

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Angelo Viana Weber

**POTENCIAL EFEITO DAS PROANTOCIANIDINAS DO
Vaccinium macrocarpon EM INFECÇÕES URINÁRIAS**

Porto Alegre

2020

Angelo Viana Weber

**POTENCIAL EFEITO DAS PROANTOCIANIDINAS DO
Vaccinium macrocarpon EM INFECÇÕES URINÁRIAS**

Trabalho de conclusão do curso de especialização apresentado ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Microbiologia Clínica.

Orientadora: Dra. Andreza Francisco Martins

Porto Alegre

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Weber, Angelo Viana
POTENCIAL EFEITO DAS PROANTOCIANIDINAS DO Vaccinium
macrocarpon EM INFECÇÕES URINÁRIAS / Angelo Viana
Weber. -- 2020.
26 f.
Orientadora: Andreza Francisco Martins.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Ciências Básicas da Saúde, Microbiologia Clínica,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Cranberry. 2. Vaccinium macrocarpon. 3.
Proantocianidinas. 4. Infecção Urinária. I. Martins,
Andreza Francisco, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RESUMO

As infecções urinárias possuem como principal agente causador a bactéria *Escherichia coli*. Esta, possui um potente arsenal de mecanismos de virulência capazes de modular a sua entrada e fixação no urotélio. Para o tratamento deste tipo de infecção, a antibioticoterapia é amplamente utilizada. No entanto, devido ao crescente número de cepas bacterianas resistentes causadas pelo mal-uso de antibióticos, novas intervenções clínicas, vem sendo estudadas a fim de auxiliar o tratamento destas infecções, como é o caso das Proantocianidinas do *Vaccinium macrocarpon* (Cranberry). Desta forma, o objetivo deste estudo é realizar um levantamento bibliográfico com as evidências clínicas em relação ao cranberry, bem como sobre a sua relação e mecanismos de ação envolvidos nas infecções urinárias. O cranberry é uma fruta nativa do leste da América do Norte, mas está também presente no Norte da Europa e Norte Asiático. Esta fruta encontra-se para o consumo humano sob a forma de baga, suco, xarope, cápsulas ou comprimidos, sendo estes dois últimos normalmente com concentrações padronizadas de compostos bioativos. Dentre a sua composição, podemos citar as proantocianidinas (PACs), principal fitoconstituente, sobretudo do tipo A que representa aproximadamente 94,5% das PACs totais presentes no cranberry. Este fitoconstituente, é responsável por modular as infecções urinárias através da inibição da adesão bacteriana. As concentrações entre 36 e 72mg de PACs do tipo A, administradas em estudos clínicos, foram as que obtiveram melhores resultados, possuindo efeito ao tratamento profilático e redução de piúria. As PACs tipo A possuem mecanismos que articulam o processo anti-aderência a nível fímbrial, principalmente em *Escherichia coli*. Além disso, o nível de piúria é regulado pelas PACs tipo A, através das citocinas, enzimas, proteínas e outras vias de expressão ligadas ao desenvolvimento inflamatório. No entanto, existem algumas controvérsias em relação a dosagem padronizada de consumo de PACs tipo A, em alguns grupos populacionais, como por exemplo, em idosos e pacientes com alguma patologia crônica. Sendo assim, torna-se necessário a realização de novos estudos a respeito sobre as dosagens para o consumo humano em diferentes grupos populacionais, acrescentando valor teórico e melhor elucidação para a prática clínica. O cranberry mostra-se como um importante e promissor adjuvante ao tratamento e profilaxia das infecções urinárias. No entanto, torna-se importante estudar o possível efeito das PACs tipo A em diferentes espécies de bactérias causadoras de infecções urinárias, a fim de expandir o conhecimento além de sua ação sobre *E. coli*.

Palavras-chave: Cranberry, *Vaccinium macrocarpon*, proantocianidinas, infecção urinária.

ABSTRACT

As urinary infections have *Escherichia coli* as the main causative agent. This bacterium, like others, has a potent arsenal of virulence mechanisms capable of modulating its entry and correction in the uroepithelium. For the treatment of this type of infection, it is widely used as antibiotic therapy. However, due to the growing number of resistant bacterial strains caused by the misuse of antibiotics, new clinical techniques have been studied in order to help the treatment originated, as is the case of *Vaccinium macrocarpon* (Cranberry). Thus, the objective of this study is to carry out a bibliographic survey with the clinical evidence in relation to the cranberry, as well as on its relationship and actions performed in urinary editions. Cranberry is a fruit native to eastern North America, but is also present in northern Europe and northern Asia. This fruit is available for human consumption in the form of berry, juice, syrup, capsules or tablets, the latter two of which are normally standardized with bioactive compounds. Among its composition, we can mention as proanthocyanidins (PACs), the main phytochemical constituent, especially as type A PACs, representing about 94.5% of the total PACs present in cranberry. This phytoconstituent is responsible for modulating urinary changes by its mechanism of action, inhibiting bacterial adhesion. The restrictions between 36 and 72mg of type A PACs, administered in clinical studies, were those that obtained the best results, having the effect on prophylactic treatment and reduction of pyuria. As type A PACs have mechanisms that articulate the anti-adherence process at the fimbrial level, especially in *Escherichia coli*. In addition, the level of pyuria is regulated by PACs type A, through cytokines, enzymes, proteins and other expression pathways linked to inflammatory development. However, there are some controversies regarding the standardized dosage of consumption of type A PACs in some population groups, for example, in the elderly and patients with some chronic pathology. Thus, it is necessary to carry out a theoretical complement through new studies on dosages for human consumption in different population groups, adding theoretical value and better clarification for a clinical practice. In addition, look for the possible effect of type A PACs on different bacteria that cause urinary infections, since Cranberry is based mainly on its mechanism of action in *Escherichia coli*. In addition, cranberry is shown as an important and promising adjuvant to the treatment and prophylaxis of urinary languages.

Keywords: Cranberry, *Vaccinium macrocarpon*, proanthocyanidins, urinary tract infection.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVOS	8
1.1.1 Objetivo geral.....	8
1.1.2 Objetivos específicos.....	8
2. ARTIGO CIENTIFICO.....	9
3. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	24
REFERÊNCIAS	25
ANEXO A -NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA	27

1. INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são causadas geralmente por bactérias, sendo a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC), responsável pela maioria dos casos (1). De acordo com o *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK), as ITUs correspondem ao segundo tipo mais prevalente de infecção, sendo especialmente comum em mulheres, por razões anatômicas (2).

As bactérias que causam ITUs são oriundas do trato gastrointestinal que, uma vez perto da região perianal, podem ascender para a bexiga e 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. Após a colonização, a adesão às células epiteliais protege tais bactérias da remoção por micção (3).

O processo de adesão bacteriana é essencial para a bactéria se estabelecer no hospedeiro e causar a infecção. A adesão requer adesinas, ao qual se encontram na extremidade das fímbrias, que por sua vez, reconhecem e se ligam a receptores no epitélio da bexiga. As cepas de UPEC possuem um potente arsenal de virulência que inclui até doze fímbrias com diferentes adesinas (4,5,6).

As fímbrias, de um modo geral, promovem a colonização e a formação de um biofilme bacteriano (estruturas formadas espontaneamente por diversos tipos de bactérias), que confere importantes vantagens aos micro-organismos, como resistência à desidratação, oxidação e maior tolerância a detergentes e antibióticos. São responsáveis pela adesão da bactéria ao epitélio, dificultando a sua remoção mecânica através do ato de urinar e facilitando a transmissão de informação genética a outras bactérias via DNA dos plasmídeos (7,8).

