

Avaliação do consumo de Cranberry frente à prevenção e ao tratamento de infecção do trato urinário (ITU)

Consumption evaluation of Cranberry in prevention and treatment of urinary tract infection (UTI)

Schaiane Ferri¹, Ana Caroline dos Santos Cláudio¹, Andressa Stertz¹, Lauren Arisi¹, Lucas Volnei Augsten¹, Simone Maria Cunha¹, Vitória Hana Müller Mottin¹, Letícia Lenz Sfair²

1 Acadêmico da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS, Faculdade de Farmácia, Avenida Unisinos, 950, Cristo Rei, São Leopoldo, RS, 93022-000

2 Professor da Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS, Faculdade de Farmácia, Avenida Unisinos, 950, Cristo Rei, São Leopoldo, RS, 93022-000

*Autor para correspondência: schaiane_ferri@hotmail.com

Resumo *Vaccinium macrocarpum*, ou cranberry, é um fruto pequeno e de coloração avermelhada rico em constituintes químicos, nativo dos Estados Unidos e Canadá, sendo uma planta muito difundida na América do Norte, pertencendo à família Ericaceae. Este fruto é consumido na forma fresca, na forma de sucos, molhos ou drinks. O cranberry é composto por água, vitamina C, ácidos orgânicos e alguns metabólitos secundários, tais como: flavonoides, catequinas, antocianidinas e proantocianidinas, sendo estes dois últimos taninos responsáveis pela defesa natural da planta contra microrganismos. Esta fruta é amplamente consumida devido às suas propriedades terapêuticas no tratamento de infecções no trato urinário (ITU). Estudos demonstram que os componentes fitoquímicos do cranberry são responsáveis pelo efeito da atividade antimicrobiana, sendo as proantocianidinas (taninos condensados) responsáveis por impedir a ligação bacteriana às superfícies celulares, bloqueando a invasão de agentes patogênicos. *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa* são os microrganismos que mais causam ITUs, principalmente em mulheres. Estes agentes patogênicos possuem facilidade em criar resistência aos antimicrobianos, e, por causa disso, buscaram-se alternativas naturais para auxiliar

na prevenção e também no tratamento com antimicrobianos. Entretanto, alguns estudos mostram que em algumas situações, o cranberry pode interferir sobre a efetividade de antimicrobianos de uso clínico. Por isso, realizou-se um levantamento bibliográfico, por meio de revisões referentes ao potencial do cranberry na prevenção e tratamento de infecções urinárias, através de suas atividades antibacterianas e possível uso clínico. A utilização do cranberry tem se mostrado uma alternativa promissora no combate às ITUs diante dos estudos comprovando sua eficácia em diferentes cepas de diversas espécies de microrganismos. Contudo, são necessárias mais pesquisas em relação à atividade antimicrobiana e utilização concomitante com o tratamento medicamentoso.

Palavras-chaves: Infecção Urinária; Cranberry; Antibiótico.

Abstract *Vaccinium macrocarpum* or cranberry is a small fruit of red color belonging to the Ericaceae family, rich in chemical constituents, native from the United States and Canada, being very broadly distributed in North America. This fruit is consumed

fresh, in the form of juices, sauces or drinks. Cranberry is composed by water, vitamin C, organic acids and some secondary metabolites, such as: flavonoids, catechins, anthocyanidins and proanthocyanidins, the last two being tannins responsible for the fruit's natural defense against microorganisms. This fruit is broadly consumed for its therapeutic properties in the treatment of urinary tract infections (UTIs). Studies show that the phytochemical components of cranberry are responsible for the anti-microbiological activity, with the proanthocyanidins (condensed tannins) being responsible for stopping the bacterial binding to cell surfaces, blocking the invasion of pathogenic agents. *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa* are the microorganisms that cause most UTIs, mainly in women. These pathogenic agents can easily create resistance to antibiotics, that's why natural alternatives are being researched to help in the prevention and treatment with antibiotics. However, some studies show that in certain situations, cranberry can interfere with the activity of antibiotics of clinical use. Because of this, a bibliographic survey was made by reviewing the potential of cranberry in the prevention and treatment of urinary infections, by its anti-microbiological activities and possible clinical use. The utilization of cranberry has been showed as a promising alternative in combating UTIs considering the studies proving its efficacy in different strains of many species of microorganisms. However, more research is needed relating to the anti-microbiological activity and its concomitant use with medical treatment.

