



## EFETIVIDADE DE CRANBERRY NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO: MITO OU VERDADE

**Cranberry effectiveness in urinary tract infection prevention: myth or thuth**

**Abstract:** Urinary Tract Infections (UTIs) are becoming more frequent and have become a public health problem today, which entails huge expenditures, risk of self-medication and recurrence in more specific cases, or not due to inadequate treatment. In addition, the search for alternatives that can reduce the use of antibiotic therapy and consequently the adverse effects that accompany this therapeutic option has been increasing.

Cranberry has been investigated for its use as a coadjuvant in therapy. Cranberry is a fruit rich in proanthocyanidins that reduces the adhesion of certain bacteria to the wall of the bladder, proving to be a very important ally. However, there are few works on cranberry, and the same are controversial. A part of these works reports that cranberry may be an ally in treatment and prevention, others claim in parts that cranberry is feasible as alternative therapy, in others they report that cranberry does not have its proven efficacy and yet others say that cranberry has no effectiveness whatsoever.

Many studies are still needed to assess whether cranberry actually has an effectiveness over ITUs, but according to the revised articles cranberry can be an ally both in the treatment and

prevention of UTIs, enabling treatment, decreasing self-medication, common side effects in antibiotic therapy and the consequent expenses. Key words: infections, cranberry, prevention.

**Resumo:** Infecções do trato urinário (ITUs) são cada vez mais frequentes e se tornaram um problema de saúde pública atualmente, que acarreta gastos enormes, risco da automedicação e recorrência em casos mais específicos ou não devido ao tratamento inadequado. Além disso, a procura por alternativas que consiga reduzir o uso de antibioticoterapia e consequentemente os efeitos adversos que acompanha esta opção terapêutica vem crescendo.

O Cranberry vem sendo investigado pelo seu uso como coadjuvante na terapia. Cranberry é uma fruta rica em proantocianidinas que reduz a adesão de certas bactérias a parede da bexiga, mostrando-se um aliado importantíssimo. Porém, existe poucos trabalhos sobre cranberry, e os mesmo são controversos. Uma parte destes trabalhos relata que cranberry pode ser um aliado no tratamento e prevenção, já outros afirmam em partes que cranberry é viável como terapia alternativa, em outras relatam que cranberry não tem sua eficácia comprovada e ainda outros dizem que cranberry não tem efetividade alguma.

Muitos estudos ainda são necessários para avaliar se cranberry realmente possui uma efetividade sobre ITUs, mas segundo os artigos revisados o cranberry pode ser um aliado tanto no tratamento e na prevenção das ITUs, viabilizando o tratamento, diminuindo a automedicação, os efeitos colaterais comuns na antibioticoterapia e os consequentes gastos. Palavras chave: infecções, cranberry, prevenção.

## INTRODUÇÃO

Infecção do Trato Urinário (ITU) é caracterizada pela presença de sinais e sintomas clínicos no trato geniturinário, iniciando-se pela passagem da bactéria pela uretra, causando a invasão, a adesão às paredes da bexiga, a colonização e por último a proliferação bacteriana no aparelho urinário. A ITU é caracterizada pela presença de um ou mais microrganismos e em contagens iguais ou superiores a 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colônias de bactérias por mililitro<sup>1,2,3</sup>.

A ITU é uma patologia extremamente frequente, de sintomatologia própria do trato urinário como: disúria, polaciúria; tenesmo, urgência e retenção ou incontinência urinária, associada ou não a sintomas gerais como febre, prostração, anorexia, vômitos, dor abdominal e crescimento deficiente. Trata-se de uma preocupação de saúde pública, devido a sua alta prevalência que pode ocorrer em todas as faixas etárias, sendo aproximadamente 50 vezes mais comum em mulheres adultas do que em homens<sup>1,4</sup>. Na vida adulta, a incidência de ITU se eleva e o predomínio no sexo feminino se mantém, com picos de maior acometimento no início da