As fímbrias mais comuns nas UPEC são as fímbrias P e as fímbrias do tipo 1. As fímbrias do tipo P, interagem com um receptor específico nas células epiteliais, os quais contém uma molécula do carboidrato α -D-galactopiranosil-(1→4)- β -D-galactopiranosídeo, encontrado no antígeno do grupo sanguíneo P. Esta fímbria é codificada pelo operon *pap* (*pili* associado a pielonefrite), contém uma subunidade maior, PapA, que constitui a estrutura da fímbria e três subunidades menores, PapE, PapF e PapG, localizadas na extremidade da fímbria. A ligação de PapE e PapF aos receptores uroepiteliais impede a eliminação da bactéria da bexiga, rompe a barreira mucosa e induz

a resposta imune do hospedeiro, estabelecendo bacteriúria e resposta inflamatória rápida (9).

As fímbrias do tipo 1, são compostas por repetidas subunidades de proteína estrutural FimA aderidas a outras estruturas contendo a adesina FimH. Esta adesina se liga ao receptor da uroplaquina-1A (UPK1A) presente nas células da superfície da bexiga promovendo a aderência bacteriana e consequente rearranjo do citoesqueleto de actina das células do hospedeiro, o que estimula o englobamento das bactérias aderentes. Após a internalização ocorre um processo complexo que envolve alterações morfológicas e fisiológicas nas células bacterianas culminando na formação de biofilme (9).

Posteriormente a aderência bacteriana e formação de biofilmes, através da replicação dentro das células da bexiga, são formadas comunidades bacterianas intracelulares (CBIs) (1,9) atuando como reservatórios quiescentes do patógeno, protegidas contra os mecanismos de defesa inata do hospedeiro e tratamento com antimicrobianos, além de servir como fonte para ITUs subsequentes (9,10). Neste sentido, torna-se necessário uma intervenção terapêutica para o tratamento destas ITUs.

O uso indiscriminado de antimicrobianos para o controle destas infecções, podem promover o aumento da aquisição de mecanismos de resistência, aumento da pressão seletiva e até mesmo culminar na seleção de organismos resistentes, pois as bactérias respondem rapidamente as mudanças no ambiente ao qual estão aderidas (6,11).

Existem múltiplos fatores que influenciam o desenvolvimento da resistência bacteriana, como por exemplo, o número de bactérias no sítio da infecção, o mecanismo de ação do antimicrobiano e o nível da droga que atinge a população bacteriana. O surgimento generalizado de mecanismos de resistência aos antimicrobianos tem dificultado o tratamento das ITUs (4,6,11)

A alimentação saudável, sobretudo o consumo de alimentos funcionais, pode configurar-se como um importante aliado ao combate destas infecções e não estão relacionados aos riscos de resistência antimicrobiana (12). Além da função nutricional, estes alimentos possuem efeitos metabólicos e fisiológicos no organismo de forma benéfica, atuando através de alguns componentes químicos que oferecem funcionalidade a estes alimentos (13), como é o caso do Cranberry, rico em proantocianidinas (PACs) (14).

O cranberry, também chamado de arando ou oxicoco (*Vaccinium macrocarpon*) é uma planta nativa do Leste da América do Norte, também presente no Norte da Europa e Norte Asiático (15). Encontra-se disponível para consumo sob a forma de baga, suco, xarope, cápsulas ou comprimidos, sendo estes dois últimos normalmente com concentrações padronizadas de compostos bioativos (16).

Esse fruto foi utilizado durante muito tempo por sua ação antibacteriana e antisséptica, tendo a capacidade de deixar a urina ácida por possuir alto teor de vitamina C (17). Estudos mais recentes mostram que o papel principal do fruto consiste em ter um mecanismo de ação baseado nas PACs do tipo A (18). Estes compostos encontram-se em concentrações muito mais elevadas no Cranberry do que em outros alimentos (19,20).

As PACs do tipo A do cranberry, estão na base do desenvolvimento de muitos estudos que procuram encontrar uma relação de benefícios à saúde humana. A principal indicação clínica dos derivados do cranberry está associada a profilaxia de ITU's. Este benefício seria através de seus potenciais efeitos inibitórios na adesão ao urotélio das principais bactérias uropatogênicas (21).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico sobre estudos científicos do fruto *Vaccinium macrocarpon* (Cranberry) e elucidar os mecanismos de ação da proantocianidina do tipo A em infecções urinárias.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os dados da literatura sobre o fruto *Vaccinium macrocarpon* (Cranberry), em especial seu fitoquímico PAC-A e possíveis efeitos terapêuticos e formas de utilização;
- Avaliar o mecanismo de ação e efeitos benéficos produzidos pelas proantocianidinas do tipo A sobre a infecção do trato urinário.

2. ARTIGO CIENTIFICO

Artigo científico elaborado segundo as normas da Revista Contexto & Saúde.

Normas disponíveis em:

<<https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/about/submissions>>

**POTENCIAL EFEITO DAS PROANTOCIANIDINAS DO
Vaccinium macrocarpon EM INFECÇÕES URINÁRIAS**

***POTENTIAL EFFECT OF PROCYANOCYANIDINS OF
Vaccinium macrocarpon ON URINARY INFECTIONS***

RESUMO

O *Vaccinium macrocarpon* também conhecido como cranberry, é uma pequena fruta que está na base de muitos estudos. O seu consumo, está atribuído a benefícios fisiológicos que desempenham um papel importante nas infecções urinárias (ITUs). Neste sentido, é necessário realizar um levantamento bibliográfico com as evidências clínicas e teóricas em relação ao cranberry, a fim de buscar a sua relação e mecanismos de ação envolvidos nas infecções urinárias. O cranberry possui alta concentração de proantocianidinas (PACs), principalmente das PACs tipo A. Este fitoconstituente, seria responsável por atuar nas fímbrias da principal bactéria isolada em ITUs, a *Escherichia coli*. O mecanismo atribuído é chamado de anti-aderência bacteriana, ao qual este fitoquímico possui sua ação. Além disso, o nível de piúria nestas infecções, é regulado pelas PACs tipo A, através das citocinas, enzimas, proteínas e outras vias de expressão ligadas ao desenvolvimento inflamatório. No entanto, existem algumas controvérsias em relação a dosagem padronizada de consumo de PACs tipo A, dificultando sua ação em alguns públicos, como por exemplo, em idosos e pacientes com alguma patologia crônica. Desta forma, torna-se necessário a realização de novos estudos a respeito sobre as dosagens adequadas para cada público-alvo.

Palavras-chave: Cranberry, *Vaccinium macrocarpon*, proantocianidinas, infecção urinária.

ABSTRACT

The *Vaccinium macrocarpon* also known as cranberry, is a small fruit that is the basis of many studies. Its consumption is attributed to physiological benefits that play an important role in urinary infections (UTIs). In this sense, it is necessary to carry out a bibliographic survey with the clinical and theoretical evidence in relation to the cranberry, in order to seek its relationship and mechanisms of action involved in urinary infections. The cranberry has a high concentration of proanthocyanidins (PACs), mainly of type A PACs. This phytoconstituent would be responsible for acting on the fimbriae of the main bacterium isolated in ITUs, *Escherichia coli*. The assigned mechanism is called bacterial anti-adherence, to which this phytochemical has its action. In addition, the level of pyuria in these infections is regulated by type A PACs, through cytokines, enzymes, proteins and other expression pathways linked to inflammatory development. However, there are some controversies regarding the standardized dosage of consumption of type A PACs, hindering its action in some publics, for example, in the elderly and patients with some

chronic pathology. Thus, it is necessary to carry out further studies regarding the appropriate dosages for each target audience.

