

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



## **Plantas Medicinais**

### **Fitoterapia nas Infecções do Trato Urinário**

**Leonor Crespo Nunes**

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença Trindade  
dos Santos Serrano, Professora Auxiliar

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



**Plantas Medicinais**  
**Fitoterapia nas Infecções do Trato Urinário**

**Leonor Crespo Nunes**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Rita Maria Olivença  
Trindade dos Santos Serrano, Professora Auxiliar

**2021**



## Resumo

As infeções do trato urinário surgem em cerca de 150 milhões de pessoas anualmente e continuam a exercer um impacto significativo em doentes espalhados por todo o mundo. A maioria destes doentes são mulheres saudáveis, cuja qualidade de vida vai diminuindo bastante enquanto os custos de acesso à saúde vão aumentando.

O tratamento das infeções do trato urinário é realizado muitas vezes através da terapêutica farmacológica o que se traduz frequentemente num uso indiscriminado e descontrolado de antibióticos. Devido à grande recorrência das infeções do trato urinário, este tratamento convencional provoca o aumento da resistência bacteriana, uma preocupação enorme que leva à necessidade de procurar outras opções terapêuticas que possam auxiliar tanto a nível da prevenção como a nível do controlo dos sintomas associados a esta patologia.

É neste sentido que a presente monografia surge, ao apresentar inicialmente os variados aspetos das infeções urinárias, desde a sua definição, a sua prevalência e custos associados, as suas várias classificações possíveis, os fatores de risco, as vias de infeção, os principais agentes etiológicos e os seus mecanismos de infeção, até à sua sintomatologia, métodos de diagnóstico e opções terapêuticas.

A segunda parte da monografia destina-se a expor o papel da fitoterapia na profilaxia e terapêutica das infeções não complicadas, como uma alternativa à administração não controlada de antibióticos. Para além da breve abordagem à legislação europeia e portuguesa da fitoterapia, aborda-se também duas plantas que merecem o seu destaque, o Arando-vermelho e a Uva-ursina, não deixando de relatar outras que têm o seu impacto reconhecido nas infeções urinárias.

Isto permite não só evidenciar a importância crescente da fitoterapia na terapêutica bem como destacar o lugar do farmacêutico comunitário na adesão dos utentes a alternativas mais benéficas e com menos efeitos secundários, como os suplementos alimentares, que se poderão traduzir não só na diminuição da resistência das estirpes bacterianas, mas também no aumento da qualidade de vida dos doentes.

**Palavras-chave:** Infeções urinárias; Antibióticos; Fitoterapia; Profilaxia; Suplementos.

# Abstract

Urinary tract infections arise in about 150 million people annually and continue to represent a significant impact on patients worldwide. Most of those affected are healthy women, whose quality of life is decreasing significantly while the cost of accessing health services increases.

The treatment of urinary tract infections is often carried out through pharmacological therapy, which often results in an indiscriminate and uncontrolled use of antibiotics. The high rate of recurrent urinary tract infections leads to a high demand for this conventional treatment, which consequently increases bacterial resistance. This concern encourages the search for therapeutic alternatives that can help both prophylactically and in terms of controlling the symptoms associated with this pathology.

In this sense this monograph emerges, by initially presenting the various aspects of urinary infections, from their definition, their prevalence and their associated costs. It also aims to present its possible classifications, risk factors, infection routes, main etiological agents and their infection mechanisms, thus exposing its symptoms, diagnostic methods and therapeutic options.

The second part of the monograph is intended to expose the role of herbal medicine as a prophylactic and as a treatment of uncomplicated infections, as an alternative to the uncontrolled administration of antibiotics. In addition to the brief approach to European and Portuguese phytotherapy legislation, it will also address two plants that deserve special mention, the Cranberry and the Bearberry, while mentioning others that have their recognized impact on urinary infections.

This evidence will not only make it possible to highlight the growing importance of herbal medicine in therapeutics, but also to highlight the role of the community pharmacist in the adherence of users to more beneficial alternatives with fewer side effects such as food supplements. These may not only translate into a decrease in the resistance of bacterial strains but also an increase in the quality of life of patients.

**Keywords:** Urinary Infections; Antibiotics; Phytotherapy; Prophylaxis; Supplements.

## Agradecimentos

Com o terminar de uma grande etapa da minha vida, não posso deixar de agradecer a quem esteve do meu lado a acompanhar-me nestes 5 anos de trabalho.

Primeiramente, gostaria de agradecer à Professora Rita Serrano, a minha orientadora, por todo o carinho e dedicação que sempre demonstrou com os seus alunos e por me ter guiado neste trabalho final. Não imagino melhor pessoa para me orientar durante a elaboração desta monografia.

Em segundo lugar, quero agradecer ao Luís, à Raquel e aos meus afilhados por terem sido a minha família nesta grande casa. À Mafalda, à Joana e à Bárbara, obrigada por terem sido as melhores colegas que a FFUL me podia ter dado. À Judite e à Inês também não posso deixar de agradecer pelo apoio incondicional.

Um agradecimento especial ao João que esteve do meu lado nos últimos anos e que acreditou sempre nas minhas capacidades, mais do que eu própria.

Por último, mas não menos importante, a toda a minha família, principalmente à minha mãe, um grande obrigado por toda a paciência e dedicação.

# Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

AUA – Associação Americana de Urologia

CDC – Center of Disease Control and Prevention

CTD – Common Technical Document

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

EMA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

HMPC – Committee on Herbal Medicinal Products

HMPWG – Herbal Medicinal Products Working Group

IBC – Comunidade bacteriana intracelular

ICS – Infecção na corrente sanguínea

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IST – Infecção sexualmente transmitida

ITU – Infecção do trato urinário

ITUr – Infecção do trato urinário recorrente

UFC – Unidades formadoras de colónias

UPEC – *Escherichia coli* uropatogénica

## Índice:

1	Introdução.....	10
1.1	Objetivos .....	10
1.2	Materiais e Métodos .....	10
2	Infeções do Trato Urinário .....	11
2.1	Anatomia e Fisiologia do Aparelho Urinário.....	11
2.2	Definição de Infeções Urinárias.....	12
2.3	Classificação – Tipo de Infeção .....	12
2.4	Vias de Infeção.....	13
2.5	Prevalência, Recorrência e Custos Associados .....	13
2.6	Sinais e Sintomas .....	14
2.7	Fatores de Risco .....	15
2.8	Agentes etiológicos .....	17
2.9	Patogénese e Mecanismo de Infeção.....	21
2.10	Diagnóstico.....	24
2.11	Terapêutica Não Farmacológica.....	25
2.12	Terapêutica Farmacológica – uma breve abordagem.....	27
3	Desenvolvimento.....	33
3.1	Fitoterapia no Mundo Atual .....	33
3.1.1	Legislação Europeia e Portuguesa na Área da Fitoterapia.....	33
3.1.2	Aspetos Legais dos Medicamentos Tradicionais à Base de Plantas, dos Suplementos Alimentares e dos Dispositivos Médicos .....	33
3.1.3	Registo de Uso Tradicional .....	35
3.2	Plantas Medicinais no Tratamento de Infeções Urinárias.....	35
3.2.1	Arando Americano – <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton .....	35
3.2.1.1	Descrição Botânica.....	36
3.2.1.2	Outras Espécies do Género <i>Vaccinium</i> .....	37
3.2.1.3	Distribuição Geográfica .....	37
3.2.1.4	Uso Tradicional .....	37
3.2.1.5	Composição Química .....	38
3.2.1.6	Atividade Farmacológica nas Infeções Urinárias.....	39
3.2.1.7	Ensaio Farmacológicos e Estudos Pré-Clínicos e Clínicos .....	39
3.2.1.8	Precauções, Efeitos Adversos, Contraindicações e Toxicidade.....	41
3.2.2	Uva-Ursina – <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> .....	41
3.2.2.1	Descrição Botânica.....	41
3.2.2.2	Distribuição Geográfica .....	42
3.2.2.3	Uso Tradicional .....	42
3.2.2.4	Composição Química .....	43
3.2.2.5	Atividade Farmacológica nas Infeções Urinárias.....	44
3.2.2.6	Ensaio Farmacológicos e Estudos Pré-Clínicos e Clínicos .....	45
3.2.2.7	Precauções, Efeitos Adversos, Contraindicações e Toxicidade.....	46
3.2.3	Outras Plantas com Ação Promissora em Infeções Urinárias .....	48
3.2.4	Produtos à Base de Plantas Medicinais direcionados para as Infeções do Trato Urinário e comercializados em Farmácias Comunitárias e Ervanárias de Portugal .....	48

Conclusões .....	49
Referências Bibliográficas .....	50
Anexos.....	66
A1. Artigos 141º a 147º do Decreto-Lei nº 176/2006.....	66
A2. Produtos Direcionados para as ITUs comercializados em Farmácias Comunitárias e Ervanárias de Portugal .....	71

### **Índice de Figuras:**

Figura 1 - Órgãos do sistema urinário. (a) Vista anterior dos órgãos urinários numa mulher. (b) Dissecção de uma vista similar num homem. (2).....	11
Figura 2 – Estrutura da bexiga urinária e da uretra. (2) .....	12
Figura 3 – Mecanismo de ascensão do uropatógeno pela uretra. (5).....	22
Figura 4 – Aderência intracelular e internalização do uropatógeno. (5).....	22
Figura 5 – Teste de Autodiagnóstico de Infecção Urinária. (61).....	24
Figura 6 – Esquemas Terapêuticos para a Cistite Aguda e para a Pielonefrite Aguda Não Complicadas. (80) .....	28
Figura 7 – Esquema Terapêutico para a ITU Recorrente Não Complicada. (80) .....	29
Figura 8 – Esquema Terapêutico para a ITU na Gravidez. (80) .....	29
Figura 9 – Esquema Terapêutico para a ITU Complicada. (80) .....	30
Figura 10 – Arando Americano. (114).....	35
Figura 11 – Uva-Ursina. (114).....	41

### **Índice de Tabelas:**

Tabela 1 - Fatores de Risco para Infecções do Trato Urinário. (13).....	15
Tabela 2 – Causas comuns de ITUs por ordem descendente de prevalência. (3) .....	18



# 1 Introdução

As infecções do trato urinário caracterizam-se pela resposta do organismo a uma invasão e multiplicação bacteriana e afetam milhões de pessoas por ano, na sua maioria mulheres saudáveis, comprometendo a sua qualidade de vida.

Na maioria dos casos o tratamento consiste na utilização de antibióticos que vão perdendo a sua eficácia devido ao aumento da resistência bacteriana provocada pelo seu uso indiscriminado.

No sentido de encontrar alternativas que apresentem menores custos e fácil acesso estudam-se plantas medicinais com atividade antimicrobiana para perceber se revelam ou não resultados na prevenção e tratamento destas infecções e se apresentam efeitos adversos significativos.

## 1.1 Objetivos

Os objetivos desta monografia passam pela compreensão da importância da fitoterapia e pela abordagem das plantas medicinais no contexto da prevenção e do tratamento das infecções urinárias como alternativa ou complemento à terapêutica convencional.

## 1.2 Materiais e Métodos

De acordo com os objetivos desta monografia, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica entre dezembro de 2020 e junho de 2021 com recurso a várias bases de dados, como PubMed, ScienceDirect, Elsevier, B-On e Gold Journal. As palavras-chave mais usadas foram “urinary infections”, “medicinal plants”, “herbal formulas”, “cranberry” e “bearberry”. Foram selecionados artigos elaborados em várias línguas, dando maior relevância aos mais recentes. Foram também consultados vários livros sobre a temática das plantas medicinais e páginas referentes à EMA e ao INFARMED.

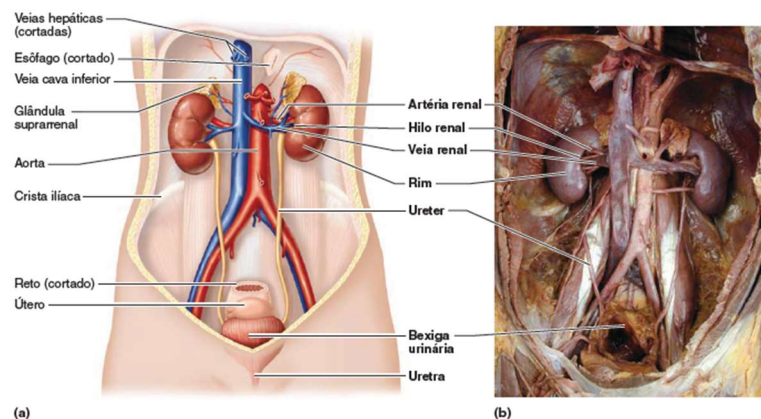
## 2 Infecções do Trato Urinário

### 2.1 Anatomia e Fisiologia do Aparelho Urinário

O aparelho urinário do organismo do ser humano é composto por dois rins, uma bexiga, dois ureteres e uma uretra (Figura 1). Os rins estão localizados na cavidade abdominal (o direito logo abaixo do fígado e o esquerdo abaixo do baço). (1,2)

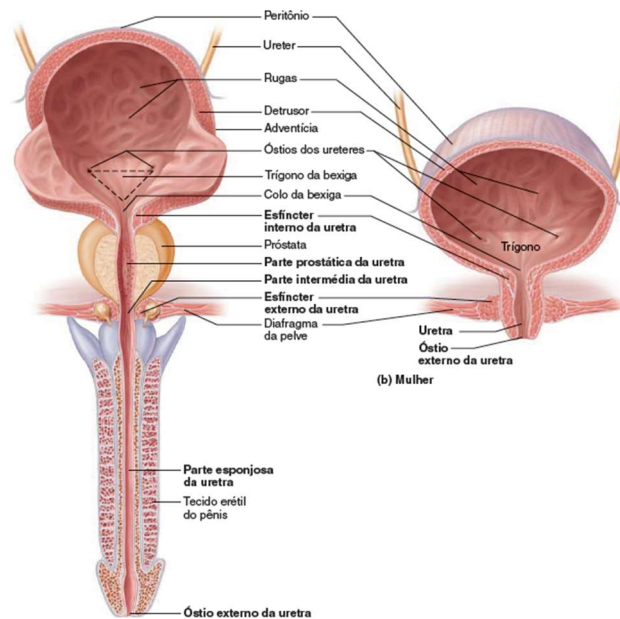
Por serem os principais órgãos excretores do organismo, os rins são encarregues de variadas funções, como a filtração do sangue, a regulação do volume sanguíneo, a regulação da concentração de solutos no sangue, a regulação do pH do líquido extracelular, a regulação da síntese dos glóbulos vermelhos e a síntese da vitamina D. É ao nível da filtração do sangue e da regulação do volume sanguíneo que os rins controlam a quantidade e concentração da urina excretada. (1)

A bexiga, posicionada na linha média, recebe a urina dos rins, transportada pelos ureteres. Já a uretra transporta a urina da bexiga até ao exterior do corpo. (1,2)



**Figura 1 - Órgãos do sistema urinário. (a) Vista anterior dos órgãos urinários numa mulher. (b) Dissecção de uma vista similar num homem. (2)**

O tamanho e as funções da uretra diferem conforme o sexo (tal como se verifica na Figura 2). Nas mulheres, a uretra tem apenas 3 a 4 cm de comprimento e está presa à parede anterior da vagina por tecido conjuntivo. É uma abertura pequena e frequentemente difícil de localizar, que se situa anteriormente à abertura da vagina e posteriormente ao clitóris. Nos homens, a uretra tem aproximadamente 20 cm de comprimento e possui três regiões: a parte prostática, a parte intermédia e a parte esponjosa. Esta última tem aproximadamente 15 cm de comprimento, percorre o interior do pénis e abre-se na glândula do pénis através do óstio externo da uretra. (1,2)



**Figura 2 – Estrutura da bexiga urinária e da uretra. (2)**

Esta diferença entre os dois sexos constitui uma das razões pelas quais as infecções urinárias se estabelecem com maior facilidade nas mulheres, como será abordado mais à frente.

## 2.2 Definição de Infecções Urinárias

As infecções do trato urinário estão entre as infecções bacterianas mais comuns e são causadas pela presença de bactérias em qualquer parte do sistema urinário (seja nos rins, ureteres, bexiga ou uretra). (1,3,4)

De acordo com as guidelines mais recentes consultadas atualmente, as ITUs são definidas como a combinação de bacteriúria, leucocitúria e sintomas clínicos. (5,6) Para uma infecção urinária ser estabelecida como recorrente (ITUr) tem de se verificar uma ocorrência de três ou mais ITUs por ano. Esta recorrência pode refletir quer a reinfeção, quer a resistência bacteriana, e causa um grande impacto a nível dos custos e da morbidade. (3,4,7,8)

## 2.3 Classificação – Tipo de Infecção

As infecções urinárias podem classificar-se de acordo com a severidade (não complicadas e complicadas) e com a sua localização (superiores ou inferiores). Podem ainda apresentar-se em quatro formas clínicas distintas: bacteriúria assintomática, uretrite, cistite e pielonefrite. (4,9)

A forma mais comum de uma ITU é a cistite, uma ITU não complicada esporádica na bexiga. (10–12)

As ITUs não complicadas são infecções onde não existe qualquer anomalia estrutural ou funcional do doente (a nível genitourinário). (3) Já as ITUs complicadas são infecções sintomáticas da bexiga ou dos rins que surgem na presença de uma anomalia no trato genitourinário e envolvem geralmente fatores estruturais ou anatómicos, estados patológicos subjacentes (como a diabetes, que dificulta o tratamento) ou estirpes bacterianas resistentes a antibióticos. (3,13) A infecção em crianças ou homens deve ser assumida como complicada, a menos que se comprove o contrário. (3)

Quanto à sua localização, as ITUs podem estar localizadas no trato superior – rins e ureteres – ou no trato inferior – bexiga, uretra, próstata e vagina. A infecção da bexiga, chamada cistite, pode espalhar-se superiormente e infetar os ureteres e rins, podendo causar uma pielonefrite. (2)

## **2.4 Vias de Infecção**

As infecções urinárias podem ter várias vias de infecção, embora a mais comum seja a via ascendente (ascensão desde a uretra até à bexiga). Uma vez dentro da bexiga, as bactérias podem multiplicar-se e continuar a ascender pelos ureteres para causar a ITU superior (que corresponde à pielonefrite). (3) Estes casos requerem atenção médica urgente para evitar danos nas estruturas renais e uma possível sépsis. (13)

Embora geralmente a pielonefrite seja causada pela disseminação de *Escherichia coli* a partir da região anal e através do trato urinário, também pode ocorrer por outra via menos frequente. A infecção hematogénica ocorre quando bactérias presentes na corrente sanguínea se alojam nos rins e se começam a proliferar, sendo assim resultado da sua propagação e não da ascensão bacteriana. Se esta infecção não for tratada, os rins podem sofrer danos graves, embora normalmente seja resolvido através da administração oportuna de antibióticos. (2,3)

## **2.5 Prevalência, Recorrência e Custos Associados**

As ITUs afetam mais de 150 milhões de pessoas distribuídas pelo mundo inteiro todos os anos e estão entre as infecções bacterianas mais comuns. (10,14–18) Têm uma incidência estimada em cerca de 53% das mulheres e 14% dos homens. (13)

A maioria das ITUs ocorre nas mulheres jovens e sexualmente ativas. (2) Até metade das mulheres irá sofrer pelo menos um episódio durante a sua vida e uma em quatro dessas mulheres irá desenvolver uma recorrência no prazo de 6 meses, algumas tendo seis ou mais infecções no ano seguinte ao episódio inicial. (3,10,15,19–22)

A incidência da recorrência de ITU é de 102 em 100 000 mulheres, com maior incidência em mulheres entre os 55 e os 65 anos, em comparação com as mulheres entre os 18 e os 54 anos. (10,14) Essa recorrência resulta numa morbidade considerável e em grandes custos de saúde, que se traduzem numa diminuição da qualidade de vida dos doentes infetados e que cada vez mais são uma preocupação para a população. (15,23,24)

O fracasso da profilaxia com quinolonas devido à resistência aos antibióticos pode exigir hospitalização e custos médicos significativamente mais altos. Por exemplo, o custo relacionado com o diagnóstico da sépsis secundária a fontes urinárias foi estimado em 170 000 dólares. (25)

Os fatores que aumentam a probabilidade de reinfeção incluem tratamento atrasado, infeção não reconhecida, bacteriúria assintomática na gravidez, fatores anatómicos e doenças sistémicas que diminuem a função imunitária (como a diabetes). (13)

## **2.6 Sinais e Sintomas**

Um historial de disúria, frequência urinária e ausência de corrimento vaginal indica uma probabilidade de 90% de ter uma ITU. (13,26) No entanto, os sinais e sintomas diferem consoante o local onde ocorre a infeção. (3,20)

A maioria dos episódios de ITU inferior apresenta uma combinação de disúria, urgência urinária e frequência urinária. Hematúria, desconforto e sensibilidade suprapúbicos e urina turva também são possíveis e não assim tão raros. Sintomas de febre, mialgia intensa ou dores lombares devem levar à consideração de uma ITU superior (pielonefrite). (2,3,13,20,26)

Nos idosos os sintomas mais comuns são alterações mentais e confusão, que podem ser atribuídas equivocadamente a transtornos mais graves como a demência. (2)

A bacteriúria assintomática também é uma realidade – as bactérias podem ser isoladas da urina em quantidades significativas sem que haja algum sintoma a ser manifestado. Isto é mais comum com o aumento da idade e é relatada a sua presença nos homens na proporção de 1:10 e nas mulheres na proporção de 1:5 (ambos com mais de 65 anos). Ao contrário dos adultos

mais jovens, onde a bacteriúria significativa é 30 vezes mais comum nas mulheres do que nos homens, há uma diminuição progressiva da proporção de mulheres para homens com este fenómeno com o aumento da idade. (3)

## 2.7 Fatores de Risco

Existem vários fatores que podem predispor um indivíduo a ITUs recorrentes. Estes fatores podem variar quanto ao sexo e espectro etário, como se pode verificar na Tabela 1 - Fatores de Risco para Infecções do Trato Urinário. Tabela 1 que os resume. (13)

**Tabela 1 - Fatores de Risco para Infecções do Trato Urinário. (13)**

<b>Mulheres Jovens</b>	<b>Mulheres Mais Velhas</b>	<b>Homens</b>	<b>Geral</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maior frequência de relações sexuais</li> <li>- Historial de ITU na infância</li> <li>- Uso de preservativos, espermicidas e diafragmas</li> <li>- Gravidez</li> <li>- Micção retardada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes</li> <li>- Historial de ITU pré-menopáusia</li> <li>- Atividade sexual</li> <li>- Esvaziamento incompleto da bexiga</li> <li>- Cistocele (“bexiga descaída”)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Falta de circuncisão</li> <li>- Atividade sexual por penetração anal</li> <li>- Parceira com ITU</li> <li>- Hipertrofia prostática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Corpos estranhos</li> <li>- Nefrolitíase (pedras nos rins)</li> <li>- Cateteres</li> <li>- Historial familiar de ITU recorrente</li> <li>- Baixa ingestão de líquidos</li> </ul>

Alguns fatores de risco atravessam todas as faixas etárias, incluindo história familiar de ITU recorrente (devido à relação entre fenótipos específicos e a aderência bacteriana à parede da bexiga) ou a presença de corpos estranhos (como cálculos renais e cateteres). (13,27,28)

Os cateteres de internamento (ou outros dispositivos de drenagem de urina) são bem conhecidos por aumentarem o risco de ITUs recorrentes, permitindo que as bactérias formem biofilmes, fornecendo um reservatório de potenciais agentes patogénicos que estão em contacto com a bexiga. Quase todos os cateteres *in situ* de quatro ou mais semanas são colonizados por bactérias. (3,29)

Os cálculos renais podem ser, de modo semelhante, ligados à produção de biofilmes. Além disso, se os biofilmes formados forem cristalinos, podem bloquear o fluxo de urina, exacerbando o problema. (3,29)

Nos homens, as ITUs costumam resultar do cateterismo a longo prazo da uretra peniana, já que é difícil manter estéreis os cateteres vesicais de demora. (2) No entanto, as ITUs são mais comuns nas mulheres devido à sua anatomia (por terem uma uretra mais curta e uma proximidade relativa da uretra ao ânus). (3,27,30) As alterações fisiológicas durante a gravidez estão associadas a um aumento significativo da frequência das ITUs. (13)

As ITUs recorrentes nas mulheres são mais comuns nas que têm uma história familiar, sugerindo uma pré-disposição genética. Os fatores que protegem contra ITUs incluem barreiras físicas (como o fluxo unidirecional de urina), proteínas que impedem a adesão bacteriana e as células do sistema imunitário inato, incluindo os neutrófilos. Verificou-se também que os polimorfismos de vários genes estão associados a ITUs recorrentes. CXCR1 e CXCR2 são recetores IL-8 que desempenham um papel no recrutamento de neutrófilos e a redução da expressão CXCR1 tem sido associada a ITUs recorrentes nas crianças. Os níveis de CXCR2 demonstraram ser inferiores nas mulheres com ITUs recorrentes em comparação com o controlo. (3,31,32)

As mulheres na pós-menopausa são particularmente propensas a ITU recorrentes: a redução dos níveis de estrogénio aumenta o risco de atrofia vaginal, o que resulta em secura vaginal e aumento do pH, o que por sua vez altera a flora microbiana vaginal, reduzindo a proporção de lactobacilos “protetores”. Além disso, níveis baixos de estrogénio estão associados à urina residual pós-ovulação na bexiga, o que constitui um fator de risco adicional para a ITU. (3,33)

Certas patologias do trato renal aumentam o risco de ITU recorrentes. As condições que resultam num volume residual de urina após o seu esvaziamento (ex: bexiga neurogénica) reduzem a proteção dada pelo fluxo unidirecional da urina e aumentam assim o risco das ITUs. O mesmo se aplica ao aumento do risco de ITU associado ao refluxo vesicoureteral. (3)

O uso de antibióticos também é um fator de risco devido ao seu efeito na flora vaginal. (13) A alteração da flora vaginal de *Lactobacillus* para *E. coli* está associada a um risco acrescido de infeção recorrente. Isto pode explicar o risco associado ao uso de espermicidas, uma vez que este aumenta a colonização por *E. coli* por matar as bactérias normais residentes. (2,13,34)

As relações sexuais conduzem as bactérias da vagina e da região genital externa (incluindo do ânus também) através da abertura próxima da uretra curta, na direção da bexiga. As infeções

sexualmente transmitidas (ISTs), que são principalmente infecções do trato reprodutor, também podem inflamar o trato urinário, obliterando alguns ductos urinários. (2)

Os idosos também são suscetíveis a infecções do trato urinário em decorrência da fraqueza da bexiga, incontinência, esvaziamento incompleto da bexiga e retenção de urina. (2)

Nalguns estudos o atraso na micção em mulheres na fase universitária tem sido relatado como significativamente associado ao risco de infecção, mas nem todos os estudos o relatam. (13,27,35)

A roupa apertada, o uso de tampões e a preferência por certos tipos de sabão são fatores que não se têm mostrado consistentemente relacionados com a recorrência de ITUs. (13,27)

## 2.8 Agentes etiológicos

O trato urinário pode potencialmente ser infetado por uma gama muito vasta de organismos, incluindo vírus, bactérias, fungos e parasitas. No entanto, na realidade, um número limitado de espécies bacterianas é a causa da grande maioria das ITUs, com normalmente apenas uma única espécie envolvida em qualquer infecção. (3,20)

Os agentes patogênicos causadores mais comuns incluem organismos Gram negativos, em particular a *Escherichia coli* (as suas estirpes uropatogênicas que apresentam fatores de virulência), que é responsável por 80% das infecções. (3,13,54)

Outras etiologias incluem infecções com *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* e *Enterococcus*. Estes organismos tornam-se particularmente relevantes durante infecções associadas a cateteres e infecções adquiridas em hospitais. (15,55)

As percentagens relativas variam com os fatores subjacentes do hospedeiro, ou seja, se são não complicadas ou complicadas. (3) A espécie arquetípica é a *E. coli*, que está no topo de ambas as seguintes listas (Tabela 2):

**Tabela 2 – Causas comuns de ITUs por ordem decedente de prevalência. (3)**

<b>ITUs não complicadas</b>	<b>ITUs complicadas</b>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Enterococcus species</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Candida species</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
( <i>Streptococcus</i> – Grupo B)	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	( <i>Streptococcus</i> – Grupo B)

A causa mais comum de todas as ITUs é a *Escherichia coli*, mas nem todas as estirpes desta bactéria são iguais na sua capacidade de infetar com sucesso o trato urinário. O seu reservatório natural é o trato gastrointestinal humano, onde é o anaeróbio facultativo mais comumente encontrado. As estirpes de *E. coli* uropatogénicas (UPEC) têm vários fatores de virulência, que aumentam a sua capacidade de invadir o trato urinário. (3,20)

Fimbriae, também conhecido como pili, são nanofilamentos de superfície que se podem estender por vários micrómetros a partir da célula bacteriana. Servem para permitir a aderência bacteriana às células hospedeiras, a agregação entre bactérias e a troca de material genético. A presença de fimbriae tipo I demonstrou ser um fator-chave para permitir a ligação bacteriana às células uroepiteliais superficiais da bexiga. Esta ligação pode levar ao “desprendimento” de células hospedeiras e à invasão bacteriana nas camadas celulares mais profundas da parede da bexiga. (3,20,56) As fimbriae P são outro tipo de adesinas e têm a capacidade de se ligar aos recetores glicosfingolipídicos que estão contidos no complexo antigénio do grupo sanguíneo P (daí o nome) presente nos glóbulos vermelhos, mas também nas células uroepiteliais renais de aproximadamente 99% da população. A sua importância patogénica é realçada pela descoberta de que a ITU superior não complicada associada à *E. coli* praticamente nunca é vista nos outros 1%. (3)

O ferro é um elemento essencial para praticamente todos os organismos, atuando como cofator para algumas enzimas vitais. A bexiga tem um ambiente pobre em ferro e por isso as UPEC de sucesso têm vários sideróforos (proteínas que procuram este elemento). (3,20,56)

A *Klebsiella pneumoniae* pode também produzir vários tipos de fimbriae, incluindo o tipo I. Contudo, também produz uma cápsula de polissacarídeos que envolve a sua membrana celular externa e que inibe a fagocitose. (3,20,56)

Existem várias espécies de *Proteus*, mas as mais comuns nas infeções humanas são *Proteus mirabilis* e *Proteus vulgaris*. *P. mirabilis* pode ser a causa de uma ITU sem complicações, mas mais comumente será a causa de uma infeção no caso de um trato urinário anormal, incluindo se um cateter residente estiver presente. Pode também possuir uma variedade de fimbriae – no cenário das ITUs, as mais importantes são as MR/P que estão associadas à colonização/infeção da bexiga e cuja produção pode ser regulada de forma semelhante às fimbriae do tipo I em *E. coli*. (3,20,56)

*P. mirabilis* também produz a enzima urease, que hidrolisa a ureia em dióxido de carbono e amoníaco. Isto vai levar ao aumento do pH da urina provocando a precipitação de estruvite (fosfato de amónio e magnésio), que por sua vez se aglomera para formar um cálculo renal. (3,57) Portanto, o isolamento recorrente de *P. mirabilis* deve levantar a suspeita de cálculos renais. Outros organismos podem também produzir ureases, tais como *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* e *Corynebacterium urealyticum*. (3,20,56)

A *Pseudomonas aeruginosa* causa geralmente infeções urinárias num ambiente de cuidados de saúde, frequentemente associadas a um cateter urinário. Raramente causa infeções adquiridas na comunidade, a menos que haja um problema urológico subjacente, tal como obstrução, instrumentação recente ou bexiga neurogénica. É intrinsecamente resistente a muitos antibióticos comumente utilizados, tais como trimetoprim, nitrofurantoína, amoxicilina/ácido clavulânico, e à maioria das cefalosporinas - o que lhe confere uma vantagem de sobrevivência sobre outros potenciais agentes patogénicos no hospital. (3,20,56)

O *S. aureus* tem sido descrito como o "príncipe dos agentes patogénicos" devido à sua variedade de fatores de virulência e ao sucesso na colonização. No entanto, raramente causa ITUs descomplicadas. Na ausência de um cateter, a deteção de *S. aureus* na urina pode representar contaminação pela flora perineal ou propagação hematogénica, envolvendo os rins, a partir de um foco noutra local. Ocasionalmente, a fonte pode ser a próstata. (3,20)

O *S. saprophyticus* raramente causa infecções em homens ou mulheres mais velhas. Tem uma proteína de aderência única (UafA) que facilita a sua aderência às células uroepiteliais. Produz urease, além de ter várias proteínas de transporte que lhe permitem sobreviver e multiplicar-se, face às alterações osmóticas e de pH. As ITUs devidas a este organismo podem ser concomitantes com candidíase vaginal. (3,20,56)

O *Staphylococcus epidermidis*, embora seja de muito baixa virulência num hospedeiro saudável, está bem adaptado à adesão e formação de biofilme sobre material estranho. (3,20)

Os Enterococci causam menos de 5% de ITUs não complicadas. No entanto, estão bem estabelecidos como causa de infecções associadas aos cuidados de saúde, na presença de um cateter urinário e/ou outra anomalia ou procedimento urológico. Têm uma resistência intrínseca a uma série de antibióticos vulgarmente utilizados. As duas principais espécies envolvidas nas infecções são *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*, sendo esta última resistente às penicilinas como a ampicilina ou a piperacilina. A presença destas espécies pode impedir uma espécie mais patogénica de invadir com sucesso o trato urinário, ou seja, o tratamento de uma bactéria enterocócica assintomática pode ser seguido por uma infeção sintomática, devido a um organismo diferente. (3,20,56)

Semelhante aos enterococos, *Streptococcus agalactiae* é muito capaz de colonizar o trato gastrointestinal inferior (10-25%) e também a área genital nas mulheres (10-40%). Foram identificados vários fatores que podem aumentar o porte genital feminino, tais como o aumento da atividade sexual, a diabetes e a origem étnica negra. Se for identificado durante uma gravidez, então trata-se de um marcador de colonização genital pesada e a profilaxia intraparto é justificada para prevenir uma infeção invasiva no recém-nascido. (3,20)

*Corynebacterium urealyticum* - Este organismo foi encontrado a colonizar a pele de mais de um terço dos doentes hospitalizados e é capaz de aderir às células uroepiteliais. Sendo também um potente produtor de urease, pode causar "cistite incrustada", onde há inflamação crónica da mucosa da bexiga com depósitos de cristais e eritema circundante; ou "pielite incrustada", se houver anomalia do trato urinário superior. (3,20)

As espécies de *Candida* são uma flora comensal humana normal, e podem ser encontradas inofensivamente no trato gastrointestinal e genital feminino. São também capazes de formar biofilmes em superfícies protéticas e são normalmente encontradas na urina de doentes com cateteres residentes sem causar infeção sintomática. A perturbação do equilíbrio natural dos constituintes, nomeadamente por antibióticos, permite que as espécies de *Candida* proliferem,

o que pode então produzir infecções das mucosas, como a vaginite. Nas mulheres, a infecção do trato urinário pode então desenvolver-se por extensão. Nos homens pode surgir candidíase uretral após contacto sexual com vaginite provocada por *Candida*. (3,20)

O vírus BK exibe tropismo para as células do trato genito-urinário, incluindo as do epitélio tubular renal, onde pode permanecer latente. Não causa doença em hospedeiros imunocompetentes - embora até 20% desses indivíduos possam ter o vírus detetável na urina. Contudo, em doentes imunocomprometidos, o vírus pode ser reativado. Pode também ser associado a nefrite intersticial ou outras nefropatias após o transplante renal. Apresenta-se com hematúria, disúria e outros sintomas das vias urinárias inferiores. A hemorragia e a formação de coágulos associados podem ser suficientes para causar obstrução e insuficiência renal. (3,20)

Outros vírus podem ser associados à cistite hemorrágica, embora sejam menos frequentes, e são eles o adenovírus, o vírus JC e alguns membros da família Herpesviridae (vírus do herpes simples, citomegalovírus e herpesvírus humano 6). (3,20)

Os rins podem estar envolvidos na propagação hematogénica de organismos de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de um local noutra local, normalmente localizado no pulmão. Isto pode ocorrer no momento da aquisição inicial do organismo antes do desenvolvimento da imunidade celular. O córtex renal é um local privilegiado para este organismo devido à alta tensão de oxigénio presente. À medida que o sistema imunitário do hospedeiro responde, os organismos tornam-se “enterrados” em focos calcificados, embora ainda permaneçam viáveis durante décadas. Se a resposta imunitária se enfraquece, os organismos podem reativar e proliferar. Os doentes com tuberculose renal são frequentemente assintomáticos durante algum tempo, mas depois podem apresentar queixas urológicas, tais como disúria, frequência urinária, hematúria e dores nas costas. (3,20)

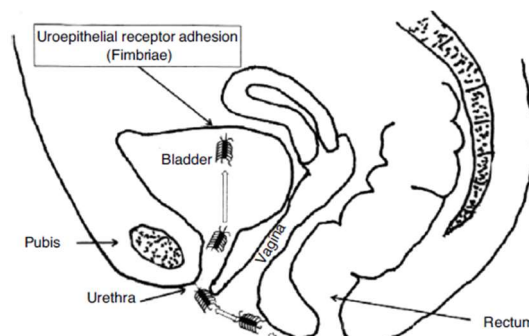
## **2.9 Patogénese e Mecanismo de Infecção**

O desenvolvimento de uma ITU depende tanto do hospedeiro como de fatores microbiológicos, sendo que o passo crucial na patogénese das ITU é a aderência de bactérias às células uroepiteliais. (3,36)

A *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC) é a responsável por mais de 80% das infecções adquiridas na comunidade. Embora muitos outros agentes etiológicos possam também causar

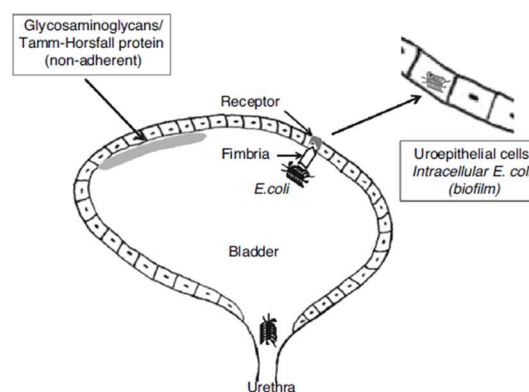
este tipo de infecção, será abordado o mecanismo de infecção da UPEC em particular, embora este não esteja ainda bem definido. (15,17)

A ITU começa quando a UPEC, que provavelmente terá sido introduzida após a colonização da área periuretral pela flora do trato gastrointestinal, acede e ascende pela uretra por um mecanismo indeterminado. (15,37–39) Ao atingir a bexiga, a UPEC liga-se às células epiteliais superficiais (Figura 3). (15,40)



**Figura 3 – Mecanismo de ascensão do uropatógeno pela uretra. (5)**

Utilizando estratégias ainda pouco definidas, um subconjunto de bactérias aderentes pode obter acesso ao citoplasma de células epiteliais da bexiga, sendo internalizado nestas, um processo dinâmico que provavelmente depende do ciclo normal dos segmentos da membrana apical destas células. (15,41–43) Posteriormente, a UPEC vai desenvolver posteriormente massas clonais semelhantes a biofilmes denominadas comunidades bacterianas intracelulares (IBCs) (Figura 4). (15,41–44)



**Figura 4 – Aderência intracelular e internalização do uropatógeno. (5)**

Uma lacuna significativa no nosso entendimento é o mecanismo pelo qual a UPEC escapa ao vazio inicial (após a internalização) para alcançar o citoplasma, onde o IBC é formado. Ao contrário de outros agentes patogênicos Gram-negativos que escapam a um endossoma, a UPEC não codifica um sistema de secreção de tipo III para fornecer fatores de virulência. (15,45) Após a fuga para o citoplasma, as bactérias encontram-se a ocupar um ambiente muito diferente do lúmen da bexiga, pobre em nutrientes. A sobrevivência e crescimento da UPEC pode depender de fontes metabólicas muito diferentes. A sobrevivência intracelular requer presumivelmente um conjunto único de capacidades metabólicas, mas as necessidades precisas não se encontram bem definidas. (15)

De forma a contrariar esta atividade patogênica, as células epiteliais da bexiga empreendem a expulsão ativa da UPEC internalizada. (15) Como parte da resposta do hospedeiro, as células superficiais são amplamente esfoliadas, libertando os IBCs na urina e livrando o corpo de milhares de bactérias. (15,46) As células com IBCs são observadas na urina de mulheres e crianças infetadas, apoiando a sua relevância clínica. (15,47,48)

Algumas destas bactérias continuarão a infetar o epitélio da bexiga que fica exposto após a esfoliação, formando mais tarde reservatórios intracelulares quiescentes, que evitam a imunidade do hospedeiro e resistem ao tratamento antibiótico sistémico. (15,49–51) Estas bactérias persistentes podem reemergir em resposta a sinais atualmente indefinidos para causar a cistite recorrente que é tão clinicamente comum. (15)

Dados recentes sugerem que a bexiga normal e saudável nem sempre é estéril. Como as barreiras mucosas como o epitélio da bexiga são repetidamente atacadas por bactérias, são geralmente tolerantes a uma presença microbiana transitória e as defesas inatas são fundamentais para prevenir a infeção. No entanto, síndromes clínicas como a ITUr levantam questões sobre a importância da imunidade adaptativa na proteção da bexiga. (15)

As células T CD8<sup>+</sup> são recrutadas para a bexiga já 24 horas após a infeção, mas os papéis precisos destas e de outras populações de células imunitárias adaptativas são desconhecidos. (15,52)

Relativamente à imunidade humoral, a prevalência de ITUr na população feminina sugere que não se estabelece uma resposta imunitária protetora duradoura após cistite. (15,53)

Compreender a base da imunidade adaptativa funcional contra ITU poderia ter implicações importantes para as ITUr e para o desenvolvimento de vacinas. (15)

## 2.10 Diagnóstico

História clínica, exame físico e análise de urina são recomendações de rotina para o diagnóstico. (4,58)

Os resultados do exame físico podem consistir em detetar sensibilidade suprapúbica; no entanto, não é necessário um exame físico na avaliação de uma ITU. Os exames laboratoriais incluem frequentemente apenas a análise da urina. (13)

Durante décadas, o diagnóstico das ITUs baseou-se nas culturas de amostras de urina e na pesquisa ao microscópio da presença de glóbulos brancos. Frequentemente são utilizadas as tiras de teste de urina para procurar a presença de esterase leucocitária, nitritos e outros compostos que possam ajudar a fazer o diagnóstico correto. (15,59)

Mesmo em combinação com um historial de sintomas, estes testes oferecem apenas 50-85% de sensibilidade e 80-90% de especificidade. (15,59)

O exame simples de urina é o mais comum, pois analisa a cor, densidade, aspeto, presença de leucócitos, bactérias, sangue, glicose, urobilinogénio, bilirrubina, nitrito e sedimentos urinários. A presença de leucócitos, hemácias e nitritos é indicativa de bacteriúria ou infeção urinária. Entretanto, esses elementos são apenas sinais indiretos, não sendo precisos para o diagnóstico definitivo; para isso, exige-se a cultura de urina, na qual o patógeno em crescimento é isolado e quantificado. (4,60)

Atualmente existem testes de autodiagnóstico nas Farmácias Comunitárias que detetam a presença de glóbulos brancos, nitritos e proteínas. Estes testes demoram cerca de 1 minuto a exibir os seus resultados e têm uma precisão superior a 97%. (61)



Figura 5 – Teste de Autodiagnóstico de Infeção Urinária. (61)

A urina na bexiga é normalmente estéril e o número reduzido de organismos numa amostra de urina pode ser resultado de uma contaminação pela flora uretral anterior normal. Assim, uma bacteriúria significativa é aquela em que a contagem bacteriana é suficientemente grande para ser considerada. Esta contagem tem sido definida como 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colónias (UFC) do mesmo organismo por mL de urina (duas amostras consecutivas de urina limpa; nos homens é suficiente uma única amostra). É importante reconhecer que as infeções sintomáticas podem ser associadas a contagens mais baixas ou até mesmo se houver um crescimento puro de um uropatógeno bem reconhecido. Para amostras derivadas de um cateter urinário, pode ser aplicável um limiar mais baixo devido ao risco reduzido de contaminação (10<sup>3</sup> UFC/mL de uma espécie bacteriana numa única amostra costuma ser o valor mais utilizado). (3)

A cultura de urina não é necessária para o diagnóstico e tratamento de uma ITU simples, mas pode ser útil em doentes com sintomas recorrentes a fim de excluir outras etiologias (por exemplo, cistite intersticial ou quando há suspeita de resistência a medicamentos). A cultura de urina confirma o diagnóstico de ITU se forem detetadas mais de 100 000 unidades formadoras de colónias de um único organismo. (13)

Um melhor diagnóstico pode basear-se, graças à investigação e técnicas mais avançadas, numa combinação de marcadores imunológicos e metabólicos do hospedeiro, bem como na deteção de uropatógenos e dos seus componentes (por exemplo, DNA e outras proteínas). (15)

Se alguns dos desafios na preparação de amostras pudessem ser evitados por espetrometria de massa direta na urina infetada, poder-se-ia detetar rapidamente as bactérias na urina sem esperar pelo crescimento em meios sólidos. (15,62)

Alternativamente, a rápida identificação molecular de *E. coli* ao nível do substrato, bem como a previsão das resistências aos antibióticos, poderiam permitir uma seleção mais eficiente da antibioterapia oral. (15,63,64)

Diagnósticos melhorados e precisos de ITU deveriam traduzir-se em resultados mais satisfatórios para os doentes e uma redução global do uso de antibióticos. (15)

## **2.11 Terapêutica Não Farmacológica**

Quando se fala em infeções do trato urinário, os doentes são muitas vezes diretamente remetidos para a antibioterapia. No entanto, há muitos cuidados a ter que efetivamente poderão ajudar a evitar que a ITU apareça ou até mesmo a controlar a sua sintomatologia. O farmacêutico é um

dos principais agentes de contacto com a população e tem o papel de informar os doentes sobre as opções disponíveis para uma terapêutica não farmacológica indicada às suas necessidades.

Em geral, uma dieta rica em frutas, vegetais, grãos e gorduras saudáveis poderá promover o fortalecimento do sistema imunitário. Além disso, pensa-se que alguns componentes alimentares tenham um impacto direto na frequência das infecções urinárias. (13) O recurso à fitoterapia ocupa aqui um local de destaque.

Muitos populares acreditam que certos alimentos ou substâncias causam irritação da bexiga e aparecimento dos sintomas do trato urinário inferior. No entanto, esta relação entre as substâncias e o risco de ITU ainda não foi claramente estabelecido com estudos de caso-controlo. Nestas substâncias inserem-se a cafeína, simples açúcares e amidos, o tabaco, o álcool e alguns aditivos alimentares. Para aqueles com infecções recorrentes, uma dieta experimental para evitar estas substâncias pode resultar numa redução da frequência das ITUs. (13,65,66)

O alho também parece atuar a nível de infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasíticas. O alho tem evidências de ser ativo contra patogénicos urinários comuns (em infecções agudas ou recorrentes). Pensa-se que o composto mais ativo do alho é a alicina (que contém enxofre), existindo também quase 100 compostos que podem atuar sinergicamente. As cebolas também contêm alicina e pensa-se que podem ter utilidade no tratamento e prevenção de agentes patogénicos urinários, embora até agora não tenham sido relatados quaisquer ensaios. (13,67,68)

Muitos profissionais recomendam uma ingestão significativa de líquidos para a limpeza do sistema urinário com o objetivo de prevenir as ITUs. A eficácia desta abordagem, no entanto, não é consistentemente comprovada pela literatura. (13) Vários estudos relatam uma associação entre a diminuição da ingestão de líquidos e a suscetibilidade às ITUs, enquanto outros não apoiaram esta conclusão. (27,65,69,70) Uma revisão concluiu que a combinação da ingestão de líquidos e o esvaziamento frequente e completo pode trazer maiores benefícios do que simplesmente beber volumes maiores. (13,71)

Para além da ingestão de líquidos, existem outros cuidados a ter, como: evitar banhos de imersão, optar por micções regulares e pós-coito, fazer uma boa higienização, usar vestuário adequado (por exemplo, evitar roupa demasiado apertada e optar por roupa interior de algodão) e evitar o uso de espermicidas e do diafragma (de forma a não irritar a vagina e a uretra). (13)

Urinar depois do ato sexual e lavar a vagina (limpando sempre da frente para trás e usando produtos não agressivos para a flora vaginal) irá facilitar ao nível da eliminação das bactérias que tenham alcançado a uretra. (13)

Em ITUs sem complicações, dois estudos demonstraram ainda que a acupunctura resultou numa redução significativa da frequência de infeções. (6)

## **2.12 Terapêutica Farmacológica – uma breve abordagem**

A bacteriúria significativa na ausência de sintomas muitas vezes não requer qualquer tipo de tratamento. O tratamento antimicrobiano da bacteriúria assintomática em adultos é raramente justificado, uma vez que é mais provável estar associado ao “dano” do paciente do que propriamente ao benefício, pelo que deve ser evitado sempre que possível. Isto inclui pessoas de ambos os sexos com mais de 65 anos de idade, indivíduos cateterizados e mulheres mais jovens que não estejam grávidas. Os dois grupos de adultos com bacteriúria assintomática em que o tratamento é recomendado são as mulheres grávidas e aqueles que serão sujeitos a um procedimento urológico em que se prevê uma hemorragia mucosa. (3)

Na presença de sintomas, a abordagem terapêutica mais comum para as ITUs é a utilização de antibióticos (por exemplo, fluoroquinolonas); contudo, as mulheres com ITUs recorrentes requerem frequentemente múltiplos regimes antibióticos em curtos períodos de tempo, e os antibióticos são também utilizados como profiláticos. Este uso de antibióticos aumenta o risco de as mulheres desenvolverem resistência. (4,10,22,72,73)

A resistência aos antibióticos tem vindo a aumentar e tornou-se uma preocupação ao nível da saúde pública. O grau desta resistência aumentou de forma constante ao longo dos últimos anos. Dados do Center of Disease Control and Prevention (CDC) dizem que aproximadamente 2,8 milhões de pessoas por ano sofrem de infeções resistentes. (74)

Destas infeções, as mortes consequentes da existência de organismos multirresistentes chegam às 700 000 espalhadas por todo o mundo. (74,75) As causas potencializadoras desta resistência passam pela prescrição excessiva e pelo uso irresponsável de antibióticos. (74,76) É por isso que, cada vez mais, vemos um esforço maior em encontrar alternativas para estas terapêuticas e em educar os médicos sobre o uso apropriado de antibióticos. (74)

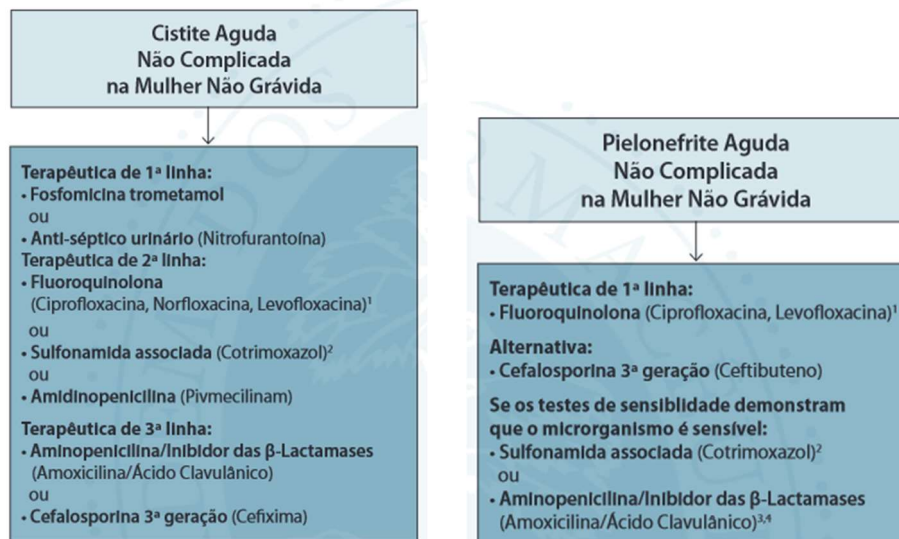
As boas práticas da Associação Americana de Urologia (AUA) de 2012 recomendam uma profilaxia apropriada com antibióticos como as fluoroquinolonas ou trimetoprim/sulfametazol.

Algumas alternativas a esta terapêutica de primeira escolha incluem os aminoglicosídeos, as cefalosporinas de primeira e segunda geração ou amoxicilina/ácido clavulânico. (74,77)

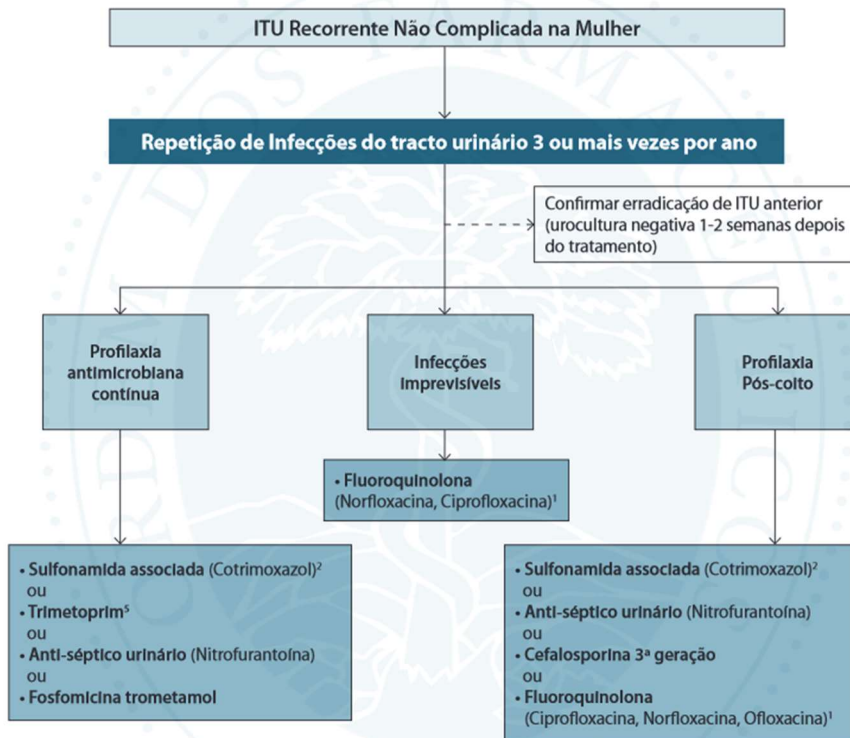
Atualmente, as taxas de resistência às fluoroquinolonas são superiores a 20% em muitas partes do mundo. (10,78) Além disso, a FDA declarou em 2016 que os graves efeitos secundários associados aos medicamentos antibacterianos como as fluoroquinolonas geralmente superam os benefícios para os pacientes com uma ITU não complicada. (10,79) A amoxicilina não é recomendada devido às elevadas taxas de resistência que se estabelecem nos indivíduos. (13)

As ITUs complicadas requerem um curso de antibióticos mais longo. Mulheres grávidas ou com doenças crônicas (como a diabetes) devem ser tratadas durante 7 dias. Os homens com ITU também são tipicamente tratados durante 7 dias. O tratamento rápido de mulheres grávidas com ITU clinicamente diagnosticada e bacteriúria assintomática é essencial devido ao elevado risco de pielonefrite. (13)

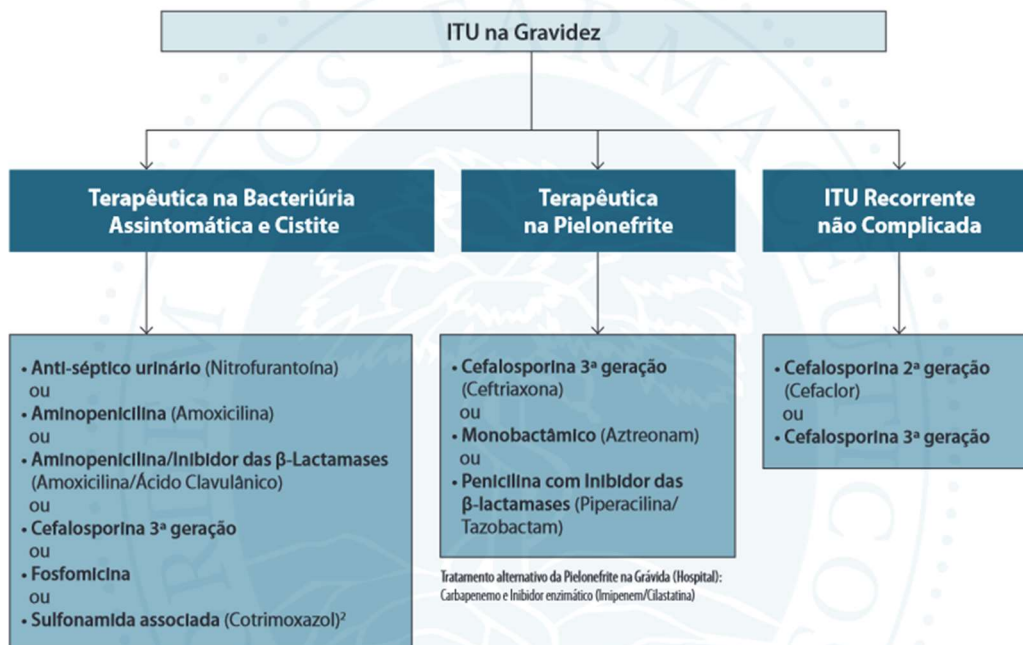
Em seguida apresentam-se vários esquemas das Normas de Orientação Terapêuticas, elaborados pela Ordem dos Farmacêuticos, que resumem as terapêuticas de primeira e segunda linha para cada situação clínica. (80–85)



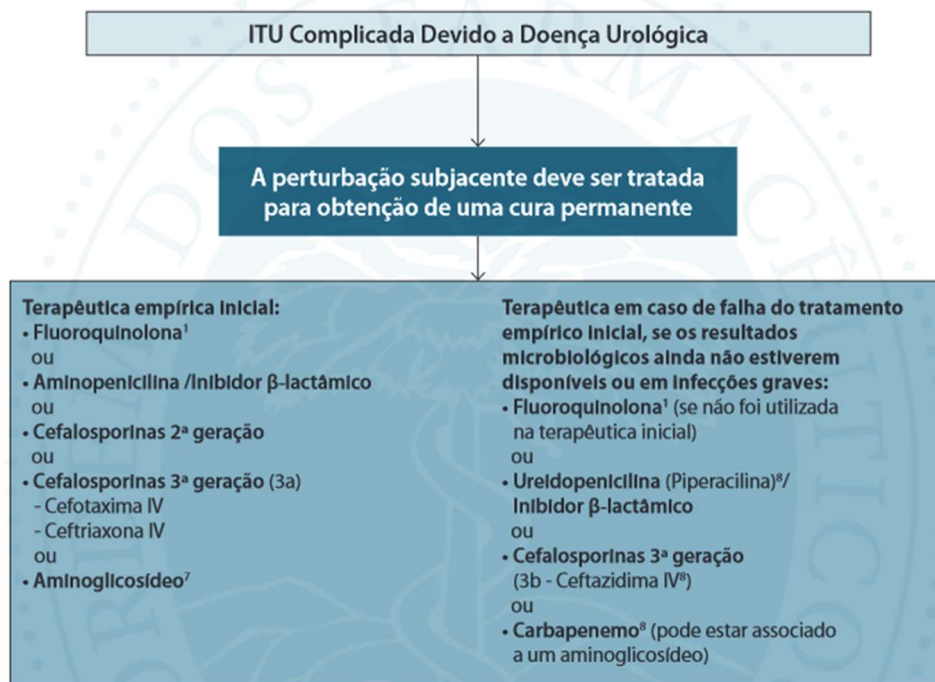
**Figura 6 – Esquemas Terapêuticos para a Cistite Aguda e para a Pielonefrite Aguda Não Complicadas. (80)**



**Figura 7 – Esquema Terapêutico para a ITU Recorrente Não Complicada. (80)**



**Figura 8 – Esquema Terapêutico para a ITU na Gravidez. (80)**



**Figura 9 – Esquema Terapêutico para a ITU Complicada. (80)**

A duração recomendada para profilaxia com antibióticos não deve exceder as 24h, a menos que existam fatores de risco associados (como um cateter antes do procedimento ou bacteriúria). (74,77) As ITUs recorrentes podem ser tratados com antibióticos profiláticos diariamente ou após uma relação sexual. Os antibióticos profiláticos são normalmente continuados durante 6-12 meses antes de um período experimental de cessação. No entanto, numa revisão Cochrane, 6 e 12 meses de tratamento profilático foram considerados como tendo a mesma eficácia. (13,86) Existem poucas evidências que afirmem ser benéfica a administração de antibióticos por mais de 48h. (74,77,87) Para isso, é recomendado que exista uma avaliação clínica com base nos fatores de risco adicionais para que se decida por uma terapêutica mais duradoura. (74)

Uma meta-análise demonstrou que a profilaxia antibiótica não impediu as ITUs, mas duplicou a taxa de resistência antimicrobiana. Por conseguinte, a profilaxia antibiótica de rotina não é recomendada. Se os antibióticos forem inevitáveis, o conceito de ciclo oral semanal de antibióticos (administração alternativa de dois antibióticos uma vez por semana) é uma alternativa promissora. (6,88)

Foi demonstrado ainda que o cotrimoxazol reduz a síntese e função de fimbriae do tipo I em concentrações muito abaixo da concentração mínima para inibir o crescimento bacteriano, o que pode explicar parcialmente a sua eficácia como agente profilático. (3,20,56)

O uso prolongado de antibióticos pode estar associado ao aparecimento de efeitos secundários, ao desenvolvimento de bactérias resistentes a antibióticos e à perturbação da flora bacteriana normal. (13) O aumento da resistência aos antibióticos tornou o tratamento mais problemático, sendo importante e necessário arranjar outras estratégias eficazes para prevenção e tratamento, principalmente no caso de ITUs não complicadas. (10,23,89,90)

A fenazopiridina (com os nomes comerciais Pyridium ou Urovit) é um medicamento que, quando excretado pelos rins na urina, tem efeito analgésico local no trato urinário, podendo proporcionar alívio da dor (provocada pela disúria e espasmos da bexiga), da irritação e da urgência urinária. No entanto, não tem qualquer ação antibiótica, ou seja, funciona para eliminar a dor, mas não elimina a infeção. Portanto, este medicamento deve ser sempre usado concomitantemente com o antibiótico. A dosagem recomendada é de 100-200 mg durante 2 dias. (13)

O uso de probióticos também pode ser útil. Embora os Lactobacilos possam prevenir ITUs não complicadas em mulheres na pós-menopausa, os Lactobacilos não foram eficazes na prevenção de ITUs em indivíduos com ICS num recente ensaio aleatório prospetivo. (6,91)

As vacinas intravaginais têm um efeito parcial e transitório e entre 5-28% das mulheres desenvolvem irritação após a sua aplicação. As vacinas de administração parentérica baseadas no bloqueio de fimbriae tipo I estão em desenvolvimento há mais de 20 anos, mas estudos humanos ainda não estão disponíveis. As vacinas orais ou intranasais baseadas em extratos bacterianos de várias estirpes uropatogénicas são atrativas, pois parecem atuar ativando a imunidade inata e promover, através das células T-helper, a secreção de IgG e IgA específicas na mucosa urinária e o bloqueio da adesão bacteriana. (5,92-95)

A Uro-Vaxom® é uma vacina (em comprimidos) usada na prevenção das ITUs e é composta por componentes encontrados na *Escherichia coli* (estes componentes estimulam as defesas naturais do organismo). (5)

Uma meta-análise que incluiu a vacina Uro-Vaxom® oral (OM-89) mostrou uma redução de 40% nas ITUs, embora a utilização de uma variante desta (OM 89-S) não tenha sido eficaz. (94-96) Portanto, estudos adicionais deveriam validar a sua eficácia. (5)

A vacina Uromune® mostrou eficácia num número limitado de pacientes. (5,97,98) As vacinas Solco-Urovac® e StroVac® foram mencionadas pela Associação Europeia de Urologia como opções a considerar para efeitos profiláticos. (5)

Atualmente, a vacina uropatogénica inativada (morta) de múltiplas estirpes não está disponível e apenas a chamada "autovacina" está disponível, feita a partir do último isolado detetado na cultura de urina do paciente, o que provavelmente não é muito eficaz, uma vez que, na etiologia das ITUs, a microbiologia varia constantemente. (5)

## **3 Desenvolvimento**

### **3.1 Fitoterapia no Mundo Atual**

#### **3.1.1 Legislação Europeia e Portuguesa na Área da Fitoterapia**

Para que a fitoterapia possa desempenhar um papel cada vez maior, é necessário que haja um uso racional dos medicamentos à base de plantas. (99) Têm sido inúmeros os avanços a nível técnico e científico, bem como na qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. A fitoterapia tem evoluído e, na atualidade, é bastante reconhecida legalmente e tem um peso muito acentuado na saúde pública da Europa. (100)

De acordo com Martins (2008), “A legislação europeia sobre medicamentos de uso humano teve, desde sempre, dois objetivos fundamentais: a proteção da saúde e a livre circulação de medicamentos entre todos os Estados-membros da União Europeia”. É por isso que desde 1965 que se elaboram diretivas harmonizadoras dos procedimentos a nível europeu. (101) A Diretiva 2004/24/CE de 31 de março de 2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, transposta para Portugal no Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto, define de forma clara o contexto no qual a fitoterapia se inclui. (102)

#### **3.1.2 Aspetos Legais dos Medicamentos Tradicionais à Base de Plantas, dos Suplementos Alimentares e dos Dispositivos Médicos**

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006 (abordado no tópico anterior), entende-se por “medicamento à base de plantas” qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas. (102)

Desde a entrada em vigor deste Decreto, que existe a possibilidade de submeter pedidos de registo de medicamentos tradicionais à base de plantas, de acordo com os artigos 141º a 147º da secção VI (Anexo A1). Estes pedidos podem ser submetidos por procedimentos de reconhecimento mútuo, por procedimentos descentralizados e por procedimentos nacionais. Para se poder fazer um pedido de registo de utilização tradicional os medicamentos à base de plantas têm de cumprir o estipulado no artigo 141º. (102)

Estes pedidos são feitos através de um formulário existente da Comissão Europeia para pedidos de AIM, estando sujeito ao pagamento de taxas específicas de acordo com a Portaria nº 94/2009, de 28 de janeiro. Antes da submissão é aconselhável a consulta das normas orientadoras específicas para este tipo de medicamentos disponíveis na “Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products” na página da EMA. (103,104)

Estes medicamentos não precisam de testes de segurança e ensaios clínicos durante o processo de obtenção da AIM, uma vez que a sua longa utilização tradicional torna plausível a eficácia dos medicamentos, sendo então sujeitos a um registo de utilização simplificado. No entanto, as autoridades competentes dos Estados-Membros podem pedir dados adicionais com o objetivo de avaliar a segurança do medicamento, caso haja algum tipo de receio em relação à mesma. (102)

A criação das normas europeias relacionadas com os medicamentos à base de plantas depende de três instituições: a EMA, o HMPWG e o HMPC. A Diretiva 2004/24/CE veio facilitar a obtenção da AIM dos medicamentos tradicionais à base de plantas. No entanto, os produtos usados nas ITUs são maioritariamente comercializados sob a forma de suplementos alimentares (não sendo necessário um pedido de AIM) ou até mesmo sob a forma de dispositivos médicos, tornando mais simples a sua comercialização. A justificação para se poder considerar um medicamento à base de plantas como um dispositivo médico é o facto de estes produtos usados nas ITUs funcionarem não por mecanismos farmacológicos, mas sim por mecanismos físicos, ao construírem uma barreira física que impede a bactéria de aderir ao trato urinário. (105)

Para a introdução de suplementos alimentares no mercado é necessário informar a DGAV através do envio do rótulo do novo produto, que deve preencher vários requisitos presentes no Decreto-Lei nº 136/2003 e no Decreto-Lei nº118/2015. A fiscalização destes é feita pela ASAE. Já para a introdução de um dispositivo médico no mercado é necessário respeitar os requisitos apresentados no Decreto-lei nº145/2009. O fabricante deve também sujeitar o produto a um “processo de avaliação de conformidade” para posteriormente obter a marcação CE, e elaborar uma declaração de CE de conformidade. Em Portugal, a autoridade competente para registo e comercialização de dispositivos médicos é o INFARMED, que assegura a segurança para a saúde pública. (102)

Existem poucos dados disponíveis a nível nacional relativamente ao uso de medicamentos à base de plantas. Os estudos sobre o seu consumo são importantes para identificar riscos associados a uma adesão contínua de medicamentos ou suplementos à base de plantas sem

acompanhamento por um profissional. O aumento do número destes estudos seria vantajoso não só para o consumidor, mas também para o profissional de saúde, visto que muitos destes riscos não são devidamente conhecidos. (106)

### **3.1.3 Registo de Uso Tradicional**

O uso de plantas e suplementos alimentares aumentou drasticamente durante a última década. (107–109) As plantas medicinais têm ganho cada vez mais popularidade, devido ao menor número de efeitos colaterais, fácil acesso e rentabilidade. (4,110) Estima-se que as vendas globais de produtos à base de plantas se têm situado em 220 mil milhões de dólares e esta tendência virá a aumentar. (107,111)

Com o uso concomitante de medicamentos e suplementos dietéticos ou de ervas medicinais, há um risco de potenciais efeitos adversos dos medicamentos. (107,112,113) Como tal, a compreensão do risco potencial para quaisquer interações entre plantas ou suplementos dietéticos e as suas consequências é importante tanto para os profissionais de saúde como para os doentes, especialmente quando solicitados a aconselhar ou decidir sobre o uso de tais suplementos, para além dos seus regimes medicamentosos. (107)

## **3.2 Plantas Medicinais no Tratamento de Infecções Urinárias**

### **3.2.1 Arando Americano – *Vaccinium macrocarpon* Aiton**



**Figura 10 – Arando Americano. (114)**

### 3.2.1.1 Descrição Botânica

*Vaccinium* L., pertencente à família Ericaceae, é um género botânico que engloba várias espécies cujos frutos têm diversas designações ditas vulgares, sendo o arando e o mirtilo alguns dos exemplos. (115)

O arando é um arbusto perene sempre verde com caules horizontais rastejantes (“*runners*”) com até 2 m de comprimento. (115) Cresce em locais pouco drenados e com um lençol freático muito alto. (115,116) As raízes de arando têm uma relação simbiótica com micorrizas, relação essa que se pensa fornecer um filtro para evitar a entrada de minerais e microrganismos nocivos (sendo assim um ótimo mecanismo de defesa). (115)

Os rebentos retos (verticais) atingem entre 7 e 15 cm de comprimento, e produzem flores e frutos. Estes rebentos não ramificam e têm entrenós muito curtos com grandes números de botões. A produção de bagas depende do número destes rebentos, sendo o número ótimo de 2 a 3000 por m<sup>2</sup>. As folhas são elípticas, até 22 mm de comprimento e até 9 mm de largura, com margens inteiras ou ligeiramente dobradas. As brácteas em forma de folha estão no topo dos pedúnculos pilosos. (115,117)

A época de floração ocorre entre abril e princípios de julho. Os botões das flores são distribuídos ao longo do rebento de frutificação. A floração começa na parte inferior do rebento e prossegue para cima. As flores são cor-de-rosa pálido, quase brancas, com pétalas de 6 a 10 mm de comprimento. As flores mais abaixo do rebento têm uma maior probabilidade de fixar os frutos do que as situadas na parte superior do caule. (115–117)

Num determinado ano, as plantas de arando grande produzem apenas um a três frutos por caule, mesmo quando há até sete flores. As bagas amadurecem durante o final de agosto a setembro e podem persistir em plantas sob a neve até à primavera (sendo algumas espécies mais resistentes que outras). (115,116) O fruto de arando tem uma variedade de formas, incluindo redonda, terete, fuso ou em forma de ovo. As plantações comerciais distinguem-se pela forma e tamanho das bagas. A cor das bagas pode ser vermelha, vermelha-escura, ou púrpura escura. (115,118)

Assumindo que a limitação da frutificação é o resultado de uma polinização insuficiente, os produtores de arandos alugam abelhas para assegurar uma melhor polinização. (115,119)

### **3.2.1.2 Outras Espécies do Género *Vaccinium***

O arando grande, também conhecido como arando vermelho americano ou oxicoco (*Vaccinium macrocarpon* Aiton ou *Oxycoccus macrocarpus* Aiton Pers.) está intimamente relacionado com o arando pequeno, também chamado arando europeu (*V. oxycoccus* L. ou *Oxycoccus palustris* Pers.). Ambas as espécies de arando têm sido amplamente utilizadas nas indústrias alimentar e farmacêutica. (115)

Do género *Vaccinium* temos também o arando-de-baga-vermelha (*Vaccinium vitis-idaea*) e o comum mirtilo (*Vaccinium myrtillus*) muito conhecido a nível mundial pelas suas propriedades nutritivas. (115)

### **3.2.1.3 Distribuição Geográfica**

As primeiras plantações de arando surgiram nos Estados Unidos em ambientes pantanosos. O número de plantações foi aumentando ano após ano ao longo do século XIX, sendo estabelecidas pelo Canadá (principalmente pela Nova Escócia), Quebec e Costa do Pacífico. (115)

Devido à influência antropogénica na comercialização do arando, a sua produção e consumo têm vindo a aumentar continuamente na Europa. Atualmente, o arando distribui-se maioritariamente por grande parte da Europa, Turquia, Japão, Ásia e América do Norte. (36,115,116)

### **3.2.1.4 Uso Tradicional**

Antigamente, os povos indígenas da Sibéria, América do Norte e Europa, já cientes das propriedades curativas dos arandos, usavam as suas bagas para contornar problemas digestivos, doenças urinárias, constipações, problemas de sangue, problemas no fígado e febres. Era também na América que os marinheiros utilizavam o arando-americano para prevenir o escorbuto. (36,115)

Ao longo dos anos foram realizados diversos cruzamentos entre várias espécies, de forma a melhorar o tamanho das bagas, o rendimento e a resistência às doenças. O crescente interesse em produtos farmacêuticos naturais e alimentos funcionais levou à seleção de espécies com maior conteúdo de substâncias biologicamente ativas. (115)

O arando é utilizado há séculos na América do Norte, bem como em algumas partes da Ásia e da Europa, com a intenção de prevenir ou curar diferentes doenças (tanto do trato urinário como do sistema digestivo), evitando assim o uso excessivo de antibióticos. (115,120)

Devido à sua elevada acidez e sabor ácido (pH=2,5 ou menos), os arandos não são normalmente consumidos como bagas frescas ou sumo fresco natural, mas são normalmente transformados em sumo adoçado (aproximadamente 65%) ou molho/doce de arando (aproximadamente 30%). (36,115,121)

A dosagem recomendada é de 500 mL por dia de sumo de arando não adoçado ou 500 mg por dia de extrato de arando. (13)

### **3.2.1.5 Composição Química**

A composição do arando é maioritariamente água (84% a 92%). (115) No entanto, contém também:

- compostos fenólicos (como antocianidinas, flavonóides, ácidos fenólicos e taninos) – são estes que conferem elevado valor nutritivo e curativo ao arando. Os flavonóides são fortes antioxidantes devido à sua estrutura polifenólica, demonstrando atividades antibacterianas, antivirais, anticarcinogénicas, anti-inflamatórias e vasodilatadoras. Já as antocianinas são os pigmentos solúveis responsáveis pela cor das bagas do arando; (115,121–125)

- ácidos orgânicos (principalmente ácido cítrico e ascórbico, mas existindo outros como ácidos benzóico, quínico, málico, oleanólico, etc.). O ácido ascórbico pode ser perdido (até menos 25%) como resultado da exposição do sumo de arando ao oxigénio, a altas temperaturas, a enzimas e a iões metálicos durante o processamento; (115,121,126–128)

- hidratos de carbono (glicose em maior quantidade mas também frutose e sacarose) - o conteúdo destas substâncias difere conforme o armazenamento é feito, tendo-se verificado o aumento para o dobro das quantidades quando feito um armazenamento a temperaturas mais elevadas. Estes açúcares são importantes como indicadores das funções metabólicas durante a síntese; (115,126)

- componentes minerais como o potássio, azoto, ferro, cálcio, zinco, fósforo, magnésio, cobre e manganês; (115,129)

- óleos voláteis (aproximadamente 0,00011%, incluindo monoterpenos dominados por  $\alpha$ -terpineol, diterpenos e sesquiterpenos); (115,120,130–132)

- e vitaminas B1, B2 e E em pequenas quantidades; (115,127)

O potencial medicinal do arando provém do seu potencial antioxidante, uma propriedade determinada por numerosos fitoquímicos. Para aumentar a utilização de arandos em alimentos e produtos farmacêuticos, são necessárias mais análises aos seus compostos bioquímicos e das suas atividades promotoras de saúde. (115,133)

### **3.2.1.6 Atividade Farmacológica nas Infecções Urinárias**

O arando é frequentemente utilizado por mulheres a nível da prevenção das ITUs. (10,134,135) Tem sido defendido também para o tratamento das ITUs (em particular, no tratamento profilático de cistites de repetição). (114,136) No entanto, a sua eficácia tem sido bastante controversa. (10)

O mecanismo de ação do arando baseia-se na sua função como anti-adesivo, que se traduz na sua capacidade em inibir a aderência de *Escherichia coli* às células do epitélio urinário que revestem a parede da bexiga. (23,114,136,137) Essa capacidade é atribuída a um composto polimérico não dialisável, presente também na composição do mirtilo, que inibe as adesinas presentes nos cílios da superfície de algumas estirpes patogénicas de *E. coli*. (114,138,139)

Howell et al. relataram que os taninos condensados (proantocianidinas) são os compostos nos arandos responsáveis pela prevenção da adesão de *E. coli* uropatogénica P-fimbriae ao trato urinário. Estas descobertas estão de acordo com as anteriores descobertas de Ofek et al. (36,138,140)

Em casos de cistites são ainda utilizadas as folhas do arando-de-baga-vermelha (*Vaccinium vitis-idaea*) uma vez que estas têm teores elevados de heterósidos hidroquinónicos que, ao serem eliminados pela urina (após sofrerem hidrólise), exercem ação antisséptica no trato urinário. (114)

Embora seja considerado um antimicrobiano, o arando não funciona nem como bacteriostático nem como bactericida. (141)

### **3.2.1.7 Ensaios Farmacológicos e Estudos Pré-Clínicos e Clínicos**

As meta-análises publicadas têm sido inconclusivas no que diz respeito à eficácia do arando sobre o risco de desenvolver ITU. (10) Por exemplo, uma revisão Cochrane de 2012 de Jepson

et al. indicou que o arando não tinha qualquer benefício em ITU em comparação com o placebo. (142) Pelo contrário, outra meta-análise publicada nesse mesmo ano por Wang et al. indicou o oposto, afirmando que os produtos de arando estavam associados a um efeito protetor. (143) Ainda uma meta-análise em 2010 demonstrou que, de entre 1049 sujeitos analisados em 10 ensaios clínicos diferentes, os produtos com arando reduziram significativamente a incidência de ITU aos 12 meses, em comparação com um placebo ou controlo. (23,142) Estes relatórios, contudo, incluíram ITU complicadas e não complicadas, e não é claro se os resultados podem ser generalizados a mulheres saudáveis em risco de uma ITU não complicada. (144)

7 ensaios controlados aleatorizados com mulheres saudáveis em risco de infeção sexualmente transmissível (tendo ao todo 1498 participantes) foram realizados. Os resultados da meta-análise mostraram que o arando reduziu o risco de ITU em 26%. Estes resultados sugerem que o arando pode ser eficaz na prevenção da recorrência de ITU em mulheres geralmente saudáveis; no entanto, são necessários estudos de maior qualidade para confirmar estes resultados. (10)

Num estudo prospetivo de 2010, foi administrada diariamente uma mistura líquida concentrada de arando em 28 pacientes do sexo feminino com histórico de infeções recorrentes do trato urinário, sendo a dose máxima tolerada de 75 mL/dia e a dose recomendada fixada em 60 mL/dia. Esta mistura mostrou uma eficácia elevada em mulheres pré e pós-menopáusicas. Daqui se retira que a suplementação pode ser benéfica na prevenção de ITUs recorrentes nesta população. (23)

Noutro ensaio, os doentes consumiram cerca de 475 mL de sumo de arando diariamente durante 21 dias. Dos 60 pacientes, 38 tinham bacteriúria significativa; apenas quatro culturas de urina não tinham crescimento. Após a terapia, 53% (32 de 60) tiveram uma resposta positiva, definida como não tendo queixas urogenitais e menos de 105 UFC/mL (bacteriúria significativa). Além disso, 20% (12 de 60) apresentaram uma resposta moderada. Seis semanas após a interrupção do tratamento, 27 dos 44 pacientes que mostraram uma melhoria inicial tinham infeção recorrente ou persistente. Deste ensaio podemos retirar que o sumo de arando demonstrou efeitos variáveis a curto prazo nos sintomas de ITU e bacteriúria. (36)

Vários estudos clínicos sugerem que o consumo de sumo de arando ou suplementos de arando pode diminuir a ocorrência de ITU em mulheres saudáveis. (10,36,145–148) Estas observações foram apoiadas por resultados de investigação *in vitro*, que mostram que compostos derivados de arando (por exemplo, polifenóis e proantocianidinas tipo A) podem interferir com a adesão

de bactérias às células epiteliais do trato urinário, atenuar o reservatório do uropatógeno no trato gastrointestinal, e suprimir a cascata inflamatória. (10,149–152)

Os estudos realizados até à data sugerem um pequeno benefício em relação ao placebo. Parece certamente que os arandos, seja em sumo, concentrado ou suplementação de cápsulas, têm um papel benéfico; é necessário simplesmente que se efetuem mais ensaios apropriados controlados para corroborar esta teoria. (36)

### 3.2.1.8 Precauções, Efeitos Adversos, Contraindicações e Toxicidade

O sumo de arando demonstrou ser um inibidor do CYP2C9. Quatro relatos diferentes encontrados no mesmo estudo sugeriram a ligação do arando com eventos hemorrágicos e até possivelmente fatais, provavelmente devido à inibição da atividade do CYP2C9 que levava à potenciação dos efeitos da varfarina. (107,153–155)

Como tal, o sumo de arando ou suplementos dietéticos contendo arando devem ser tomados com cautela se tomados concomitantemente com a varfarina, de forma a garantir a segurança e a adequação do medicamento complementar. (107,153–155)

## 3.2.2 Uva-Ursina – *Arctostaphylos uva-ursi*



**Figura 11 – Uva-Ursina. (114)**

### 3.2.2.1 Descrição Botânica

*Arctostaphylos uva-ursi*, pertencente à família Ericaceae. é o nome científico da uva-ursina (do inglês “bearberry”), existindo outras denominações vulgares como uva-de-urso, medronheiro-rojante, medronheiro-ursino e búxulo. (114,156–158)

O nome “uva-ursina” é adaptado do latim para “uva-de-urso” não só porque os ursos comem as bagas destas plantas, mas também pelo seu sabor desagradável (que, embora as torne impróprias para consumo humano, são apropriadas à alimentação destes animais). (157)

A uva-ursina é um arbusto perene sempre verde, rasteiro, que cresce em terrenos húmidos e com vegetação rasteira. (114,159,160) Tem caules lenhosos que têm frequentemente entre 1,5 e 1,8 m de comprimento. As raízes desenvolvem-se a partir do caule e a planta espalha-se, formando uma ampla e maciça cobertura do solo. A folhagem torna-se bronzeada no Inverno. As margens das folhas são enroladas e franjadas com pelos. (159,160) As folhas secas, inteiras ou fragmentadas, são a única parte da planta utilizada na medicina. (114,159,160)

A Farmacopeia Portuguesa de 2008 define que a folha da uva-ursina é verde escura na face adaxial e mais clara na face abaxial e tem geralmente entre 7 e 30 mm de comprimento e de 5 a 12 mm de largura. Quando inteira, a folha é oboval, de bordos lisos, um pouco fletidos para baixo, atenuada na base e com um pecíolo curto. É obtusa ou retusa no vértice, e a sua nervação, peninerva e reticulada, é nitidamente visível nas duas faces. A folha jovem apresenta cílios nos bordos, sendo a idosa glabra. (161)

A época de floração da uva-ursina é entre março e junho. As flores que se abrem no início da Primavera podem ser brancas, cor-de-rosa ou de ponta rosada; as flores têm a forma de um sino de boca estreita e são carregadas em pequenos cachos nas extremidades dos galhos. As bagas que formam estes cachos são vermelhas. (159,160)

### **3.2.2.2 Distribuição Geográfica**

A uva-ursina distribui-se principalmente pela Europa, metade oriental da Península Ibérica, América do Norte e Ásia. A nível nacional, surge maioritariamente nas montanhas da região Norte de Portugal. (4,114,159,160)

### **3.2.2.3 Uso Tradicional**

Usada por numerosas tribos nativas do norte dos Estados Unidos e Canadá, a uva-ursina era direcionada como diurético ou para tratamento da inflamação do trato genitourinário. No século XIII foi introduzida na prática médica europeia como tratamento para doenças da bexiga e do rim. (156)

A uva-ursina tem sido usada historicamente pela sua atividade antimicrobiana, principalmente para tratar infecções do trato urinário não complicadas (especificamente as não associadas a febre significativa, hematúria grosseira, dores graves abdominais ou de flanco, ou náuseas e vômitos), mas também para uma variedade de condições infecciosas. (13,162)

A uva-ursina tem sido utilizada para tratar a disúria, cistite, uretrite, e cálculos renais e da bexiga. Também tem sido recomendada para induzir a diurese e para tratar a obstipação. Pode ainda ser utilizada para reduzir a acumulação do ácido úrico, aliviar a dor provocada pelas pedras da bexiga. (13,157,162)

A nível externo parece atuar devido às suas propriedades adstringentes, principalmente para fins hemostáticos (como lavagem adstringente para cortes e arranhões). (159,162)

Mais recentemente, a uva-ursina foi incluída em suplementos dietéticos com múltiplos ingredientes destinados a uma variedade de condições tais como induzir a perda de peso, promover o bem-estar, prevenir os efeitos do envelhecimento e aumentar a energia e a resistência. (157) O tratamento das infecções do trato urinário parece ser a indicação predominante para a sua utilização entre os praticantes da medicina moderna à base de plantas. (162)

A dosagem recomendada é de 3 g de erva seca diariamente ou uma chávena de infusão (preparada com 3 g de erva seca mergulhada em 150 mL de água fria durante 12-24h) quatro vezes por dia. (13)

#### **3.2.2.4 Composição Química**

A uva-ursina tem diversos compostos, entre eles o seu composto ativo - a arbutina (também podendo ser chamada arbutósido) - que após o seu consumo é convertida em hidroquinona que predomina entre 5% a 12% na sua composição. (13,114,163,164) Este composto é o responsável pela ação antimicrobiana, mas também pelas propriedades desinfetantes e adstringentes desta planta. (4,114,159,165)

Após administração oral, a arbutina é rapidamente absorvida no intestino delgado e sofre um metabolismo hepático para formar hidroquinona, que é conjugada com sulfato e derivados de glucuronídeo. Estes conjugados são depois excretados na urina. (166–169) Em menores quantidades é possível detetar metilarbutósido (de 0,2% a 3,2%). (114)

Os taninos e os flavonóides (entre eles a quercetina), também presentes nas folhas, possuem ação anti-inflamatória e diurética. (4,114,156) A uva-ursina contém vários fitoquímicos, incluindo o ácido ursólico, o ácido tânico, o ácido gálico, óleos, resinas e alantoína. (157,159)

A vitamina A, o ferro, o manganês, o selênio e o silício também são constituintes importantes, embora presentes em menores quantidades. (157,159)

O ácido p-cumárico e o ácido cafeico, compostos com propriedades antibacterianas conhecidas, e o ácido salicílico, um reconhecido agente bacteriostático e anti-inflamatório, podem ser significativos. (156)

### **3.2.2.5 Atividade Farmacológica nas Infecções Urinárias**

Estudos humanos, animais e *in vitro* limitados demonstraram que a folha da uva-ursina possui atividades antimicrobianas e antifúngicas. Quando utilizada concomitantemente com outros agentes anti-inflamatórios, a arbutina pode fornecer um efeito aditivo. (162)

Parte da atividade antimicrobiana das quinonas é devida à capacidade destes compostos de complexar irreversivelmente com aminoácidos nucleófilos em proteínas. Especificamente, acredita-se que afetam as adesinas de superfície expostas, polipéptidos de parede celular e enzimas ligadas à membrana. As quinonas também podem tornar substratos indisponíveis aos microrganismos. (156,162)

As folhas da uva-ursina são utilizadas nas cistites, tal como o arando, porque contêm grandes quantidades de heterósidos hidroquinônicos que, ao serem eliminados pela urina após hidrossolubilização e hidrólise, exercem ação antissética. (114,162) As principais indicações da uva-ursina são como um antissético urinário para condições inflamatórias da bexiga e do trato urinário e infecções renais leves. (162)

O efeito antissético da uva-ursina é relatado como sendo mais ativo na urina alcalina, e, portanto, a ingestão de alimentos (tais como certos vegetais e frutas e redução de proteínas animais) e de bicarbonato de sódio (que pode aumentar o pH urinário) tem sido frequentemente sugerida a fim de aumentar a sua atividade. (162)

Os mecanismos de ação da uva-ursina não estão totalmente elucidados. Parece, contudo, que a arbutina e a hidroquinona (resultado da conversão da arbutina) - um desinfetante urinário - são os principais responsáveis pela atividade antimicrobiana da erva. As hidroquinonas são principalmente hidrolisadas no rim porque os taninos impedem a atividade enzimática que

normalmente levaria à sua conversão no intestino; parece também que a arbutina pode ser hidrolisada no trato urinário como resultado da atividade da  $\beta$ -glucosidase estimulada por uma infecção patogénica. A arbutina é rapidamente absorvida após o consumo de chá e preparados de extrato, com excreção urinária de metabolitos poucas horas depois e até 24 horas. As ações antibacterianas podem ser mais proeminentes num ambiente urinário alcalino (pH=8); no entanto, a atividade não está necessariamente dependente de um elevado pH urinário. (156)

Foi relatado que a uva-ursina é eficaz contra a *E. coli*. O efeito antimicrobiano parece ser em parte devido à capacidade dos extratos aquosos da uva-ursina para alterar as características da superfície das células microbianas. Num estudo de 40 estirpes de *E. coli* isoladas da urina de doentes com pielonefrite, a uva-ursina aumentou significativamente a hidrofobicidade da superfície da célula microbiana, diminuindo a capacidade das bactérias de aderir ao hospedeiro. (159,170)

Foi demonstrado que a uva-ursina provoca atividade antimicrobiana contra algumas outras estirpes bacterianas que demonstraram serem resistentes aos antimicrobianos convencionais, sugerindo a necessidade de mais estudos nesta área. (162)

### **3.2.2.6 Ensaios Farmacológicos e Estudos Pré-Clínicos e Clínicos**

Existem poucos ensaios aleatorizados que avaliem o tratamento de cistite não complicada com uva-ursina. Num estudo de Moore et al., dados preliminares sugerem um papel potencial da uva-ursina na gestão da cistite não complicada. Especificamente, a uva-ursina pode conferir alívio sintomático para sintomas urinários inferiores em menor grau do que o ibuprofeno. Por exemplo, embora 57% dos participantes no grupo placebo sem conselho para tomar ibuprofeno utilizaram antibióticos durante as primeiras 2 semanas, apenas 45% dos participantes no grupo uva-ursina sem conselho para tomar ibuprofeno utilizaram antibióticos. Dado o baixo risco de doença invasiva em mulheres saudáveis não grávidas com cistite aguda não complicada, o estudo de agentes antibióticos como a uva-ursina deve continuar nos nossos esforços globais para reduzir a resistência aos antibióticos. (171,172)

Estudos *in vitro* utilizando extratos de folhas de uva-ursina têm demonstrado uma ligeira atividade antimicrobiana contra organismos causadores de ITU conhecidos, incluindo *C. albicans*, *E. coli*, *S. aureus*, e *P. vulgaris*, entre outros. Vários estudos também demonstraram a atividade anti-inflamatória da uva-ursina, particularmente reforçada quando os extratos são

utilizados em combinação com medicamentos farmacêuticos anti-inflamatórios, por exemplo, prednisolona, indometacina ou dexametasona. (156)

Um ensaio preliminar relatou a eficácia da uva-ursina na prevenção de ITUs recorrentes quando combinada com raiz e folha de dente-de-leão. Neste ensaio, as mulheres tomaram um extrato durante 1 mês e foram depois seguidas durante 1 ano, tendo-se verificado que 18% das mulheres do grupo placebo (n=27) e 0% do grupo de tratamento (n=30) desenvolveram uma ITU. (13,173)

Um estudo clínico duplo-cego de 57 mulheres testou a eficácia da uva-ursina para a prevenção de ITUs. Metade recebeu uva-ursina, enquanto a outra metade tomou um placebo durante um ano. No final do ano, cinco mulheres do grupo de placebo e nenhuma do grupo de uva-ursina tinham contraído infeções da bexiga. A uva-ursina parece ter melhores resultados, contudo, ao primeiro sinal de uma ITU e ao longo do curso da infeção do que na prevenção a longo prazo. (159,174)

Um estudo recente sobre a desconjugação bacteriana da arbutina pela *Escherichia coli* sugere que a alcalinização da urina não é um pré-requisito para aumentar as propriedades antissépticas da hidroquinona libertada da arbutina. Portanto, a tentativa de alcalinizar a urina sem identificar o patógeno causador, tal como na auto-medicação ou no tratamento sem urinálise apropriada, pode não ser adequada para algumas ITUs. (162)

Existe uma grande necessidade de mais estudos para avaliar se a uva-ursina pode realmente representar um potencial agente antibiótico para aliviar os sintomas de uma ITU. (171,172)

### **3.2.2.7 Precauções, Efeitos Adversos, Contraindicações e Toxicidade**

Com base no uso histórico moderno por ervanários e médicos, a uva-ursina parece ser uma planta relativamente segura quando ingerida nas quantidades tipicamente recomendadas e quando usada por um tempo limitado. (162)

Os efeitos secundários mais comuns associados ao consumo da uva-ursina incluem náuseas, vômitos, zumbidos, falta de ar, reações alérgicas e desconforto gastrointestinal, enquanto os mais raros e graves podem incluir hepatotoxicidade, doenças na retina, convulsões, delírios, cianose, colapso cardiovascular e até mesmo morte. (13,156–159,175)

A uva-ursina não deve ser administrada com substâncias que tornem a urina ácida, pois verifica-se uma redução do efeito antibacteriano. (114,159) Também pode fazer com que a urina adquira uma cor castanha-esverdeada o que poderá levar a interferências com a sua análise. (13)

Certos autores afirmam que existem preocupações sobre a segurança da uva-ursina na prática clínica de rotina, uma vez que a uva-ursina pode ter diversas interações medicamentosas significativas através da inibição de uma isoenzima do citocromo P450 (CYP450). (171,176) No entanto, muitos afirmam que a única interação medicamentosa esperada é a possível potenciação da prednisolona e dos respetivos anti-inflamatórios por 50% de extrato metanólico. (156)

A uva-ursina, devido à potencial toxicidade quando usada a longo prazo, não deve ser recomendada para efeitos de profilaxia. (13,175) Esta planta é um conhecido inibidor da síntese de melanina, e em doses excessivas poderá resultar em danos na retina. Utilizada de forma aguda de acordo com as recomendações gerais de dosagem, espera-se que a uva-ursina tenha uma carcinogenicidade muito baixa, embora tenha sido observada carcinogenicidade em ratos, dada a hidroquinona pura. (156)

Estes riscos são mais pronunciados conforme nos deparamos com doses mais elevadas e utilizações mais prolongadas. Muitos peritos recomendam limitar o uso de uva-ursina a infeções agudas durante no máximo uma semana (tendo um limite máximo de cinco vezes por ano). (13) Deve ser procurado tratamento alternativo (por exemplo, antibióticos) se não houver qualquer melhoria nos primeiros 3 dias. (162)

As preparações de folha de uva-ursina só devem ser usadas após a exclusão de potenciais doenças graves por um médico. Estes medicamentos só devem ser usados em mulheres adultas e são contraindicados em mulheres com doenças renais, em mulheres grávidas e em crianças. (13,158)

Não existem dados sobre a excreção de quaisquer componentes da uva-ursina no leite materno ou sobre a segurança e eficácia da uva-ursina em mães lactantes ou lactentes. A uva-ursina é geralmente considerada contraindicada durante a amamentação devido à falta de dados e à sua potencial toxicidade. (164)

As provas limitadas sugerem que a planta tem uma potencial fetotoxicidade devido ao seu conteúdo em hidroquinona. Estudos que utilizam hidroquinona pura produziram disfunção microtubulínica na medula óssea e vários danos genéticos. (156)

### **3.2.3 Outras Plantas com Ação Promissora em Infecções Urinárias**

Outras plantas como o Hidraste (*Hydrastis canadensis* L.), o Buchú (*Agathosma betulina* Pillans) e o Zimbro (*Juniperus communis* L.) são também muito utilizadas por exibirem principal atividade antimicrobiana, tal como o Arando Americano e a Uva-Ursina. (114)

No entanto, existem outras plantas que, embora a sua principal atividade seja a atividade diurética, têm mostrado evidências de que poderão ser benéficas na prevenção e no tratamento das ITUs e que poderão diminuir também a sua recorrência. Entre elas estão a Urtiga (*Urtica dioica* L. e *Urtica urens* L.), a Verga-de-Ouro (*Solidago virgaurea* L.), a Cavalinha (*Equisetum arvense* L.), o Chá-de-Java (*Orthosiphon aristatus* L. e *Orthosiphon stamineus* Benth), a Bétula (*Betula pendula* Roth), a Cerejeira-Brava (*Prunus avium* L.), o Dente-de-Leão (*Taraxacum officinale* L.), o Aipo (*Apium graveolens* L.) e o Milho (*Zea mays* L.). (114)

Tem sido bastante explorada a ideia de juntar várias destas plantas num único produto, de forma a potenciar as suas ações antimicrobianas e diuréticas. Desta forma, a sintomatologia das ITUs pode ser diminuída, necessitando, no entanto, de mais estudos que comprovem a sua eficácia.

### **3.2.4 Produtos à Base de Plantas Medicinais direcionados para as Infecções do Trato Urinário e comercializados em Farmácias Comunitárias e Ervanárias de Portugal**

A nível nacional, são muitos os produtos à base de plantas medicinais que se encontram à venda em Farmácias Comunitárias ou Ervanárias, sendo praticamente todos eles de venda livre, pelo que estão ao alcance de todos os doentes. Estes produtos são compostos por uma ou mais plantas, tendo também vitaminas e outras substâncias em menores quantidades, calculadas de acordo com o objetivo desse mesmo produto. (177)

Nas tabelas presentes no Anexo A2 estão alguns dos produtos comercializados em Portugal e as suas características principais.

## Conclusões

O uso de plantas medicinais na prevenção e tratamento das infeções do trato urinário tem vindo a crescer. Apesar do progresso da fitoterapia no desagravamento da resistência aos antibióticos, esta tem continuado a aumentar devido ao uso “abusivo” destes medicamentos. Aqui a comunidade médica assume um papel determinante na prescrição de antibióticos para tratamento das ITUs apenas quando essa seja a única terapêutica adequada para o efeito pretendido.

O papel do farmacêutico passa pela informação ativa aos doentes que é fundamental para dar a conhecer novos produtos e/ou novas terapêuticas com impacto na promoção da saúde, adequando-as às necessidades individuais dos doentes.

Com efeito, existe uma enorme necessidade de novos estudos sobre os benefícios do uso das plantas em prol do decréscimo do uso de antibióticos, no sentido de aferir as mais-valias terapêuticas e económicas, e também de aumentar o investimento neste ramo.

## Referências Bibliográficas

1. Seeley R, Stephens T, Philip T. *Anatomy & Physiology*. 6ª Edição. McGraw-Hill Companies, Inc.; 2003.
2. Marieb E, Wilhelm PB, Mallatt J. *Anatomia Humana*. 7ª Edição. Pearson; 2014.
3. Walsh C, Collyns T. The pathophysiology of urinary tract infections. *Surg (United Kingdom)*. 2017;35(6):293–8.
4. Lopes M, Zanchett CCC. Infecções Do Trato Urinário: Uma Revisão Sobre As Evidências Científicas Das Principais Plantas Medicinais Utilizadas Na Prática Clínica. *Femina*. 2019;47(11):824–30.
5. Pigrau C, Escolà-Vergé L. Recurrent urinary tract infections: From pathogenesis to prevention. *Med Clínica (English Ed)*. 2020;155(4):171–7.
6. Pannek J. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Neurourology. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):817–9.
7. Tavares W, Lopes H., Castro R, Poli M, Sartori M, Girão M, et al. Cistite recorrente: tratamento e prevenção. *Assoc Médica Bras e Agência Nac Saúde Supl*. 2011;1–11.
8. Pina A, Figueiredo AR, Campos A, Ferreira CP, Lopes I, Alves NF, et al. Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: Revisão baseada na evidência. *Rev Port Clínica Geral*. 2011;27:452–7.
9. Silva PG., Vilar MS., Vilar D., Confessor MV. Fitoterapia aplicada a pacientes com infecção urinária. *Congr Bras Ciência e Saúde*. 2017;
10. Fu Z, Liska DA, Talan D, Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr*. 2017;1–7.
11. Grigoryan L, Trautner BW, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: A review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(16):1677–84.
12. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J*. 2014;26(6):795–804.

13. Locke AB. Urinary Tract Infection (UTI) - Chapter 22. Fourth Edi. Integrative Approach to Disease (part II). Elsevier Inc.; 2018. 211-217.e2 p.
14. Suskind AM, Saigal CS, Hanley JM, Lai J, Setodji CM, Clemens JQ. Incidence and Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections in a National Sample of Women in the United States. *Urology*. 2016;1–20.
15. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends Mol Med* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.09.003>
16. Harding GKM, Ronald AR. The management of urinary infections: what have we learned in the past decade? *Int J Antimicrob Agents*. 1994;4:83–8.
17. Foxman B. Urinary tract infection syndromes - Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:1–13.
18. O’Brien VP, Hannan TJ, Nielsen H V., Hultgren SJ. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infections. *Microbiol Spectr - Am Soc Microbiol*. 2016;1–42.
19. Franco AVM. Recurrent urinary tract infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(6):861–73.
20. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Infectious Disease Essentials*. 1st Editio. Elsevier Inc.; 2015. 37–39 p.
21. FDA/CDER. *Complicated Urinary Tract Infections: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry*. Food Drug Adm Drug Eval Res. 2018;Revision 1.
22. Beerepoot M, Geerlings S. Non-antibiotic prophylaxis for urinary tract infections. *Pathogens*. 2016;5(36):1–8.
23. Efros M, Bromberg W, Cossu L, Nakeleski E, Katz AE. Novel Concentrated Cranberry Liquid Blend, UTI-STAT With Proantinox, Might Help Prevent Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Urology*. 2010;76(4):841–5.
24. Foxman B, Barlow R, D’Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol*. 2000;10:509–15.
25. Bhanot N, Sahud AG, Sepkowitz D. Best Practice Policy Statement on Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. *Urology*. 2009;74(1):236–7.

26. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *J Am Med Assoc.* 2002;287(20):2701–10.
27. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182:1177–82.
28. Sheinfeld J, Schaeffer AJ, Cordon-Cardo C, Rogatko A, Fair WR. Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med.* 2010;320(12):773–7.
29. Stickler DJ. Clinical complications of urinary catheters caused by crystalline biofilms: Something needs to be done. *J Intern Med.* 2014;276:120–9.
30. Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Effects of recent sexual activity and use of a diaphragm on the vaginal microflora. *Clin Infect Dis.* 1994;19:274–8.
31. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: A systematic review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:1–9.
32. Godaly G, Ambite I, Svanborg C. Innate immunity and genetic determinants of urinary tract infection susceptibility. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):88–96.
33. Lüthje P, Lindén Hirschberg A, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas.* 2013;77(1):1–5.
34. Gupta K, Stamm WE. Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infection in women. *World J Urol.* 1999;17:415–20.
35. Adatto K, Doebele KG, Galland L, Granowetter L. Behavioral Factors and Urinary Tract Infection. *JAMA J Am Med Assoc.* 1979;241(23):2525–6.
36. Lowe FC, Fagelman E. Cranberry Juice and Urinary Tract Infections: What Is The Evidence? *Urology.* 2001;57:407–13.
37. Chen SL, Wu M, Henderson JP, Hooton TM, Hibbing ME, Hultgren SJ, et al. Genomic diversity and fitness of *E. Coli* strains recovered from the intestinal and urinary tracts of women with recurrent urinary tract infection. *Sci Transl Med.* 2013;5(184):1–13.
38. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Genetic Evidence Supporting the Fecal-Perineal-Urethral Hypothesis in Cystitis Caused by *Escherichia Coli*. *J Urol.* 1997;157:1127–9.

39. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17:259–68.
40. Hannan TJ, Totsika M, Mansfield KJ, Moore KH, Schembri MA, Hultgren SJ. Host-pathogen checkpoints and population bottlenecks in persistent and intracellular uropathogenic *Escherichia coli* bladder infection. *Fed Eur Microbiol Soc*. 2012;36:616–48.
41. Schwartz DJ, Chen SL, Hultgren SJ, Seed PC. Population dynamics and niche distribution of uropathogenic *Escherichia coli* during acute and chronic urinary tract infection. *Infect Immun*. 2011;79(10):4250–9.
42. Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J*. 2000;19(12):2803–12.
43. Bishop BL, Duncan MJ, Song J, Li G, Zaas D, Abraham SN. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med*. 2007;13(5):625–30.
44. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science (80- )*. 2003;301:105–7.
45. Welch RA, Burland V, Plunkett G, Redford P, Roesch P, Rasko D, et al. Extensive mosaic structure revealed by the complete genome sequence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(26):17020–4.
46. Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, et al. Induction and Evasion of Host Defenses by Type I-Piliated Uropathogenic *Escherichia coli*. *Science (80- )*. 1998;282:1494–7.
47. Robino L, Scavone P, Araujo L, Algorta G, Zunino P, Pérez MC, et al. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):e158–64.
48. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med*. 2007;4(12):1949–58.
49. Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(38):14170–5.

50. Mulvey MA, Schilling JD, Hultgren SJ. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*. 2001;69(7):4572–9.
51. Schilling JD, Lorenz RG, Hultgren SJ. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole on recurrent bacteriuria and bacterial persistence in mice infected with uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 2002;70(12):7042–9.
52. Sivick KE, Mobley HLT. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: Winning back the urinary tract. *Infect Immun*. 2010;78(2):568–85.
53. Kantele A, Papunen R, Virtanen E, Möttönen T, Räsänen L, Ala-Kaila K, et al. Antibody-secreting cells in acute urinary tract infection as indicators of local immune response. *J Infect Dis*. 1994;169:1023–8.
54. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: Traditional and emerging pathogens. *Am J Clin Med*. 2002;113(1A):14S-19S.
55. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev - Microbiol*. 2015;13:269–84.
56. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–84.
57. Thomas B, Tolley D. Concurrent urinary tract infection and stone disease: Pathogenesis, diagnosis and management. *Nat Clin Pract -Urology*. 2008;5(12):668–75.
58. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Pickard RS, et al. Diretrizes Para Infecções Urológicas. *Infecções Urin*. 2010;249–68.
59. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatr - Off J Am Acad Pediatr*. 2011;128(595):595–610.
60. Guerra GV de QL, Souza ASR de, Costa BF da, Nascimento FRQ do, Amaral M de A, Serafim ACP. Exame simples de urina no diagnóstico de infecção urinária em gestantes de alto risco. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2012;34(11):488–93.

61. Teste de Autodiagnóstico - Infecção Urinária [Internet]. [cited 2021 Jun 4]. Available from: <https://www.farmaciarade.pt/produto/teste-de-autodiagnostico-infecao-urinaria/>
62. DeMarco ML, Burnham C-AD. Diafiltration MALDI-TOF mass spectrometry method for culture-independent detection and identification of pathogens directly from urine specimens. *Am J Clin Pathol*. 2014;141:204–12.
63. Johnson JR, Clermont O, Johnston B, Clabots C, Tchesnokova V, Sokurenko E, et al. Rapid and specific detection, molecular epidemiology, and experimental virulence of the O16 subgroup within *Escherichia coli* sequence type 131. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1358–65.
64. Tchesnokova VL, Ottley LL, Sakamoto K, Fierer J, Sokurenko E, Liss MA. Rapid Identification of Rectal Multidrug-resistant *Escherichia coli* before Transrectal Prostate Biopsy. *Urology*. 2015;86(6):1200–5.
65. Foxman B, Chi J-W. Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(4):329–37.
66. Maserejian NN, Wager CG, Giovannucci EL, Curto TM, McVary KT, McKinlay JB. Intake of caffeinated, carbonated, or citrus beverage types and development of lower urinary tract symptoms in men and women. *Am J Epidemiol*. 2013;177(12):1399–410.
67. Fujisawa H, Watanabe K, Suma K, Origuchi K, Matsufuji H, Seki T, et al. Antibacterial potential of garlic-derived allicin and its cancellation by sulfhydryl compounds. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73(9):1948–55.
68. Ankri S, Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes Infect*. 1999;2:125–9.
69. Nygaard I, Linder M. Thirst at work - an occupational hazard? *Int Urogynecol J*. 1997;8:340–3.
70. Eckford SD, Keane DP, Lamond E, Jackson SR, Abrams P. Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women. *Br J Urol*. 1995;76:90–3.
71. Beetz R. Mild dehydration: A risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):S52–8.

72. Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:243–59.
73. Afshar K, Fleischmann N, Schmiemann G, Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Friede T, et al. Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA) - A double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(203):1–8.
74. Davuluri M, Bernstein AP, Fram E, Watts KL. Variations in Perioperative Antibiotic Prescriptions Among Academic Urologists After Ambulatory Endoscopic Urologic Surgery: Impact on Infection Rates and Validation of 2019 Best Practice Statement. *Urology.* 2020;146:101–6.
75. Adams E, Arinaminpathy N, Berkley S, Brown C, Christensen H, Denking C. Tackling drug-resistant infections globally - The Review on Antimicrobial Resistance. *Archives of Pharmacy Practice.* 2016. 1–80 p.
76. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis - Part 1: Causes and Threats. *Pharm Ther.* 2015;40(4):277–83.
77. Wolf JJ, Bennett C, Dmochowski R, Hollenbeck B, Pearle M, Schaeffer A, et al. Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. *Am Urol Assoc Educ Res.* 2008;1–30.
78. Talan DA, Takhar SS, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Mower WR, Moran GJ. Fluoroquinolone-Resistant and Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase – Producing *Escherichia coli* Infections in Patients with Pyelonephritis, United States. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(9):1594–603.
79. FDA. Drug Safety Communication. U S Food Drug Adm - Drug Saf Commun. 2016;1–2.
80. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, et al. Normas de Orientação Terapêutica - Grupo de Farmacoterapia da Ordem dos Farmacêuticos. 1<sup>a</sup> Edição. Lisboa; 2011. 70–78 p.
81. Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Çek M, