus*, *P. mirabilis* e *E. coli*, e menos eficaz contra *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Estes resultados, apesar de sugerirem uma base científica para o uso tradicional de buchú contra agentes patogênicos urinários, não são suficientes, sendo necessário a realização de estudos clínicos, para apurar corretamente a sua segurança e eficácia. Neste sentido, apesar de ser tradicionalmente usado nas infecções urinárias não complicadas, a Comissão E Alemã não recomenda o seu uso devido à falta de dados que suportam a sua utilidade na terapêutica e profilaxia das ITUs (Cunha *et al.*, 2012; Erickson & Rubin, 2007; Geetha *et al.*, 2012).

#### **4.2.1.4.4. Precauções, efeitos adversos e contra-indicações**

Buchú não deve ser utilizado em doses superiores a 3-6 g por dia, uma vez que doses elevadas podem irritar as vias urinárias, e também não é recomendado o seu uso conjuntamente com outros diuréticos ou cardiotônicos. O seu uso é contra-indicado durante a gravidez uma vez que a pulegona é hepatotóxica (Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2012; Erickson & Rubin, 2007).



#### **4.2.1.5. *Juniperus communis* L. (Zimbro)**

*Juniperus communis* L. pertence à família Cupressaceae e é vulgarmente conhecido como Zimbro, junípero, zimbreiro ou zimbro-comum. É um arbusto de 1 a 3 metros que cresce principalmente em regiões montanhosas da Ásia, da Europa, e da América do Norte. A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são as gálbulas (figura 4.10), ou seja, o fruto em geral maduro (Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; Yarnell, 2002; Yarnell *et al.*, 2009).



Figura 4.10 - Zimbro (*Juniperus communis* L.) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011).

##### **4.2.1.5.1. Composição química**

A composição química das gálbulas de zimbro apresenta óleo essencial com monoterpenos e sesquiterpenos (que incluem maioritariamente  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -pineno,  $\beta$ -mircenol, sabineno,  $\beta$ -cariofileno, cadineno), juniperina (constituente amargo), fenóis, taninos hidrolisáveis, flavonoides, glicéridos de ácidos gordos, resina, oses e lípidos (Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2010a; Glisic *et al.*, 2007).

##### **4.2.1.5.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

O óleo essencial presente nas folhas de zimbro apresenta atividade antimicrobiana, no entanto, o mecanismo de ação não se encontra ainda totalmente esclarecido, mas pensa-se que envolva a rutura da membrana celular das bactérias, por ação sinérgica entre os vários constituintes do óleo essencial (Cunha & Roque, 2011; Glisic *et al.*, 2007; Yarnell *et al.*, 2009).

#### **4.2.1.5.3. Ensaios pré-clínicos**

Num estudo *in vitro* onde foi avaliado a capacidade antimicrobiana do óleo essencial extraído das partes aéreas de *Juniperus communis* L. em *S. aureus*, *Escherichia coli* e *P. aeruginosa*, verificou-se que esta planta conseguia inibir o crescimento de *S. aureus* e *E. coli*, no entanto, esta inibição era menor do que quando comparada com a inibição provocada por antibióticos como a ciprofloxacina e a penicilina. Além deste estudo, outros têm comprovado a atividade antimicrobiana de zimbro, no entanto, ainda não há relatos de ensaios clínicos *in vivo* sobre a eficácia dos extratos de zimbro em doentes com infecções do trato urinário, embora esta seja uma indicação relativamente comum na Europa (Cunha & Roque, 2011; EMA, 2010a; Yarnell, 2002).

Relativamente à atividade diurética já existem estudos clínicos em animais que comprovam que o óleo essencial de extratos de zimbro apresenta esta atividade (Cunha & Roque, 2011; EMA, 2010a).

#### **4.2.1.5.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

Zimbro é considerado contraindicado durante a gravidez, em crianças e na lactação pois não há estudos sobre a sua toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, sendo também não recomendado o seu uso em pessoas com problemas renais. O seu uso prolongado ou a sobredosagem pode provocar nefrotoxicidade, albuminúria, hematuria, urina purpúrea, manifestações gastrintestinais, aumento dos batimentos cardíacos, bem como da pressão arterial (Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2010a; Glisic *et al.*, 2007; Yarnell, 2002).

A Tabela 4.1. resume as principais características das plantas tradicionalmente utilizadas nas ITUs, com atividade antimicrobiana.

Tabela 4.1- Principais características das plantas tradicionalmente usadas nas ITUs com atividade antimicrobiana.

<b>Espécie (Nome comum)</b>	<b>Parte Utilizada</b>	<b>Principais constituintes</b>	<b>Atividade(s)</b>	<b>Referências</b>
<i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton (Arando americano)	Fruto (bagas)	Proantocianidinas do tipo A, frutose e flavonoides	Antimicrobiana (Antiaderente de bactérias) e antioxidante	(Capasso <i>et al.</i> , 2012; Çelik <i>et al.</i> , 2008; Hisano <i>et al.</i> , 2012; Simonson, 2017)
<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> L. (Uva-ursina)	Folhas	Arbutina (Heterósido de hidrquinona) e flavonoides	Antimicrobiana, anti-inflamatória, diurética e adstringente	(Cunha <i>et al.</i> , 2012; Cunha & Roque, 2011; Locke, 2018)
<i>Hydrastis canadensis</i> L. (Hidraste)	Rizomas e raízes	Alcaloides (berberina)	Antimicrobiana, antioxidante e espasmolítica	(Amalaradjou & Venkitanarayanan, 2011; Geetha <i>et al.</i> , 2011a; Locke, 2018)
<i>Agathosma betulina</i> (Berg.) Pillans (Buchú)	Folhas	Óleo essencial (diosfenol) e Flavonoides	Antimicrobiana, espasmolítica, diurética e anti- inflamatória	(Cunha <i>et al.</i> , 2012; Geetha <i>et al.</i> , 2011a; Geetha <i>et al.</i> , 2012; Street & Prinsloo, 2013)
<i>Juniperus communis</i> L. (Zimbro)	Gálbulas (fruto)	Óleo essencial ( $\alpha$ -pineno)	Antimicrobiana, diurética e anti- inflamatória	(Cunha & Roque, 2011; Glisic <i>et al.</i> , 2007; Yarnell <i>et al.</i> , 2009; Yarnell, 2002)

## 4.2.2. Plantas com principal atividade diurética

### 4.2.2.1. *Equisetum arvense* L. (Cavalinha)

*Equisetum arvense* L. pertence à família Equisetaceae e é vulgarmente conhecido como cavalinha, cauda-de-cavalo, cavalinha-dos-campos, erva-canuda, equiseto-dos-campos, erva-cana, pinheirinha, rabo-de-asno, rabo-de-cavalo ou rabo-de-touro. É uma planta herbácea que cresce em solos húmidos, arenosos e sombrios do continente norte-americano, bem como em climas similares na Europa e na Ásia. A cavalinha, durante o seu desenvolvimento exibe dois tipos de caules, o primeiro caule de cor avermelhada cresce a partir do tronco fértil que atinge entre 10-18 cm, e apresenta na sua extremidade a espiga que produz os esporos. Estes caules após terminarem a sua função, murcham e são substituídos pelos segundos caules. O segundo caule, também denominado caule estéril (figura 4.11) é a parte da planta utilizada para fins terapêuticos. É verde, estéril, muito ramificado em segmentos separados por nós e atinge cerca de 46 cm de altura (Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2012; Geetha *et al.*, 2011a; Geetha *et al.*, 2011b; Rafsanjany *et al.*, 2013).



Figura 4.11 - Cavalinha (*Equisetum arvense* L.) (Cunha *et al.*, 2012).

#### 4.2.2.1.1. Composição química

A composição química das partes áreas estéreis (caules estéreis) apresenta sais minerais (magnésio, cálcio, potássio (2 a 3 %), alumínio, e outros minerais como enxofre, fósforo, sódio, zinco e manganês), flavonoides (principalmente glicósidos de quercetina, de campferol e hiperósido), alcaloides, saponósido equisetonina (5%), fitoesteróis, ácido salicílico, ácidos fenólicos, saponinas, taninos e óleo essencial (Al-Snafi, 2017; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2016; Geetha *et al.*, 2011a).

#### 4.2.2.1.2. Atividade farmacológica nas ITUs

A cavalinha apresenta uma atividade diurética, o que permite combater a ITU. Pensa-se que os constituintes responsáveis pela atividade diurética sejam a equisetonina, os flavonoides e o seu alto teor de sais potássio (EMA, 2016; Geetha *et al.*, 2011a). Atualmente, *Equisetum arvense* L., está a ser investigado como possível antimicrobiano, uma vez que alguns estudos *in vitro* mais recentes relataram esta atividade, que se pensa ser devida ao óleo essencial. Também há estudos que relatam que a cavalinha apresenta atividade antioxidante e adstringente (Cunha & Roque, 2011; EMA, 2016; Geetha *et al.*, 2011b; Kukric *et al.*, 2013).

#### 4.2.2.1.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos

Alguns estudos *in vivo* relatam a atividade diurética da cavalinha. Um estudo realizado em 25 voluntários saudáveis utilizando a dose diária de cavalinha (10,7 mg/kg de peso corporal), revelou uma atividade diurética e nenhuma reação adversa foi mencionada. Outro estudo, realizado em humanos com cálculos renais, a cavalinha foi administrada numa infusão/chá três vezes ao dia, o que melhorou a sintomatologia urinária devido ao aumento da diurese, e proporcionou uma eliminação dos cálculos renais (Geetha *et al.*, 2011a). Noutro estudo, foi avaliado o efeito diurético de um extrato seco *Equisetum arvense* L. (900 mg/dia) e monitorizado o balanço hídrico dos voluntários ao longo de 24 horas. Com este estudo, verificou-se que o extrato seco produzia um efeito diurético mais acentuado do que o controlo negativo (amido de milho, 900 mg/dia), e equivalente ao efeito diurético produzido pela hidroclorotiazida (25 mg/dia). Neste estudo, nenhuma alteração significativa na eliminação de eletrólitos foi relatada (Al-Snafi, 2017; EMA, 2016).

Mais recente é a investigação sobre as propriedades antimicrobianas de *Equisetum arvense* L., neste sentido diversos estudos *in vitro* têm sido realizados. Em 2011, um estudo avaliou a atividade antibacteriana do extrato etanólico e do extrato aquoso de *Equisetum arvense* L. contra diversos agentes patogénicos urinários (*E. coli*, *K. pneumonia*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus* e *Enterococcus faecalis*) utilizando a técnica de difusão do disco. Os resultados deste estudo mostraram que ambos os extratos em diferentes concentrações exibiram atividade anti-bacteriana contra as espécies testadas, no entanto, o extrato etanólico apresentava uma maior atividade (Al-Snafi, 2017; EMA, 2016; Geetha *et al.*, 2011b). A atividade antimicrobiana do extrato etanólico, noutro estudo, mostrou estar

diretamente relacionada com o alto teor de constituintes fenólicos (Kukric *et al.*, 2013). Apesar dos estudos realizados até ao momento demonstrarem uma nova indicação da cavalinha, na terapêutica das infecções urinárias, de momento está recomendada apenas como diurética para promover a função de eliminação renal, e na terapia de irrigação em doenças bacterianas e inflamatórias do trato urinário inferior, como em cistites e outras inflamações urinárias (Cunha & Roque, 2011; EMA, 2016).

#### **4.2.2.1.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

A cavalinha está contraindicada em indivíduos com doenças cardíacas ou renais. Também em caso de gravidez e na lactação é contraindicada pois não há estudos sobre a sua toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento. Não deve ser utilizada em crianças com menos de 12 anos. Pode provocar alguns efeitos gastrointestinais devido aos taninos que podem irritar a mucosa, assim doentes com gastrites e úlceras gastrointestinais não devem utilizar este suplemento (Cunha & Roque, 2011; EMA, 2016).

#### **4.2.2.2. *Orthosiphon stamineus* Benth (Chá-de-Java)**

*Orthosiphon stamineus* pertence à família Lamiaceae e é vulgarmente conhecido como Chá-de-java ou ortossifão. É um pequeno arbusto perene, atinge entre 0,3-1,5 metros de altura, sendo nativo da Ásia Tropical e Austrália, no entanto é muito cultivado na Indonésia (Adnyana *et al.*, 2013; Cunha *et al.*, 2012; Muhammad *et al.*, 2011; Rafsanjany *et al.*, 2013). As partes da planta utilizadas para fins terapêuticos são as folhas e as extremidades dos caules secos (figura 4.12). As folhas são verdes, simples, lanceoladas, acuminadas (extremidade com ponta alongada e aguda) e com sabor seco, salgado e amargo (Adam *et al.*, 2009; Basheer & Majid, 2010; Cunha *et al.*, 2012; Rafsanjany *et al.*, 2013).

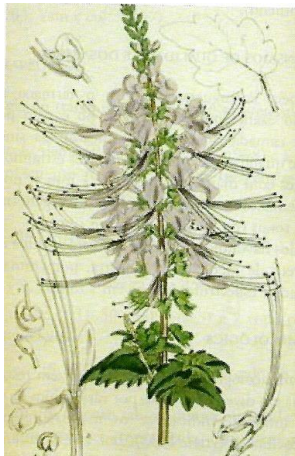


Figura 4.12 - Chá-de-Java (*Orthosiphon stamineus* Benth) (Cunha & Roque, 2011).

#### 4.2.2.2.1. Composição química

A composição química das folhas de Chá-de-java é muito complexa, no entanto os compostos mais característicos são sais de potássio (2,5 a 3%), monoterpenos, diterpenos, saponinas triterpênicas, óleo essencial rico em sesquiterpenos ( $\beta$ -elemeno,  $\beta$ -selineno,  $\beta$ -cariofileno), flavonoides (heterósidos flavônicos e flavonas lipofílicas como sinensetina, euparorina, escutelareína, salvigenina), ácidos orgânicos (rosmarínico, cafeico, ursólico, glicólico e benzóico), taninos (5 a 10%), metilripariocromeno A (4%) e um composto benzopirânico amargo (Adnyana *et al.*, 2013; Basheer & Majid, 2010; Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2010b; Pariyani *et al.*, 2017; Sarshar *et al.*, 2017).

#### 4.2.2.2.2. Atividade farmacológica nas ITUs

O alto teor de sais de potássio das folhas de Chá-de-Java, os flavonoides e os saponósidos favorecem o aumento da diurese, deste modo, atua como diurético e possui possivelmente também atividade anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana (Adnyana *et al.*, 2013; Basheer & Majid, 2010; Cunha *et al.*, 2012; Sarshar *et al.*, 2017). Deste modo, é indicado para patologias do trato urinário em que seja aconselhado o aumento da diurese, especialmente em casos de inflamação e cálculos renais ou com terapêutica adjuvante em caso de infecções bacterianas do trato urinário (Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2010b; Pariyani *et al.*, 2017).

#### **4.2.2.2.3. Ensaios pré-clínicos e clínicos**

Num estudo, com o intuito de testar a atividade anti-inflamatória do extrato de *Orthosiphon stamineus*, foi induzido quimicamente edema nas patas traseiras de ratos e em seguida foi administrado extrato de *Orthosiphon stamineus*, verificando-se que o extrato reduziu significativamente o edema 3 a 5 horas após ser induzido (Basheer & Majid, 2010).

Relativamente à atividade diurética, os dados obtidos, até ao momento, são em alguns casos contraditórios. Ensaios realizados em animais demonstraram que o extrato de *Orthosiphon stamineus* apresentava atividade diurética. Dois ensaios clínicos em humanos que avaliaram a atividade diurética das folhas de *Orthosiphon stamineus* foram realizados. No primeiro estudo observou-se um aumento no volume de urina. No segundo estudo, o chá-de-java revelou um baixo efeito diurético. Em ambos os estudos a atividade diurética não foi significativa (EMA, 2010b; Sarshar *et al.*, 2017). Estes dados motivaram a especulação de alguns investigadores que acreditavam que o uso do extrato de *Orthosiphon stamineus* para ITUs não se devia a um efeito diurético pronunciado. Neste sentido um estudo recente em que se realizaram ensaios *in vitro* e experiências *in vivo* em animais, investigou a potencial citotoxicidade direta e o potencial antiaderente de um extrato aquoso de folhas de *Orthosiphon stamineus* contra ECUP. Os resultados deste estudo demonstram que o uso tradicional de extratos aquosos de *Orthosiphon stamineus* contra ECUP está relacionado com uma atividade anti-adesiva que está dependente da concentração (Sarshar *et al.*, 2017). Contudo, são necessários mais dados clínicos para esclarecer a atividade dos extratos de *Orthosiphon stamineus* (EMA, 2010b).