Keywords: Cranberry, *Vaccinium macrocarpon*, proanthocyanidins, urinary tract infection.

INTRODUÇÃO

O arando americano ou também conhecido como Cranberry, corresponde a uma baga da espécie *Vaccinium macrocarpon*, da família *Ericaceae*. É nativo do leste da América do Norte, também presente no Norte da Europa e Norte Asiático. Encontra-se disponível para o consumo humano sob a forma de baga, suco, xarope, cápsulas ou comprimidos, sendo estes dois últimos normalmente com concentrações estandardizadas de compostos bioativos (MENDES, 2018).

O cranberry é uma fruta de um pequeno arbusto perene e lenhosa, geralmente com pequenas folhas ovais. A sua forma física é estruturada por hastes horizontais de até dois metros de comprimento, com ramos verticais curtos de 5 a 20 centímetros de altura, floridos ascendentes e com sua polinização feita principalmente pelas abelhas domésticas. O seu fruto é pequeno, possui aproximadamente de 1 a 2 cm de diâmetro, pesando cerca de 1 a 2 gramas, diferenciando-se pela sua cor intensa, vermelho carmim (ALZUETA, 2008; DAGOSTIN, 2015).

Os principais componentes do cranberry são as antocianidinas, flavonoides, taninos condensados, ácidos fenólicos, ácidos benzóicos e as proantocianidinas (PACs). Além disso, a concentração de vitamina C presente no fruto é elevada, em torno de 200mg/kg de bagas frescos. O fruto inclui ainda terpenos, ácidos orgânicos (butírico, málico, glucorônico, cítrico e quínico), hidratos de carbono (principalmente frutose), vitamina A, sais minerais e presença de 88% de água em sua constituição (DESSI et al., 2011; ROLLO, 2014; MENDES, 2018).

O fruto é muito utilizado para fins terapêuticos em fitoterapia, por apresentar compostos bioativos benéficos a saúde humana. A fitoterapia está aplicada para o tratamento e profilaxia de doenças cardiometabólicas (RUEL, COUILARD, 2007; NETO, 2007; BASU et al., 2012), efeito oncoprotetor (WEH et al., 2016; JIN et al., 2017), manutenção da saúde oral (BODET et al., 2008; SILVA, PAIXÃO, PEREIRA, 2015) e

principalmente em infecções urinárias (TAVARES et al., 2011; LEDDA et al., 2015; HARICH et al., 2017; COPPINI, GELINSKI, FRIGHETTO, 2020).

A ação do cranberry nas infecções urinárias vem sendo relacionada principalmente à *Escherichia coli* (principal bactéria nas infecções urinárias) (DESSI, 2011; NICOLOSI, 2014). A ação do fruto está relacionada a produção de proantocianidinas do tipo A (PINA, 2011), um composto que se encontra em concentrações muito elevada no Cranberry do que em outros alimentos (HOWEL, 2007; BUENO, 2019).

As proantocianidinas são polímeros constituídos por duas ou mais unidades de flavan-3-óis, sendo as catequinas e galocatequinas as mais simples. Estes compostos existem na natureza hidroxilados nas posições 5 e 7 do anel A e variam na estereoquímica do carbono 3 do anel C e no grau de hidroxilação do anel B. As estruturas poliméricas de flavan-3-óis (PACs) dividem-se em dois grupos: as procianidinas, derivadas de catequina e epicatequina e as prodelfinidinas, derivadas de galocatequina e epigalocatequina. Através da hidrólise ácida, os compostos cianidina e adelfinidina são originados (BATE-SMITH, 1954).

As procianidinas são estruturas típicas das proantocinidinas, elas também pertencem ao grupo dos 3-flavonóis e são formadas pela associação de várias unidades monoméricas (catequinas e epicatequinas): 2-5 unidades para catequinas oligoméricas, enquanto que acima de 5 unidades, para catequinas poliméricas. As procianidinas diferem na posição e na configuração de suas ligações monoméricas (AUGER, 2004).

As estruturas diméricas destes compostos são do tipo B (C₃₀H₂₆O₁₂), se a ligação entre as unidades monoméricas (ligação interflavonoide) é estabelecida entre o carbono C₄ da unidade superior e o carbono C₈ ou C₆ da unidade inferior (C₄-C₆ ou C₄-C₈) ou do tipo A (C₃₀H₂₄O₁₂) se, para além da ligação entre átomos de carbono, apresentam uma ligação éter C₂-O-C₇ adicional entre as duas unidades monoméricas.

As PACs do tipo A representam cerca de 94,5% das PACs totais presentes no cranberry (ROLLO, 2014) e o seu papel estaria relacionado ao tratamento e profilaxia de infecções urinárias por diminuição na adesão bacteriana (GALVÃO, BOMFIM, 2018). Desta forma, torna-se importante fundamentar a ação das PACs presente no fruto, a fim de evidenciar o seu mecanismo envolvido na patogênese urinária, compreendendo a sua

atividade e funcionamento no organismo humano, possibilitando assim, potenciais janelas de intervenções terapêuticas.

METODOLOGIA

TIPO DE PESQUISA

A pesquisa é de caráter qualitativa e de nível exploratório, através de uma revisão bibliográfica, abordando os seguintes temas: infecção urinária, fatores de virulência e efeitos benéficos do *Vaccinium macrocarpon* (Cranberry).

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A coleta de dados ocorreu através do levantamento das produções científicas publicadas nas bases de dados SCIELO, PUBMED, LILACS, NCBI e GOOGLE ACADÊMICO, sem data específica, buscando artigos nacionais e internacionais, através das linguagens português, espanhol, inglês e francês, utilizando os descritores: Cranberry, oxicoco (*Vaccinium macrocarpon*), proantocianidinas (proanthocyanidins) e infecções urinárias (urinary tract infections). Posteriormente, os estudos bibliográficos foram submetidos a uma análise de título e resumo, para então refinar aqueles que estavam relacionados ao tema pesquisado e que estivessem de acordo com os objetivos deste estudo.

RESULTADOS

Os estudos buscados nas bases de dados utilizando os descritores, possibilitaram a investigação de 2.397 artigos. Deste total, foram excluídos 2.321 por não fazerem parte do tema proposto e 76 incluídos por atenderem os objetivos da pesquisa bibliográfica. As publicações em inglês totalizaram 52 artigos, 21 em português, 1 em espanhol e 1 em francês. O período de publicação ficou compreendido entre 1954 e 2020, sendo que os anos de 2011 e 2018 concentraram o maior número de estudos, 10 e 8 respectivamente. Dentre o período correspondido, apenas dois estudos permaneceram abaixo dos anos 2000, sendo estes nos anos de 1954 e 1998, devido a sua relevância bibliográfica.

DISCUSSÃO

A ocorrência de infecções do trato urinário (ITU) é uma das patologias mais comuns atualmente (KIM et al., 2011). Aproximadamente 70 a 90% das infecções agudas, são causadas pela presença de bactérias gram negativas, sendo o agente causador principal a *Escherichia coli*. Além desta bactéria, podemos citar também infecções por *Pseudomonas sp.*, *Proteus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Streptococcus sp.* e *Staphylococcus sp.* (ASSIS et al., 2018).

