



Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: revisão baseada na evidência

Alexandra Pina,¹ Ana Raquel Figueiredo,¹ Ana Campos,² Clara Pinto Ferreira,¹ Irene Lopes,³ Nuno Figueiras Alves,⁴ Isabel Ribeiro⁵

RESUMO

Introdução: As infecções urinárias recorrentes têm um grande impacto em termos de morbidade e custos em saúde. A emergente resistência aos antibióticos acentua a necessidade de terapêuticas profiláticas alternativas.

Objectivo: Rever a evidência disponível sobre a eficácia do arando na profilaxia das infecções não complicadas do tracto urinário em mulheres adultas.

Fontes de dados: Base de dados MEDLINE e sítios de Medicina Baseada na Evidência (*UpToDate, Clinical Evidence, Bandolier, EBM Online, ACP Journal Club, TRIP Database, InfoPOEMs, The Cochrane Library, DARE, Guidelines Finder, National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association Infobase, USPSTF, NICE e Canadian Task Force on Preventive Health Care*).

Métodos de revisão: Pesquisa de sistemas, meta-análises, revisões sistemáticas, normas de orientação clínica e ensaios clínicos aleatorizados e controlados, publicados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2010, em inglês, português e espanhol. Foram utilizados os termos MeSH, *vaccinium macrocarpon* e *urinary tract infections*, e a palavra *cranberry*. Para avaliação da qualidade dos estudos e força de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy da American Family Physician*.

Resultados: Foram obtidos 127 artigos, dos quais nove cumpriam os critérios de inclusão: um sistema, três revisões sistemáticas, quatro normas de orientação clínica e um ensaio clínico. O arando, nas suas diferentes formas, parece ser eficaz na redução da recorrência das infecções urinárias em mulheres adultas sem patologias associadas.

Conclusões: A evidência disponível demonstrou que o arando apresenta benefício na profilaxia das infecções urinárias recorrentes (Força de Recomendação B). Contudo, a sua recomendação está limitada pela heterogeneidade do desenho dos estudos e pela falta de consenso relativamente à dosagem e formulação a utilizar. São, por isso, necessários estudos de qualidade, que avaliem a segurança e tolerabilidade, bem como a posologia e a formulação mais adequadas.

Palavras-chave: Arando; Infecções do tracto urinário; *Vaccinium macrocarpon*.

INTRODUÇÃO

As infecções do tracto urinário (ITU) recorrentes na mulher têm um grande impacto em termos de morbidade e custos em saúde, pelo que é fundamental a sua prevenção.¹ As cistites agudas não complicadas são frequentes em mulheres adultas e aproximadamente um terço destas

apresenta ITU recorrentes, definidas como a existência de, pelo menos, duas infecções durante seis meses ou três episódios durante um ano.²

Diferentes abordagens têm sido propostas para a prevenção das ITU recorrentes, incluindo antibioterapia profiláctica e terapêuticas não farmacológicas (*Lactobacillus*, probióticos, vacinas e estrogénios intravaginais).² A emergente resistência aos antibióticos acentua a necessidade de terapêuticas profiláticas alternativas, contextualizando o interesse crescente pelo arando (*cranberry, vaccinium macrocarpon*). Trata-se de um fruto vermelho abundante na costa leste dos Estados Unidos da América, usado com fins medicinais desde o século XVII e objecto de estudo, desde há várias décadas, na prevenção da recorrência das ITU.¹ Em Por-

¹Interna de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Horizonte, ACES de Matosinhos.

²Interna de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Leça, ACES de Matosinhos.

³Interna de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Saúde Familiar Oceanos, ACES de Matosinhos.

⁴Médico de Família na Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados de Matosinhos, ACES de Matosinhos.

⁵Interna de Medicina Geral e Familiar na Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados de Matosinhos, ACES de Matosinhos.



tugal, estão disponíveis vários produtos que incluem o arando na sua composição.

O arando é composto por água, ácidos orgânicos, glicose, vitamina C, frutose e um tipo específico de flavonóides, as proantocianidinas, um subtipo de taninos. Actualmente, considera-se que o seu mecanismo de acção na profilaxia das ITU se deve à capacidade das proantocianidinas e da frutose inibirem a adesão das fimbrias dos uropatógenos (principalmente da *Escherichia coli*) às células uroepiteliais e, assim, impedirem a colonização e o crescimento bacteriano.³⁻⁴

O objectivo deste estudo é rever a evidência disponível sobre a eficácia do arando na profilaxia da recorrência das ITU em mulheres adultas saudáveis.

MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados *MEDLINE*, *UpToDate*, *Clinical Evidence*, *Bandolier*, *EBM Online*, *ACP Journal Club*, *TRIP Database*, *InfoPOEMs*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Guidelines Finder*, *National Guideline Clearinghouse*, *Canadian Medical Association Infobase*, *USPSTF*, *NICE* e *Canadian Task Force on Preventive Health Care*, de sistemas, meta-análises, revisões sistemáticas, normas de orientação clínica e ensaios clínicos aleatorizados e controlados, publicados entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2010, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram utilizados os termos *MeSH*, *Vaccinium macrocarpon* e *Urinary tract infections*, e a palavra *Cranberry*.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- População: mulheres saudáveis, com idade igual ou superior a 18 anos, com ITU recorrentes;
- Intervenção: arando (nas diferentes formulações disponíveis);
- Comparação: placebo ou outros métodos profilácticos de ITU;
- *Outcome*: diminuição do número de episódios de ITU.

Foram excluídas mulheres com factores de risco para infecções urinárias recorrentes mais frequentes ou complicadas, como gravidez, *Diabetes Mellitus*, imunossupressão, anomalia anatómica ou funcional do tracto urinário, algaliação, infecção urinária activa e hospitalização, manipulação do tracto urinário ou antibioterapia recentes.

Para avaliação da qualidade dos estudos e atribuição de força de recomendação (FR) foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy da American Family Physician* (Quadro I).⁵

RESULTADOS

Com a pesquisa inicial foram identificados 127 artigos, dos quais nove cumpriam os critérios de inclusão: um sistema,⁶ três revisões sistemáticas,⁷⁻⁹ um ensaio clínico¹⁰ e quatro normas de orientação clínica.¹¹⁻¹⁴

Na revisão do *Uptodate*, de 2009, sobre infecções recorrentes do tracto urinário,⁶ o sumo de arando é referido como sendo uma estratégia profiláctica eficaz, embora a sua recomendação seja limitada pela inconsistência quanto à duração da terapêutica e às diferentes formulações e doses de arando utilizadas nos vários es-

QUADRO I. Strength of Recommendation Taxonomy da American Family Physician

	Classificação	Significado
Força de Recomendação	A	Recomendação baseada em evidência consistente, de boa qualidade, orientada para o doente.
	B	Recomendação baseada em evidência inconsistente, de qualidade limitada, orientada para o doente.
	C	Recomendação baseada em consensos, prática clínica, opinião, orientada para a doença ou séries de casos acerca do diagnóstico, tratamento prevenção ou rastreio.
Níveis de Evidência	1	Estudos de boa qualidade, evidência orientada para o doente.
	2	Estudos de qualidade limitada, evidência orientada para o doente.
	3	Outra evidência.



tudos, pelo que lhe foi atribuída uma Força de Recomendação B (Quadro II).

As três revisões sistemáticas foram classificadas com um Nível de Evidência 2 por levantarem questões relativamente às disparidades metodológicas dos vários estudos analisados. No entanto, todas afirmaram que existe evidência a favor da redução da taxa de recorrências/ano com a utilização de compostos de arando na prevenção de ITU recorrentes em comparação com placebo ou *Lactobacillus* (Quadro III).⁷⁻⁹

Segundo a revisão da *Bandolier*, de 2007, que incluiu quatro estudos com um total de 779 participantes (85% mulheres, com média de idades de 58 anos), o arando

(sumo ou comprimidos) mostrou efeito na prevenção da recorrência de ITU (RR=0,5 IC 95%; 0,40-0,80; NNT=14). A duração dos ensaios analisados variava entre seis e doze meses e as doses de arando entre 50 e 350 ml de sumo ou comprimidos com 1:30 partes de sumo concentrado. Porém, nenhum dos estudos justificou o motivo pelo qual foram definidas as dosagens utilizadas. A posologia variou entre toma diária única ou múltiplas tomas (Quadro III).⁷

A revisão da *Cochrane*, de 2008, incluiu 10 estudos e um total de 1049 participantes (mulheres entre os 21 e os 72 anos), utilizando doses e duração de tratamento semelhantes às analisadas pela *Bandolier*, e avaliou a eficácia do sumo ou comprimidos de arando. Destes

QUADRO II. Sistema

Entidade e Ano	Conclusões	Limitações	FR
UpToDate 2009	O sumo de arando é eficaz na prevenção das ITU recorrentes.	Uso de diferentes doses e formulações de arando. Inconsistência quanto à duração da terapêutica.	B

FR: Força de Recomendação. ITU: Infecção tracto urinário.