#### **4.2.2.2.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

Esta planta tem sido muito estudada em roedores, e também utilizada durante séculos por algumas populações (Malásia, Vietname e Japão), tendo-se demonstrado segura quer *in vitro*, quer *in vivo*, quando usada na dose recomendada de uma chávena de infusão com 2-3 g, 3 a 4 vezes ao dia (Basheer & Majid, 2010; Cunha & Roque, 2011). No entanto, devido à falta de dados sobre a sua toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, o uso de chá-de-java não é recomendado na gravidez, amamentação, nem em crianças (EMA, 2010b). Pode provocar perturbações gástricas como náuseas ou vômitos devido aos taninos e os compostos amargos presentes na sua composição química. Está contraindicado em doentes com



insuficiência renal ou cardíaca, exceto se indicada pelo médico (Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011).

#### 4.2.2.3. *Solidago virgaurea* L. (Vara-de-Ouro)

*Solidago virgaurea* L. pertence à família Asteraceae e é vulgarmente conhecido como vara-de-ouro, erva-forte, verga-de-ouro ou viragaúrea. É uma planta perene que atinge cerca de 1 metro de altura, apresenta uma haste redonda, flores amarelas, sendo oriunda da Europa, Ásia e Norte de África (Rafsanjany *et al.*, 2013; Cunha *et al.*, 2012; Capasso *et al.*, 2012). A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são as partes aéreas floridas e secas (figura 4.13) (Cunha & Roque, 2011; Rafsanjany *et al.*, 2013).

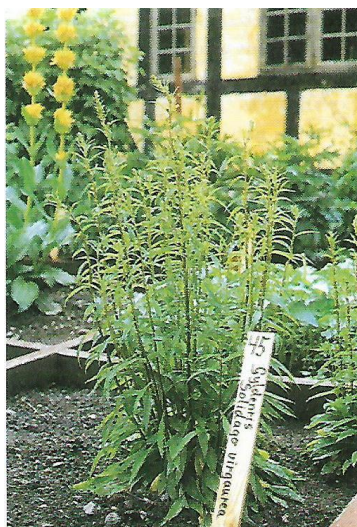


Figura 4.13 - Vara-de-Ouro (*Solidago virgaurea* L.) (Cunha & Roque, 2011).

##### 4.2.2.3.1. Composição química

Da sua composição química fazem parte cerca de 1,5% de flavonoides (quercetina, isoquercetina, campferósido, astragalósido, hiperósido e rutósido), saponósidos derivados do ácido oleanólico (2,5%) e triterpênicos do tipo oleanano (virgaureagenósido, leiocarpósido, virgaureósido A), glicósidos fenólicos, ácidos fenólicos (ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido ferúlico, ácidos sinápico e de vanilina), taninos catéquicos (10-15%), cumarinas e pequena quantidade de óleo essencial (Capasso *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2008; Thiem & Golińska, 2002).

#### **4.2.2.3.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

Vara-de-ouro, tem ação diurética devido principalmente aos flavonoides e aos glicósidos fenólicos presentes na sua composição. Deste modo, é tradicionalmente usada para alívio sintomático de infecções do trato urinário que beneficiem de um aumento da diurese e para o tratamento e prevenção de cálculos renais. Também apresenta atividade antimicrobiana devido aos ácidos fenólicos, atividade anti-inflamatória devido aos saponósidos. A sua atividade anti-oxidante pensa-se que seja devido aos flavonoides e ácidos fenólicos (Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2008).

#### **4.2.2.3.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos**

Ensaio pré-clínicos *in vitro* testaram a atividade antimicrobiana contra agentes patogénicos urinários (*S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*)) do extrato de *Solidago virgaurea* L. isoladamente e em combinação com outras plantas (uva-ursina e dente-de-leão). Os resultados demonstram que a combinação das plantas apresentava uma atividade antimicrobiana maior do que a do extrato de *Solidago virgaurea* L. isoladamente. Relativamente à atividade diurética, um ensaio clínico em 22 voluntários saudáveis que receberam 100 gotas por dia de extrato etanólico de vara-de-ouro, demonstrou um aumento significativo no volume de urina (27%) no grupo submetido ao tratamento ativo quando comparado ao grupo placebo. Outro estudo foi realizado num período de 1 ano, em 53 doentes com sintomas de ITU (disúria e polaciúria) que receberam 100 gotas/dia (crianças: 55 gotas/dia) de um extrato etanólico de *Solidago virgaurea* L.. Neste estudo cerca de 65,4% dos doentes tratados obtiveram uma melhoria dos sintomas referidos. Um outro estudo semelhante que pretendia testar a eficácia do extrato de vara-de-ouro (380 mg/dia, 3 vezes ao dia) foi realizado durante 14 dias em 745 mulheres com disúria. Após o tratamento, 69,2% das mulheres tratadas obtiveram uma redução da frequência de micção bem como dos demais sintomas característicos de cistite (Cunha & Roque, 2011; EMA, 2008).

#### **4.2.2.3.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

A vara-de-ouro está contraindicada em doentes com doenças cardíacas ou renais, exceto se indicada pelo médico (Cunha *et al.*, 2012). Não é recomendado o seu uso na gravidez e amamentação devido à falta de informação sobre a sua toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento. Existem alguns estudos realizados que incluem crianças, no entanto,

essa amostra é pequena, por isso o seu uso também se encontra contraindicado em crianças menores de 12 anos (EMA, 2008).

#### 4.2.2.4. *Urtica dioica* L. (Urtiga)

*Urtica dioica* L. pertence à família Urticaceae e é vulgarmente conhecida como urtiga, ortiga, ortigão, urtiga-maior ou urtigão. É uma planta herbácea perene, vivaz e que se distribui por áreas temperadas de todo o mundo (Europa, África, Austrália América) (figura 4.14). Existe ainda outra espécie de urtiga, a *Urtica urens* L., que é conhecida como urtiga-menor, e que pode ser utilizada em caso de ITUs (Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; Fattahi *et al.*, 2016; Joshi *et al.*, 2014; Rafsanjany *et al.*, 2013).



Figura 4.14 - Urtiga (*Urtica dioica* L.) (Cunha & Roque, 2011).

As partes da planta utilizadas para fins terapêuticos são as partes aéreas floridas e folhas secas de *Urtica dioica* L., de *Urtica urens* L., ou da mistura das duas espécies (Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; Rafsanjany *et al.*, 2013).

##### 4.2.2.4.1. Composição química

Na composição química das partes aéreas floridas e das folhas há cerca 0,7-1,8% de flavonoides derivados do quercetol, campferol e ramnetol, caratenoides ( $\beta$ -caroteno), clorofila, sais minerais (potássio, ferro, cálcio, magnésio, silício),  $\beta$ -sitosterol, nitratos, vitaminas (C, B e K), mucilagens e ácidos orgânicos (cafeico, clorogénico, cafeilmálico, fórmico, acético) (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2012; Fattahi *et al.*, 2016; Joshi *et al.*, 2014).

#### 4.2.2.4.2. Atividade farmacológica nas ITUs

As partes aéreas e folhas de *Urtica dioica* L. apresentam atividade diurética, que se pensa ser devido à presença de flavonoides e sais de potássio, e também propriedades anti-inflamatórias. Deste modo, a Comissão E Alemã aprovou o seu uso para a terapêutica de irrigação em processos inflamatórios do trato urinário inferior (Cunha *et al.*, 2012; Fattahi *et al.*, 2016; Joshi *et al.*, 2014; Wegener, 2011). Também há quem refira que esta planta possui propriedades antimicrobianas, antioxidante e anti-radicalar que se pensa ser devido aos constituintes fenólicos e que podem ser benéficas nas ITUs (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2012; Joshi *et al.*, 2014; Mirtaghi *et al.*, 2016).

#### 4.2.2.4.3. Ensaios pré-clínicos e clínicos

Alguns estudos pré-clínicos têm demonstrado que *Urtica dioica* L. exibe atividade antimicrobiana. Um estudo que utilizou um extrato etanólico de urtiga e testou pelo método de difusão de disco o efeito antimicrobiano em *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus*, mostrou que esse extrato apresentava um efeito inibitório razoável sobre o crescimento das bactérias Gram-positivas (espécies de *Staphylococcus*), no entanto, as bactérias Gram-negativas (*E. coli*) eram resistentes a este extrato, o que pode estar associado ao facto do extrato não conseguir penetrar nestas bactérias que apresentam uma parede celular mais resistente. Outro estudo revelou que o extrato alcoólico de *Urtica dioica* apresentava uma atividade antibacteriana contra *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*. Estes estudos sugerem que o extrato de *Urtica dioica* poderá ser uma opção a considerar no tratamento de ITUs causadas por bactérias Gram-positivas (Joshi *et al.*, 2014; Mirtaghi *et al.*, 2016; Motamedi *et al.*, 2014).

Relativamente à atividade diurética, um estudo que utilizou um extrato aquoso de *Urtica dioica* e que foi realizado em coelhos, revelou que o extrato produzia um efeito diurético. Também um estudo realizado em ratos, na dose de 1 g/kg, mostrou que havia um aumento de 20% na produção de urina (Joshi *et al.*, 2014). Um estudo da autoria de Wegener de 2011, que tinha como objetivo comprovar a eficácia e tolerabilidade do sumo de urtiga (*Urtica dioica* e de *Urtica urens*) nas indicações clínicas comuns (doenças reumáticas e infecções urinárias), foi realizado em 114 doentes (81 mulheres e 33 homens) com idade média de 52 anos, e em que cerca de 60% ingeriu 20 mL, por dia, do sumo, e os restantes ingeriram cerca de 10 mL diários. Neste estudo, após 6 semanas de tratamento, houve uma melhoria de

84,3% dos sintomas urológicos típicos de uma ITU (disúria, dor e ardor durante a micção) e, após 12 semanas, a melhoria dos sintomas atingiu os 96,2%, tendo-se verificado que após 6 semanas de tratamento, o volume de urina dos doentes tinha aumentado drasticamente. Ao longo do estudo não ocorreu nenhum efeito adverso e o sumo de urtiga foi apontado como bem tolerado (Wegener, 2011).

#### **4.2.2.4.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

O seu uso está contraindicado em doentes com edemas provocados por insuficiência cardíaca ou renais. Devido à falta de dados sobre a sua toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, o uso de urtiga não é recomendado na gravidez, amamentação, nem em crianças. A manipulação desta planta deve ser feita com a devida precaução, uma vez que pode provocar urticária. Pode provocar alguns efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas, pirose, flatulência e diarreia (Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2007).

#### **4.2.2.5. *Apium graveolens* L. (Aipo)**

*Apium graveolens* L. pertence à família Apiaceae e é vulgarmente conhecida como aipo ou salsa do monte. É uma planta herbácea bienal que cresce a uma altura de cerca de 60 a 90 cm, sendo nativa da Eurásia e cultivada principalmente em regiões costeiras como solos salgados ou em lugares húmidos e pantanosos (figura 4.15) (Cunha *et al.*, 2012; Fazal & Singla, 2012; Rehman *et al.*, 2016; Tyagi *et al.*, 2013). A parte da planta mais utilizada para fins terapêuticos são as sementes, que são encontradas nas flores. Estas são muito pequenas, de cor castanho-escuro e um cheiro forte e agradável. As raízes de aipo são menos utilizadas para fins terapêuticos quando compradas com as sementes, no entanto apesar do seu uso menos frequente, o seu uso é particularmente útil nas ITUs (Aboud *et al.*, 2014; Cunha *et al.*, 2012; Rehman *et al.*, 2016).

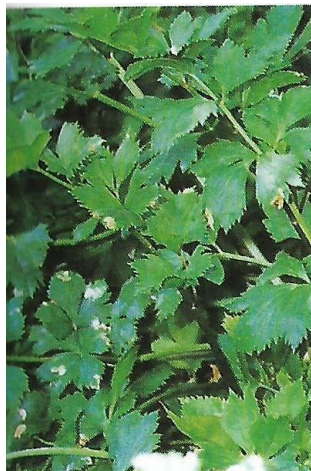


Figura 4.15 - Aipo (*Apium graveolens* L.) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011).

#### **4.2.2.5.1. Composição química**

A composição química das sementes de aipo apresenta cerca de 2 a 3 % de óleo essencial majoritariamente constituído por D-limoneno e selineno, flavonoides (apigenina, luteolina e quercetina), furanocumarinas, glicósidos (apigenina) e triglicéridos. As raízes, apresentam uma quantidade muito menor de óleo essencial na sua constituição, sais de potássio, açúcares, manitol, ácidos polifenólicos, aminoácidos e xantinas (Al-Asmari *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2012; Fazal & Singla, 2012; Kooti *et al.*, 2014; Sarshar *et al.*, 2018).

#### **4.2.2.5.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

As sementes de aipo apresentam atividade antimicrobiana devido ao óleo essencial presente na sua constituição, bem como uma atividade diurética conferida majoritariamente pelos flavonoides. As raízes de aipo apesar de utilizadas com muito menor frequência que as sementes, são por vezes utilizadas devido à sua atividade diurética mais pronunciada que nos frutos, o que é benéfica em casos de ITUs. Deste modo, as sementes e raízes de aipo, são uma opção em casos de inflamações geniturinárias, sendo usadas na medicina tradicional para o tratamento de doenças do trato urinário (Aboud *et al.*, 2014; Cunha *et al.*, 2012; Fazal & Singla, 2012; Kooti *et al.*, 2014; Rehman *et al.*, 2016).

#### **4.2.2.5.3. Ensaio pré-clínicos**

Apesar de alguns estudos *in vitro* apontarem para a potencial atividade diurética e antimicrobiana das sementes de aipo, atualmente ainda são muito escassos os estudos *in vivo* que demonstram os efeitos positivos desta planta nas ITUs.

Um estudo recente, com o objetivo investigar os potenciais efeitos antimicrobianos e antiadesivos contra ECUP do extrato de sementes de aipo sob condições *in vitro* e *in vivo* em murganhos, veio demonstrar que há na verdade um potencial antiadesivo o que valida o uso tradicional de aipo nas ITUs, uma vez que, após 4 a 7 dias de tratamento, houve uma redução significativa da carga bacteriana à superfície da bexiga (Sarshar *et al.*, 2018).

Um estudo que pretendia validar a ação de raiz de *Apium graveolens* L. como diurético utilizou 40 ratinhos, nos quais foi induzido uma lesão renal através da administração de gentamicina nos 14 dias antes do início no estudo, seguidamente os animais foram divididos em grupos, em que um recebia um extrato etanólico de raiz de aipo, outro um extrato aquoso de raiz de aipo, e um terceiro grupo furosemida. Os grupos foram mantidos em gaiolas sob as mesmas condições num período de 24 horas, no qual foi medida a atividade diurética dos ratinhos com base no volume de urina expelido. Com base neste estudo, foi possível concluir que o extrato etanólico e aquoso da raiz de *Apium graveolens* L. tinha atividade diurética comparativamente significativa à furosemida (Rehman *et al.*, 2016).

#### **4.2.2.5.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

O seu uso está contraindicado durante a gravidez, devido à possibilidade de provocar contrações uterinas. Deve haver especial precaução ao nível da exposição solar, uma vez que, as furanocumarinas presentes na sua composição das sementes de aipo são fotossensíveis, podendo provocar fotodermatites e deste modo a exposição solar deve ser evitada aquando da sua toma (Al-Asmari *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2012).

#### **4.2.2.6. *Betula pendula* Roth (Bétula)**

*Betula pendula* Roth também conhecida como *Betula verrucosa* Ehrh ou *Betula alba* L. pertence à família Betulaceae, é vulgarmente conhecida como bétula, bédulo, bidoeiro, vido ou vidoeiro. Existe outra espécie de Bétula, a *Betula pubescens* Ehrl., que é também muito conhecida e que apresenta características semelhantes a *Betula pendula* Roth. Ambas as espécies de bétula são uma árvore de grandes dimensões oriunda de bosques e matas da Euroásia (figura 4.16). A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são as folhas da *Betula pendula* Roth e/ou as folhas de *Betula pubescens* Ehrl., bem como as folhas resultantes

dos híbridos das duas espécies (Badal & Delgoda, 2016; Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; Demirci *et al.*, 2004; EMA, 2014).

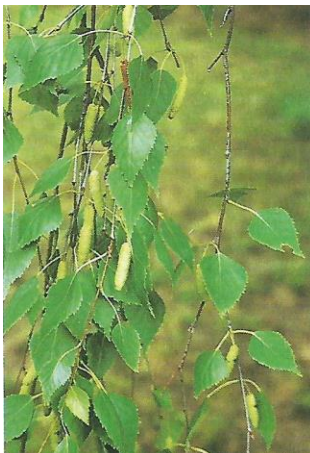


Figura 4.16 - Bétula (*Bétula pendula* Roth) (Adapato de Cunha *et al.*, 2012).

#### **4.2.2.6.1. Composição química**

As folhas das espécies de bétula, apresentam na sua constituição um elevado teor de flavonoides (maioritariamente hiperóxido e também glicosídeos de quercetina, de campferol e de miricetina), óleo essencial, vitaminas (principalmente vitamina C), carotenos, cumarinas, taninos, esteróis, ácidos fenólicos e sais minerais (Badal & Delgoda, 2016; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2014).

