

Cranberry: Eficiência ou Ineficiência no Tratamento de Infecções Urinárias Recorrentes?

Mariana Leite Coimbra¹, Agatha Cabral Costa Felício¹, Elano Jaime Azevedo Junior¹, Isadora de Alencar Faria¹, Laura Melo Perillo¹, Henrique Poletti Zani²

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A infecção urinária recorrente (IUR) é definida com três episódios durante um ano ou dois episódios em seis meses. Essa doença é mais prevalente em mulheres, devido a anatomia genital feminina, o que propicia a ascensão de microorganismos à bexiga. Com isso, a IUR pode evoluir para uma infecção na bexiga, sendo conhecida como cistite. O recurso terapêutico observado pela cranberry, apresenta-se como uma alternativa viável para o tratamento e prevenção da IUR, por ser um método mais barato e de fácil acesso. O objetivo desse estudo foi verificar se há benefícios no tratamento de infecção urinária recorrente com cranberry. Esse artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura com 22 artigos, sendo eles ensaios clínicos, estudos pilotos, estudos experimentais, um estudo pré-clínico e um editorial. Foram selecionados a partir da busca nos bancos de dados Google Acadêmico, National Institutes of Health (NCBI) e PubMed, utilizando os descritores “Urinary tract infections AND cranberry” e “Infecções no trato urinário e cranberry”. Excluíram artigos pagos e de revisão sistemática e abrangeu a língua portuguesa, inglesa e espanhola. Com fundamento na análise desses artigos, a maioria revelou que o tratamento com cranberry oferece benefícios, sendo o mais observado a diminuição dos episódios. Além disso, foram analisadas as propriedades do cranberry antioxidante e microbicida que impedem a adesão da bactéria *Escherichia Coli* nas células uroepiteliais. Esse presente estudo destacou a importância do consumo do cranberry em diferentes formas (suco, chá, pílulas) como uma opção de tratamento alternativo, ou até mesmo, como prevenção de IUR.

Palavras-chave: Infecção Urinária Recorrente. Cranberry. Fitoterapia. Cistite.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é dividida em inferior (lesa a bexiga) e superior (quando chega ao parênquima renal), sendo segmentadas três vias: ascendente, hematogênica e linfática. Outro ponto a ser ressaltado é a ITU recorrente, caracterizada como três episódios de ITU em um ano ou dois episódios em um período de seis meses. Quanto às manifestações clínicas, podem ser sintomáticas ou assintomáticas e o diagnóstico diferencial entre as duas é muito difícil, por conta de desafios para a avaliação dos sintomas. Além disso, são a forma mais recorrente de infecção por bactérias, atingindo 150 milhões de pessoas no mundo anualmente e tendo como principais patógenos *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella spp.* entre outros (SIMÕES; SOUZA; 2019).

Entretanto, vale ressaltar que um número considerável de seus sinais e sintomas podem persistir mesmo na ausência de envolvimento bacteriano ou com concentração bacteriana muito pequena (quase fisiológica nas urinas). Isso se deve ao fato de que as ITUs mais baixas têm um componente inflamatório não bacteriano de relevância. Em relação aos fatores de risco identificados, eles são idade, história prévia de ITU, atividade sexual e diabetes mellitus (LEDDA et al., 2015; MANISHA JUTHANI-MEHTA et al., 2016).

A infecção do trato urinário é a 15ª condição mais prevalente na atenção primária, sendo diagnosticada em 2% das consultas realizadas durante as visitas domiciliares. Em relação a sua prevalência, sabe-se que as mulheres são as mais acometidas, por conta de sua própria anatomia: a uretra feminina é mais curta, o que facilita a ascensão de bactérias à bexiga. Estima-se que 9 milhões de mulheres na América sejam acometidas anualmente, sendo que 50 a 70% das mulheres vão apresentar pelo menos 1 episódio de ITU e dessas de 20 a 30% apresentam a infecção recorrente (LEDDA et al., 2016; RANFAING et al., 2018; SIMÕES; SOUZA; 2019).

É evidente que, se a ITU não for prevenida ou tratada, pode gerar complicações, como desenvolvimento de pielonefrite aguda, bacteremia e piodrose. Além disso, existem consequências relacionadas aos procedimentos invasivos, como o cateterismo urinário, no qual pode ser formado um biofilme ao redor do cateter. Tendo em vista tais aspectos, a profilaxia antibiótica a longo prazo representaria uma solução para reduzir a frequência de ITU recorrente (LEDDA et al., 2015; SIMÕES; SOUZA; 2019).