adolescência, atividade sexual, durante a gestação ou na menopausa<sup>5</sup>. Em mulheres saudáveis, entre idades de 18-39 anos, as ITUs tem propensão a recorrer em até 24% após 6 meses da ITU inicial, sendo que 5% delas tem episódios múltiplos recorrentes dentro de 1 ano<sup>6</sup>. A ITU recorrente (ITUr) é caracterizada pela presença de dois ou mais episódios de ITU em seis meses ou três ou mais episódios em um ano após a primeira infecção e ocorre em aproximadamente 30% a 50% das mulheres que desenvolvem o quadro de cistite aguda<sup>5,6</sup>.

A grande maioria das infecções do trato urinário são causadas por bactérias que trazem consigo os sinais e sintomas desagradáveis das ITUs, porém outros agentes etiológicos também são citados como causadores. *E. coli* (bactéria Intestinal) é a principal causadora de ITUs aparecendo em mais de 80% das ITUs em mulheres, já *Proteus sp* é mais frequente em homens. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus sp* são mais frequentes após a manipulação das vias excretoras e/ou uso de antibioticoterapia pregressa. *Klebsiella sp* e *Streptococcus* são mais frequentes em adolescentes e, nas adolescentes sexualmente ativas. Fungos, vírus e anaeróbios também são causadores de quadro infeccioso<sup>1,3</sup>.

Em mulheres com infecções recorrentes do trato urinário, a profilaxia antimicrobiana em longo prazo é a mais indicada. Este método é eficaz, porém pode aumentar o índice de resistência bacteriana ao agente antimicrobiano<sup>1,4</sup>. No caso de ITUs recorrentes, utiliza-se a antibioticoprofilaxia de diferentes

esquemas, em base, no antibiograma específico de cada paciente<sup>5</sup>.

Contudo, os muitos efeitos colaterais, o número exagerado de bactérias resistentes aos antibióticos e o impacto que a terapia pode causar, promoveram pesquisas sobre medidas alternativas de tratamento, neste caso uma delas destaca-se o cranberry<sup>7</sup>. Ensaio clínico mostram os efeitos benéficos da ingestão de cranberry na saúde, porém não há muitos estudos em humanos<sup>8</sup>. O uso de cranberry representa uma das possíveis soluções que podem potencialmente acompanhar procedimentos tradicionais ou, em alguns casos, até os substituí-los<sup>7</sup>.

Cranberry é uma fruta conhecida cientificamente como *Vaccinium macrocarpon*, e é nativa dos Estados Unidos e Canadá. Sua colheita ocorre nos meses de setembro e outubro. O cranberry se constitui basicamente de 180% de água e 10% de carboidratos<sup>9</sup>.

Embora não haja muitos estudos, há cada vez mais provas do potencial papel do cranberry no tratamento de bacteriúria assintomática tanto em homens, mulheres (gravidas ou não) e em crianças. No entanto, existem evidências limitadas se cranberrys causam algum efeito adverso na gravidez<sup>3</sup>. Não está claro também quanto tempo, qual dose correta e vezes de administração/dia serão necessárias para um efeito benéfico em grávidas<sup>3</sup>.

Entre seus constituintes, cranberry contém: flavonóides, antocianinas, catequinas, triterpenóides, uma pequena quantidade de ácido ascórbico e ácidos orgânicos, entre estes ácidos cítrico, málico e quínico são os principais<sup>9</sup>.

Cranberrys contêm taninos chamados

proantocianidinas que são compostos de fenol estáveis que exibem potente atividade anti-adesão in vitro contra os antibióticos sensíveis e resistentes a *Escherichia coli*, porém não inibem o crescimento bacteriano e não esterilizam o trato urinário<sup>3</sup>.