De acordo com os estudos de Armbruster e Mobley (2012), certos mecanismos estão presentes na entrada e estabelecimento de alguns microrganismos no trato urinário, como as fímbrias, adesinas, urease e translocação bacteriana. Além da possibilidade de modulação da expressão dos fatores de adesão e de motilidade, que são importantes para a ascensão e produção de fatores de virulência especializados para a sobrevivência no interior do trato urinário.

Neste sentido, vários estudos mostraram que as características da superfície e a expressão de genes das bactérias podem ser alteradas pelo fruto cranberry, influenciando no processo inicial da adesão bacteriana (AHUJA; KAACK; ROBERTS, 1998; LIU et al., 2006; LIU et al., 2008; JOHNSON et al. 2008). O efeito deve-se a sua caracterização fitoquímica estar baseada principalmente nos compostos fenólicos presentes no fruto, sendo esta fração de maior importância por possuir as proantocianidinas (PACs) como o componente maioritário deste grupo (BUENO, 2019).

Lavigne e colaboradores (2008) avaliaram a atividade da adesão bacteriana através do uso de cápsulas de cranberry sobre uma linhagem celular uroepitelial com diferentes cepas de *E.coli*. O resultado evidenciado foi uma menor adesão bacteriana em comparação ao placebo. O mesmo resultado foi obtido para Ermel e colaboradores (2012) evidenciando o efeito das PACs em *E.coli* uropatogênica, assim como para Llanos e colaboradores (2015) a qual atribuíram os seus resultados na atuação das PACs na anti-aderência bacteriana, do mesmo jeito que Gupta e colaboradores (2016) utilizando frações do suco de cranberry.

Alguns estudos *in vitro* demonstram também a inibição da aderência bacteriana para *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium* e *Klebsiella pneumoniae* (LEE et al., 2000; GUAY, 2009; LEE et al., 2010). Além disso, cepas multirresistentes de *E.coli* estudada por Gupta

e colaboradores (2011) também evidenciam inibição-adesão bacteriana, na presença das PACs.

Alguns estudos relatam que as ações das PACs poderiam ocorrer por diferentes mecanismos. Hidalgo e colaboradores (2011) afirmam que as PACs atuam como quelantes de ferro, influenciando nas propriedades anti-adesivas das bactérias ao uroepitélio, enquanto que Nicolosi e colaboradores (2014) sugerem a atividade das PACs através da urease. No entanto, não existem estudos suficientes que corroboram estas pesquisas. Desta forma, o mecanismo atual está sendo baseado na anti-aderência bacteriana fimbrial (CAETANO, 2013).

As PACs do tipo A inibem irreversivelmente as fímbrias do tipo P da *E.coli*, provocando alterações a nível da conformação da fímbria tipo P, perdendo a sua utilidade. Além disso, por possuir um comportamento análogo em relação aos receptores do epitélio, inibem competitivamente a sua ligação com as fímbrias tipo P, removem as fímbrias tipo P da superfície bacteriana e podem ainda, impedir a sua expressão (Y. LIU, BLACK, CARON, & CAMESANO, 2006).

Estudos como de Pina e colaboradores (2011) ainda relatam que o uso do cranberry, pode ser de caráter profilático para as infecções urinárias, atuando através do mesmo mecanismo de inibição das fímbrias do tipo P de *E.coli*. Jesus (2013), utilizando o suco e comprimidos de cranberry, comprovando uma expressiva eficácia nas duas formas aplicadas para a prevenção de infecções urinárias, através da inibição.

A ação da anti-aderência, através do uso PACs do cranberry, deve-se principalmente aquelas de baixo peso molecular, ou seja, dímeros e trímeros de PACs. Estas apresentações, permitem uma maior exposição e tempo de contato com a bactéria, atuando de forma mais eficaz nas infecções urinárias (CAETANO, 2013). No entanto, as suas concentrações influenciam significativamente no prognóstico da adesão bacteriana (HAESAERTS, 2010).

Haesaerts (2010) avaliou o efeito das PACs do cranberry, e observou sua ação em um estudo *ex vivo*. Foi verificado na análise que as concentrações de 18mg de PACs não demonstraram efeitos significativos quando comparadas com as de 36 e 72mg, pois estas últimas concentrações demonstraram uma maior anti-aderência bacteriana (figura 1). Assim como, Occhipinti e colaboradores (2016) que defendem o seu estudo através

do uso de 36 mg de PACs-A tornando-o eficaz na prevenção de infecções urinárias quando administrada duas vezes ao dia, por um período de 7 dias.

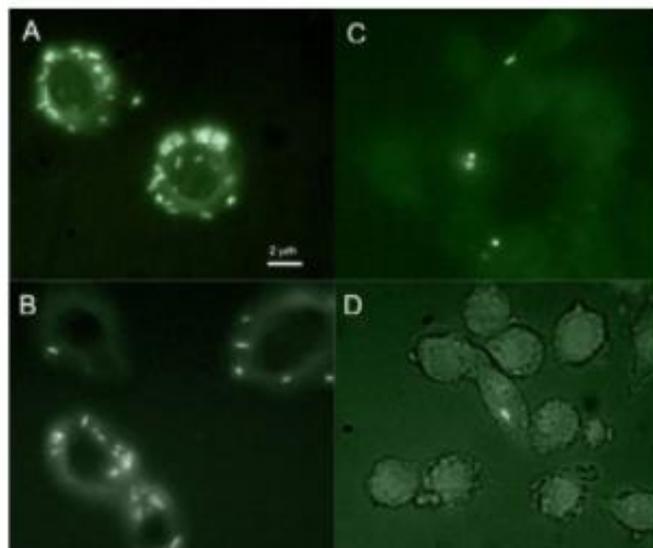


Figura 1: Microscopia fluorescente. A. *Escherichia coli* cultivada na urina coletada após o consumo do placebo. B. *Escherichia coli* cultivada em urina coletada seis horas após o consumo de uma cápsula contendo 18 mg de PAC. C. *Escherichia coli* cultivada em urina coletada seis horas após o consumo de uma cápsula contendo 36 mg de PAC. D. *Escherichia coli* cultivada na urina coletada seis horas após o consumo de duas cápsulas contendo 36 mg de PAC ou 72 mg de PAC. Adaptado de Haesaerts (2010).

Ledda e colaboradores (2017) corroboram com o estudo anterior, utilizando uma cápsula contendo 120mg de extrato de cranberry, correspondendo a 36mg de PACs – A. Os pesquisadores avaliaram o efeito profilático em mulheres jovens (12 a 18 anos) saudáveis e com história clínica de infecções urinárias recorrentes. O estudo mostrou ter resultados positivos relativo ao efeito preventivo do cranberry. Os números de infecções urinárias diminuíram significativamente ao longo do tratamento preventivo com esta suplementação oral.

Entretanto, Gallien e colaboradores (2014) em um estudo de uma subpopulação de doentes com esclerose múltipla e doença do trato urinário, utilizando 36mg de PACs/dia, observaram que as PACs não se mostraram eficazes na redução dos casos de recorrência de infecções urinárias em relação ao grupo placebo. No entanto, deve-se avaliar o grupo de estudo que se está trabalhando, visto que a esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa, sendo desencadeada por vários fatores, dentre eles, o stress oxidativo (CAETANO, 2013).