#### **4.2.2.6.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

As folhas de bétula apresentam atividade diurética devido aos flavonoides, vitamina C e sais minerais presentes na sua composição química, que origina um aumento da diurese, para além desta atividade apresenta atividade anti-inflamatória devido aos ácidos fenólicos. Deste modo, é considerada segundo a Comissão E Alemã uma opção na terapêutica de lavagem em casos doenças bacterianas e inflamatórias do aparelho urinário inferior (Badal & Delgoda, 2016; Cunha *et al.*, 2012; Demirci *et al.*, 2004; EMA, 2014).

#### **4.2.2.6.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos**

Num estudo onde foram administrados uma infusão de folhas de bétula a coelhos e a ratos, verificou-se um aumento do volume de urina em cerca de 19% nos coelhos e de 42% nos ratos, relativamente à excreção de cloreto, esta aumentou em 41% nos coelhos e 128% nos ratos. Apesar deste estudo evidenciar os efeitos diuréticos da folha de bétula, existem outros estudos realizados em ratos e murganhos, onde tal efeito não foi observado, no entanto,



pensa-se que o aumento da diurese se possa dever à dose administrada, que nestes estudos não está esclarecida. Outro estudo pré-clínico no qual se procedeu à administração oral em cães, de folhas de bétula em pó (240 mg/kg de peso corporal), observou-se após 2 horas um aumento de 13,8% no volume de urina, enquanto que o mesmo estudo usando uma fração de flavonoides extraídos de folhas secas de bétulas (14 mg/kg peso corporal, o aumento do volume de urina foi muito reduzido, cerca de 2,8%. Apesar do efeito diurético estar relacionado com a quantidade de flavonoides, este resultado sugere que os efeitos diuréticos obtidos com os flavonoides isolados são inferiores aos obtidos com o uso do extrato inteiro da folha de bétula (Badal & Delgoda, 2016; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2014;). Outros estudos realizados em ratos, evidenciam que o aumento do volume de urina é maior quando se usa um extrato aquoso de folhas de bétula do que com um extrato alcoólico, sendo que no extrato aquoso numa dose de 2,66 mL/kg observa-se um aumento significativo do volume de urina, no entanto quando a dose aumenta para 5,32 mL/kg (que corresponde a cerca de 7,5 mg de flavonoides) o aumento no volume de urina após 3 horas é de cerca de 54% (Badal & Delgoda, 2016; EMA, 2014;).

Relativamente aos estudos clínicos já realizados, os primeiros estudos realizados em adultos saudáveis não evidenciariam um aumento significativo no volume de urina após a administração de uma infusão de folhas de bétula na razão 1:10, isto quando comparado com o efeito produzido pela ingestão da mesma quantidade de água. Num estudo clínico randomizado e duplo-cego, realizado num período de 20 dias em 15 doentes com ITU inferior, onde se comparou o efeito do tratamento com infusão de chá de folhas de bétula (4 chávenas), em relação ao efeito provocado por uma infusão com um placebo, verificou-se que após os 20 dias de tratamento, a contagem de microrganismos na urina do grupo tratado diminuiu 39%, enquanto que no grupo placebo essa diminuição foi de 19%. No final do estudo, 3 das pessoas do grupo tratado não sofria de ITU comparativamente a 1 pessoa do grupo placebo. Outro estudo clínico realizado em 1066 pessoas onde 73,8% sofriam de uma ITU e os restantes sofriam de bexiga irritável, cálculos renais entre outras queixas. Neste estudo todos os doentes foram tratados com um extrato seco de folhas de bétula e 56% dos doentes que sofriam de ITU foram tratados conjuntamente com um antibiótico. Após um período de 2 a 4 semanas de tratamento, verificou-se que em 78% dos indivíduos que sofriam de ITU, os sintomas tinham desaparecido na totalidade e, que de um modo geral, os sintomas

tinham desaparecido em 80% dos indivíduos tratados, sendo que 75% destes indivíduos não tinham recebido qualquer antibiótico (EMA, 2014).

#### **4.2.2.6.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

Uma vez que não existem estudos que comprovem a segurança do seu uso durante a gravidez, lactação e em crianças com idade inferior a 12 anos, não é recomendado o uso de folhas de bétula nestas situações. Alguns efeitos adversos pouco significativos foram relatados, como distúrbios gastrointestinais (diarreia, náuseas), reações alérgicas (erupções cutâneas e comichão), e edema das pernas. Por outro lado, é contraindicada em indivíduos com hipersensibilidade ao pólen de bétula, bem como em indivíduos com edemas provocados por insuficiência cardíaca ou renais (Badal & Delgoda, 2016; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2014).

#### **4.2.2.7. *Elymus repens* (L.) Gould (Gramma-francesa)**

*Elymus repens* (L.) Gould, também conhecida como *Agropyron repens* (L.) Beauv. pertence à família Poaceae ou Gramineae, é vulgarmente conhecida como grama-francesa, grama-das-farmácias ou grama-canina. É uma planta herbácea vivaz e perene, nativa de zonas temperadas da Europa e Ásia Central. (figura 4.17) A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são os rizomas. Estes são longos, muito ramificados, pontiagudos e um pouco carnudos (Al-Snafi, 2015; Beydokthi *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011).



Figura 4.17 - Gramma-francesa (*Elymus repens* (L.) Gould) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011).

#### **4.2.2.7.1. Composição química**

Os rizomas de Grama-francesa apresentam na sua composição química triticina, cerca de 3 a 8%, polissacáridos, sais minerais (potássio e silício), flavonoides, ácido silícico, saponinas, óleo essencial rico em agropireno e hidratos de carbono (frutose, glicose, inositol, manitol) (Al-Snafi, 2015; Beydokthi *et al.*, 2017; Capasso *et al.*, 2012; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2011).

#### **4.2.2.7.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

Os rizomas de Grama-francesa apresentam atividade diurética devido principalmente ao manitol, triticina e sais minerais. Pensa-se que o manitol e a triticina sofram pouca reabsorção sendo filtrados e levando consigo água para o fluido tubular, aumentando consequentemente a produção de urina. Apresenta também atividade anti-inflamatória e antimicrobiana devido ao óleo essencial rico em agropireno. Deste modo, é considerada segundo a Comissão E Alemã e a ESCOP uma opção na terapêutica de irrigação de distúrbios inflamatórios do trato urinário (Al-Snafi, 2015; Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2011).

#### **4.2.2.7.3. Ensaios pré-clínicos e clínicos**

Ensaios pré-clínicos *in vivo* demonstraram a atividade diurética de um extrato hidroalcoólico do rizoma de grama-francesa em ratos, uma vez que o no grupo sujeito ao tratamento houve um efeito diurético mais pronunciado do que no grupo sujeito ao placebo (Cunha & Roque, 2011; EMA, 2011).

Um estudo clínico, no qual foi utilizado um extrato etanólico de rizomas de *Elymus repens* (cerca de 60 gotas 3 vezes ao dia), num período de 1 mês, em 99 doentes com distúrbios da micção, foi possível observar que os sintomas de urgência miccional, disúria, noctúria, entre outros, referidas no início do estudo pelos doentes diminuíram drasticamente em mais de metade dos doentes (EMA, 2011). Noutro estudo, foi administrado um extrato fluido de rizomas de *Elymus repens* (50-60 gotas 3 vezes ao dia) durante 12 dias, a 313 doentes com infecções do trato urinário ou bexiga irritável. No curso da terapia cerca de 69-91% dos doentes referiram um alívio dos sintomas inicialmente referidos, sendo que após os 12 dias de tratamento 32-53% dos doentes referiram que já não apresentavam qualquer sintoma (Ema, 2011; Hautmann & Scheithe, 2000).

#### 4.2.2.7.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações

A grama-francesa está contraindicada em indivíduos com insuficiências cardíacas ou renais. Também em caso de gravidez e na lactação é contraindicada pois não há estudos sobre a sua toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento. Não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos. O seu uso prolongado deve ser evitado pois a sua ação diurética pode provocar hipocaliemia (Al-Snafi, 2015; Cunha 2012; EMA, 2011).

#### 4.2.2.8. *Prunus avium* L. (Cerejeira-brava)

*Prunus avium* L. pertence à família Rosaceae e é vulgarmente conhecida como cerejeira-brava ou cerdeira. É uma pequena árvore nativa da Europa e sudoeste da Ásia, e encontrando-se distribuída geograficamente por todo o mundo, especialmente em áreas de clima temperado (figura 4.18). A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são os pedúnculos do fruto ou os frutos (cereja), no entanto, no âmbito das ITUs o que é utilizado é o pedúnculo do fruto, vulgarmente conhecido como pés-de-cereja. (Ademović *et al.*, 2017; Ahmad *et al.*, 2017; Camejo-Rodrigues *et al.*, 2003; Cunha *et al.*, 2012).



Figura 4.18 - Cerejeira-brava (*Prunus avium* L.) (Adapato de Cunha *et al.*, 2012).

##### 4.2.2.8.1. Composição química

Os pedúnculos do fruto apresentam na sua composição química sais de potássio, flavonoides, derivados dos salicilatos e taninos (Bureau, 2016; Cunha *et al.*, 2012; Hooman *et al.*, 2009).

##### 4.2.2.8.2. Atividade farmacológica nas ITUs

Os pedúnculos do fruto da cerejeira-brava apresentam atividade diurética devido aos sais de potássio e aos flavonoides presentes na sua composição química, que originam um aumento da diurese ajudando a promover uma função renal adequada. Para além desta

atividade, apresenta também atividade anti-inflamatória. Deste modo, devido a estas propriedades são muitos utilizados na medicina tradicional como adjuvante na terapêutica de sintomatologia associada a ITUs, sendo muitas vezes usado sob a forma de infusão isolado ou em combinação com outras plantas, também elas com propriedades diuréticas (Ademović *et al.*, 2017; Bureau, 2016; Cunha *et al.*, 2012; Hooman *et al.*, 2009).

#### **4.2.2.8.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos**

O efeito diurético dos pedúnculos da cerejeira-brava está relatado em documentos da medicina tradicional Iraniana, no entanto em 2009 é que um estudo clínico duplo-cego da autoria de Hooman *et al.* (2009) veio apoiar o uso tradicional dos “pés-de-cereja”. Este estudo foi realizado em 13 voluntários saudáveis (8 mulheres, 5 homens) com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos, e os voluntários foram divididos em dois grupos, num dos grupos foram administradas 2 cápsulas de pedúnculos de cereja, a cada 8 horas, durante 24 horas, enquanto que no outro grupo foi administrado um placebo. A diurese por um período de 24 horas foi determinada pela medição da diurese da primeira micção após o despertar, até a última micção do dia. Com este estudo foi possível verificar o aumento do volume de urina no grupo submetido ao tratamento, o que sugere que os pedúnculos deste fruto possam ser utilizados como diurético. Apesar da forte evidência sugerida por este estudo, ainda são escassos os estudos clínicos realizados com esta planta sendo necessário a realização de mais estudos que comprovem o seu efeito. No entanto, o uso desta planta como adjuvante em ITUs já é considerado uma prática comum na medicina tradicional (Ademović *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2012; Hooman *et al.*, 2009).

#### **4.2.2.8.4. Precauções, efeitos adversos e contraindicações**

Não são conhecidos efeitos secundários nem tóxicos de cerejeira-brava, no entanto há autores que consideram que deve ser usada com precaução no caso de urolitíase, pois a planta aumenta a excreção de cálcio. Está contraindicado o uso como diurético em indivíduos hipertensos ou com cardiopatias (Ademović *et al.*, 2017; Cunha *et al.*, 2012; Hooman *et al.*, 2009).

#### **4.2.2.9. *Taraxacum officinalis* (L.) Weber ex F.H. Wigg. (Dente-de-leão)**

*Taraxacum officinalis* (L.) Weber ex F.H. Wigg. pertence à família Asteraceae e é vulgarmente conhecida como Dente-de-leão ou Taráxaco. É uma planta perene que se encontra amplamente distribuída pelo Hemisfério Norte, em campos, prados, pastos das zonas temperadas mais quentes deste hemisfério (figura 4.19). As partes da planta utilizadas para fins terapêuticos são as raízes e as folhas (Cunha *et al.*, 2012; Schütz *et al.*, 2006; Wright *et al.*, 2007).



Figura 4.19 - Dente-de-leão (*Taraxacum officinalis* (L.) Weber ex F.H. Wigg.) (Adaptado de Cunha & Roque, 2011).

##### **4.2.2.9.1. Composição química**

As raízes de dente-de-leão apresentam na sua composição química flavonoides derivados da apigenina e da lueolina, sais minerais ricos em potássio, inulina, lactonas sesquiterpénicas e constituintes amargos. As folhas, apresentam uma constituição semelhante, com flavonoides, constituintes amargos, lactonas sesquiterpénicas e sais minerais com maior quantidade de potássio do que nas raízes (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2009).

##### **4.2.2.9.2. Atividade farmacológica nas ITUs**

As raízes e as folhas de dente-de-leão apresentam atividade diurética devido aos flavonoides e aos sais de potássio presentes na sua composição química, que ao atuarem conjuntamente reforçam esta atividade. Apresentam também atividade anti-inflamatória, devido principalmente às lactonas sesquiterpénicas. Deste modo, devido a estas propriedades, ambas são utilizadas na medicina tradicional há muitos anos, sendo úteis em casos que beneficiam de um aumento de diurese. No entanto, apenas as folhas foram

consideradas, segundo a Comissão E Alemã, como adjuvante de tratamentos em que é desejável aumentar o débito urinário (Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2009; Schütz *et al.*, 2006; Wright *et al.*, 2007).

#### **4.2.2.9.3. Ensaios pré-clínicos e clínicos**

Um estudo pré-clínico utilizou um extrato aquoso de raízes de dente-de-leão e um extrato aquoso de folhas de dente-de-leão, os quais foram administrados através de sonda gástrica a ratos machos numa dose de 50 mL/kg de peso corporal. Os resultados deste estudo mostraram que o efeito diurético provocado pelo extrato aquoso das folhas foi consideravelmente mais elevado do que aquele obtido através do extrato aquoso das raízes de dente-de-leão (EMA, 2009; Schütz *et al.*, 2006).

Os dados clínicos existentes sobre dente-de-leão nas infecções do trato urinário são muito escassos, até ao momento foi realizado um estudo piloto, no qual foi utilizado um extrato hidroalcoólico de folhas frescas dente-de-leão. Este extrato foi administrado três vezes ao dia (cerca de 8 mL do extrato a cada administração) a voluntários saudáveis, um grupo de mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 65 anos, durante um período de 4 dias, no qual foi avaliado o aumento da frequência e do volume urinário. De um modo geral, os resultados deste estudo demonstraram que houve um aumento significativo na frequência ( $p < 0,05$ ) e da taxa de micção ( $p < 0,001$ ). No entanto, apesar deste estudo piloto confirmar o efeito diurético até então documentado são necessários mais estudos clínicos que comprovem esta atividade, particularmente em indivíduos com ITUs (Clare *et al.*, 2009).

#### **4.2.2.9.4. Precauções, efeitos adversos e contra-indicações**

O dente-de-leão está contra-indicado em indivíduos com insuficiências cardíacas ou renais. Também em caso de gravidez e na lactação é contra-indicada pois não há estudos sobre a sua toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento. Não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 12 anos. Em indivíduos com inflamações gastrointestinais, obstrução das vias biliares ou com refluxo gastroesofágico, deve ser usado com cuidado uma vez que os constituintes amargos podem agravar estas patologias (Cunha & Roque, 2011; Cunha *et al.*, 2012; EMA, 2009).

#### **4.2.2.10. Zea mays L. (Milho)**

*Zea mays* L. pertence à família Graminaceae ou Poaceae e é vulgarmente conhecida como Milho. É uma planta herbácea nativa dos Andes e da América Central e extensamente cultivada no mundo (figura 4.20). A parte da planta utilizada para fins terapêuticos são os estiletes e estigmas, vulgarmente conhecidos como barbas de milho (Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2012; Rafsanjany *et al.*, 2015).



Figura 4.20 - Milho (*Zea mays* L.) (Adaptado de Cunha *et al.*, 2012).

##### **4.2.2.10.1. Composição química**

Os estiletes e estigmas apresentam na sua composição química elevado teor de sais de potássio, flavonoides, taninos, ácido salicílico, aminas, saponinas e esteróis (Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2012; Ha *et al.*, 2018; Rafsanjany *et al.*, 2015; Sahib *et al.*, 2012).

##### **4.2.2.10.2. Atividade farmacológica nas ITUs.**

As barbas de milho devido aos sais de potássio e aos flavonoides presentes na sua composição química, apresentam atividade diurética que ajuda a promover uma função renal adequada. Deste modo, as barbas de milho são muito utilizadas na medicina tradicional desde a cultura inca, principalmente sob a forma de infusão, como diurético em infecções do trato urinário não complicadas (Capasso *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2012; Erickson & Rubin, 2007; Ha *et al.*, 2018; Rafsanjany *et al.*, 2015; Wright *et al.*, 2007).