Key-words: Urinary Infection; Cranberry; Antibiotic.

Introdução

O *Vaccinium macrocarpum* (Cranberry) é um fruto pequeno e de coloração avermelhada, com aproximadamente dois centímetros de diâmetro, seu peso varia entre um a dois gramas (CATÃO *et al.* 2014). É nativo dos Estados Unidos e Canadá, sendo consumido fresco, na forma de sucos, molhos ou drinks (SILVA *et al.* 2015).

O termo cranberry é derivado de “Crane berry”, um apelido da flor de mirtilo que quando murcha se assemelha à cabeça e pescoço de um pássaro que se alimenta das bagas desta planta. O fruto cranberry é pertencente à família Ericaceae, crescendo naturalmente em pântanos repletos de musgos e em florestas

úmidas (HISANO, 2012).

Cranberries são compostos de água, ácidos orgânicos, frutose, vitamina C, flavonoides, antocianidinas, catequinas e triterpenóides. Os constituintes químicos responsáveis por seu sabor são os glicosídeos iridóides. As antocianidinas e proantocianidinas são taninos que funcionam como uma defesa natural da planta contra micro-organismos (HISANO 2012).

Com a grande procura por métodos alternativos de tratamento e cura de doenças, em 2006 o Ministério da Saúde implantou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a Portaria nº 971 de 3 de maio de 2006 a responsável pela regulamentação destas práticas. Neste mesmo ano, foi aprovada, por meio do Decreto Nº 5.813, de 22 de junho, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, a qual estabelece diretrizes e linhas prioritárias para o desenvolvimento de ações voltadas à garantia do acesso seguro e uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. Em 2010, foi criada a RDC nº 10 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que traz uma lista de 66 plantas medicinais com suas devidas indicações. Todos estes documentos criados têm por objetivo incentivar a prática e desenvolvimento de medicamentos a base de plantas medicinais, auxiliando os profissionais de saúde e a população quanto a sua utilização, promovendo também o uso seguro e racional de plantas medicinais (SOUZA *et al.* 2012).

Devido ao incentivo do governo e à crescente procura da população por esse tipo de terapia, muitas pesquisas relacionadas a plantas medicinais estão sendo realizadas, sendo algumas voltadas para as infecções do trato urinário (SOUZA *et al.* 2012). A infecção no trato urinário (ITU) é uma das infecções que mais afeta a população, em especial o público feminino. Estas infecções se referem à presença de micro-organismos na urina, como na cistite e pielonefrite (OCCHIPINTI *et al.* 2016).

Os valores gastos com ITUs são relacionados à terapia antibiótica e testes laboratoriais, devido à crescente resistência microbiana decorrente do aumento da incidência de infecções na população e uso indiscriminado de antimicrobianos (MAKI *et al.* 2016). Embora, geralmente fáceis de tratar com antibióticos, ITUs podem ser perigosas em idosos, crianças e pacientes imunocomprometidos (SUN *et al.* 2015). Além disso, cicatrizações permanentes nas mucosas podendo levar a problemas crônicos como

hipertensão e falência renal crônica, ocorrendo especialmente em crianças (TEWARI, NARCHI 2015).

Atualmente a terapia antimicrobiana tem sido a ferramenta mais utilizada e importante no tratamento das ITUs, estando disponível diferentes antimicrobianos para o tratamento das mesmas (TAVARES E SÁ, 2014). Porém o uso excessivo e indiscriminado destes medicamentos é responsável pelo desenvolvimento de bactérias resistentes aos antibióticos (NÍQUEL, 2012; BIRGIT *et al.* 2016).