A presença de um quadro neuroinflamatório, está intimamente ligada ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (CAETANO, 2013). As PACs, por se tratarem de um potente antioxidante (MATOS, 2015), podem estar atuando na patologia base dos pacientes do estudo. Existem evidências em estudos que avaliaram compostos fenólicos (dentre eles as PACs) de blueberry (*Vaccinium corymbosum L.*) em doenças neurodegenerativas similares a esclerose (XIN et al., 2012). Desta forma, justificando a ausência da evidência clínica em relação as infecções urinárias.

Singh e colaboradores (2016) avaliaram o potencial profilático com uma suplementação intermediária do padronizado por Haesaerts (2010). O extrato de cranberry utilizado continha 60mg de PACs – A. O estudo foi realizado em indivíduos saudáveis com infecções urinárias recorrentes. Além da anti-aderência bacteriana como resultado principal, os autores relatam ainda que o nível de piúria e disúria, também diminuíram. Os resultados corroboram com os dados obtidos por Maki e colaboradores (2016), referente a piúria que apresentou nível significativamente menor no grupo que ingeriu o suco de cranberry.

A diminuição de piúria seria justificada pela ação das PACs, pois elas possuem mecanismos que modulam este processo inflamatório, através da: 1) inibição das proteínas quinases, promovendo alteração da expressão das enzimas que participam no processo inflamatório; 2) inibição do óxido nítrico sintetase, ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (LOX), promovendo a inibição de óxido nítrico, leucotrienos e TNF- α ; 3) bloqueio de fatores de transcrição AP-1, fator nuclear redox NF-kB, MEK e vias de sinalização ERK, promovendo diminuição da produção de citocinas inflamatórias; 4) inibição do metabolismo do ácido araquidônico, promovendo a inibição da adesão plaquetária e da produção de prostaglandinas (GONZÁLEZ et al., 2011; KUMAR, MISHRA, PANDEY, 2013; ALMEIDA, 2014).

Em 2016, Mehta e colaboradores avaliaram cerca de 185 mulheres com 65 anos ou mais, selecionadas aleatoriamente, para receber duas cápsulas de cranberry contendo 36mg de PACs por cápsula, sendo a ingestão diariamente. Após um ano de acompanhamento, os autores concluíram que o cranberry não possuiu efeito profilático em infecções urinárias, tão logo, na bacteriúria quanto na piúria. Entretanto, Caljouw e colaboradores (2014), avaliaram o mesmo público em relação a faixa etária pelo mesmo

período, porém, utilizando cápsulas contendo 9mg de PACs, os mesmos relataram diminuição de infecções urinárias em pacientes de alto risco.

Luczak e Swanoski (2018) descreve que as discrepâncias encontradas através do uso de cranberry em adultos mais velhos, é controversa. Este achado é devido a heterogeneidade multifatorial da população idosa, bem como as inconsistências das doses de PACs utilizadas e recomendadas por estudos. Para Micali e colaboradores (2014) as evidências de seu uso clínico entre outros grupos de pacientes, também permanecem controversas. Além disso, Gill e colaboradores (2020) relatam que a literatura atual acerca de evidências clínicas com o cranberry através de pacientes mais velhos, é extremamente limitada

CONCLUSÃO

Embora ainda na base de muitos estudos, as PACs de cranberry demonstraram ser um importante adjuvante ao controle e profilaxia de infecções urinárias. Os mecanismos de ações oferecidos pelo cranberry, especialmente as PACs -A, demonstram importantes fatores que atuam no tratamento profilático nas ITUs, dentre elas, a sua ação anti-aderente. A maioria dos estudos envolvendo a ação anti-aderência bacteriana, foram realizados com a *Escherichia coli*. Avaliar a capacidade anti-adesiva das PACs tipo A em outras bactérias, ainda é uma proposta de estudo a se explorar.

A atuação das PACs, ainda necessita de esclarecimentos a nível fisiológico e molecular, através de ensaios clínicos (*in vivo* e *ex vivo*) a fim de buscar a sua relação ao efeito de longo prazo, bem como buscar possíveis interações medicamentosas. As dosagens de administração de PACs devem ser melhor estudadas nos diferentes grupos populacionais, influência da faixa etária e comorbidades patológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHUJA, S.; KAACK, B.; ROBERTS, J. Loss of fimbrial adhesion with the addition of *Vaccinium macrocarpon* to the growth medium of P-fimbriated *Escherichia coli*. *The Journal of Urology*, v. 159, n. 2, p. 559-562, 1998.

ALMEIDA, J. M. P. *Aplicações farmacêuticas das proantocianidinas*. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2014.

ALZUETA, A. F. Aplicaciones fitoterapéuticas del arándano rojo, prevención de las infecciones del tracto urinário. *Revista Offarm*, v. 27, n. 9, p. 71-75, 2008.

ASSIS, T. P.; OLIVEIRA, M. H.; REIS, L. L. M.; CAMERA, P. O.; SILVA, A. C. R. A incidência de infecções no trato urinário: uma análise documental de prontuários. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, v. 8, n. 4, p. 58-64, 2018.

BASU, A.; LYONS, T. J. Strawberries, blueberries, and cranberries in the metabolic syndrome: clinical perspectives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, n. 23, p. 5687-92, 2012.

BATE-SMITH, E. C. Astringency in foods. *Food*, v. 2, p. 124, 1954

BODET, C.; GRENIER, D.; CHANDAD, F.; OFEK, I.; STEINBERG, D.; WEISS, E. I. Potential oral health benefits of cranberry. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 48, n. 7, p. 672-80, 2008.

BUENO, L. P. *Avaliação da capacidade antioxidante e antimicrobiana dos compostos fenólicos presentes em cranberry (*vaccinium macrocarpon*) desidratada e em medicamento fitoterápico usado na prevenção de infecções do trato urinário*. 2019. Monografia (Bacharel em Engenharia de Alimentos) – Universidade Federal do Mato Grosso, Barra do Garças, 2019.

CAETANO, M. H. N. *Propriedades medicinais de proantocianidinas*. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2013.

CALJOUW, M. A. A. Effectiveness of Cranberry Capsules to Prevent Urinary Tract Infections in Vulnerable Older Persons: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial in Long-Term Care Facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 62, n. 1, p. 103-110, 2014.

COPPINI, C.; GELINSKI, J. M. L. N.; FRIGHETTO, M. Cranberry juice inhibit bacterial pathogens associated to urinary tract infection. *Journal of Scientific Research & Reports*, n. 26, v. 6, p. 52-58, 2020.

DAGOSTIN, S. F. F. *Utilização de *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) para prevenção de infecção urinária recorrente: revisão da literatura e divulgação a*

professionais de saúde. Monografia (Especialização em Farmacologia) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2015.

DESSÌ, A.; ATZEI, A.; FANOS, V. Cranberry in children: prevention of recurrent urinary tract infections and review of the literature. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 21, n. 5, p. 807-813, 2011.

ERMEL, G.; GEORGEAULT, S.; INISAN, C.; BESNARD, M. Inhibition of Adhesion of Uropathogenic Escherichia coli Bacteria to Uroepithelial Cells by Extracts from Cranberry. *Journal of Medicinal Food*, v.15, n.2, p. 126-34, 2012.

GALLIEN, P.; AMARENCO, G.; BENOIT, N.; BONNIAUD, V.; DONZE, C.; KERDRAON, J.; SEZE, M.; DENYS, P.; RENAULT, A.; NAUDET, F.; REYMANN, J. M. Cranberry versus placebo in the prevention of urinary infections in multiple sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Multiple Sclerosis*, v. 20, n. 9, p. 1252-9, 2014.