##### **4.2.2.10.3. Ensaio pré-clínicos e clínicos**

Estudos pré-clínicos realizados em animais têm demonstrado o efeito benéfico de *Zea mays* como diurético, no entanto há alguns estudos que têm chegado a resultados contraditórios, tendo-se levantado questões sobre se a duração da intervenção e/ou a dose administrada foram suficientes para induzir a resposta pretendida (Wright *et al.*, 2007).



Num ensaio clínico prospetivo randomizado, foi administrado um extrato aquoso de barbas de milho a 42 indivíduos de ambos os sexos (16 homens, 26 mulheres) com ITUs, durante cerca de 20 dias. Os resultados deste estudo demonstraram que os sintomas referidos no início do tratamento tinham sofrido uma diminuição significativa, o que vem confirmar o efeito benéfico do milho nas ITUs. Apesar deste estudo clínico apontar para o efeito benéfico do milho nas ITUs, mais estudos clínicos são necessários para confirmar a eficácia clínica do milho usado como diurético (Rafsanjany *et al.*, 2015; Sahib *et al.*, 2012).

#### 4.2.2.10.4. Precauções, efeitos adversos e contra-indicações

O milho está contra-indicado em indivíduos com insuficiências cardíacas ou renais. Também em caso de gravidez e na lactação é contra-indicado, uma vez que se verificou em animais uma estimulação uterina devido aos esteróis. Pode provocar reações alérgicas, não sendo aconselhada a utilização prolongada nem excessiva devido ao risco de provocar vômitos, cólicas e diarreia (Cunha *et al.*, 2012).

A Tabela 4.2. resume as principais características das plantas tradicionalmente utilizadas nas ITUs, com atividade diurética.

Tabela 4.2 - Principais características das plantas tradicionalmente usadas nas ITUs com atividade diurética.

<b>Espécie (Nome comum)</b>	<b>Parte Utilizada</b>	<b>Principais constituintes</b>	<b>Atividade(s)</b>	<b>Referências</b>
<i>Equisetum arvense</i> L. (Cavalinha)	Caule estéril	Saponósido equisetonina, flavonoides e sais de potássio	Diurética, antimicrobiana, antioxidante e adstringentes	(Cunha & Roque, 2011; EMA,2016; Geetha <i>et al.</i> , 2001b ; Kukric <i>et al.</i> , 2013)
<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth (Chá-de-Java)	Folhas	Flavonoides, sais de potássio e saponósidos	Diurética, anti- inflamatória, antioxidante e antimicrobiana	(Cunha <i>et al.</i> , 2012; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2010b)

<b>Espécie (Nome comum)</b>	<b>Parte Utilizada</b>	<b>Principais constituintes</b>	<b>Atividade(s)</b>	<b>Referências</b>
<i>Solidago virgaurea</i> L. (Vara-de- Ouro)	Partes áreas floridas	Flavonoides e glicósidos fenólicos	Diurética, antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e adstringente	(Cunha <i>et al.</i> , 2012; EMA, 2008; Capasso <i>et al.</i> , 2012)
<i>Urtica dioica</i> L. (Urtiga)	Partes áreas floridas e folhas	Flavonoides e sais de potássio	Diurética, antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e anti-radicalar	(Cunha & Roque, 2011; Joshi <i>et al.</i> , 2014; Mirtaghi <i>et al.</i> , 2016)
<i>Apium graveolens</i> L. (Aipo)	Sementes  Raízes	Flavonoides, furanocumarinas e óleo essencial Sais de potássio, ácidos fenólicos e óleo essencial	Diurética	(Al-Asmari <i>et al.</i> , 2017; Capasso <i>et al.</i> , 2012; Cunha <i>et al.</i> , 2012)
<i>Betula pendula</i> Roth (Bétula)	Folhas	Flavonoides, ácidos fenólicos e sais minerais	Diurética e anti- inflamatória	(Capasso <i>et al.</i> , 2012; Cunha <i>et al.</i> , 2012; EMA, 2014; Yarnell, 2002; Yarnell <i>et al.</i> , 2009)
<i>Elymus repens</i> (L.) Gould (Grama- francesa)	Rizomas	Polissacárido (triticina), manitol, sais minerais (potássio e silício), óleo essencial (agropireno)	Diurética, Antimicrobiano e anti-inflamatória	(Beydokthi <i>et al.</i> , 2017; Capasso <i>et al.</i> , 2012; Cunha & Roque, 2011; EMA, 2011)

<b>Espécie (Nome comum)</b>	<b>Parte Utilizada</b>	<b>Principais constituintes</b>	<b>Atividade(s)</b>	<b>Referências</b>
<i>Prunus avium</i> L. (Cerejeira- brava)	Pedúnculo do fruto	Flavonoides e sais de potássio	Diurética e anti- inflamatória	(Camejo- Rodrigues <i>et al.</i> , 2003; Hooman <i>et</i> <i>al.</i> , 2009)
<i>Taraxacum officinale</i> (L.) Weber ex F.H.Wigg. (Dente-de- leão)	Folhas e raízes	Flavonoides, sais minerais (principalmente potássio) e lactonas sesquiterpênicas	Diurética e anti- inflamatória	(Cunha <i>et al.</i> , 2012; EMA, 2009; Schütz <i>et</i> <i>al.</i> , 2006; Wright <i>et al.</i> , 2007; Yarnell <i>et al.</i> , 2009)
<i>Zea mays</i> L. (Milho)	Estilete e estigma (barbas de milho)	Sais de potássio e flavonoides	Diurética	(Cunha <i>et al.</i> , 2012; Rafsanjany <i>et</i> <i>al.</i> , 2015; Wright <i>et al.</i> , 2007; Yarnell <i>et al.</i> , 2009)

## **5. Preparações à base de plantas utilizadas nas Infeções do Trato Urinário**

### **5.1. Objetivo**

Existem muitas preparações à base de plantas utilizadas nas ITUs no mercado, e que são comercializadas maioritariamente sob a forma de suplementos alimentares ou dispositivos médicos em Farmácias, Parafarmácias e Ervanárias. Deste modo, o objetivo desde estudo foi recolher informação acerca dos produtos mais utilizados na prática clínica.

### **5.2. Material e Métodos**

Para conseguir informação sobre as preparações à base de plantas utilizados nas Infeções do Trato Urinário, foi necessário realizar um inquérito (anexo I), no qual as primeiras cinco perguntas consistem na identificação do género, idade, local de trabalho e sua localização, categoria profissional e respetivos anos de prática profissional, sendo as restantes perguntas focadas na concretização do objetivo do presente estudo. Este inquérito foi aplicado a um grupo de 140 profissionais de saúde da área da farmácia ou com experiência na área de preparações à base de plantas. O inquérito foi distribuído maioritariamente *online*, através do google formulários, ferramenta na qual foi possível criar o questionário em formato *online* e divulgá-lo na rede social Facebook, bem como em grupos de profissionais de saúde nas quais se destacam “Profissionais de Farmácia em Portugal” e “Profissionais de Farmácia-Ciências Farmacêuticas”, sendo constituídos por inúmeros membros, de toda a parte do país. Uma pequena minoria dos inquéritos, foram recolhidos pessoalmente através da aplicação do questionário diretamente em farmácias do distrito de Faro. Os dados dos questionários foram registados numa folha de *Microsoft Excel*, sendo posteriormente feito um tratamento dos dados recolhidos, através da mesma ferramenta. As respostas aos inquéritos foram recolhidas, durante 45 dias, no período de 28 de abril de 2018 a 9 de junho de 2018.

### **5.3. Resultados**

Dos 140 inquiridos recolhidos, 108 eram do género feminino e 32 do género masculino, o que corresponde a uma percentagem de 77,14% do género feminino e 22,86% do género masculino (figura 5.1).

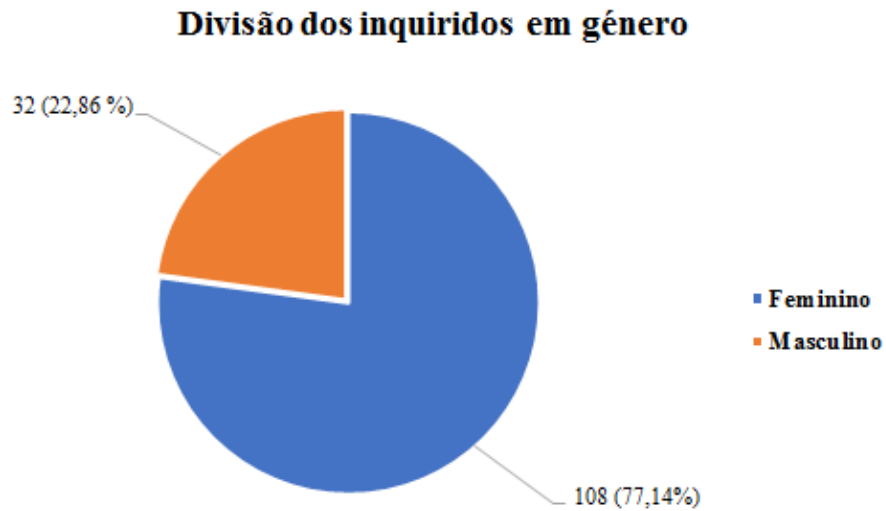


Figura 5.1 - Divisão dos inquiridos em género feminino ou masculino.

A idade média dos inquiridos foi de 31,59 anos, tendo as idades se situado entre os 21 e 63 anos.

Quanto ao local de trabalho, 127 (90,71%) inquiridos trabalhavam em Farmácia, 8 (5,71%) em Parafarmácia, 2 (1,43%) no Hospital, 1 (0,71%) na Indústria Farmacêutica, 1 (0,71%) em Laboratório de análises clínicas e 1 (0,71%) em Ervanária (figura 5.2).

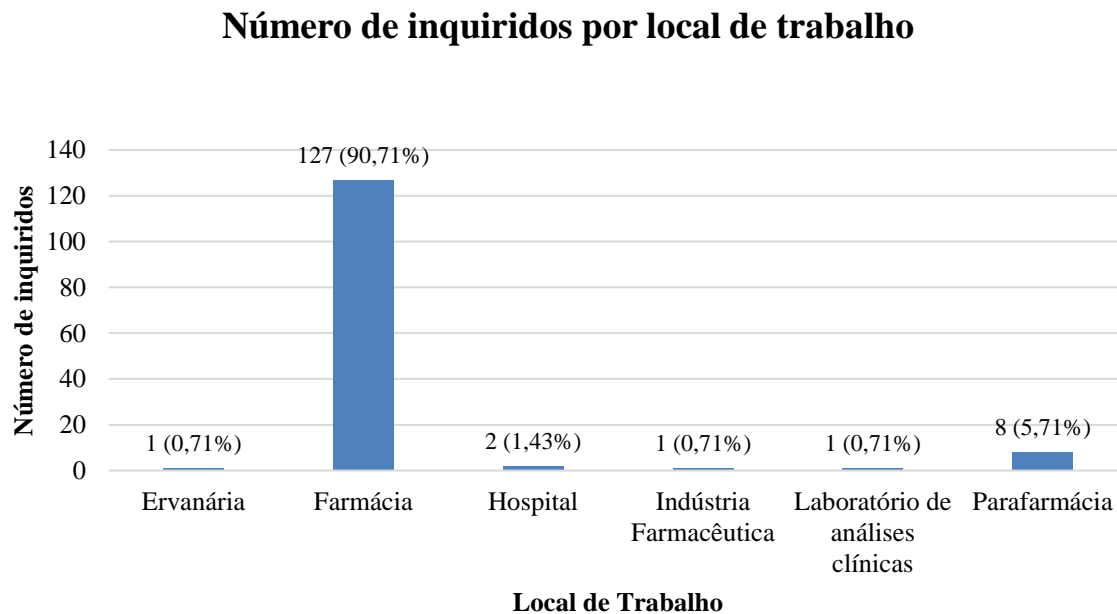


Figura 5.2 - Número de inquiridos por local de trabalho.

A localização do local de trabalho foi caracterizada da seguinte forma: 64 inquiridos (45,71%) no distrito de Faro, 22 inquiridos (15,71%) no distrito de Lisboa, 11 inquiridos (7,86%) nos distritos de Setúbal e do Porto, 6 inquiridos (4,29%) no distrito de Évora, 4 inquiridos (2,86%) no distrito de Aveiro, 3 inquiridos (2,14%) nos distritos de Beja, de Leiria, de Coimbra, de Santarém e na região autónoma dos Açores, 2 inquiridos (1,43%) nos distritos de Castelo Branco e de Braga e 1 inquirido (0,71%) nos distritos de Guarda, de Viseu e na região autónoma da Madeira (figura 5.3).

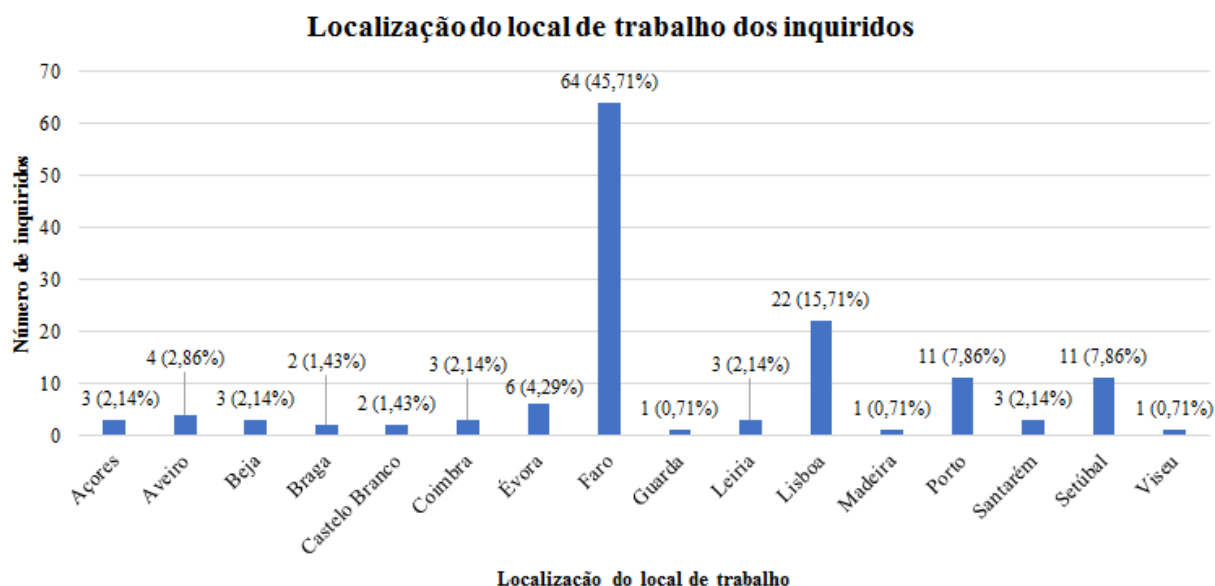


Figura 5.3 - Localização do local de trabalho dos inquiridos.

Relativamente à categoria profissional, 93 (66,43%) são farmacêuticos, 43 (30,71%) técnicos de farmácia, 3 (2,14%) auxiliares de farmácia e 1 (0,71%) nutricionista (figura 5.4).

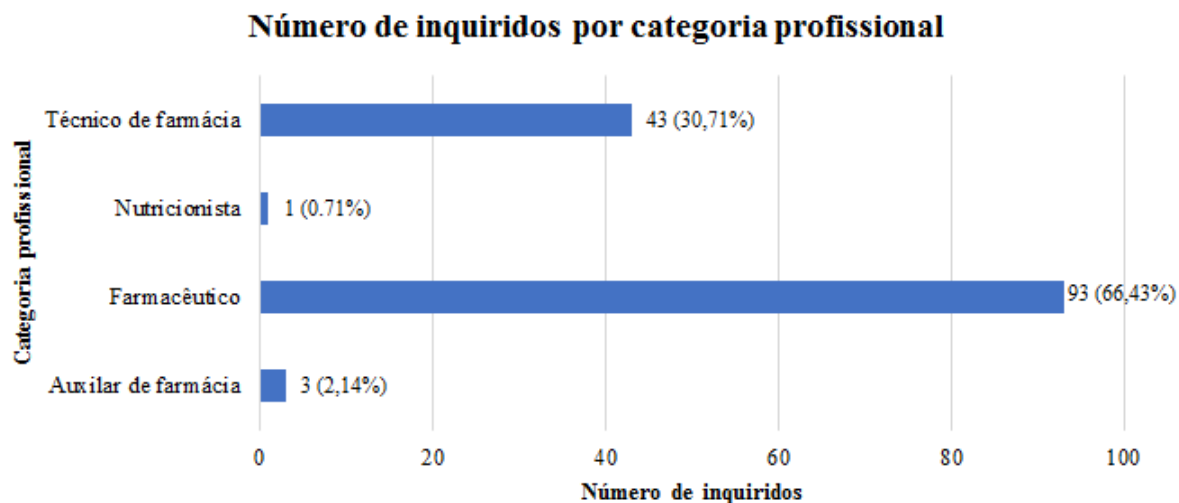


Figura 5.4 - Número de inquiridos por categoria profissional.

Os anos de prática profissional foram categorizados da seguinte forma: pouco experiente (entre 0 a 3 anos de prática), moderadamente experiente (entre 4 a 9 anos prática) e muito experiente (10 ou mais anos de prática). Desta forma, 52 (37,14%) dos inquiridos eram pouco experientes, 46 (32,86%) moderadamente experientes e 42 (30%) muito experientes (figura 5.5).

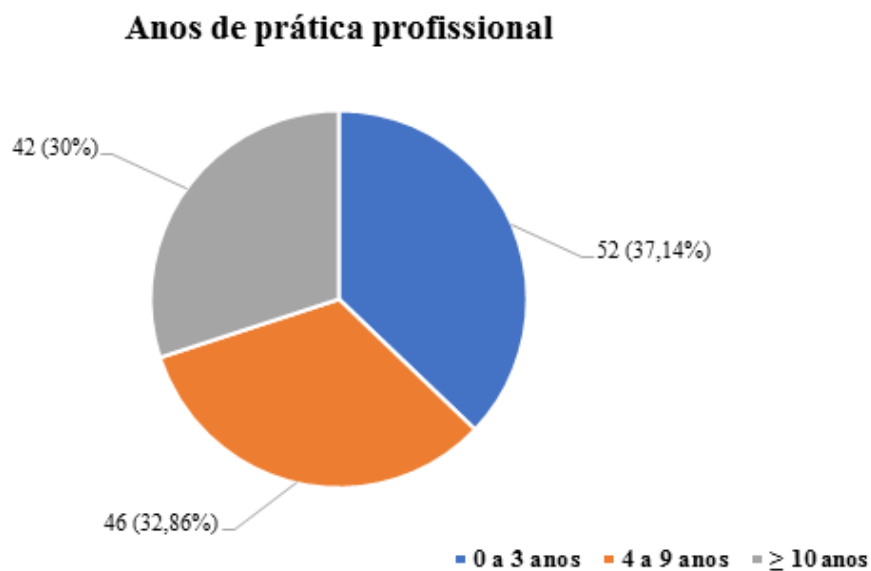


Figura 5.5 - Categorização dos inquiridos por anos de prática profissional.

Relativamente à questão “Quanto à procura pela parte do utente de preparações à base de plantas para as infeções do trato urinário (ITUs), esta é?”, as respostas obtidas apresentam-se na figura 5.6.

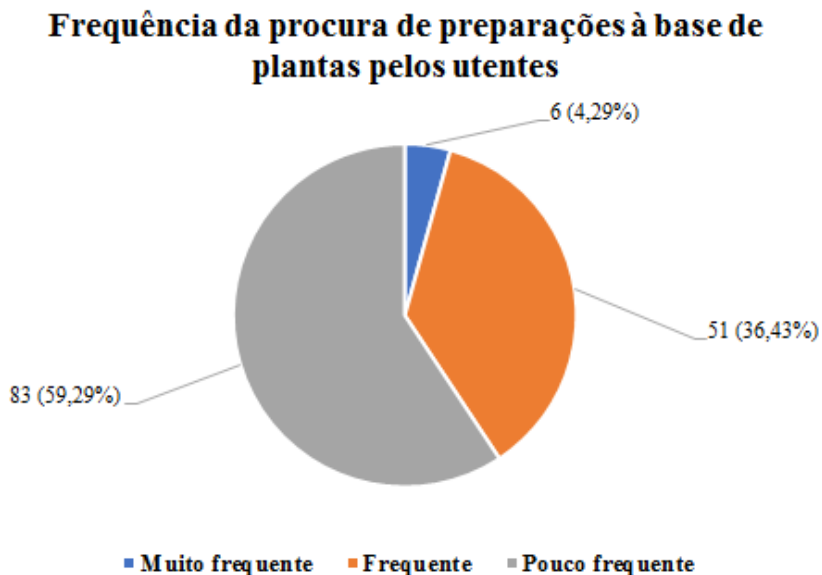


Figura 5.6 - Frêquencia da procura de preparações à base de plantas para as ITUs pelos utentes.

Quando questionados: “Quais os produtos mais procurados?”, as respostas incidiram principalmente sobre três classes de produtos, o arando vermelho (135 citações), os antibióticos (70 citações) e a uva-ursina (68 citações). Dentro da classe de produtos que contém arando vermelho na sua composição, foram citados 24 produtos, os quais se encontram referenciados na tabela 5.1.

Tabela 5.1 - Produtos que contém na sua composição arando vermelho referidos nos produtos mais procurados.

Classe de produtos	Arando vermelho (15 respostas não específicas)	
	Produtos específicos (Número de vezes citados)	Roter cystiberry* (29)
Spasmurin**(17)		Arkocápsulas arando vermelho (2)
Prevecist (9)		Holonprotect Uriforte (2)



<b>Produtos específicos (Número de vezes citados)</b>	Monurelle cranberry* **(9)	Clear U (2)
	Lactoflora uro** (8)	Cystiregul** (2)
	Cysticlean (6)	Arancis (2)
	Uriwel* (4)	Urisanol Cranberry flash (1)
	Cranfort (4)	Cranberry Solgar** (1)
	Cys-control (4)	Uricandi** (1)
	Holonprotect Uriflash**(4)	Uroprev** (1)
	Velastisa cistitis* (4)	Advancis Uritabs** (1)
	Urosens forte** (3)	Sedacist** (1)

\* Dispositivos Médicos

\*\* Combinações: Spasmurin (arando vermelho, uva-ursina, milho, cerejeira); Monurelle cranberry, Cranberry Solgar, Uroprev (arando vermelho, vitamina C); Lactoflora Uro (arando vermelho, lactobacilos e vitamina C); Holonprotect Uriflash, Urosens forte, Advancis Uritabs (arando vermelho e uva-ursina); Cistisil (arando vermelho, uva-ursina e cavalinha); Cystiregul (arando vermelho, hibisco, urze, vitamina C e D); Sedacist (arando vermelho e malva); Uricandi (arando vermelho, uva-ursina, origanum, calendula).

Na classe dos antibióticos foram citados 6 antibióticos diferentes, que se encontram especificados na tabela 5.2.

Tabela 5.2 - Antibióticos referidos nos produtos mais procurados.

<b>Classe de produtos</b>	<b>Antibióticos</b> (6 respostas não específicas)
<b>Produtos específicos (Número de vezes citados)</b>	Fosfomicina (38)
	Furadantina (20)
	Sulfametoxazol + Trimetropim (3)
	Amoxicilina (1)
	Amoxicilina + Ácido clavulâmico (1)
	Ciprofloxacina (1)

Relativamente à classe de produtos que apresentam na sua composição uva-ursina, foram referenciados 8 produtos, tal como mostra a tabela 5.3.

Tabela 5.3 - Produtos que contém na sua composição uva-ursina referidos nos produtos mais procurados.

<b>Classe de produtos</b>	<b>Uva-ursina</b> (6 respostas não específicas)
<b>Produtos específicos</b> (Número de vezes citados)	Arkocápsulas uva-ursina (20)
	Spasmurin** (17)
	Rotercysti* (4)
	Holonprotect Uriflash** (4)
	Cistisil** (3)
	Urosens forte** (3)
	Uricandi** (1)
	Advancis Uritabs** (1)

\* Medicamento tradicional à base de plantas

\*\* Combinações: Spasmurin (arando vermelho, uva-ursina, milho, cerejeira); Holonprotect Uriflash, Urosens forte, Advancis Uritabs (arando vermelho e uva-ursina); Cistisil (arando vermelho, uva-ursina e cavalinha); Uricandi (arando vermelho, uva-ursina, origanum, calendula).

Para além destas três classes de produtos, existem outros produtos que também foram referidos e que se encontram mencionados na tabela 5.4.

Tabela 5.4 - Outros produtos referidos nos produtos mais procurados.

<b>Outros produtos</b>	
<b>Produtos específicos</b> (Número de vezes citados)	Chá de barbas de milho (12)
	Chá de pés de cereja (8)
	Urispás* (8)
	Intimella** (2)

\*Medicamento que contém na sua composição Flavoxato

\*\* Suplemento Alimentar que combina Hibisco com Vitamina C

Em relação à questão “Quando um utente com uma ITU se dirige à farmácia/parafarmácia, costuma recomendar produtos à base de plantas?”, as respostas estão resumidas na figura 5.7.

### Recomendação de produtos à base de plantas

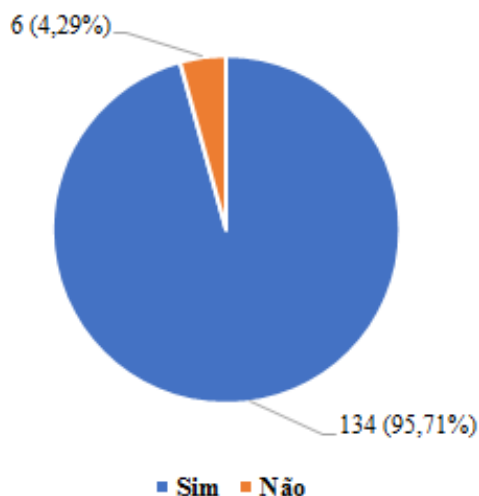


Figura 5.7 - Resposta à questão “Quando um utente com uma ITU se dirige à farmácia/parafarmácia, costuma recomendar produtos à base de plantas?”.

Dos inquiridos que responderam sim à questão anteriormente mencionada, foram seguidamente questionados, sobre quais os produtos que recomenda. As respostas obtidas incidiram principalmente sobre duas classes de produtos, o arando vermelho (210 citações) e a uva-ursina (112 citações). Na classe de produtos que contém arando vermelho na sua composição, foram citados 27 produtos, os quais se encontram referenciados na tabela 5.5.

Tabela 5.5 - Produtos que contém na sua composição arando vermelho referidos nos produtos recomendados.

Classe de produtos	Arando vermelho (4 respostas não específicas)	
	Produtos específicos (Número de vezes citados)	Roter Cystiberry* (48)
Spasmurin** (33)		Systur** (3)
Holonprotect Uriflash** (17)		Cysticlean (3)

<b>Produtos específicos (Número de vezes citados)</b>	Cys-control (11)	Urosens forte** (2)
	Lactoflora uro** (10)	Urisanol Cranberry flash (2)
	Advancis Uritabs** (10)	Cysticare** (2)
	Monurelle Cranberry* ** (9)	Clear U (2)
	Cistisil** (8)	Viaurin** (1)
	Prevecist (8)	Uro-complex** (1)
	Uriwel* (7)	Woman ISDIN cistitis* (1)
	Cranfort (7)	Urinflect** (1)
	Velastisa cistitis* (6)	Uroprev (1)
	Arkocápsulas arando vermelho (4)	Uricandi** (1)
	Holonprotect Uriforte (5)	-

\* Dispositivos Médicos

\*\* Combinações: Spasmurin (arando vermelho, uva-ursina, milho, cerejeira); Monurelle Cranberry, Uroprev (arando vermelho, vitamina C); Lactoflora Uro (arando vermelho, lactobacilos e vitamina C); Holonprotect Uriflash, Urosens forte, Advancis Uritabs (arando vermelho e uva-ursina); Cistisil (arando vermelho, uva-ursina e cavalinha); Cystiregul (arando vermelho, hibisco, urze, vitamina C e D); Uricandi (arando vermelho, uva-ursina, origanum, calendula); Systur (arando vermelho, canela e prebiótico); Viaurin (arando vermelho e hibisco); Cysticare (arando vermelho, zimbro, salva e vitamina C); Uro-Complex (arando vermelho, cavalinha, chá verde, urtiga e aveia); Urinflect (arando vermelho, salsaparrilha, cavalinha, mirtilo, uva-ursina, cerejeira, milho, quebra-pedra e urtiga).

Relativamente à classe de produtos que apresentam na sua composição uva-ursina, foram referenciados 10 produtos, tal como mostra a tabela 5.6.

Tabela 5.6 - Produtos que contém na sua composição uva-ursina referidos nos produtos recomendados.

Classe de produtos	Uva-ursina (7 respostas não específicas)	
	Produtos específicos (Número de vezes citados)	Spasmurin** (33)
Arkocápsulas uva-ursina (25)		Urosens forte** (2)
Holonprotect Uriflash** (17)		Uricandi** (1)
Advancis Uritabs** (10)		Urinflect** (1)
Cistisil** (8)		Systeme (1)

\* Medicamento tradicional à base de plantas

\*\* Combinações: Spasmurin (arando vermelho, uva-ursina, milho, cerejeira); Holonprotect Uriflash, Urosens forte, Advancis Uritabs (arando vermelho e uva-ursina); Cistisil (arando vermelho, uva-ursina e cavalinha); Uricandi (arando vermelho, uva-ursina, origanum, calendula); Urinflect (arando vermelho, salsaparrilha, cavalinha, mirtilo, uva-ursina, cerejeira, milho, quebra-pedra e urtiga).

Para além destas duas classes de produtos, existem outros produtos que também foram referidos e que se encontram mencionados na tabela 5.7.

Tabela 5.7 - Outros produtos referidos nos produtos recomendados.

Outros produtos	
Produtos específicos (Número de vezes citados)	Chá de barbas de milho (12)
	Intimella* (10)
	Chá de pés de cereja (8)
	Arkocápsulas urze* (2)
	Arkocápsulas dente-de-leão* (1)

\* Suplemento Alimentar

Dos inquiridos que responderam negativamente à questão “Quando um utente com uma ITU se dirige à farmácia/parafarmácia, costuma recomendar produtos à base de plantas?”, foram seguidamente questionados sobre quais os produtos que recomenda. Destas respostas destacam-se: “Vitamina C”, “Anti-inflamatório” e “Urispás”.

Quanto à questão “Costuma ter algum feedback sobre a satisfação dos utentes relativamente a estes produtos?”, as respostas obtidas encontram-se na figura 5.8.

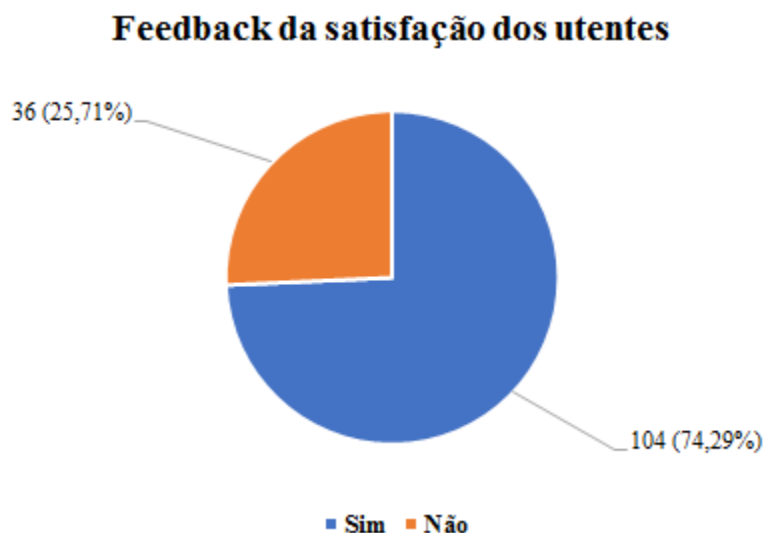


Figura 5.8 - Resposta à questão “Costuma ter algum feedback sobre a satisfação dos utentes relativamente a estes produtos?”.

Dos profissionais inquiridos que responderam afirmativamente à questão anterior, foram seguidamente questionados sobre qual o feedback recolhido. Algumas das respostas mencionadas foram as seguintes:

- “Em muitos utentes estes produtos resolvem o problema, quando a infeção não é grave e está no início”;
- “Em situações ligeiras a moderadas costumam funcionar bastante bem tanto no tratamento como na prevenção de futuras recidivas”;
- “Na maior parte dos casos resolvem a situação sem ser necessário o recurso a antibióticos”;
- “Numa situação de cistite não complicada, nos primeiros dias de sintomatologia, descrevem uma redução dos sintomas gerais até completo desaparecimento dos mesmos”;

“A Fitoterapia na profilaxia e terapêutica de infeções do trato urinário não complicadas: o caso particular da cistite”

- “Leva mais tempo a fazer efeito que químicos”;
- “Pouco eficazes quando a infeção já está instalada”;
- “A maioria sente alívio, mas quando procuram ajuda muitas vezes a infeção já está avançada e necessitam mesmo de antibioterapia”.

Na última questão, “Considera que nos últimos anos tem havido uma maior procura deste tipo de produtos?“, as respostas mencionadas encontram-se referidas na figura 5.9.