A resistência aos antimicrobianos é uma ameaça global para a saúde (MAISURIA *et al.* 2016). Desta forma, buscam-se novas alternativas para o tratamento das ITUs, levando-se em consideração a seleção de um agente com efeitos adversos reduzidos (NABAVI SF *et al.* 2016). Compostos bioativos presentes em plantas representam uma alternativa terapêutica promissora para o tratamento de infecções (MAISURIA *et al.* 2016).

O presente artigo teve como objetivo revisar o potencial do cranberry na prevenção e tratamento de infecções urinárias, através de suas atividades antibacterianas. A revisão foi realizada através de busca de artigos científicos nas principais bases de dados (PubMed, Scielo, Science Direct, Medline).

Material e métodos

Esta revisão foi realizada através de levantamento bibliográfico de artigos científicos e livros relacionados ao tema, utilizando as principais bases de dados: Science Direct, PubMed, Scielo, Medline.

As palavras-chave utilizadas foram cranberry e infecção urinária, bem como seus congêneres em inglês e espanhol.

Foram selecionados somente trabalhos publicados a partir do ano de 2012. Manuscritos não pertinentes ao assunto, sem informações peculiares e pontuais, foram excluídos.

Resultados e Discussão

Cranberry

Conhecido cientificamente como *Vaccinium macrocarpon*, cranberry, é uma planta de origem na-

tiva e muito difundida na América do Norte, pertencente à família *Ericaceae*, e cresce naturalmente em pântanos cheios de musgo e em florestas úmidas. No Brasil, também é conhecida como oxicoco, uva-do-monte ou mirtilo-vermelho, e pode ser encontrada na forma de extratos e sucos ou frutas secas (HISANO 2012; CATÃO *et al.* 2014).

O fruto normalmente não é consumido *in natura*, sendo a maioria das vezes processado, devido ao seu gosto azedo e adstringente. Ele aparece em sumos, molhos, queijos, barra de cereais, frutos secos e em torno de 60% é consumido em forma de suco, além de ser encontrado em várias apresentações diferentes, tais como chás, produtos gelatinizados, sumo puro, cápsulas, pós, dentre outros (BLUMBERG *et al.*, 2013; HISANO, 2012).

O cranberry é composto por 88% de água, além de outros constituintes como vitamina C, ácido orgânico e alguns metabólitos secundários como os compostos fenólicos (flavonoides, catequinas, antocianidinas e proantocianidinas), além dos glicosídeos iridóides, sendo estes constituintes químicos responsáveis pelo sabor. Esta fruta é amplamente consumida devido às suas propriedades terapêuticas contra infecções urinárias (HISANO 2012; CATÃO *et al.* 2014; FRANÇA *et al.* 2014).

Infecção do Trato Urinário

A ITU é a mais frequente causa de infecções nos seres humanos, sendo a segunda infecção mais comum na população em geral (CÓRDOBA *et al.* 2017). Estas infecções podem ser complicadas ou não complicadas. Nas infecções complicadas há maior risco de falhas terapêuticas e são associadas a fatores que favorecem a ocorrência da infecção, também ocorrem alterações estruturais e funcionais no aparelho urinário, já nas infecções não complicadas o trato urinário é normal, fisiologicamente e estruturalmente, não havendo desordem associada que prejudique os mecanismos de defesa do hospedeiro. A cistite é um exemplo de infecção não complicada enquanto que a pielonefrite, é complicada. (MARCON; STIEF; MAGISTRO, 2017).

Quando a ITU compromete o trato urinário inferior é designada como cistite e quando afeta o trato urinário inferior e superior, concomitantemente, é denominada como pielonefrite ou também infecção urinária alta (AL-BADR; AL-SHAikh, 2013).

De acordo com o *National Institute of Dia-*

betes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) a maioria das ITUs é causada por bactérias, sendo a *Escherichia coli* (*E. coli*) a responsável pela maioria delas. Ainda de acordo com o NIDDK, as ITUs são o segundo tipo mais prevalente de infecção, sendo especialmente comum em mulheres, por razões anatômicas. O diagnóstico é realizado com base nos sintomas urinários e um exame de urina simples. Já o tratamento convencional é realizado com antibióticos (NIDDK, 2016).