GALVAO, G. R.; BOMFIM, N. S. Cranberry: profilaxia nutricional para infecção do trato urinário: revisão integrativa. *Revista de Pesquisa em Saúde*, v. 19, n. 2, p. 83-87, 2018.

GONZÁLEZ, R.; BALLESTER, I.; POSADAS, R. L.; SUÁREZ, M. D.; ZARZUELO, A.; AUGUSTIN, O M.; MEDINA, F. S. Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 51, n. 4, p. 331-62, 2011.

GUAY, D. R. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*, v. 69, n. 7, p. 775- 807, 2009.

GUPTA A.; DWIVEDI, M.; MAHDI, A. A.; GOWDA G. A. N.; KHETRAPAL, C. L.; BHANDARI, M. Inhibition of adherence of multi-drug resistant E. coli by proanthocyanidin. *Urological Research*, v. 40, n. 2, p. 143-50, 2011.

GUPTA, P.; SONG, B.; NETO, C.; CAMESANO, T. A. Atomic force microscopy-guided fractionation reveals the influence of cranberry phytochemicals on adhesion of Escherichia coli. *Food & function*, v. 7, n. 6, p. 2655-2666, 2016.

GILL, C. M.; HUGHES, M. S. A.; LAPLANTE, K. L. A Review of Nonantibiotic Agents to Prevent Urinary Tract Infections in Older Women. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 21, n. 1, p. 46- 54, 2020.

HAESAERTS, G. Le dosage des proanthocyanidines (PAC) de cranberry dans les compléments alimentaires: enjeux et derniers développements. *Phytotherapie*, v. 8, n. 4, p. 218-222, 2010.

HARICH, M.; MAHERANI, B.; SALMIERI, S.; LACROIX, M. Antibacterial activity of cranberry juice concentrate on freshness and sensory quality of ready to eat (RTE) foods. *Food Control*, v. 75, p. 134-144, 2017.

HIDALGO, G.; PONTON, A.; FATISSON, J.; O'MAY, C.; ASADISHAD, B.; SCHINNER, T.; TUFENKJI, N. Induction of a state of iron limitation in uropathogenic *Escherichia coli* CFT073 by cranberry-derived proanthocyanidins as revealed by microarray analysis. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 77, n. 4, p. 1532-1535, 2011.

HOWELL, A. B. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 51, n. 6, p.732-7, 2007.

JESUS, T. F. P. O. *Mirtilo e suas Propriedades Terapêuticas*. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2013.

JIN, D.; LIU, T.; DONG, W.; ZHANG, Y.; WANG, S.; XIE, R.; WANG, B.; CAO, H. Dietary feeding of freeze-dried whole cranberry inhibits intestinal tumor development in *Apc* (min/+) mice. *Oncotarget*, v. 8, n. 58, p.97787-800, 2017.

JOHNSON B. J.; LIN, B.; DINDERMAN, M. A.; RUBIN, R. A.; MALANOSKI, A. P.; LIGLER, F. S. Impact of cranberry on *Escherichia coli* cellular surface characteristics. *Biochemical Biophysical Research Communications*, v. 377, n. 3, p. 992-994, 2008.

KIM, E.; CORDERO, A. S.; GRAF, T. N.; BRANTLEY, S. J.; PAINE, M. F.; OBERLIES, N. H. Isolation and Identification of Intestinal CYP3A Inhibitors from Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) using Human Intestinal Microsomes. *Planta Medica*, v. 77, n. 3, p. 265-270, 2011.

KUMAR, S.; MISHRA, A.; PANDEY, A. K. Antioxidant mediated protective effect of *Parthenium hysterophorus* against oxidative damage using in vitro models. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 13, p. 120, 2013.

LAVIGNE, J. P.; BOURG, G.; COMBESCURE, C.; BOTTO, H.; SOTTO, A. In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 14, n. 4, p. 350-355, 2008.

LEDDA, A.; BELCARO, G.; DUGALL, M.; RIVA, A.; TOGNI, S. EGGENHOFFNER, R.; GIACOMELLI, L. 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. 389–393, 2017.

LEE, Y. L.; NAJM, W. I.; OWENS, J.; THRUPP, L.; BARON, S.; SHANBROM, E.; CESARIO, T. Antimicrobial Activity of Urine after Ingestion of Cranberry: A Pilot Study. *Evidence Based Complementary Alternative Medicine*, v. 7, n. 2, p. 227-32, 2010.

LEE, Y. L.; OWENS, J.; THRUPP, L.; CESARIO, T. C. Does cranberry juice have antibacterial activity? *Journal of the American Medical Association*, v. 283, n. 13, p. 1691, 2000.

LIU, Y.; BLACK, M. A.; CARON, L.; CAMESANO, T. A. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*, v. 93, n. 2, p. 297-305, 2006.

LIU, Y.; MORENO, A. M. G.; ARANGO, P. A. P.; REYNOLDS, Y.; RODRIGUEZ, G.; CAMESANO, T. A. Cranberry changes the physicochemical surface properties of *E. coli* and adhesion with uroepithelial cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 65, n. 1, p. 35-42, 2008.

LLANO, D. G.; FERNÁNDEZ, A. E.; PATÁN, F. S.; MARTÍNLVAREZ, P. J.; ARRIBAS, M. V. M.; BARTOLOMÉ, B. Anti-Adhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic *Escherichia coli* in Bladder Epithelial Cell Cultures. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 16, n. 6, p. 12119-30, 2015.

LOURENÇO, A. R. P. *Suplementos alimentares e dispositivos médicos na prevenção e tratamento de cistites recorrentes na mulher*. Monografia (Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

LUCZAK, T.; SWANOSKI, M. A Review of Cranberry Use for Preventing Urinary Tract Infections in Older Adults. *Consultant Pharmacists*, v. 33, n. 8, p. 450-453, 2018.

MAKI, K. C.; KASPAR, K. L.; KHOO, C.; DERRIG, L. H.; SCHILD, A. L.; GUPTA, K. 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. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 103, n. 6, p. 1434–1442, 2016.

MATOS, S R. *Influência da localização geográfica de produção nas propriedades de mirtilos *Vaccinium corymbosum* L. cv. Bluecrop*. Dissertação (Mestrado em Qualidade e Tecnologia Alimentar) – Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Viseu, 2015.

MEHTA, M. J.; NESS, P. H. V.; BIANCO, L.; RINK, A.; RUBECK, S.; GINTER, S.; ARGAVES, S.; CHARPENTIER, P.; ACAMPORA, D.; TRENTALANGE, M.; QUAGLIARELLO, V.; PEDUZZI, P. Effect os 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. 1879-1887, 2016.

MENDES, A. C. *Vaccinum macrocarpon: Evidência científica na clínica*. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018.

MICALI, S.; ISGRO, G.; BIANCHI, G.; MICELI, N.; CALAPAI, G.; NAVARRA, M. Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 54, n. 8, p. 1063–75, 2014.

NETO, C. C. Cranberry and blueberry: evidence for protective effects against cancer and vascular diseases. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 51, n. 6, p. 652-64, 2007.

NICOLOSI, D.; TEMPERA, G.; GENOVESE, C.; FURNERI, P. M. Anti-Adhesion Activity of A2-type Proanthocyanidins (a Cranberry Major Component) on Uropathogenic E. coli and P. mirabilis Strains. *Antibiotics*, v. 3, n. 2, p. 143-154, 2014.