Entretanto, o uso estendido de antibióticos pode representar um custo econômico elevado tanto para o sistema de saúde quanto para o paciente, além de aumentar os riscos de complicações e selecionar microorganismos resistentes. Nesse contexto, a atual preocupação mundial com os microorganismos resistentes assume papel relevante devido a morbimortalidade em indivíduos hospitalizados ou não, com imunodeficiências que estão expostas a todo momento a esses microorganismos. Devido a isso, uma alternativa bastante procurada é a utilização de métodos naturais de profilaxia, como o cranberry (LEDDA et al., 2015; SIMÕES; SOUZA; 2019).

O cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) é um fruto da família Ericaceae, nascido na América do Norte. No passado, era usado como conservante de carne, tinta para tecidos e também em fermentos,

em decorrência da crença em seu efeito antisséptico. Suas formas comercialmente ativas são o suco, o chá e as cápsulas contendo o extrato seco. Sua relação com as infecções do trato urinário começa a ser explorada em 1984, quando foi descoberta sua interferência no processo de adesão das bactérias às células uroepiteliais, evitando possíveis infecções. É constituído de 88% de água e uma mistura intrigante de ácidos, estando entre esses compostos orgânicos: proantocianidinas (PACs), flavonóis, ácidos hidroxicinâmicos, ácidos quinínico, málico, shiquímico e cítrico.

Em síntese, as proantocianidinas (PACs), flavonóis e ácidos hidroxicinâmicos, parecem se opor aos patógenos, reduzindo a formação de biofilme e inflamação. Já os ácidos cítrico e málico são capazes de inibir uma ampla variedade de microrganismos, incluindo bactérias Gram-negativas, sendo que o ácido cítrico também funciona como um agente quelante de metal, podendo possivelmente exercer sua atividade antimicrobiana por ação disruptiva sobre a membrana externa (LEDDA et al., 2015; SOUZA et al., 2016; JENSEN et al., 2017).

Outro ácido importante é quínico, que ao ser metabolizado em ácido hipúrico se transforma em um expressivo agente antibacteriano. Existem ainda os polifenóis, como resveratrol, encontrados em alta concentrações nas cranberries secas e seus extratos, que são capazes de inibir a aderência de bactérias às células presentes na mucosa e uroepiteliais. É importante salientar que as bactérias infectantes podem ter uma origem intestinal, podendo este ser o local alternativo em que os componentes ativos do extrato de cranberry podem atuar nas adesinas, por exemplo da *E. coli*, atenuando sua infectividade (LEDDA et al., 2015; SOUZA et al., 2016; JENSEN et al., 2017).

Conforme o que foi exposto, o cranberry é uma alternativa extremamente viável por ser de fácil acesso, ser menos custoso e possuir formas de comercialização diversificadas, comparando com os antibióticos convencionais, que podem levar a resistência bacteriana. Sendo assim, pode ser uma nova alternativa para o combate das infecções uroepiteliais. Desse modo, o objetivo desta revisão integrativa de literatura é verificar se há benefícios no tratamento de infecção urinária recorrente com cranberry.

METODOLOGIA

O artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada na busca de artigos sobre o assunto tratamento de infecções urinárias recorrentes (IUR) com cranberry. Foram utilizadas as bases de dados: National Institutes of Health (NCBI), Pubmed e Google Acadêmico. Os artigos publicados são de 2013 até 2019 e abordaram o tema do tratamento de IUR com cranberry. Foram excluídos os artigos de revisão. A questão norteadora foi “existem benefícios no tratamento de infecção urinária recorrente com cranberry?”.

Devido à falta de um descritor para a infecção urinária recorrente, buscaram-se artigos, sem restrição da língua utilizada utilizando as palavras-chaves “Urinary tract infections AND cranberry” na base

de pesquisa Pubmed. Os critérios de seleção foram ano de publicação (de 2013 até 2019); fazer relação com os dois descritores, por isso o operador booleano AND na hora da busca. Adicionalmente, os critérios de exclusão foram artigos de revisão sistemática. Desses artigos escolhidos, doze artigos foram ensaios clínicos, três estudos pilotos, um estudo experimental, cinco estudos experimentais e um editorial.