A maioria das ITUs é causada por bactérias do interior do intestino que ascendem pela uretra e bexiga podendo chegar aos rins. O primeiro passo na patogênese é a colonização da região perineal e do canal uretral pelos uropatógenos, os quais por via ascendente, posteriormente, alcançam a bexiga pela uretra. Anormalidades funcionais ou anatômicas que previnam o esvaziamento completo da bexiga aumentam a chance de colonização com uropatógenos. Após a colonização, a adesão às células epiteliais protege tais bactérias da remoção por micção (FOXMAN, 2015).

Os principais mecanismos de defesa do hospedeiro contra a colonização da bexiga são a própria micção (fluxo urinário não obstruído) e o conteúdo urinário, que possui características específicas (osmolaridade, concentração de uréia, concentração de ácidos orgânicos e pH) capazes de inibir o crescimento e a colonização bacteriana (MCANINCH; LUE, 2014).

Atividade Antimicrobiana e Cranberry

Inicialmente, o suco de cranberry era utilizado para tratar ITU com o intuito de baixar o pH da urina. A redução do pH é relacionada com a formação de ácido hipúrico por meio do metabolismo do ácido quínico presente no suco de cranberry. Posteriormente, descobriu-se também que algumas proantocianidinas (PAC) presentes no cranberry inibem a ligação das fimbrias das células uroepiteliais de *E. coli*, prevenindo a aderência bacteriana no trato urinário (LINDSAY, 2016).

Atualmente, o fruto cranberry vem sendo muito utilizado para prevenir infecções do trato urinário (ULREY et al. 2014). Estudos demonstram que os componentes fitoquímicos do cranberry são responsáveis pela atividade antimicrobiana, sendo as PAC uma das responsáveis por esta atividade (AL-BADR; AL-SHAIKH, 2013; MARCON; STIEF; MAGISTRO, 2017). As PAC são taninos condensados os quais im-

pedem a ligação bacteriana de superfícies celulares e também bloqueiam a invasão de agentes patogênicos intestinais (MAISURIA et al. 2016). Além disso, a PAC possui capacidade de reduzir a produção de biofilme de uma grande variedade de microrganismos, evitando a aderência à matriz polimérica, impedindo a adesão de fimbrias de *E. coli* e prejudicando a motilidade do flagelo de *Pseudomonas aeruginosa* (ULREY et al. 2014).

Foxman et al. (2015) avaliaram durante seis meses a eficácia da administração de duas cápsulas/dia do extrato de cranberry no pós-operatório de mulheres submetidas à cirurgia ginecológica, e diagnosticadas com infecção do trato urinário, associado ao uso de catéteres. Das 160 mulheres estudadas, 38% daquelas que usaram o placebo tiveram infecção do trato urinário, contra apenas 19% das tratadas com extrato de cranberry. Ou seja, sua utilização reduziu a taxa de ITU pela metade.

Volstalova et al. (2015), estudaram o efeito de um pó padronizado de cranberry por 6 meses em um grupo de 176 mulheres com ITUs recorrentes. As participantes do estudo foram divididas em dois grupos, um grupo recebeu a cápsula contendo 250 mg do pó de fruta de cranberry e o outro, placebo. O grupo placebo teve 25,8% de reincidência, enquanto o grupo cranberry teve 10,8% ($p < 0,04$).

Beerepoot e Geerlings (2016) em um estudo buscando alternativas aos antibióticos para a prevenção de infecções do trato urinário em mulheres no período pós-menopausa, encontraram resultados promissores associados ao uso intravaginal de estrogênio, cápsulas orais com espécies de *Lactobacillus sp* e também com produtos extraídos do cranberry. Diante da presença de proantocianidinas capazes de inibirem a adesão de *E. coli* nas células uroepiteliais, o cranberry reduziu cerca de 30% a 40% a recorrência de ITU em mulheres pré-menopáusicas.

Cranberry contra Escherichia coli

Muitos microrganismos são responsáveis por causar infecções no trato urinário, porém a *E. coli* é responsável por 80% dos casos, acometendo mais mulheres que homens (HISANO 2012). Quando a primeira infecção urinária é causada pela *E. coli*, há uma maior probabilidade de que infecções reapareçam nos próximos meses do que quando essa infecção é causada por outros microrganismos (NICOLO-

SI et al. 2014).