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. *Journal of Urology*, v. 13, n. 2, p. 2640-9, 2016.

PINA, A.; FIGUEIREDO, A. R.; CAMPOS, A.; FERREIRA, C. P.; LOPES, I; ALVES, N. F.; RIBEIRO, I. Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: revisão baseada na evidência. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, v. 27, n. 5, p. 452-57, 2011.

RAZ, R.; CHAZAN, B.; DAN, M. Cranberry juice and urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 38, n. 10, p. 1413-9, 2004.

ROLLO, A. C. C. A. *O sumo de arando e a sua utilidade na criança com infeção urinária*. 2014. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Portugal, 2014.

RUEL, G.; COUILLARD, C. Evidences of the cardioprotective potential of fruits: the case of cranberries. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 51, n. 6, p. 692-701, 2007.

SILVA, M. J. C. N.; PAIXÃO, F. C. O.; PEREIRA, A. F. V. Influence of the use of cranberry in systemic and oral health. *Revista de Pesquisa em Saúde*, v. 16, n. 1, p. 50 – 55, 2015.

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. *International Urology and Nephrology*, v. 48, n. 9, p. 1379-86, 2016.

TAVARES, W.; LOPES, H. V.; CASTRO, R.; POLI, M.; SARTORI, M.; GIRÃO, M.; LORENZETTI, F.; SIMÕES, R. Cistite Recorrente: Tratamento e Prevenção. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. 2011.

XIN, J.; FEINSTEIN, D. L.; HEJNA, M. J.; LORENS, S. A.; MCGUIRE, S. O. Beneficial effects of blueberries in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 60, n. 23, p. 5743-8, 2012.

3. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

As proantocianidinas, sobretudo as PACs tipo A, presentes no Cranberry, configuram-se como principal fitoquímico encontrado na fruta quando comparado a outras frutas. Desta forma, a torna uma fonte alternativa, rica em proantocianidinas, para o tratamento profilático de infecções urinárias. No entanto, deve-se levar em consideração a sua forma de consumo, como o suco, xarope ou cápsulas, pois torna-se necessária uma dosagem correta para o desempenho ideal do fitoquímico em infecções urinárias.

Os fitoconstituintes do cranberry não apresentam riscos de resistência bacteriana. Sendo assim, um possível método de tratamento de forma natural. Além disso, o seu uso também foi associado a diminuição de piúria por mecanismos antiinflamatórios, demonstrando um importante fator de modulação para as infecções urinárias. No entanto, necessita ainda a realização de mais estudos, como a dosagem e formas de administração sobre o efeito protetor contra estas infecções, para que as PACs possam ser utilizadas no tratamento profilático de forma adequada, formando barreiras naturais contra estes tipos de infecções.

REFERÊNCIAS

1. Ferri S, Claudio ACS, Stertz A, Arisi L, Augsten LV, Cunha SM, Mottin VHM, Sfair LL. Consumption evaluation of Cranberry in prevention and treatment of urinary tract infection (UTI). *Rev Natur Onl*. 2018;16(1):019-026.
2. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bladder Infection (Urinary Tract Infection – UTI) in Adults [internet]. Estados Unidos [atualizado em março de 2017; citado em Agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/urologic-diseases/bladder-infection-uti-in-adults/definition-facts>
3. Foxman B, Cronenwett AEW, Spino C, Berger MB, Morgan DM. Cranberry juice capsules and urinary tract infection after surgery: results of a randomized trial. *Amer Jour of Obste & Gyne*. 2015;213(2): 194.e1-194e8.
4. Meireles ALF, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5): 269-284.
5. Mobley HLT. Measuring *Escherichia coli* gene expression during human urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(1):7.
6. Tissiani AC, Mayer MS, Dias MG, Rehn MD, Coracini AD, Parisi MM. *Escherichia coli* uropatogênica: uma breve revisão sobre fatores de virulência e resistência aos antimicrobianos. *NewsLab*. 2018;147(25):20-25.
7. Tiba MR, Nogueira GP, Leita DS. Study on virulence factors associated with biofilm formation and phylogenetic groupings in *Escherichia coli* strains isolated from patients with cystitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):58-62.
8. Duque EM. A importância da *Escherichia coli* como agente etiológico responsável pela infecção do trato urinário. Belo Horizonte. Monografia [Especialização em Microbiologia] – Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
9. Oliveira FA. Características de virulência e susceptibilidade a antimicrobianos em estirpes de *Escherichia coli* uropatogênica. Curitiba. Dissertação [Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas] – Universidade Federal do Paraná; 2011.
10. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Rev Pathogens*. 2016;5(2):36.
11. Dias M, Monteiro MS. Antibióticos e Resistência bacteriana, Velhas Questões, Novos Desafios. *Clín Farm*. 2010:1-11.
12. Tavares W, Lopes HV, Castro R, Poli M, Sartori M, Girão M, Lorenzetti F, Simões R. Cistite Recorrente: Tratamento e Prevenção. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar*. 2011.
13. Vidal AM, Dias BO, Martins ESM, Oliveira RS, Nascimento RMS, Correia MGS. A ingestão de alimentos funcionais e sua contribuição para a diminuição da incidência de doenças. *Cadernos de Graduação – Ciências Biológicas e da Saúde*. 2012; 1:43-52.
14. Galvão GR, Bomfim NS. Cranberry: Nutritional prophylaxis for urinary tract infection: Review. *Rev Pesq Saúde*. 2018;19(2): 83-87.

15. Neto C, Vinson JA. Cranberry. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*. 2nd edition. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92762/CAf>.
16. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *São Paulo Med Jour*. 2013;131(5): 363-363.
17. Gupta K, Chou, MY, Howell A, Wobbe C, Grady R, Stapleton AE. Cranberry Products Inhibit Adherence of P-Fimbriated Escherichia Coli to Primary Cultured Bladder and Vaginal Epithelial Cells. *J Urol*. 2007;177(6):2357-60.
18. Pina A, Figueiredo AR, Campos A, Ferreira CP, Lopes I, Alves NF, Ribeiro I. Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: revisão baseada na evidência. *Rev Port Clín Geral*. 2011;27(5):452-57.
19. Howell AB. Cranberry proanthocyanidins and the maintenance of urinary tract health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2002;42(3 Suppl):273-8.
20. Howell AB. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(6):732-7.
21. Mendes AC. *Vaccinum macrocarpon: Evidência científica na clínica*. Coimbra. Dissertação [Mestrado Integrado em Medicina] – Universidade de Coimbra; 2018.

ANEXO A - NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA DIRETRIZES PARA AUTORES

São aceitos trabalhos na categoria de **Artigo Original** nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Não serão aceitos **Relatos de Experiência**.

A partir de Novembro de 2020 não serão mais aceitos **Artigos de Revisão**. Somente serão aceitas submissões de Artigos de Revisão quando solicitadas pela Equipe Editorial.

O nome dos autores não deve aparecer no corpo do texto e também devem ser eliminados trechos que prejudiquem a garantia de anonimato e traços de identificação da origem nas propriedades do documento. Os dados de identificação dos autores devem ser registrados diretamente e apenas nos campos apropriados da página de cadastramento do usuário. Deverão ser preenchidos, obrigatoriamente, os seguintes dados: instituições de origem, minicurrículo, respectivos e-mails, código Orcid. Esses dados não devem constar do arquivo Word enviado pelo portal.