Além dessas bases, foi usado o Google Acadêmico. Escreveu-se as mesmas palavras-chaves, porém na língua portuguesa, sendo essas: “Infecção do trato urinário” e “Cranberry”. Não houve a presença de operadores. Excluiu-se artigos pagos e artigos de revisão. Como critério de inclusão foi ser de língua portuguesa, língua inglesa ou língua espanhola.

Foram selecionados 22 artigos para fazer essa revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante dos 22 resultados analisados, conclui-se que o cranberry apresenta efeitos benéficos no tratamento de infecção urinária recorrente, pois 18 demonstraram benefícios quanto ao uso, enquanto apenas 4 demonstrou não haver benefícios ou malefícios, sendo que tal artigo analisou idosas residentes em casas de repouso, o que está diretamente relacionado aos resultados destoantes encontrados. Entre eles, estão o fato de que as participantes não podiam ser cateterizadas, o que limitou a participação no estudo para apenas aquelas capazes de fornecer amostras de urina pela técnica de captura limpa, além do desafio de encontrar asilos que se propusessem a participar da pesquisa e da não realização de testes para a verificação da anti-adesão de E.coli às células uroepiteliais (MANISHA JUTHANI- MEHTA et al., 2016).

Em geral, as vantagens encontradas foram o cranberry não apresentar efeitos adversos quanto ao uso, promover diminuição da contagem de bactérias na bexiga, da duração dos episódios de ITU, da adesão das bactérias às células uroepiteliais e da formação de biofilme no cateter, além de promover regulação negativa dos genes de biossíntese flagelar das bactérias e regulação positiva dos genes que codificam o metabolismo do ferro na pele, o que reduz a descamação das células uroepiteliais (LEDDA et al., 2015; JENSEN et al., 2017; RANFAING et al., 2018).

No estudo de Simonson (2017), houve a demonstração de que o uso de cranberry pode prevenir a ocorrência de ITU em mulheres sexualmente ativas com histórico de infecção recorrente entre 40 a 50%, mostrando as vantagens da utilização deste produto.

Diversos fatores interferem na efetividade do tratamento com o cranberry, entre eles podemos citar a forma como este foi introduzido ao participante do estudo: sucos, chás, xaropes e cápsulas; a dose ao qual foram submetidos e a frequência de uso para cada um deles. Além disso, a caracterização da composição química do cranberry durante seu preparo também é de relevante importância, tendo em vista que sua eficácia está diretamente relacionada à concentração dos proantocianidinas do tipo A (VOSTALOVA et al., 2015; SINGH; GAUTAM; KAUR; 2016).

O estudo clínico de De Leo et al. (2017) analisou 100 mulheres entre 40 e 50 anos na perimenopausa e com cistites de repetição que tomaram Kistinox® Forte (chá de cranberry). Dessas 100 mulheres, 92 apresentaram rápida melhora nos sintomas e redução no número de cistites, demonstrando que o chá foi capaz de neutralizar de maneira eficaz os vários patógenos, prevenindo sua proliferação e adesão a nível do epitélio vesical.

O tratamento com o Cranberry Juice Cocktail - disponível como o suco de cranberry fresco - e com a porção hidrofilica do cranberry diminuíram a contagem de bactérias na bexiga, já o tratamento com a fração etanólica não obteve resultado. Ademais, o uso com uma combinação de ácido málico e cítrico ou ácido málico e quínico também reduziu esse índice, entretanto a mistura com as outras combinações de ácidos, como ácido quínico e ácido shiquímico; quínico mais ácido cítrico; ácido cítrico mais chiquímico; e ácido málico mais chiquímico ou cada ácido orgânico separadamente não surgiram efeito esperado (RANE et al., 2014; JENSEN et al., 2017).

Foi analisado por Maki et al. (2016) o uso do suco, através de um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e em mulheres com histórico recente de ITU. Neste, o consumo diário de uma bebida de cranberry por 24 semanas produziu uma redução de 39% nos casos. Além disso, a taxa de ITU clínica com episódios de piúria foi reduzida em 37%.

Outro ponto analisado foi adição de ácido quinínico à água potável, que proporcionou um consumo menor de líquido (1,8 ml por dia), mas não obteve influência na redução na Unidade de Formação de Colônias (UFC). Comparativamente, o Cranberry Juice Cocktail foi consumido em uma quantidade próxima à água pura (5,8 e 6,5 ml/dia, respectivamente) e reduziu expressivamente a UFC nas bexigas contaminadas. Cabe salientar que o tipo de suco utilizado na tentativa de tratar ou prevenir a ITU é de extrema importância, pois embora ele forneça, de maneira geral, hidratação e possivelmente ajude a lavar as bactérias do trato urinário, alguns podem conter concentrações pequenas de suco de cranberry e, conseqüentemente, de PAC e outros compostos benéficos (JENSEN et al., 2017).