QUADRO III. Revisões Sistemáticas

Referência	Estudos	Intervenção	Conclusões	Comentários	NE
Bandolier 2007	4 ECAC (n=779)	Arando (sumo, comp) vs Placebo/bebidas com <i>Lactobacillus</i> . Duração: 12 meses.	A toma diária de sumo de arando durante 6 a 12 meses previne a recorrência de ITU em uma em cada dez mulheres. RR=0.5 (IC 95%; 0.40-0.80). NNT=14.	Heterogeneidades metodológicas.	2
Jepson RG Craig JC (Cochrane) 2008	10 estudos (n= 1049)	Arando (sumo, cáps.) vs Placebo/sumo/água.	O sumo de arando reduz significativamente a incidência de ITU aos 12 meses. RR=0.65. (IC 95%; 0.46-0.90). NNT=31.	Elevado número de desistências (20-50%) por intolerância ao arando em alguns estudos. Dose e formulação ideais não estabelecidas.	2
Guay 2009	4 estudos (n= 330)	Arando (sumo/cáps.) vs Placebo/ <i>Lactobacillus</i> . Duração: 12 semanas a 12 meses.	Não recomendado por falta de consenso relativamente à dosagem e formulação. Redução de 35% na taxa de recorrências/ano. NNT=3.	Limitações na aleatorização e na avaliação da adesão à terapêutica. Altas taxas de desistência.	2

NE: Nível de Evidência. ECAC: Ensaio clínico aleatorizado e controlado. ITU: Infecção tracto urinário. Vs: versus. RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança. n: número amostral. Comp: comprimidos. Cáps: cápsulas.



ensaios, apenas dois apresentavam características populacionais que correspondiam às elegíveis para a presente revisão. A meta-análise destes estudos permitiu encontrar um RR de 0,61 (IC 95%; 0,40-0,91) associado ao uso de arando em comparação com placebo ou bebidas contendo *Lactobacillus* (NNT=31). Não se verificou diferença entre as formulações constituídas por sumo ou comprimidos. Concluiu-se haver uma redução significativa da incidência de ITU após 12 meses de tratamento com arando (Quadro III).⁸

A revisão sistemática de quatro ensaios, elaborada por Guay em 2009, engloba uma amostra de 330 mulheres com idades entre os 21 e os 75 anos. Para além das formulações referidas nas outras revisões sistemáticas, incluiu um estudo com a posologia de duas tomas diárias de comprimidos com 200 mg durante três meses. Esta revisão concluiu que o arando está associado a uma redução de 35% na taxa de recorrências ao ano (NNT=3). Contudo, não é recomendada a utilização do arando por falta de consenso relativamente à dosagem e formulação preconizadas e algumas limitações metodológicas dos estudos (Quadro III).⁹

O ensaio clínico de Mc Murdo *et al.*, de 2009, foi o único estudo dos analisados que comparou a utilização do arando com a antibioterapia profiláctica. Este estudo incluiu 137 mulheres, com idade igual ou superior a 45 anos (média de 63 anos) e história de duas ou mais ITU recorrentes nos últimos 12 meses. A população do estudo foi dividida em dois grupos, um submetido a tratamento com 500 mg de arando e outro submetido a trimetoprim 100 mg, um vez por dia, durante 6 meses ou até ao pri-

meiro episódio de ITU. Verificou-se recorrência da ITU em 36,2% das doentes submetidas ao tratamento com arando, em comparação com 20,6% de recorrência no grupo do trimetoprim, sendo esta diferença não estatisticamente significativa ($p=0,084$). Não se registou igualmente diferença significativa no tempo para a primeira recorrência. Este estudo concluiu que o arando poderá ser menos eficaz do que o trimetoprim na redução da incidência de ITU sintomáticas. Tratou-se de um ensaio clínico com algumas limitações metodológicas, nomeadamente sem dupla ocultação descrita, pelo que foi classificado com Nível de Evidência 2 (Quadro IV).¹⁰