### **Maior procura de produtos à base de plantas nos últimos anos**

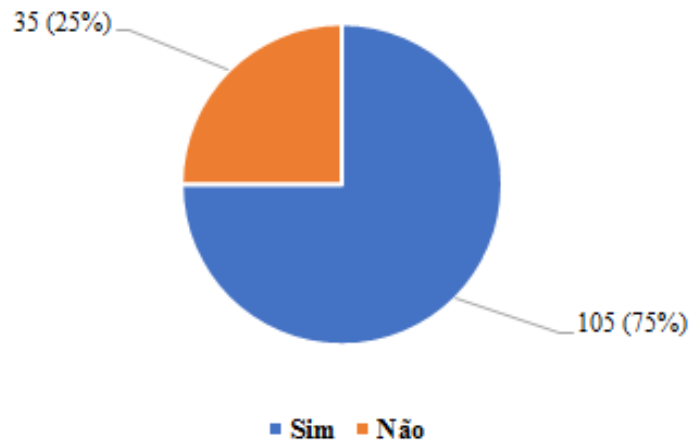


Figura 5.9 - Resposta à questão “Considera que nos últimos anos tem havido uma maior procura deste tipo de produtos?”.

#### 5.4. Discussão

A realização deste inquérito foi maioritariamente *online*, o que acarreta algumas limitações, uma vez que a ausência de contacto pessoal com a pessoa inquirida pode levar a interpretações erróneas da parte dos inquiridos, bem como um menor aproveitamento da informação que os inquiridos pretendem transmitir.

Após análise dos inquéritos verificou-se que a caracterização dos inquiridos incidia maioritariamente: sexo feminino (77,14%), sexo este dominante neste sector; local de trabalho a farmácia comunitária (90,71%), sector que está mais em contacto com esta temática, uma vez que lida diariamente com o utente e os seus problemas; localização do local de trabalho no distrito de Faro (45,71%), uma vez que, por se tratar do meu distrito de residência, foi o distrito no qual apliquei os questionários pessoalmente; categoria profissional de farmacêutico (66,43%). Os anos de prática profissional foram posteriormente divididos em três grupos distintos, grupos estes com percentagens muito equivalentes, no entanto a maior percentagem incidiu principalmente na categoria dos 0 aos 3 anos de experiência (37,14%), esta percentagem de certo modo pode ser justificada pela realização do questionário online, onde o pessoal mais jovem está mais disponível para o acesso a estes meios.

Em relação à questão que remetia para a frequência da procura de preparações à base de plantas pelos utentes, mais de metade os inquiridos (59,29%) referiram que era pouco frequente. E quando questionados sobre quais os produtos mais procurados, a classe de produtos à base de plantas mais referida foi a do arando vermelho, seguida da classe de produtos contendo uva-ursina, que foi a terceira mais referida. Apesar da pergunta remeter apenas para produtos à base de plantas, a segunda classe de produtos mais referida foi a classe dos antibióticos, o que se pode dever a um erro de interpretação da parte de alguns inquiridos. No entanto, com a aplicação dos inquéritos pessoalmente foi possível aperceber-me que a opinião da grande maioria dos inquiridos era que os utentes quando se dirigem à farmácia com sintomas de uma infeção do trato urinário, a primeira classe de produtos que solicitam é a classe dos antibióticos, e normalmente só procuram produtos à base de plantas quando já lhes foi referenciado anteriormente por um profissional de saúde, e nos casos em que tenha surtido efeito. Assim, o farmacêutico tem um papel de extrema importância nesta temática, uma vez que cabe a ele tentar mudar a mentalidade das pessoas relativamente à procura de



um antibiótico, fazendo-as ver os riscos do uso destes nomeadamente no aumento da resistência aos antibióticos e mostrar os benefícios do uso de produtos à base de plantas no sentido de tentar combater essa problemática.

Os produtos contendo arando vermelho mais procurados foram o Roter Cystiberry que é um dispositivo médico, o Spasmurin que é um suplemento alimentar, enquanto os produtos com uva-ursina foram Arkocápsulas uva-ursina que é um suplemento alimentar e também o Spasmurin. O Spasmurin é referido em ambas as classes uma vez que apresenta na sua composição química arando vermelho e uva-ursina, e para além destes constituintes também contém milho e cerejeira.

Relativamente à questão na qual os profissionais de saúde foram questionados se recomendavam produtos à base de plantas para os utentes com ITUs, a maioria respondeu que sim (95,71%), tendo referido posteriormente quais os produtos que costumam recomendar. Os produtos recomendados pelos profissionais de saúde eram semelhantes aos procurados pelos utentes. As classes de produtos à base de plantas mais recomendados foram tal como nos produtos procurados o arando vermelho e a uva-ursina. Os produtos contendo arando vermelho mais referidos foram o Roter Cystiberry, o Spasmurin, e o Holonprotect Uriflash, enquanto os produtos com uva-ursina mais referidos foram o Spasmurin, o Arkocápsulas uva-ursina e também o Holonprotect Uriflash. O Holonprotect Uriflash é um suplemento alimentar que combina na sua composição química arando vermelho e uva-ursina.

Quando questionados sobre a feedback da satisfação dos utentes relativamente aos produtos à base de plantas, 74,29% dos inquiridos mencionou que tinha “feedback”, e de um modo geral o “feedback” dos utentes que experimentam estes produtos é muito positivo, principalmente quando a infeção está numa fase inicial.

Na última questão, formulada mais a título informativo, e que questionava os inquiridos sobre o aumento da procura destes produtos nos últimos anos, três quartos dos inquiridos (75%) referiu que sim, o que pode significar um paradigma positivo para o futuro.

O objetivo deste inquérito consistia na recolha de informação acerca dos produtos mais utilizados na prática clínica das infeções urinárias. Considera-se que o objetivo foi atingido, sendo possível com a aplicação deste questionário ter uma noção da grande variedade de produtos à base de plantas existentes no mercado para as ITUs, estes encontram-se

disponíveis maioritariamente como suplementos alimentares, mas também há alguns dispositivos médicos, e um único medicamento tradicional à base de plantas. Foi possível também perceber, que existem alguns destes produtos que combinam na sua composição mais do que uma planta como o Spasmurin ou o Holonprotect Uriflash, e outros produtos para além das plantas na sua constituição combinam outros constituintes como lactobacilos ou vitamina C, que também são benéficos nesta patologia.

## 6. Conclusão

A presente dissertação permite extrair as seguintes conclusões:

- As infecções do trato urinário representam um processo infeccioso muito comum quer na comunidade quer em meio hospitalar e são consideradas o segundo maior processo infeccioso existente após as infecções respiratórias. Afetam cerca de 150 milhões de pessoas por ano, de todas as idades em todo o mundo, tendo elevado impacto a nível económico e na qualidade de vida dos afetados. Neste sentido, é fundamental, que o diagnóstico de uma ITU seja o mais breve possível, e que se desenvolvam estratégias para prevenir uma ITU recorrente, de forma a diminuir as taxas de hospitalizações e os custos associados a recidivas.

- Os antibióticos são uma das terapêuticas atualmente disponíveis quer para o tratamento, quer para a profilaxia das ITUs, no entanto, nos últimos anos tem-se assistido a um aumento do número de resistências aos antibióticos, o que gera uma preocupação cada vez maior, representando um grave problema de saúde pública que pode pôr em risco a efetividade dos atuais antimicrobianos num futuro próximo.

- A fitoterapia representa uma alternativa válida para colmatar esta problemática, principalmente em casos de cistite não complicada. Existem diversas plantas que têm sido utilizadas com sucesso no tratamento e/ou profilaxia de infecções do trato urinário, e que atuam principalmente no aumento da diurese, por efeito antimicrobiano ou pela combinação de ambos os efeitos. No entanto, apesar de atualmente já existirem alguns estudos científicos disponíveis sobre estas plantas, é fundamental que mais estudos particularmente *in vivo*, sejam desenvolvidos de modo a garantir a efetividade e a segurança desta terapêutica. Destas plantas destacam-se o arando vermelho e a uva-ursina, uma vez que são aquelas que têm uso mais generalizado, devido aos seus resultados quer em ensaios *in vivo*, quer *in vitro*, e que são usadas isoladamente, ou em combinação, em quase todos os suplementos alimentares ou dispositivos médicos existentes para as ITUs.

- O farmacêutico, como principal agente de contacto entre a ciência e a população, tem nesta patologia um papel importantíssimo, não só informando os doentes acerca da terapêutica não farmacológica mais indicada para a redução da sintomatologia, como sensibilizando o utente dos riscos do uso de antibióticos, uma vez que cada vez há mais resistências dos microrganismos a estes fármacos, sendo fundamental reduzir este efeito, através de terapêuticas alternativas como a fitoterapia, que não só é útil no tratamento da

ITU, principalmente numa fase inicial do tratamento, como também na profilaxia de futuras ITUs.

- Com a finalidade de avaliar quais os agentes à base de plantas mais utilizados correntemente em farmácia comunitária, realizei um estudo através de inquéritos. A partir deste pode-se concluir que as preparações à base de plantas mais utilizadas nas ITUs incluem o arando vermelho e/ou uva-ursina. Destas, destacam-se produtos contendo arando vermelho, o Roter cystiberry, contendo uva-ursina, as Arkocápsulas uva-ursina, e combinando ambos os constituintes químicos o Spasmurin e o Holonprotect urifash. Este estudo, permitiu concluir que existe uma diversidade de suplementos alimentares e dispositivos médicos atualmente existentes no mercado, que com uma planta ou com a combinação de mais do que uma planta, podem constituir uma via alternativa na prevenção ou no combate a infecções urinárias não complicadas e que se encontrem em fase inicial, com a vantagem de produzirem menores efeitos secundários que os antibióticos ou de não induzirem o aparecimento de resistências.

## 7. Referências bibliográficas

Aboud, N. S., Hussein, N. J., & Al-musawi, H. K. (2014). Studying the therapeutic effect of watery & alcoholic extracts extract of *Apium graveolens* leaves on urinary tract infections caused by *Staphylococcus aureus* in rabbits. *Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences*, 22(2), 779–788.

Adam, Y., Somchit, M. N., Sulaiman, M. R., Nasaruddin, A. A., Zuraini, A., Bustamam, A. A., & Zakaria, Z. A. (2009). Diuretic properties of *Orthosiphon stamineus* Benth. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(1), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.014>.

Ademović, Z., Hodžić, S., Zahirović, Z.H., Husejnagić, D., Džananović, J., Šarić-Kundalić B., & Suljagić, J. (2017). Phenolic compounds, antioxidant and antimicrobial properties of the wild cherry (*Prunus avium* L.) STEM. *APTEFF*, 48, 1–13.

Adnyana, K., Setiawan, F., & Insanu, M. (2013). From ethnopharmacology to clinical study of *Orthosiphon stamineus* Benth. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 66–73.

Ahmad, I., Shamsi, S., & Zaman, R. (2017). A review on sour cherry (*Prunus cerasus*): A high value Unani medicinal fruit. *International Journal of Green Pharmacy*, 11(1), 1–6.

Al-Asmari, A. K., Athar, T., & Kadasah, S. G (2017). An Updated Phytopharmacological Review on Medicinal Plant of Arab Region: *Apium graveolens* Linn. *Pharmacognosy Reviews*, 11(21), 13-18.

Al-Badr, A., & Al-Shaikh, G. (2013). Recurrent urinary tract infections management in women: A review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3), 359–67.

Alfonso, F., & Corcoles, M. (2010). Arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*): conclusiones de la investigación y de la evidencia clínica. *Revista de Fitoterapia*, 10(1), 5-21.

Alsamarai, A.M., Khorshed, S.A., & Ali, H. (2017). Urinary tract infection in female in Kirkuk city, Iraq: Association between risk factors and bacterial type. *Our Dermatology Online*, 8(3), 242–9. <https://doi.org/10.7241/ourd.20173.72>.

Al-Snafi, A. E. (2017). The pharmacology of *Equisetum arvense*-A review. *IOSR Journal Of Pharmacy*, 7(1), 2250–3013. <https://doi.org/10.9790/3013-0702013142>.

Al-Snafi, A. E. (2015). Chemical constituents and pharmacological importance of *Agropyron repens* – A review. *Research Journal of Pharmacology and Toxicology*, 1(2), 37–41.

Alzueta, A. F. (2008). Aplicaciones fitoterapéuticas del arándano rojo, prevención de las infecciones del tracto urinário. *Revista Offarm*, 27(9), 71-78.

Amalaradjou, M., & Venkitanarayanan, K. (2011). Natural Approaches for Controlling Urinary Tract Infections. In *Urinary Tract Infections* (pp. 227–244).

- Badal, S., & Delgoda, R. (2016). Glycosides. In *Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategy* (1st ed., p. 120). Elsevier.
- Bailey, D. T., Dalton, C. F., Daugherty, J., & Tempesta, M. S. (2007). Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine*, 14(4), 237–241. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.01.004>.
- Basheer, M. K. A., & Majid, A. M. S. A. (2010). Medicinal Potentials Of Orthosiphon Stamineus Benth. *Webmed Central*, 1(12), 1–7. <https://doi.org/10.9754/journal.wmc.2010.001361>.
- Baumgarten, M.C.S., Silva, V.G., Mastalir, F.P., & Klaus, F. (2011). Infecção Urinária na Gestaç o: uma Revis o da Literatura Urinary Tract Infection in Pregnancy: Review of Literature. *UNOPAR Cientifica-Ci ncias Biol gicas e da Sa de*, 13, 333–342.
- Bearden, D.T., & Danziger, L.H. (2001). Mechanism of action and of resistance to quinolones. *Pharmacotherapy*, 21, 224-232.
- Beydokthi, S. S., Sendker, J., Brandt, S., & Hensel, A. (2017). Traditionally used medicinal plants against uncomplicated urinary tract infections: Hexadecyl coumaric acid ester from the rhizomes of *Agropyron repens* (L.) P. Beauv. with antiadhesive activity against uropathogenic *E. coli*. *Fitoterapia*, 117, 22–27. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.12.010>.
- Blenkinsopp, A., Paxton, P., & Blenkinsopp, J. (2005). Symptoms in the Pharmacy: A Guide to the Management of Common Illness (5<sup>th</sup>ed.).
- Bockstael, K., & Van Aerschot, A. (2008). Antimicrobial resistance in bact ria. *Central European Journal Medicine*, 4(2), 141-155.
- Borges, S., Barbosa, J., & Teixeira, P. (2015). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Bioactive Foods in Health Promotion. In *Gynecological Health and Probiotics* (pp.741-751). Elsevier Inc.
- Boudesocque-Delaye, L., Lanoue, A., Dorat, J., Bruy re, F., Gueiffier, A., & Enguehard-Gueiffier, C. (2018). Quality control of commercial cranberry products: HPTLC-densitometry a new deal. *Food Control*, 86, 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.11.017>.
- Brien, V. P. O., Hannan, T. J., Nielsen, H. V., & Hultgren, S. J. (2015). Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology Spectrum*, 3(4), 1–42. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0013-2012.Correspondence>.
- Brumbaugh, A. R., & Mobley, H. L. (2012). Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Review of Vaccines*, 11(6), 663–676. <https://doi.org/10.1586/erv.12.36>.
- Bujor, O.-C., Gini s, C., Popa, V. I., & Dufour, C. (2018). Phenolic compounds and antioxidant activity of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) leaf, stem and fruit at different harvest periods. *Food Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.01.052>.

Bureau, S. (2016). Cherry Stems. *Léo Désilets Maître Herboriste*.

Cai, T., Tamanini, I., Kulchavenya, E., Perepanova, T., Köves, B., Wagenlehner, F. M. E., Florian M.E. Wagenlehner 5, Tandogdu, Z., Bonkat, G., Bartoletti, R., & Johansen, T. E. B. (2017). The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia*, 89(1), 1–6. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.1>.

Camejo-Rodrigues, J., Ascensão, L., Bonet, M. À., & Vallès, J. (2003). An ethnobotanical study of medicinal and aromatic plants in the Natural Park of “Serra de São Mamede” (Portugal). *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2–3), 199–209. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(03\)00270-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00270-8).

Capasso, F., Gaginella T. S., Grandolini, G., & Izzo, A. A. (2012). Plants and the Renal System. In *Phytotherapy: A Quick Reference to Herbal Medicine* (2<sup>a</sup>ed., pp. 161–170). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-56680-6>.

Caramona, M., Vitória, I., Teixeira, M., Alcobia, A., Almeida, P., Horta, R., & Reis, L. (2011). Normas de Orientação Terapêutica (1<sup>a</sup>ed.). Ordem dos Farmacêuticos. ISBN:978-972-96555-9-3.

Caretto, M., Giannini, A., Russo, E., & Simoncini, T. (2017). Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*, 99, 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>.

Çelik, H., Özgen, M., Serçe, S., & Kaya, C. (2008). Phytochemical accumulation and antioxidant capacity at four maturity stages of cranberry fruit. *Scientia Horticulturae*, 117(4), 345–348. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2008.05.005>.