O extrato de cranberry surtiu efeito na inibição das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marscecens* e *Enterococcus faecalis*, expresso pela significância estatística ($p < 0,05$), contudo, não reduziu as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecium*. Além disso, quando com alto conteúdo de PAC foi confirmado como eficaz na prevenção de ITUs em mulheres submetidas a infecções recorrentes (SOUZA et al., 2016).

Os resultados encontrados por Vostalova et al., (2015) demonstraram que a ingestão de 500 mg de fruta cranberry em pó contendo 2,8 mg de PACs / dia por 6 meses foi associado a uma redução na incidência de ITUs recorrentes, confirmando a eficácia do uso do extrato. Concomitantemente, Foxman et al., (2015) realizaram um estudo em que o uso de comprimidos de extrato de cranberry reduziu a taxa de ITU pela metade durante o período pós-operatório.

Por fim, o xarope enriquecido com PAC representa uma alternativa segura e efetiva para uso em crianças maiores de um mês de idade e a cápsula de cranberry merece atenção, já que apenas uma pode conter concentrações muito mais elevadas do que nos sucos (FERNÁNDEZ-BRIDGES et al., 2015).

Também em relação às crianças e cranberry, Fernández-Puentes et al., (2015) optou por uma extrapolação da dose adulta, em lactentes, usando a dosagem de 0,2 ml de xarope por kg de peso. Os resultados não se mostraram inferiores ao trimetropim, antibiótico usado no tratamento de infecções, quando é garantida uma dose de proantocianidina maior que 18 mg, que é a que seria administrada por quilogramas de peso a uma criança de um ano.

No que se refere a dosagem e frequência de uso, foi observado que os resultados na inibição da adesão de bactérias são crescentes, o que indica que tal potencial pode ser intensificado com o uso contínuo e constante. É ressaltada também a importância da padronização das doses, para que a relação custo/efeito do cranberry seja maior do que a do tratamento com antibióticos, além de que os efeitos antimicrobianos são fortemente dependentes da dose de proantocianidinas A e B (SOUZA et al., 2016).

Um exemplo de padronização das doses foi encontrado no estudo de Occhipint et al., (2016), no qual houve eficácia na prevenção de ITU quando utilizadas 112 mg de um tipo de extrato, o Oximacro®, (correspondente a 36 mg de PACs-A) duas vezes ao dia por um período de 7 dias (OCCHIPINTI; GERMANO; MAFEI; 2016).

Outrossim, um estudo aponta que os métodos comportamentais provavelmente auxiliam na melhoria dessas infecções, como consumir quantidades significativas de água e de outros componentes naturais, como ácido ascórbico – vitamina C, que corroboram na limpeza do trato urinário de bactérias (SIMONSON, 2017).

CONCLUSÃO

Dos 22 artigos analisados, 18 artigos mostraram que o tratamento com cranberry foi eficaz, enquanto os outros 4 artigos mostraram que o tratamento não foi efetivo. Portanto, a maioria dos artigos revelou que o cranberry possui um efeito antimicrobiano e pode ser utilizado como tratamento de IURs. No entanto, o número de artigos produzidos sobre esse assunto, ainda não é satisfatório. Apesar do número selecionado de artigos ser pequeno, os artigos analisados foram estudos randomizados com p e n confiáveis.

A partir da análise dos estudos, conclui-se que o cranberry pode ajudar no controle de IUR, ou seja, diminui a incidência dessas durante o ano. Consequentemente, diminui-se o uso de antibióticos para tratar essas infecções, pois o uso demasiado pode ser prejudicial, podendo selecionar bactérias resistentes que dificultam o tratamento. Além disso, percebeu-se que o cranberry apresenta ação na virulência da E. coli, inibindo sua adesão a um dissacarídeo da galactose presente nas células uroepiteliais. Contudo, neste presente estudo, não apresentou atividade bacteriostática e bactericida frente a outras bactérias

do meio de cultura. Logo, o cranberry se mostrou efetivo apenas com a E.coli, mesmo demonstrando que a IUR é causada por outros agentes etiológicos.