A adesão da *E. coli*, patógeno mais comum, aos receptores de células uroepiteliais do hospedeiro, é conseguida por organelas chamadas fímbrias. Os tipos mais importantes de fímbria são o tipo 1 e P-fímbria. A fímbria tipo 1 tem papel fundamental, principalmente na patogênese de cistite, e a P-fímbria na pielonefrite. Embora ITUs sejam tipicamente consideradas infecções extracelulares, tem sido demonstrado que *E. coli* uropatogênica pode invadir e replicar-se dentro das células da bexiga para formar comunidades bacterianas intracelulares (CBIs). A presença de bactérias intracelulares foi associada com ITUs recorrentes (BEEREPOOT; GEERLINGS, 2016).

As estirpes uropatogênicas de *E. coli* podem ser classificadas em quatro grupos filogenéticos: A, B1, B2 e D, sendo, principalmente, B2 e D as responsáveis por causar a maioria das infecções extra intestinais, incluindo ITUs.

Estas estirpes diferem das que se acredita serem comensais inofensivos do intestino, pela presença da expressão de fatores de virulência específicos, os quais aumentam significativamente sua capacidade de causar infecções do trato urinário humano. Possuem várias fímbrias, também conhecidas como adesinas, as quais estão difundidas na superfície da célula, pertencente a dois grupos, principalmente, fímbrias do tipo I (MS) as quais se ligam as glicoproteínas na ma-

nose, e as fímbrias P as quais são manose-resistente (MR), estas se ligam ao α -D-Gal (1,4) - β -D-Gal, um dissacarídeo de galactose. As adesinas são necessárias para a *E. coli* se ligar às células uroepiteliais, e as fímbrias do tipo I são responsáveis por mediar a infecção urinária nas fases iniciais (NICOLSI, 2014).

Um estudo avaliou a atividade antibacteriana *in vitro* e a concentração inibitória mínima (CIM) de um produto comercial a base de cranberry bem como as possíveis interações deste produto quando em associação com antimicrobianos. As avaliações da atividade antibacteriana e da CIM foram realizadas utilizando-se discos de papel filtro estéreis (Cefar®), embebidos em 30 μ L da solução contendo frutos de cranberry em diferentes concentrações. Os resultados mostraram que a solução de cranberry apresentou atividade para todas as cepas de *E. coli* testadas independentemente do perfil de resistência e foi capaz de provocar diferentes efeitos interativos quando associado aos antimicrobianos. Estes dados comprovam o potencial antibacteriano deste fruto, promissor, para estudos de desenvolvimento de novos fármacos, entretanto, também mostram que em algumas situações, pode interferir sobre a efetividade de antimicrobianos de uso clínico (CATÃO et al. 2014).

No gráfico apresentado (Figura 1) observa-se a presença de diferentes efeitos interativos com vários antimicrobianos. Verificou-se o efeito antagôni-

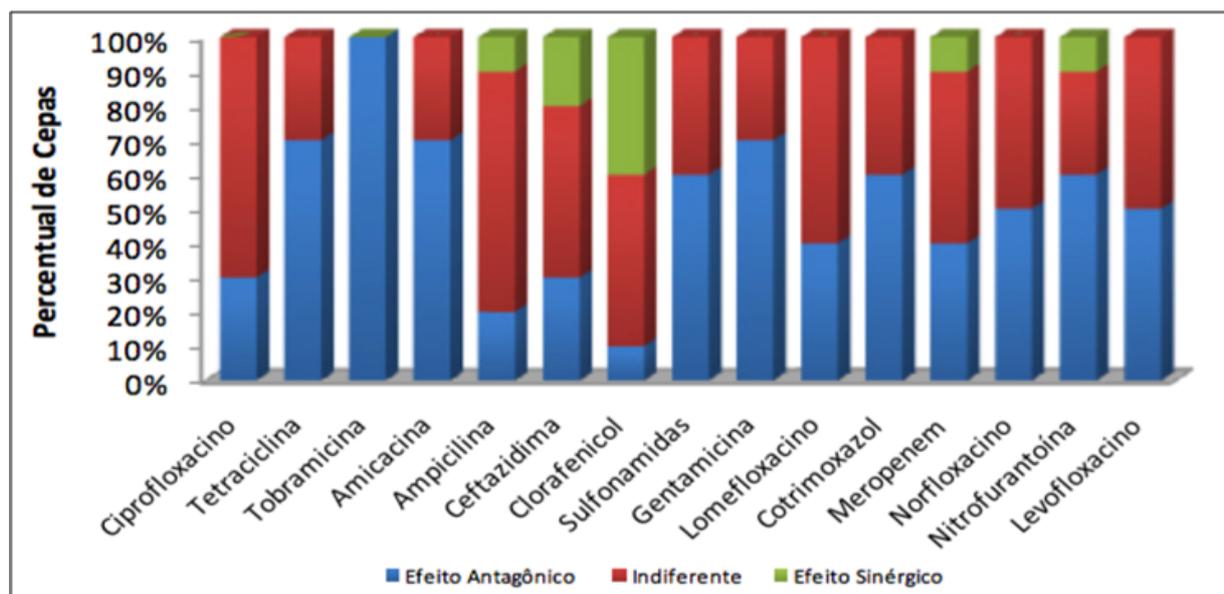


Figura 1 Avaliação percentual do tipo de interação entre antimicrobianos e solução de cranberry [20mg/mL] frente a cepas de *Escherichia coli*. Fonte: CATÃO et al (pg. 726, 2014).

co nas associações da solução de cranberry [20mg/mL] com a tobramicina em 100% das cepas. Comportamento semelhante também foi observado em outros antimicrobianos, tais como: tetraciclina, amicacina, gentamicina, nitrofurantoína, sulfonamidas, cotrimoxazol, levofloxaxino e norfloxacino. Além do efeito antagônico citado nas associações anteriores, também observou-se que em algumas cepas essa combinação com cranberry apresentou um resultado indiferente. E, em outros casos ainda, foi possível destacar a presença de efeito sinérgico, nas associações com antimicrobianos (CATÃO *et al.*, 2014).

Um estudo realizado por Rodrigues-Pérez *et al.* (2016) isolou compostos fenólicos de um extrato de cranberry para analisar sua contribuição contra as cepas uropatogênicas de *E. coli*. Para isso, 25 frações do extrato foram isoladas através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) semipreparativa e caracterizadas com base nos resultados da CLAE acoplada a um espectrômetro de massa. O extrato completo apresentou grande atividade antibacteriana, enquanto suas frações apresentaram comportamentos diferentes entre si. O estudo sugeriu que uma série de compostos, além das proantocianidinas, em especial flavonoides, podem agir contra a formação de biofilme da *E. coli* e diminuir sua hidrofobicidade *in vitro*, um dos primeiros passos da adesão.

Embora compostos fenólicos sejam normalmente tidos como responsáveis pelo efeito inibidor da formação de biofilme, o extrato dos oligossacarídeos com compostos fenólicos removidos também demonstrou essa atividade, reduzindo em até 50% da formação de biofilme da cepa de *E. coli* CFT-073 em concentração de 1,25 mg/mL (SUN *et al.* 2015).

Cranberry contra *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa é uma bactéria Gram-negativa, oportunista associada a infecções de órgãos vitais ao organismo humano, tais como pulmões, trato urinário e rins (ULREY *et al.* 2014). Este patógeno possui grande facilidade em desenvolver resistência aos antimicrobianos e regula seus fatores de virulência através do mecanismo *quorum sensing* (QS), um mecanismo de comunicação através do qual as bactérias regulam a expressão em conjunto de genes especializados em resposta à densidade celular, sendo este um fator importante para o estabelecimento de uma infecção no indivíduo hospedeiro (MAISURIA *et al.* 2016). Quando há formação de biofilme, os micror-

ganismos se alojam dentro da matriz extracelular, produzindo polissacarídeos extracelulares e por meio do *quorum sensing* a bactéria pode sofrer alteração fenotípica (ULREY *et al.* 2014).

A *P. aeruginosa* possui dois mecanismos de comunicação célula a célula: o AHL (lactona N-acylhomoserine) e o AQ (2-aquil-4-(1H)-quinolona), que funcionam em forma de cascata. Estes mecanismos são base do sistema QS e possuem moléculas sinalizadoras e reguladoras, distintas, responsáveis por regular os sinais de *Pseudomonas quinolonas* (PQS) e sistemas integrados *quorum sensing* (IQS). O AHL utiliza 3-oxo-C12-HSL como molécula sinalizadora e LasI e LasR como molécula reguladora, já o sistema AQ que possui como base QS o RHL, que utiliza o C4-HSL como sinalizador e RhII e RhIR como moléculas. O mecanismo QS é um alvo terapêutico para a redução da virulência bacteriana, reduzindo os sinais QS (MAISURIA *et al.* 2016).

Extratos de cranberry enriquecidos com proantocianidinas (CERPAC) inibem a virulência de *P. aeruginosa* sem afetar a viabilidade das bactérias, inibindo parcialmente a ativação e transcrição de LasR e RhIR, sendo estes os principais alvos reguladores (MAISURIA *et al.* 2016).

Tratamentos que suprimem a produção de determinantes de virulência sem afetar a viabilidade de bactérias patogênicas são uma alternativa para o combate de infecções bacterianas, principalmente em bactérias patogênicas que possuem mais chances de desenvolver resistência antimicrobiana. Extratos de cranberry enriquecidos com proantocianidinas têm demonstrado esta atividade, sendo assim uma alternativa para o tratamento de infecções (MAISURIA *et al.* 2016).

Considerações finais

Devido a grande recorrência de infecções no trato urinário, principalmente em mulheres e em indivíduos imunocomprometidos, buscam-se novas alternativas que vão além do tratamento convencional, caracterizado pela utilização de antimicrobianos. Buscam-se opções terapêuticas que possam auxiliar na prevenção e cura destas infecções e que não apresentem efeitos adversos significativos.

Atualmente, há um grande número de pessoas que possuem microrganismos resistentes aos antibióticos, desta forma se faz necessário buscar terapias

que possam auxiliar estas pessoas na cura das infecções causadas por tais micróbios e também oferecer tratamentos profiláticos a estes indivíduos. Deve-se levar em consideração que a busca por tratamentos alternativos e profiláticos não visam à substituição dos tratamentos realizados com antimicrobianos, mas sim auxiliar na profilaxia de tais infecções. A menor ocorrência de infecções proporcionará uma menor utilização de antibióticos, conseqüentemente é possível reduzir os casos de resistência a estes medicamentos.

O cranberry é um fruto com potencial promissor como alternativa terapêutica e preventiva relacionada ao tratamento de infecções do trato urinário, além de possuir atividade antimicrobiana possui em sua composição vários compostos antioxidantes que auxiliam contra o desenvolvimento de diversas doenças e trazendo benefícios a saúde humana. Tratamento com substâncias naturais vem sendo cada vez mais procurados pela população, desta forma deve-se investir em pesquisas relacionadas ao uso destas substâncias.

É necessário que mais estudos sejam realizados, principalmente em relação às contraindicações do cranberry e suas possíveis interações, não somente com antibióticos, mas também com os demais medicamentos ou ainda com outras patologias que o indivíduo com ITU possa apresentar.