Os trabalhos devem ser digitados em *Word for Windows* ou compatível,

- letras tipo *Times New Roman*, tamanho 12,
- papel formato A4,
- espaçamento entre linhas de 1,5
- margens (direita, esquerda, superior e inferior) de 2,5 centímetros.
- Figuras e tabelas deverão ser inseridas no texto em ordem sequencial e numeradas na ordem em que são citadas no texto.
- As referências deverão estar em acordo com as normas da ABNT: (Recomenda-se até 30 referências).
- Ao menos 75% das referências devem ser dos últimos 5 anos.

As referências a autores no decorrer do artigo devem subordinar-se ao seguinte esquema: (SOBRENOME DE AUTOR, data) ou (SOBRENOME DE AUTOR, data, página, quando se tratar de transcrição). Ex.: (OFFE, 2018) ou (OFFE, 2018, p. 64). Diferentes títulos do mesmo autor publicados no mesmo ano serão identificados por uma letra após a data. Ex.: (EVANS, 2018a), (EVANS, 2018b).

As referências bibliográficas utilizadas serão apresentadas no final do artigo, listadas em ordem alfabética, obedecendo às seguintes normas (Solicita-se observar rigorosamente a seqüência e a pontuação indicadas):

Livro: SOBRENOME, Nome (abreviado). título (em itálico): subtítulo (normal). Número da edição, caso não seja a primeira. Local da publicação: nome da editora. ano.

Coletânea: SOBRENOME, Nome (abreviado) Título do ensaio. In: SOBRENOME, Nome (abreviado) do(s) organizador(es). Título da coletânea em itálico: subtítulo. Número da edição, caso não seja a primeira. Local da publicação: nome da editora. ano.

Artigo em periódico: SOBRENOME, Nome (abreviado) Título do artigo. Nome do periódico em itálico, local da publicação, volume e número do periódico, intervalo de páginas do artigo, período da publicação. ano.

Dissertações e teses: SOBRENOME, Nome (abreviado) título em itálico. Local. Dissertação (mestrado) ou Tese (doutorado) (Grau acadêmico e área de estudos). Instituição em que foi apresentada. Ano.

Internet (documentos eletrônicos): SOBRENOME, Nome (abreviado). (ano). título em itálico. Disponível em: [endereço de acesso]. [data de acesso].

As notas de rodapé devem ser numeradas ao longo do texto e utilizadas apenas quando efetivamente necessárias.

Os trabalhos devem submetidos em uma das seções da revista: **Exercício Físico & Saúde; Nutrição & Saúde; Enfermagem & Suas contribuições para prática; Fisioterapia & Saúde; Educação & Saúde; Ciências Farmacêuticas & Saúde; Epidemiologia: Saúde & Sociedade; Ciências Básicas & Saúde; Contexto & Saúde – Geral.**

Nestas seções são aceitos trabalhos nas seguintes categorias:

Artigo Original: Aceita todo tipo de pesquisa original nas áreas da Saúde, incluindo pesquisa com seres humanos e pesquisa com animais. O artigo deve ser estruturado nos seguintes itens: Título, Resumo, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão. (Até 20 páginas).

Artigo de Revisão: Serão aceitos artigos de revisão Narrativa, Integrativa, Sistemática e Bibliométrica. Os artigos de revisão devem expressar a experiência prévia publicada do autor ou revisão exaustiva e completa da literatura. Artigos de revisão deverão abordar temas específicos com o objetivo de atualizar tópicos ou questões específicas nas áreas

de Ciências da Saúde. O Conselho Editorial avaliará a qualidade do artigo e a relevância do tema escolhido (Até 20 páginas).

Recomendações para todas as categorias de trabalhos

Título: que identifique o conteúdo do trabalho, em até 15 palavras. Apresenta-lo no idioma do trabalho e em Inglês.

Resumo: Em até 250 palavras, elaborado em parágrafo único, sem subtítulo, acompanhado de sua versão em inglês (*Abstract*). O primeiro resumo deve ser no idioma do trabalho. Deve conter: objetivo, método, resultados e conclusão.

Descritores: de 3 a 6, que permitam identificar o assunto do trabalho, em Português (Descritores) e inglês (*Descriptors*), conforme os “Descritores em Ciências da Saúde” (<http://decs.bvs.br>), podendo a Revista modifica-los se necessário.

Introdução: deve apresentar o problema de pesquisa, a justificativa, a revisão da literatura (pertinência e relevância do tema) e os objetivos coerentes com a proposta do estudo.

Método: Deve identificar o tipo de estudo, a população ou amostra estudada, os critérios de seleção, período do estudo e local (quando aplicado), métodos estatísticos quando apropriado, considerações éticas (nº de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa, uso de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Resultados: Devem ser descritos em sequência lógica. Quando forem apresentados em tabelas e ilustrações, o texto deve complementar e não repetir o que está descrito nestas. Pode ser redigida junto com a discussão ou em uma seção separada.

Discussão: Deve conter a comparação dos resultados com a literatura e a interpretação dos autores. Pode ser redigida junto com os resultados ou em uma seção separada. Deve trazer com clareza a contribuição do trabalho e comentar as limitações do estudo.

Conclusões ou Considerações Finais: Devem destacar os achados mais importantes levando em consideração os objetivos do estudo e as implicações para novas pesquisas na área.

Referências: Recomenda-se o uso de no máximo 30 referências para os artigos, atualizadas (75% dos últimos cinco anos), sendo aceitáveis fora desse período no caso de constituírem referencial fundamental para o estudo.

Figuras e tabelas: Figuras e tabelas deverão ser inseridas no texto em ordem sequencial, numeradas na ordem em que são citadas no texto. Devem ser devidamente numerados e legendados. Em caso de utilização de figuras ou tabelas publicadas em outras fontes, citar a fonte original.

Aspectos éticos: Em pesquisas que envolvem seres humanos, a submissão deverá conter o número do parecer do Comitê de Ética, conforme prevê o parecer 466/2012 do Ministério da Saúde, o qual deve vir anexo nos documentos complementares. Da mesma forma, as pesquisas que envolvam experimentos com animais devem guiar-se pelos princípios éticos adotados pelo CONCEA (Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal) e deverá ser informado o número do parecer da Comissão de Ética de Experimentação animal (CEUA). O parecer deve vir em anexo nos documentos complementares.

Critérios de Avaliação:

O manuscrito segue as normas de apresentação da Revista Contexto & Saúde?

O problema investigado está estabelecido com clareza?

O problema investigado é significativo, inovador e importante para a área?

O problema investigado mostra relevância nacional ou internacional e não é de interesse demasiadamente local?

A literatura científica abordada é atual, pertinente e está discutida de modo completo e adequado?

O método de investigação é adequado?

Está suficientemente claro e replicável?

A análise dos dados está clara, apresentada adequadamente e correta?

A apresentação dos resultados está adequada?

A discussão e as conclusões estão respaldadas e coerentes com resultados e dados apresentados e/ou com a revisão bibliográfica apresentada?

O texto é claro, coerente e bem organizado contribuindo para divulgação científica de qualidade?

Tempo para Publicação:

O tempo estimado para o processo de avaliação é de 6 meses, sendo o tempo total (da submissão até a publicação) de 10 meses.

Processo de Avaliação pelos Pares:

Os artigos submetidos a Revista Contexto & Saúde são avaliados por, no mínimo, dois pareceristas externos, selecionados por especialidade e/ou afinidade em relação ao conteúdo do artigo.

Os pareceristas devem relatar aos editores quaisquer conflitos de interesse que possam influir em suas opiniões sobre o manuscrito.