As forças de recomendação atribuídas pelas quatro normas de orientação clínica analisadas foram convertidas para a taxonomia SOR.⁵ As normas mais antigas, da *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*, de 2004,¹¹ e da *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, de 2006,¹² foram classificadas com Força de Recomendação A. A conversão da classificação das normas mais recentes, da *EBM Guidelines*, em 2009,¹³ e da *European Association of Urology*, em 2010, correspondeu a Força de Recomendação B (Quadro V).¹⁴

A *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* refere que as mulheres com ITU recorrentes devem ser informadas de que o consumo de sumo de arando puro diminui o risco de ITU, em oposição às bebidas contendo arando na sua composição (Quadro V).¹¹

A norma baseada na evidência publicada pela *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* recomenda que mulheres adultas com infecções recorrentes do tracto urinário sejam aconselhadas a ingerir suplementos de

QUADRO IV. Ensaio Clínico

Referência	n	Intervenção	Conclusões	Comentários	NE
Mc Murdo et al. 2009	n=137. Mulheres ≥45 anos (média 63 anos).	Arando 500 mg vs Trimetoprim 100 mg 1x/dia. Duração: 6 meses ou até um novo episódio de ITU.	Não há diferenças estatisticamente significativas entre o arando e o trimetoprim na prevenção das ITU recorrentes. RR=1.616. (IC 95%: 0,93-2,79).	Sem diferenças significativas no tempo até à primeira recorrência.	2

n: número amostral. NE: Nível de Evidência. ITU: Infecção tracto urinário. RR: risco relativo. IC: intervalo de confiança.



QUADRO V. Normas de Orientação Clínica

Referência	Conclusões	FR
<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> 2004	Mulheres com ITU recorrentes devem ser informadas de que o consumo de sumo de arando puro diminui o risco de ITU.	A
<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> 2006	Mulheres adultas com ITU recorrentes devem ser aconselhadas a tomar suplementos de arando, para diminuir a frequência das recorrências.	A
EBM Guidelines 2009	O sumo de arando pode reduzir o número de ITU sintomáticas ao longo de um período de 12 meses.	B
<i>European Association of Urology</i> 2010	O sumo de arando é um método profiláctico alternativo nas ITU recorrentes não complicadas em mulheres jovens.	B

FR: Força de Recomendação. ITU: Infecção tracto urinário.

arando, de modo a diminuir a frequência das recorrências. Os autores referem ainda que mulheres hipocoaguladas com varfarina deverão evitar ingerir arando, a não ser que os benefícios sejam superiores aos riscos, com uma Força de Recomendação B (Quadro V).¹²

A *EBM Guidelines*, de 2009, afirma que o sumo de arando pode reduzir o número de ITU sintomáticas ao longo de um período de 12 meses, justificando esta recomendação essencialmente com base nas conclusões da *Cochrane* de 2008 (Quadro V).¹³

A *European Association of Urology* actualizou, em 2010, a sua norma de orientação clínica baseada na evidência, onde reforça a possibilidade de utilizar métodos alternativos aos antibióticos, como imunoterapia com lisados bacterianos, probióticos, acidificação urinária e suplementação com arando. Os autores consideram, pela análise dos artigos em que se baseiam, que o número de infecções do tracto urinário pode ser diminuído com o consumo de sumo de arando (Força de Recomendação B) na dose mínima de 36 mg/dia de proantocianidinas. Ainda assim, esta alternativa parece não ser tão eficaz quanto os antibióticos profiláticos, embora não tenham sido analisado estudos que comparassem directamente estas duas abordagens (Quadro V).¹⁴

CONCLUSÕES

O arando mostrou-se eficaz na redução da recorrência das ITU em mulheres adultas sem patologias associadas (Força de Recomendação B). Contudo, a evidên-

cia científica que suporta a eficácia do arando não é suficientemente robusta. Para isso contribuem algumas limitações da qualidade dos estudos, pois apresentam amostras reduzidas com elevadas taxas de desistência. Paralelamente, existe alguma heterogeneidade no desenho dos estudos, com utilização de dosagens díspares e diferentes vias de administração ou formulações.