Referências Bibliográficas

- Al-Badr, A; Al-Shaikh, G (2013) Recurrent urinary tract infections management in women. **SQU Medical Journal**, 13: 359-367.
- Beerepoot M; Geerlings S (2016) Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens*, 5, 36; doi:10.3390.
- Birgit M Dietz et al.(2016) Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. **Pharmacol rev.** 68: 1026-1073.
- Blumberg JB.; Camesano TA; Cassidy A; Kris-Etherton P; Howell A; Manach C; Ostertag LM; Sies H; Skulas-Ray A; Vita JA (2013). Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. **Advanced Nutrition** 4: 618-632.
- Catão RMR, Nunes LE, Viana APP, Rocha WRV, Medeiros CD. (2014) Atividade antibacteriana e efeito interativo in vitro de um produto a base de cranberry sobre *Escherichia coli*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Aplicada**. 35(4): 723-729.
- Córdoba, G. et al. (2017) Prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* from patients with suspected urinary tract infection in primary care, Denmark. **BMC infectious Diseases**. 17(670): 1-6.
- Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM (2015). Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. 213(2):. 194.e1 - 194.e8.
- França ACYR, Coutinho VG, Spexoto MC (2014). O consumo do Cranberry no Tratamento de Doenças Inflamatórias. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde** 18(1): 47-53.
- Hisano M Bruschini H, Nicodemo AC, Srougi M (2012) Cranberries and lower urinary tract infection prevention. **Nature**, 67(6): 661-667.
- Maisuria Vimal B, Santos Yossef Lopez de Los, Tufenkji Nathalie, Déziel Eric (2016) Cranberry-derived proanthocyanidins impair virulence and inhibit quorum sensing of *Pseudomonas aeruginosa*. **Nature**, 6 (30169): 1–12.
- Maki Kevin C. et al. (2016) 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**, 103: 1434–1442.
- Marcon J, Stief CG, Magistro G (2017) Urinary tract infections: what has been confirmed in therapy? **Der Internist**.
- McAninch, Jack W.; Lue, Tom F (2014) Urologia geral de Smith e Tanagho. 18. ed. São Paulo.
- Nabavi, S. F., Sureda, A., Daglia, M., Izadi, M., & Nabavi, S. M. (2016). Cranberry for urinary tract infection: from bench to bedside. **Current topics in medicinal chemistry**.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NDDK). Urinary Tract Infection in Adults.
- Lindsay E. Nicolle (2016) Cranberry for Prevention of Urinary Tract Infection? **Opinion editorial**.
- Nicolosi D et al. (2014) Anti-Adhesion Activity of A2-type Proanthocyanidins (a Cranberry Major Component) on Uropathogenic *E. coli* and *P. mirabilis* Strains. **Antibiotics**, 3(2): 143-154.
- Occhipinti Andrea, Germano Antonio, Mafei Massimo E (2016) 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. **Urology Jour-**

nal, 13(02): 2640-2649.

Rodriguez-Perez, C. Quirantes-Pine, R. Uberos, J. Jimenez-Sanchez, C. Pena, A. Segura-Carretero, A. (2016) Antibacterial activity of isolated phenolic compounds from cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) against *Escherichia coli*. **Journal: Food and Function**.

Silva M, Paixão F, Pereira A (2015) Influência do uso de cranberry na saúde sistêmica e bucal. **Rev pesq Saúde**. 16(1): 50-55.

Souza ADZ, Heck RM, Ceolin T, Borges AM, Ceolin S, Lopes ANP (2012) Cuidado com as plantas medicinais relacionadas às infecções do trato urinário - Um desafio à enfermagem. **R. pesq.: cuid. fundam**. 4 (2):2367-76

Sun J, Marais JPJ, Khoo Christina, La Plane K, Vejborg RM, Givskov M, Tolker-Nielsen T, Seeram NP, Rowley D (2015) Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) oligosaccharides decrease biofilm formation by uropathogenic *Escherichia coli*. **HHS Public Access** 17. 235-242.

Tavares, IVB; Sá, AB (2014). Perfil de prescrição de antimicrobianos para as infecções do tracto urinário nos cuidados de saúde primários. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar** 30: 85-100.

Tewary K, Narchi H (2015). Recurrent urinary tract infections in children: Preventive interventions other than prophylactic antibiotics. **World Journal of Methodology** 5: 13-19.

Ulrey R. K, Barksdale S. M, Zhou W, Hoek M. L (2014) Cranberry proanthocyanidins have anti-biofilm properties against *Pseudomonas aeruginosa*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, 14: 499.

Volstalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, Vrbkova J, Zimmermann BF, Ulrichova J, Student V (2015). Are High Proanthocyanidins Key to Cranberry Efficacy in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection? **Phytotherapy Research** 29: 1559-1567.