Česonienė, L., & Daubaras, R. (2015). Phytochemical Composition of the Large Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and the Small Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*). In *Nutritional Composition of Fruit Cultivars* (pp. 173–194). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-408117-8.00008-8>.

Chibeu, A., Lingohr, E.J., Masson, L., Manges, A., Harel, J., & Ackermann, H.W., Kropinski, A.M., & Boerlin, P. (2012). Bacteriophages with the ability to degrade uropathogenic *Escherichia coli* biofilms. *Viruses*, 4(4), 471–487.

Chu, C.M., & Lowder J.L. (2018) Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infections Across Age Groups, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.231>.

Clare, B. A., Conroy, R. S., & Spelman, K. (2009). The Diuretic Effect in Human Subjects of an Extract of *Taraxacum officinale* Folium over a Single Day. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 15(8), 929–934. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0152>.

- Colgan, R., & Williams, M. (2011). Diagnosis and Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis. University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland. *American Family Physician*, 84(7), 771-776.
- Correia, C., Costa, E., Peres, A., Alves, M., Pombo, G., & Estevinho, L. (2007). Etiologia das infeções do tracto urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos. *Acta Médica Portuguesa*, 20, 543-549.
- Cunha, A. P., & Roque, O. R. (2011). Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa (2ªed). Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Cunha, A. P., Silva, A. P., & Roque, O. R. (2012). Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia (4ªed). Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Cunha, A. P., Teixeira, F., Silva, A. P., & Roque, O. R. (2014). Plantas na Terapêutica – Farmacologia e Ensaio Clínicos (3ªed). Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- Cunningham, D. G., Vannozzi, S. A., Turk, R., Roderick, R., Shea, E. O., & Brilliant, K. (2003). Cranberry Phytochemicals and Their Health Benefits. In *Nutraceutical Beverages* (pp. 35–51). <https://doi.org/doi:10.1021/bk-2004-0871.ch004>.
- Davidson, E., Zimmermann, B. F., Jungfer, E., & Chrubasik-Hausmann, S. (2014). Prevention of Urinary Tract Infections with Vaccinium Products. *Phytotherapy Research*, 28, 465–470. <https://doi.org/10.1002/ptr.5047>.
- De Arriba, S. G., Naser, B., & Nolte, K. U. (2013). Risk assessment of free hydroquinone derived from arctostaphylos uva-ursi folium herbal preparations. *International Journal of Toxicology*, 32(6), 442–453. <https://doi.org/10.1177/1091581813507721>.
- Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. Diário da República n.º 147/03 - 1ª Série-A. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Lisboa. Acedido em: 11/03/2018. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/693251>.
- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. Legislação Farmacêutica Compilada. Estatuto do Medicamento. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Lisboa. Acedido em: 11/03/2018. Disponível em: [https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/Circulares/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf](https://placotrans.infarmed.pt/documentacao/Circulares/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf).
- Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. Diário da República n.º120/15- 1ª Série. Ministério da Agricultura e do Mar. Lisboa. Acedido em: 11/03/2018. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/67541745>.
- Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República n.º115/09- 1ª Série. Ministério da Saúde. Lisboa. Acedido em: 28/05/2018. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/494558>.
- Demirci, B., Paper, D. H., Demirci, F., Can Başer, K. H., & Franz, G. (2004). Essential Oil of *Betula pendula* Roth. Buds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1(3), 301–303. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh041>.



Deville, W.L., Yzermans, J.C., van Duijn, N.P., Bezener, P.D., van der Windt, D.A.W.M., & Bouter, L.M. (2004). The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology*, 4, 1-14.

Dietz, B. M., Hajirahimkhan, A., Dunlap, T. L., & Bolton, J. L. (2016). Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacological Reviews*, 68(4), 1026–1073. <https://doi.org/10.1124/pr.115.010843>.

Dipasquale, R. (2008). Effective Use of Herbal Medicine in Urinary Tract Infections. *Journal of Dietary Supplements*, 5(3), 219–228. <https://doi.org/10.1080/19390210802414220>.

Directiva 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004 que altera, em relação aos medicamentos tradicionais à base de plantas, a Directiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Jornal Oficial da União Europeia L-136. Acedido em: 11/03/2018. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_24/dir\\_2004\\_24\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_24/dir_2004_24_pt.pdf).

Directiva 2007/47/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de setembro de 2007 que altera a Directiva 90/385/CEE do Conselho relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos dispositivos médicos implantáveis activos, a Directiva 93/42/CEE do Conselho relativa aos dispositivos médicos e a Directiva 98/8/CE relativa à colocação de produtos biocidas no mercado. Jornal Oficial da União Europeia L-247. Acedido em: 27/05/2018. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32007L0047&from=PT>.

Duarte, G., Marcolin, A.C.M., Gonçalves, C.V., Quintana, S.M., Berezowski, A.T., Nogueira, A.A., & Cunha, S.P. (2002). Urinary infection in pregnancy: analysis of diagnostic methods and treatment. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetérica*, 24(7), 471-477.

Durão, C. R. (2008). Suplementos alimentares: Legislar é suficiente? [Dietary Supplements: is it enough to legislate?; Article in Portuguese]. *Revista de Alimentação Humana*, 14(2), 77–87.

Ehrlich, S. D. (2016). *Uva ursi* - University of Maryland Medical Center. Acedido em: 15/02/2018. Disponível em: <https://www.umm.edu/health/medical/altmed/herb/uva-ursi>.

Ejrnæs K. (2010). Bacterial Characteristics of Importance for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by Escherichia coli. *Danish Medical Bulletin*, 58(4), 1-22.

Erickson, M., & Rubin, S. I. (2007). Urinary Tract Infection. In *Canine Internal Medicine Secrets* (pp. 336–340). <https://doi.org/10.1016/B978-1-56053-629-1.50052-2>.

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2007). Community herbal monograph on *Urtica dioica* L. and *Urtica urens* L., herba. Acedido em: 24/02/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500017970.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017970.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2008). Assessment report on *Solidago Virgaurea L., Herba*. Acedido em: 22/02/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2009/12/WC500018161.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2009/12/WC500018161.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2009). *Assessment report on Taraxacum officinale Weber ex Wigg., folium*. Acedido em: 25/03/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/03/WC500102977.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/03/WC500102977.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2010a). Assessment report on *Juniperus communis L., aetheroleum*. Acedido em: 10/05/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/06/WC500108056.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/06/WC500108056.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2010b). Assessment report on *Orthosiphon stamineus Benth., folium*. Acedido em: 21/02/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/05/WC500106884.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/05/WC500106884.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2011). *Assessment report on Agropyron repens (L.) P. Beauv., rhizoma*. Acedido em: 25/03/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2012/01/WC500120706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/01/WC500120706.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2012). *Assessment report on Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium*. Acedido em: 16/02/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2011/07/WC500108750.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2011/07/WC500108750.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2014). *Assessment report on Betula pendula Roth and/or Betula pubescens Ehrh. as well as hybrids of both species, folium*. Acedido em: 25/03/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2015/03/WC500184280.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2015/03/WC500184280.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2016). *Assessment report on Equisetum arvense L., herba*. Acedido em: 19/02/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2016/03/WC500203421.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/03/WC500203421.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2017). Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium*. Acedido em: 16/02/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2017/04/WC500225872.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2017/04/WC500225872.pdf).

European Medicines Agency – Science Medicines Health [EMA]. (2018). *Zavicefta - ceftazidime / avibactam*. Acedido em: 26/01/2018. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004027/WC500205395.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004027/WC500205395.pdf).

Faelton, S., Feinstein A., & Feltman J. (2010). *The Doctors Book of Home Remedies: Quick Fixes, Clever Techniques, and Uncommon Cures to Get You Feeling Better Fast*. Rodale Books (20<sup>a</sup> ed.).

Farmacopeia Portuguesa 9. (2008). Ed. Infarmed- Ministério da Saúde, Lisboa.

Fattahi, S., Golpour, M., & Akhavan-niaki, H. (2016). *Urtica Dioica, An Emerald in the Medical Kingdom. International Biological and Biomedical Journal*, 2(1), 1–10.

Fazal S.S., & Singla, R. K. (2012). Review on the Pharmacognostical & Pharmacological Characterization of *Apium Graveolens* Linn. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 36–42.

Félix, J., Moreira, P., Aragão, F., Rabiais, S., & Rolo, F. (2010). Infecção urinária recidivante: ocorrência, factores de risco e custos de diagnóstico e tratamento. *Acta Urológica*, 3, 19–25.

Flores-Mireles, A.L., Walker, J.N., Caparon, M., & Hultgren, S.J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13, 1–16.

Foxman, B., Gillespie, B., Koopman, J., Zhang, L., Palin, K., Tallman, P., Marsh, J.V., Spear, S., Sobel, J.D., Marty, M.J., & Marrs, C.F. (2000). Risk factors for second urinary tract infection among college women. *American Journal of Epidemiology*, 151(12), 1194–205.

Geary, F., & Schaefer, F. (2008). Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. In *Comprehensive Pediatric Nephrology* (1<sup>a</sup>ed., pp.539-587). Mobby Elsevier.

Geerlings, S. E., Beerepoot, M. A. J., & Prins, J. M. (2014). Prevention of recurrent urinary tract infections in women. Antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(1), 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.001>.

Geetha, R. V., Anitha, R., & Lakshmi, T. (2011a). Nature’s Weapon against Urinary Tract Infections. *International Journal of Drug Development & Research*, 3(1), 260–266.

Geetha, R. V., Lakshmi, T., & Roy, A. (2011b). In vitro evaluation of anti bacterial activity of *Equisetum arvense* linn on urinary tract pathogens. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 323–325. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0159>.

Geetha, R.V., Roy, A., & Lakshmi, T. (2012). in vitro evaluation of anti bacterial activity of leaf extract of *agathosma betulina* on urinary tract pathogens. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 14(2), 94–97.

- Glisic, S., Milojevic, S., Dimitrijevic, S., Orlovic, A., & Skala, D. (2007). Antimicrobial activity of the essential oil and different fractions of *Juniperus communis* L. and a comparison with some commercial antibiotics. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(4), 311–320. <https://doi.org/10.2298/JSC0704311G>.
- Godaly, G., Ambite, I., & Svanborg, C. (2015). Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(1), 88-96.
- Goettsch, W.G., Janknegt, R., & Herings, R.M. (2004). Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population based retrospective cohort study using the PHARMO database. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58, 184-189.
- Grabe, M., Bishop, M.C., Bjerkklund-Johansen, T.E., Botto, H., Çek, B., Lobel, B., Naber, K.G., Zenke, P., Palou, J., & Wagenlehner, F. (2009). *Orientações sobre infecções urológicas*, 152–168.
- Grabe, M., Bartoletti, R., Johansen, T.E.B., Cai, T., Çek, M., Köves, B., Naber, K.G., Pickard, R.S., Tenke, P., Wagenlehner, B., & Wullt, B. (2015). Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*.
- Gupta, K., Hooton, T.M., Naber, K.G., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L.G., Moran, G.J., Nicolle L. E., Raz, R., Schaeffer, A. J., & Soper, D. E. (2010); International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 52(5), 103–112.
- Ha, A. W., Kang, H. J., Kim, S. L., Kim, M. H., & Kim, W. K. (2018). Acute and Subacute Toxicity Evaluation of Corn Silk Extract. *Preventive Nutrition and Food Science*, 23(1), 70–76.
- Hameed, I. H., Fauzi, A., Rubaye, A., & Kadhim, M. J. (2017). Antimicrobial Activity of Medicinal Plants and Urinary Tract Infections. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(1), 44–50. <https://doi.org/10.25258/ijpcr.v9i1.8262>.
- Hautmann C. & Scheithe K. (2000). Fluid extract of *Agropyron repens* for the treatment of urinary tract infections or irritable bladder. Results of multicentric post-marketing surveillance. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 21(5):252-255.
- Head, K. A. (2008). Natural Approaches to Prevention and Treatment of Infections of the Lower Urinary Tract. *Alternative Medicine Review*, 13(3), 227–244.
- Hisano, M., Bruschini, H., Nicodemo, A., & Srougi, M. (2012). Cranberries and lower urinary tract infection prevention. *Clinics*, 67(6), 661–667. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)18](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(06)18).

- Hooman, N., Mojab, F., Nickavar, B., & Pouryousefi-Kermani, P. (2009). Diuretic effect of powdered *Cerasus avium* (cherry) tails on healthy volunteers. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(4), 381–383.
- Hooton, T.M., Besser, R., Foxman, B., Fritsche, T.R., & Lindsay, N. (2004) Acute uncomplicated cystitis in na era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 39, 75–80.
- Hooton, T.M. (2000). Pathogenesis of urinary tract infection: an update. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 46(SUPPL.), 1-7.
- Hooton TM. (2012) Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *New England Journal of Medicine*, 366(11), 1028–1037.
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (s.d.). Dispositivos médicos. Acedido em: 27/05/2018. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/colocacao-no-mercado> .
- Infomed – Base de dados de medicamentos (2017a). Acedido em: 23/11/2017. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=46202&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46202&tipo_doc=rcm)
- Infomed – Base de dados de medicamentos (2017b). Acedido em: 23/11/2017. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=775&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=775&tipo_doc=rcm).
- Jacobsen, M., Stickler, J., & Mobley, T. (2008). Complicated cateter-associated urinary tract infection due to *Escherichia Colia* and *Proteus mirabilis*. *Clinical Microbiology Reviews*, 21, 26-59.
- Jorgensen, I., & Seed, P.C. (2012). How to Make It in the Urinary Tract: A Tutorial by *Escherichia coli*. *PLOS Pathogens*, 8(10), e1002907.
- Justice, S.S., & Hunstad, D.A. (2012).UPEC Hemolysin: More than Just for Making Holes. *Cell Host &Microbe*, 4–5.
- Joshi, B. C., Mukhija, M., & Kalia, A. N. (2014). Pharmacognostical review of *Urtica dioica* L. *International Journal of Green Pharmacy*, 8(4), 201–209. <https://doi.org/10.4103/0973-8258.142669>.
- Kooti, W., Ali-akbari, S., Asadi-samani, M., Ghadery, H., & Ashtary-larky, D. (2014). A review on medicinal plant of *Apium graveolens*. *Advanced Herbal Medicine*, 1(1), 48–59.
- Kukric, Z., Topalic-Trivunovic, L., Pavicic, S., Zabic, M., Matos, S., & Davidovic, A. (2013). Total phenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of *Equisetum arvense* L. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 19(1), 37–43. <https://doi.org/10.2298/CICEQ120327040K>.
- Lane, D.R.,& Takhar, S.S. (2011). Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection and Pyelonephritis. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 29(3), 539–552.



- Lee, N. S., Yuen, K. Y., & Kumana, C. R. (2001). B-lactam antibiotic and  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Journal of the American Medical Association*, 285, 386-388.
- Lichtenberger, P., & Hooton, T. M. (2011). Antimicrobial prophylaxis in women with recurrent urinary tract infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(SUPPL.), 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.09.005>.
- Liebert, M. (2015). Uva Ursi (*Arctostaphylos uva-ursi*): A Review of Clinical Therapeutics by the American Herbal Pharmacopeia®. *Alternative and Complementary Therapies*, 21(4), 180–181. <https://doi.org/10.1089/act.2015.29013.uva>.
- Linhares, I. M., Giraldo, P. C., & Baracat, E.C. (2010). Novos conhecimentos sobre a flora bacteriana vaginal. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 56(3), 370-374.
- Locke, A. B. (2018). Urinary Tract Infection (UTI). In *Integrative Medicine* (4<sup>a</sup>ed., pp. 211–217). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00022-0>.
- Lüthje, P., & Brauner, A. (2016). Novel Strategies in the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Pathogens*, 5(13), 1–14. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010013>.
- Martins, A. P. (2007). Aspectos legais da utilização de plantas aromáticas e medicinais. In *Potencialidades e Aplicações das Plantas Aromáticas e Medicinais* (pp. 29–35). [http://cbv.fc.ul.pt/images/LivroCursoPAM\\_3.pdf](http://cbv.fc.ul.pt/images/LivroCursoPAM_3.pdf).
- Micali, S., Isgro, G., Bianchi, G., Miceli, N., Calapai, G., & Navarra, M. (2014). Cranberry and Recurrent Cystitis: More than Marketing? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54(8), 1063–1075. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.625574>.
- Mirtaghi, S. M., Nejad, P.T., Mazandarani, M., Livani, F., & Bagheri H. (2016). Evaluation of Antibacterial Activity of *Urtica dioica* L. Leaf Ethanolic Extract Using Agar Well Diffusion and Disc Diffusion Methods. *Medical Laboratory Journal*, 10(5), 15–21.
- Morán, E., Budía, A., Broseta, E., & Boronat, F. (2013). Phytotherapy in urology. Current scientific evidence of its application in urolithiasis, chronic pelvic pain, erectile dysfunction and urinary tract infections. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 37(3), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.acuroe.2012.07.016>.
- Moura, A., Nicolau, A., Hooton, T., & Azeredo, J. (2009). Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI difficult relationships. *Journal of Applied Microbiology*, 106, 1779–1791.
- Mota, L. & Viana M.A. (2010) *Bioterra-Viver melhor na terra* (3<sup>a</sup>ed). Porto. Porto Editora.
- Motamedi, H., Seyyednejad, S. M., Bakhtiari, A., & Vafaei, M. (2014). Introducing *Urtica dioica*, A Native Plant of Khuzestan, As an Antibacterial Medicinal Plant. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 9(4), e15904.