O potencial impacto desta recomendação na prática clínica torna premente a realização de novos estudos, desenhados com metodologias mais correctas e incluindo um maior número amostral, que comparem directamente as diferentes dosagens de arando e as várias formulações e que avaliem segurança, tolerabilidade e duração adequadas para o tratamento profiláctico.

Ainda assim, existe um benefício potencial dos produtos de arando na profilaxia das ITU recorrentes, especialmente como alternativa para as mulheres saudáveis que preferem evitar ou que não respondem à antibioterapia profiláctica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 Oct; 14 (5): 537-43.
2. Guay DR. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 2008; 68 (9): 1169-205.
3. Lynch DM. Cranberry for prevention of urinary tract infections. *Am Fam Physician* 2004 Dec 1; 70 (11): 2175-7.
4. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2003 Jun; 17 (2): 457-71.
5. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewingman B, et al.



- Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004 Feb 1; 69 (3): 548-56.
6. Hooton T, Stamm W. Recurrent urinary tract infection in women. *UpToDate* 2009. Disponível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=uti_Infe/2352&view=print [acedido em 15/12/2010].
 7. Bandolier. Cranberry to prevent UTI. *Bandolier* 2006; May: 147-4. Disponível em: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/band147/b147-4.html> [acedido em 15/12/2010].
 8. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23; (4): CD001321.
 9. Guay DPR. Cranberry and urinary tract infections. *Drugs* 2009; 69 (7): 775-807.
 10. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimetoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother* 2009 Feb; 63 (2): 389-95.
 11. Epp A, Larochelle A, Lovatsis D, Walter JE, Easton W, Farrell SA, et al. Recurrent urinary tract infection. *J Obstet Gynaecol Can* 2010 Nov; 32 (11): 1082-101.
 12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. 2006; 88. Disponível em: <http://www.sign.ac.uk/pdf/qrg88.pdf> [acedido em 15/12/2010].
 13. EBM Guidelines 2009. Treatment of urinary tract infections. Disponível em: <http://ebmg.onlinelibrary.wiley.com/ebmg/ltk.koti> [acedido em 15/12/2010].
 14. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections; 2010. Disponível em: <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Urological%20Infections%202010.pdf> [acedido em 15/12/2010].

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram ausência de conflitos de interesses e financiamento do estudo.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Alexandra Pina
R. Alfredo Cunha 365
4450-021 Matosinhos
E-mail: ampina@gmail.com

Recebido em 20/05/2011

Aceite para publicação em 28/07/2011

ABSTRACT

CRANBERRIES FOR PREVENTION OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS: AN EVIDENCE BASED REVIEW

Introduction: Urinary tract infections (UTIs) are an important health problem, both in terms of morbidity and economic impact. Emerging antibiotic resistance increases the need for alternative preventive approaches.

Aim: To review the available evidence on the efficacy of cranberries in preventing recurrent uncomplicated UTIs in adult women.

Sources: MEDLINE database and the following evidence based medical sites: *UpToDate*, *Clinical Evidence*, *Bandolier*, *EBM Online*, *ACP Journal Club*, *TRIP*, *InfoPOEMs*, *The Cochrane Library*, *DARE*, *Guidelines Finder*, *National Guideline Clearinghouse*, *Canadian Medical Association Infobase*, *USPSTF*, *NIC* and *Canadian Task Force on Preventive Health Care*.

Methods: Search for systematic reviews, meta-analyses, clinical guidelines and randomized clinical trials published between January 2000 and December 2010 in English, Portuguese and Spanish. We used the MeSH terms: *Vaccinium macrocarpon* and UTI and the word cranberry. The American Family Physician's Strength of Recommendation Taxonomy was used to establish the quality of the studies and define the strength of the recommendation.

Results: Of the 127 articles found, only nine fulfilled the inclusion criteria and were selected. These included one clinical decision support system, three systematic reviews, four clinical guidelines and one clinical trial. In its various forms, cranberries seem to effectively decrease the recurrence of UTIs in adult women without associated comorbidities

Discussion: Available evidence shows that cranberries are beneficial in preventing recurrent urinary infections (Strength of Recommendation B). However, this recommendation is limited by the heterogeneity of studies and lack of agreement concerning dosage and presentation. Better studies are needed to establish safety and tolerability as well as the adequate dosage, presentation and duration of the treatment.

Keywords: Cranberry; Urinary Tract Infection; *Vaccinium macrocarpon*.