A infecção urinária recorrente é uma doença muito prevalente, principalmente em mulheres. O uso de cranberry foi observado como uma prevenção viável, pois observou-se a diminuição de episódios com seu uso durante o ano, visto que ele aumenta o intervalo entre as infecções urinárias recorrentes.

REFERÊNCIAS

BARNOIU, O. S et al. Valor preventivo adyuvante del arándano rojo americano (proantocianidinas 120mg) en las infecciones del tracto urinario tras la colocación de catéter ureteral. *Actas Urológicas Españolas*, v. 39, n. 2, p. 112-7, 2015.

BRUYERE, F et al. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of a Combination of Propolis and Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (DUAB(R)) in Preventing Low Urinary Tract Infection Recurrence in Women Complaining of Recurrent Cystitis. *Urol Int.* v. 103, n. 1, p. 41-8, 2019.

DE LEO, V et al. Evaluation of the effects of a natural dietary supplement with cranberry, Noxamicina(R) and D-mannose in recurrent urinary infections in perimenopausal women. *Minerva Ginecol.* v. 69, n. 4, p. 336-41, 2017.

FERNÁNDEZ-PUENTES, V et al. Eficacia y perfil de seguridad del arándano americano en lactantes y niños con infección urinaria recurrente. *Anales de Pediatría*, v. 82, n. 6, p. 397-403, 2015.

FOXMAN, B et al. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 213, n. 2, p. 191-8, 2015.

HEILBERG, I. P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e terapêutica da infecção do trato urinário (ITU). *Revista Associação Médica Brasileira*. v. 49, n. 1, p. 109-16, 2002.

JENSEN H. D et al. Cranberry Juice and Combinations of Its Organic Acids Are Effective against Experimental Urinary Tract Infection. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, 2017.

LEDDA, A et al. Cranberry supplementation in the prevention of non-severe lower urinary tract infections: a pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 19, n. 1, p. 77-80, 2015.

LEDDA, A et al. Highly standardized cranberry extract supplementation (Anthocran®) as prophylaxis in young healthy subjects with recurrent urinary tract infections. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 21, n. 2, p. 389-93, 2017.

LEDDA, A et al. Supplementation with high titer cranberry extract (Anthocran®) for the prevention of recurrent urinary tract infections in elderly men suffering from moderate prostatic hyperplasia: a pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 20, p. 5205-9, 2016.

LETOUZEY, V et al. Cranberry capsules to prevent nosocomial urinary tract bacteriuria after pelvic surgery: a randomised controlled trial. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. p. 912-17, 2017.

MAKI, K. C et al. Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 103, n. 6, p. 1434-42, 2016.

Manisha Juthani-Mehta, M. D et al. Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, v. 316, n. 18, p. 1879-87, 2016.

OCCHIPINTI, A., GERMANO, A., MAFFEI, M.E. Prevention of Urinary Tract Infection with Oximacro®, A Cranberry Extract with a High Content of A-Type Proanthocyanidins: A Pre-Clinical Double-Blind Controlled Study. *Miscellaneous*, Itália, v. 13, n. 2, p. 2648-90, 2016.

RANE, H.S et al. Cranberry-derived proanthocyanidins prevent formation of *Candida albicans* biofilms in artificial urine through biofilm- and adherence-specific mechanisms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, EUA, v. 69, n. 2, p. 428-36, 2013.

RANFAING, A et al. Propolis potentiates the effect of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) in reducing the motility and the biofilm formation of uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS one*, França, v. 13, p. 8, 2018.

SIMÕES, L. P.; SOUZA, L. B. G. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana de sucos de cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) sobre cepas de *Escherichia coli* responsáveis por infecção urinária. *Revista Brasileira de Análise Clínica*. v. 51, n. 2, p. 154-6, 2019.

SIMONSON, W. Cranberry products for urinary tract infections. *Geriatric Nursing*. v. 38, n. 4, p. 352-3, 2017.

SINGH, I.; GAUTAM, L. K.; KAUR, I. R. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol*. v. 48, n. 9, p. 1379-86, 2016.

SOUZA, C. F. P. B et al. Efeito antimicrobiano do extrato de cranberry sobre micro-organismos causadores de infecção urinária. *Caderno UniFOA*. n. 31, p. 113-22, 2016.

TOH, S.L et al. Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder. *Cochrane Database Syst Rev.*, Austrália, v. 9, 2017.

VOSTALOVA, J et al. Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection? *Phytotherapy Research*, v. 29, n. 10, p. 1559-67, 2015.