- Muhammad, H., Gomes-Carneiro, M. R., Poça, K. S., De-Oliveira, A. C. A. X., Afzan, A., Sulaiman, S. A., Ismail, F. J. R., & Paumgarten, F. J. R. (2011). Evaluation of the genotoxicity of *Orthosiphon stamineus* aqueous extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(2), 647–653. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.055>.
- Naber, K.G., Bergman, B., Bishop, M., BjerklundJohansen, T., Botto, H., Lobel, B., & Jimenez-Cruz F. (2001) Guidelines on The Management of Urinary and Male Genital Tract Infections. *European Urology*, 40, 576-588.
- Naber, K.G., Wullt, B., & Wagenlehner, F.M.E. (2011). Antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infection in premenopausal women. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 38(SUPPL.), 21 –35.
- Naber, K. G., Cho, Y. H., Matsumoto, T., & Schaeffer, A. J. (2009). Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 33(2), 111–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.08.011>.
- Narciso, A., Fonseca, F., Cerqueira, S.A., & Duarte, A. (2011). Susceptibilidade aos antibióticos de bactérias responsáveis por cistites não complicadas: estudo comparativo dos isolados de 2008 e 2010. *Acta Urológica*, 28, 16-21.
- Najar, M. S., Saldanha, C. L. & Banday, K. A. (2009). Approach to urinary tract infections. *Indian Journal of Nephrology*, 19(4), 129-139.
- Nicolle, L.E., Bradley, S., Colgan, R., Rice, J.C., Schaeffer, A., & Hooton, T.M. (2005). Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clinical Infectious Diseases*, 40(5), 643–54.
- Niveditha, S., Pramodhini, S., Umadevi, S., Kumar, S., & Stephen, S. (2012). The isolation and the biofilm formation of uropathogens in the patients with cateter associated urinary tract infections (UTIs). *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 6, 1478–1482.
- Norma nº 008/2012 de 16 de dezembro da Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Tratamento da Infecção do Tracto Urinário em Idade Pediátrica. (2012). Acedido em: 10/11/2017. Disponível em: <http://www.dgs.pt/>.
- Norma nº 015/2011 de 30 de agosto da Direção-Geral da Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). (2011). Acedido em: 19/11/2017. Disponível em: <https://www.dgs.pt/?cr=20952>.
- Nosseir, S. B., Lind, L. R., & Winkler, H. A. (2012). Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Review. *Journal of Women's Health*, 21(3), 347–354. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.3056>.
- Nowack, R., & Schmitt, W. (2008). Cranberry juice for prophylaxis of urinary tract infections - Conclusions from clinical experience and research. *Phytomedicine*, 15(9), 653–667. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.07.009>.
- Osamwonyi, B., & Foley, C. (2017). Management of recurrent urinary tract infections in adults. *Surgery*, 35(6), 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.03.004>.

Pariyani, R., Ismail, I. S., Azam, A., Khatib, A., Abas, F., Shaari, K., & Hamza, H. (2017). Urinary metabolic profiling of cisplatin nephrotoxicity and nephroprotective effects of *Orthosiphon stamineus* leaves elucidated by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *135*, 20–30. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.12.010> .

Pereira, S. (2012). Prevenção das Infecções Urinárias Recorrentes. In *Associação Portuguesa de Urologia* (pp. 1-7). Lisboa.

Pérez-López, F. R., Haya, J., & Chedraui, P. (2009). Vaccinium macrocarpon: An interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *35*(4), 630–639. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01026.x>.

Ponte, C., Gracia, M., Gimenez, M. J., Aguilar, L., Maín, C. M., Carpintero, Y., Huelves, L., Carcas, A., del Prado, G., & Soriano, F. (2005). Urinary concentrations and bactericidal activity against amoxicillin-nonsusceptible strains of *Escherichia coli* with single-dose, oral, sustained-release amoxicillin/clavulanic acid: a phase I, open-label, noncomparative clinical trial in healthy volunteers. *Clinical Therapeutics*, *27*, 1043-1049.

Rafsanjany, N., Lechtenberg, M., Petereit, F., & Hensel, A. (2013). Antiadhesion as a functional concept for protection against uropathogenic *Escherichia coli*: In vitro studies with traditionally used plants with antiadhesive activity against uropathogenic *Escherichia coli*. *Journal of Ethnopharmacology*, *145*(2), 591–597. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.035>.

Rafsanjany, N., Sendker, J., Lechtenberg, M., Petereit, F., Scharf, B., & Hensel, A. (2015). Traditionally used medicinal plants against uncomplicated urinary tract infections: Are unusual, flavan-4-ol- and derhamnosylmaysin derivatives responsible for the antiadhesive activity of extracts obtained from stigmata of *Zea mays* L. against uropathogenic *E. coli* and Benzethonium chloride as frequent contaminant faking potential antibacterial activities? *Fitoterapia*, *105*, 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.07.014>.

Raditic, D. M. (2015). Complementary and Integrative Therapies for Lower Urinary Tract Diseases. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *45*(4), 857–878. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.02.009>.

Raman, V., Sagi, S., Galal, A. M., Avula, B., Viljoen, A., & Khan, I. A. (2015). Adulteration in commercial buchu dietary supplements: Analyses of commercial and authentic buchu samples and comparative studies of *Agathosma betulina* and *Agathosma crenulata* by microscopy and HPTLC. *South African Journal of Botany*, *100*, 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2015.05.012>.

Rehman, A., Ishaq, H., Furqan, M., & Sheikh, D. (2016). Comparative study of ethanolic and aqueous extracts of *apium graveolens* L. root with furosemide for its diuretic activity & excretion of urinary metabolites in wistar rats. *Science International*, *28*(3), 2503–2507.

Richards, M.J., Edwards, J.R., Culver, D.H., Gaynes, R.P., & Surveillance, I. (2000). Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, *21*(8), 510–515.



- Rolo, F., Parada, B., & Moreira P. (2008). Cistite não complicada na mulher. *Guia de prática clínica reconhecida pela Associação Portuguesa de Urologia* (pp. 13-29). Zambon-Produtos Farmacêuticos. Coimbra.
- Romm, A., Yarnell, E. L., & Winston, D. (2010a). Urinary complaints. In *Botanical Medicine for Women's Health* (pp. 290–305). <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07277-2.00011-8>.
- Romm, A., Hardy, M.L., & Mills, S. (2010b). Uva ursi. In *Botanical Medicine for Women's Health* (pp.547-549). <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07277-2.00031-3>.
- Roriz-filho, J.S., Vilar, F.C., Mota, L.M., Leal, C.L., & Pisi, P.C.B. (2010). Infecção do trato urinário. *Simpósio: Condutas em enfermagem clínica médica hospital de média complexidade*, 43(2),118–125.
- Sahib, A. S., Mohammed, I., & Jasimhamdan, S. (2012). Use of aqueous extract of corn silk in the treatment of urinary tract infection. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 1(2), 93–96. <https://doi.org/10.5455/jice.20120525123150> .
- Sarshar, S., Brandt, S., Karam, M. R. A., Habibi, M., Bouzari, S., Lechtenberg, M., Dobrindt, U., Qin, X., Goycoolea, F.M., & Hensel, A. (2017). Aqueous extract from *Orthosiphon stamineus* leaves prevents bladder and kidney infection in mice. *Phytomedicine*, 28, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.02.009>.
- Sarshar, S., Sendker, J., Qin, X., Goycoolea, F. M., Asadi Karam, M. R., Habibi, M., Bouzari, S., Dobrindt, U., & Hensel, A. (2018). Antiadhesive hydroalcoholic extract from *Apium graveolens* fruits prevents bladder and kidney infection against uropathogenic *E. coli*. *Fitoterapia*. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.029>.
- Schütz, K., Carle, R., & Schieber, A. (2006). *Taraxacum*-A review on its phytochemical and pharmacological profile. *Journal of Ethnopharmacology*, 107(3), 313–323. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.021>.
- Silva, A.D., Mesquita, A.F., Gramaxo, F., Santos M.E., Baldaia, L., & Félix, J.M. (2017). Terra, Universo de Vida – Biologia (1ªed). Porto. Porto Editora.
- Simonson, W. (2017). Cranberry products for urinary tract infections. *Geriatric Nursing*, 38(4), 352–353. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2017.06.012>.
- Smelov, V., Naber, K., & Bjerklund-Johansen, T.E. (2016). Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. *European Urology Supplements*, 15(4), 71-80.
- Solh, T., Thomas, R., & Roman, C. (2017). Current Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections. *Physician Assistant Clinics*, 2, 191–205.
- Street, R. A., & Prinsloo, G. (2013). Commercially Important Medicinal Plants of Zimbabwe: A Review. *Journal of Chemistry*, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/205048>.

Suarez, C., & Gudiol, F. (2009). Beta-lactam antibiotics. *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica*, 27, pp. 116-129.

Sun, D., Abraham, S. N., & Beachey, E. H. (1988). Influence of berberine sulfate on synthesis and expression of pap fimbrial adhesion in uropathogenic *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 32(8), 1274–1277. <https://doi.org/10.1128/AAC.32.8.1274>.

Thiem, B., & Golińska, O. (2002). Antimicrobial activity of *Solidago virgaurea* L. from in vitro cultures. *Fitoterapia*, 73(6), 514–516. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00180-6](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00180-6).

Tiba, M.R., Nogueira, G.P., & Leite, Dda S. (2009). [Study on virulence factors associated with biofilm formation and phylogenetic groupings in *Escherichia coli* strains isolated from patients with cystitis]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(1), 58-62.

Tuken, M., Temiz, M. Z., Yuruk, E., Kaptanagasi, A. O., Basak, K., Narter, F., Muslumanoglu, A. Y., & Sarica, K. (2017). The role of an herbal agent in treatment for *Escherichia coli* induced bacterial cystitis in rats. *Archivio Italiano Di Urologia E Andrologia*, 89(2), 134–138. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.2.134>.

Turpen, H. C. (2018). Frequent Urinary Tract Infection. *Physician Assistant Clinics*, 3(1), 55–67. <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2017.08.007>.

Tyagi, S., Chirag, P., Dhruv, M., Ishita, M., Gupta, A.K., Usman, M.R.M., Nimbiwal, B., Maheshwari R.K. (2013). Medical Benefits of *Apium Graveolens* (Celery Herb). *Journal of Drug Discovery and Therapeutics*, 1(5), 36–38.

U.S. Food and Drug Administration [FDA]. (2018a). *Drug Trials Snapshots*. Acedido em: 26/01/2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm412998.htm>.

U.S. Food and Drug Administration [FDA]. (2018b). Acedido em: 26/01/2018. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206494s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206494s000lbl.pdf).

U.S. Food and Drug Administration [FDA]. (2018c). *Drug Trials Snapshot: AVYCAZ (cUTI)*. Acedido em: 26/01/2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm442663.htm>.

U.S. Food and Drug Administration [FDA]. (2018d). Acedido em: 26/01/2018. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209776lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209776lbl.pdf).

U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2018e). *Drug Trials Snapshot: VAMBOMERE*. Acedido em: 26/01/2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm576380.htm>.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2018f). Acedido em: 01/07/2018. Disponível em: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210303Orig1s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210303Orig1s000lbl.pdf).

U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2018g). *Novel Drug Approvals for 2018: ZEMDRI*. Acedido em: 01/07/2018. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/druginnovation/ucm592464.htm>.

van Dooren, I., Foubert, K., Theunis, M., Naessens, T., Pieters, L., & Apers, S. (2018). Advantages of a validated UPLC–MS/MS standard addition method for the quantification of A-type dimeric and trimeric proanthocyanidins in cranberry extracts in comparison with well-known quantification methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 148, 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.09.002>.

Vučić, D., Petković, M., Rodić-Grabovac, B., Stefanović, O., Vasić, S., & Čomić, L. (2014). In vitro activity of heather [*Calluna vulgaris* (L.) Hull] extracts on selected urinary tract pathogens. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 14(4), 234–238. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2014.4.40>.

Wagenlehner, F. M. E., & Naber, K. G. (2017). A new way to prevent urinary tract infections? *The Lancet Infectious Diseases*, 17(5), 467–468. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30107-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30107-X).

Walsh, C., & Collins, T. (2017). The pathophysiology of urinary tract infections. *Surgery*, 1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2017.03.007>.

Wegener, T. (2011). Utilidad del jugo de sumidad de ortiga en el tratamiento de afecciones urológicas y reumatológicas. *Revista de Fitoterapia*, 11(1), 23–31.

Wojnicz, D., Kucharska, A. Z., Sokół-Lętowska, A., Kicia, M., & Tichaczek-Goska, D. (2012). Medicinal plants extracts affect virulence factors expression and biofilm formation by the uropathogenic *Escherichia coli*. *Urological Research*, 40, 683–697. <https://doi.org/10.1007/s00240-012-0499-6>.

Wright, C. I., Van-Buren, L., Kroner, C. I., & Koning, M. M. G. (2007). Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *Journal of Ethnopharmacology*, 114, 1–31.

Yang, B., Foley, S., & Toozs-Hobson, P. (2016a). Urinary Tract Infections: Current and New Preventative Options. *SM Journal of Clinical Medicine*, 2(2).

Yang, B., Stevens, D., Stroman, L., & Foley, S. (2016b). Novel usage of the Uromune® sublingual vaccine to treat recurrent urinary tract infections in women: initial experience in the United Kingdom. International Continence Society.

Yarnell, E. (2002). Botanical medicines for the urinary tract. *World Journal of Urology*, 20(5), 285–293. <https://doi.org/10.1007/s00345-002-0293-0>.

Yarnell, E., Abascal, K., & Rountree, R. (2009). Botanical Medicine for Cystitis. In Mary Ann Liebert (Ed.), *Clinical Botanical Medicine* (2 ed., pp. 93–110).

Zaffanello, M., Malerba, G., Cataldi, L., Antoniazzi, F., Franchini, M., Monti, E., & Fanos, V. (2010). Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: A systematic review. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 1-9.

Zhou, X., Bent, S.J., Schneider, M.G., Davis, C.C., Islam, M.R., & Forney, L.J. (2004). Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology*, 150, 2565-2573.

## 8. Anexos

**Anexo I** - Inquérito sobre as Preparações à base de plantas utilizadas nas Infeções do Trato Urinário.

### **Preparações à base de plantas utilizadas nas Infeções do Trato Urinário**

O presente questionário foi elaborado e será analisado por uma aluna do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade do Algarve, no âmbito da sua Tese de Mestrado sobre “**A Fitoterapia na profilaxia e terapêutica de infeções do trato urinário não complicadas: o caso particular da cistite.**” Este questionário tem como objetivo avaliar quais as preparações à base de plantas mais utilizadas, bem como a perceção que o profissional de saúde tem quanto à satisfação dos utentes face a estes produtos.

- 1- Género: Masculino  Feminino
- 2- Idade: \_\_\_\_
- 3- Local de Trabalho: Farmácia  Parafarmácia  Outro: \_\_\_\_\_
- 4- Localização do local de trabalho: \_\_\_\_\_
- 5- Categoria profissional: Farmacêutico  Técnico de farmácia   
Outra: \_\_\_\_\_
- 6- Número de anos de prática farmacêutica ou prática de atendimento na área de preparações à base de plantas: \_\_\_\_
- 7- Quanto à procura pela parte do utente de preparações à base de plantas para as infeções do trato urinário (ITUs), esta é?  
Muito frequente  Frequente  Pouco frequente
- 7a- Quais os produtos mais procurados (indique por nome comercial, e pela ordem de procura)?: 1º \_\_\_\_\_ 2º \_\_\_\_\_ 3º \_\_\_\_\_
- 8- Quando um utente com uma ITU se dirige à farmácia/parafarmácia, costuma recomendar produtos à base de plantas? Sim  Não
- 8a- Se sim, quais (indique por nome comercial, e segundo a ordem que costuma recomendar): \_\_\_\_\_
- 8b- Se não, quais os produtos que recomenda: \_\_\_\_\_
- 9- Costuma ter algum feedback sobre a satisfação dos utentes relativamente a estes produtos? Sim  Não
- 9a- se sim, qual: \_\_\_\_\_

“A Fitoterapia na profilaxia e terapêutica de infecções do trato urinário não complicadas: o caso particular da cistite”

**10-** Considera que nos últimos anos tem havido uma maior procura deste tipo de produtos? Sim  Não

**Obrigada pela sua colaboração!**  
**Ana Carolina Fraqueza**