Visto a grande demanda por tratamentos de ITUs recorrentes ou não, pelo alto custo em antibióticos e por seus efeitos colaterais, abre-se a necessidade da busca de novas terapias de tratamento e prevenção de quadros de ITU. Neste caso, cranberry mostra-se um grande aliado na prevenção de ITUs. Este trabalho tem a finalidade de realizar uma revisão bibliográfica afim de verificar o efeito do cranberry na ITUs, seus mecanismos, efeitos terapêuticos, adversos e seu custo-benefício.

forma trabalhamos a educação em saúde.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica que visa investigar a eficácia antibacteriana do cranberry sobre as ITUs recorrentes ou não. Utilizou-se como instrumento de pesquisa artigos científicos, monografias, dissertações e teses, nacionais e internacionais. Os artigos foram encontrados nos sites de busca como Scielo, Pubmed, Library Cochrane, Google Acadêmico, e outras ferramentas confiáveis no meio científico. Utilizou-se palavras chaves principais como: cranberry e infecções do trato urinário (ITU).

Por tratar-se de um artigo de revisão de literatura, não foi necessária a submissão do estudo ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

## RESULTADOS

O cranberry é uma fruta oriunda dos

Estados Unidos e Canadá, e está sendo usada na prevenção de ITUs. Estudos tem demonstrado efeito relevante sobre as ITUs e conseqüentemente cresce a necessidade de investigar se realmente a sua utilização é benéfica no tratamento das ITUs ou não. Se este for realmente comprovado benéfico, causará diminuição nas recorrências de ITUs, na gama de bactérias resistentes, no investimento global para tratamento das mesmas, e reduzirá os efeitos colaterais provocados pela terapia usual de antibióticos. Segundo alguns autores revisados neste trabalho, as perspectivas são “boas” para o cranberry, porém há necessidade de pesquisas mais elaboradas e detalhadas sobre sua dosagem, efeitos colaterais e mecanismo de ação.

De acordo com Dessì et al (2011), a principal causa de ITU é a bactéria *E. Coli*, que está presente em cerca de 80% dos casos. De acordo com as pesquisas feitas por Dessì et.al, cranberry ingerido regularmente realmente mostra-se eficaz na prevenção de ITUs, tanto em homens e mulheres adultas, como em crianças<sup>7</sup>.

Em alguns estudos encontrados por Dessì et al. na ESCOP, a dose diária recomendada de cranberry em preparação líquida em adultos é de 300 a 750mL por dia, ou 200 a 500 mg por dia de extrato seco. Já na idade pediátrica de dois a dezoito anos é indicado dose de 15 mL de suco por quilograma. Já outro estudo comprova que o suco de cranberry na quantidade de 200mL diariamente administrado por três vezes ao dia reduz os sintomas de ITU em mulheres em comparação com placebo. No entanto, dois estudos randomizados recentes, incluindo na revisão Cochrane, verificou que mulheres que tomam suco de cranberry têm menos sintomas de ITUs<sup>7,12</sup>.

O suco puro de cranberry acaba tornando-se muito ácido (nível de pH <2,5) e desagradável, por isso atualmente existem no mercado formas farmacêuticas mais favoráveis ao consumo como cápsulas e comprimidos, assim o cranberry se torna atrativo, barato e mais interessante por não comportar resistência bacteriana<sup>13</sup>.

Seguindo a revisão de Dessì et al (2011), na Itália foi expressamente proibido o uso de produtos com biflavonóides (presente no cranberry) tanto na gestação como no período de amamentação. Existem trabalhos que afirmam que a ingesta de produtos ricos em flavonóides e polifenóis acarreta em modificação do fluxo no ducto arterial dos fetos, podendo causar diminuição do tamanho do ventrículo direito e possível constrição ductal sobre a hemodinâmica fetal<sup>10,11</sup>. Porém Dessì et al. encontrou um estudo controverso indicando que há diminuição dos efeitos assintomáticos da bacteriúria e ITU na gravidez. Contribuindo com seus estudos, Dessì et al. constatou que houve diminuição de 18 a 20% no caso de infecções, sendo assim cranberry passa a ser interessante por seu custo-benefício<sup>7</sup>.

Estudos clínicos relatam relevantes efeitos benéficos da ingestão de cranberry, tanto na infecção urinária como também na citotoxicidade de células de câncer de ovário e inibição da invasão microbiana das células epiteliais do intestino. Estes efeitos benéficos estão neste caso, relacionados à polifenóis existentes do suco de cranberry, porém há poucos estudos realizados em humanos<sup>8</sup>.

Estudos revelam que o suco de cranberry é capaz de inibir a adesão do tipo 1 (atividade atribuída Frutose) e tipo P (atividade atribuída as Proantocianidinas) da *E. coli* no epitélio de paredes

da bexiga e conclui assim que as proantocianidinas parecem ser os principais responsáveis pela ação anti-séptica e antibacteriana<sup>7,17</sup>. Em alguns casos a exposição ao suco de cranberry produziu 75% de inibição de aderência em 50 de 77 (65%) de bactérias em células uroepiteliais e 43 de 71 (61%) células bucais<sup>2</sup>. Sua ação foi atribuída à sua capacidade de acidificar a urina devido ao seu teor de vitamina C e à sua capacidade de metabolizar ácido benzóico em ácido hipúrico que também tem propriedades antibacterianas<sup>7</sup>. Os níveis urinários de proantocianidinas atingem concentrações máximas no trato urinário entre três e seis horas após a ingestão de cranberry<sup>3</sup>.

Na revisão bibliográfica de Freire (2014), cranberry não reduziu significativamente a ocorrência geral das ITUs sintomáticas e pode assim ser comparado a um placebo, água ou nenhum tratamento. Descartando assim alguma possibilidade de efetividade. Também não houve diferença significativa na ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais nos participantes que usaram produtos de cranberry comparados com aqueles que usaram placebo/nenhum tratamento. Continuando Freire verificou que cranberry é menos eficaz do que se poderia pensar<sup>14</sup>.

De acordo com Chughtai et al. (2016), a maioria dos estudos encontrados na sua revisão, relatam que cranberry não obteve nenhuma melhora no quadro e ou prevenção de ITUs, porém um estudo pequeno relatou que cranberry reduziu 17% das ITUs sintomáticas, 33% nas internações, 67% na bacteriúria multivariada e redução de 24% na utilização de antibióticos. No entanto, este estudo mostrou-se fraco referente a sua coleta de informações<sup>15</sup>.

A utilização de cranberry em paciente acamados não se mostrou interessante para prevenção e tratamento de ITUs e existem dúvidas a serem esclarecidas em relação ao cranberry em mulheres mais velhas<sup>18</sup>. A utilização de antibióticos e o tratamento com cranberry são eficazes na prevenção de ITUs, sendo que o cranberry reduziu cerca de 43% das recorrências de ITUs em crianças e significadamente o número de dias de tratamento com antibióticos, mostrando também efeito protetor e preventivo de até seis meses<sup>19,20</sup>.

Segundo as informações aqui revisadas, existem evidências demonstrando a eficácia de cranberry nas ITUs, porém existem algumas controvérsias, demonstrando a necessidade de novos estudos sobre a investigação da atividade antimicrobiana, bem como dos mecanismos que cranberry utiliza para sua ação.

## CONCLUSÕES

Os achados bibliográficos revelaram que o cranberry pode ser um aliado importante utilizado como medida preventiva e protetiva nos casos ITUs recorrentes ou não, porém a quantidade de estudos sobre o assunto é escassa, com poucos artigos específicos sobre o assunto. Conforme os artigos, não se encontrou claramente informações sobre toxicidade e efeitos adversos, apenas um destes relatava toxicidade em casos de gestação e amamentação.

Como se pode avaliar no decorrer da revisão, ainda há várias lacunas a serem preenchidas, mas pelos estudos já existentes, pode-se concluir que cranberry é uma inovação no tratamento de ITUs, que é capaz de reduzir a antibioticoterapia e os efeitos colaterais causados

por esta, diminuindo os riscos de automedicação, promovendo o uso racional de medicamentos e minimizando todo o investimento global sobre as ITUs.

## REFERÊNCIAS

1. Sobrinha ELR, Mello LF, Hirschheimer MR, Benini V. Protocolo De Assistência Médico-Hospitalar Para Infecções Urinárias. São Paulo: Hospital Municipal Infantil Menino Jesus- Prefeitura Municipal de São Paulo.
2. Guay DRP. Cranberry and Urinary Tract Infections. *Drugs*. 2009;69(7):775-807.
3. Eke AC, Akarolo-Anthony SN, Enumah AP. Cranberrys for treating asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;4. Art. Nº: CD009793.
4. Hisano M, Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M. Cranberrys and lower urinary tract infection prevention. *Clinics*. DOI [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(06\)18](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(06)18).
5. Nard AC, Nardoza Jr A, Fonseca CAC, Bretas FFH, José Carlos Cezar I, Truzzi JCCI, Bernardo WM. Diretriz de Urologia- Infecção urinária de repetição. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Urologia. 2014.
6. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Busto M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry Juice Fails to Prevent Recurrent Urinary Tract Infection: Results From a Randomized Placebo-Controlled Trial. *CID* 2011;52 Jan1.
7. Dessì A, Atzei A, Fanos V. Cranberry in children: prevention of recurrent urinary tract infections and review of the literature. *Rev. bras. farmacogn*. 2011;21(5):807-813.
8. Feliciano RP, Mills CE, Ista G, Heiss C, Rodriguez-Mateos A. Absorption, Metabolism and Excretion of Cranberry (Poly)phenols in Humans: A Dose Response Study and Assessment of Inter-Individual Variability. *Nutrients*. 2017. DOI <http://dx.doi.org/10.3390/nu9030268>.
9. Raz R, Chazan B, Dan M. Cranberry Juice and Urinary Tract Infection. *CID* 2004;38 May 15.
10. Lopes LM, Francisco RPV, Zugaib M. Anti-inflamatórios e alterações cardíacas fetais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(1):1-3.
11. Zielinsky P, Piccoli Jr AL, Vian I, Zílio AM, Naujorks AA, Nicoloso LH, Barbisan CH, Busato S, Lopes M, Klein C. Restrição Materna de Polifenóis e Dinâmica Ductal Fetal na Gestação Normal: Um Ensaio Clínico Aberto. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(3):217-225.
12. Kiel RJ, Nashelsky J. Does cranberry juice prevent or treat urinary tract infection?. *The Journal of Family Practice*. 2003;52(2):154-5.
13. Goldman RD. Cranberry juice for urinary tract infection in children. *Canadian Family Physician*. 2012;58(4):398-401.
14. Freire GC. Cranberrys para a prevenção de infecção do trato urinário. *Diagn Tratamento*. 2014;19(1):48-9.
15. Chughtai B, Howell AB, Thomas D, Blumberg JB. Efficacy of Cranberry in Preventing Recurrent Urinary Tract Infections: Have we learned anything new?. *J.Urology*. 2016. DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2016.12.029>.
16. Jepson RG, Craig JC. Cranberrys for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CDI001321.
17. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-Escherichia coli adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *The New England Journal of Medicine*. 2014;324(22):1599.
18. Gunnarsson AK, Gunningberg L, Larsson S, Jonsson KB. Cranberry juice concentrate does not significantly decrease the incidence of acquired bacteriuria in female hip fracture patients receiving urine catheter: a double-blind randomized trial. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:137-143.
19. McMurdo MET, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009. DOI <https://doi.org/10.1093/jac/dkn489>.
20. Salo J, Uhari M, Helminen M, Korppi M, Nieminen T, Pokka T, Kontiokari T. Cranberry Juice for the Prevention of Recurrences of Urinary Tract Infections in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *CID* 2012;54 Feb 1.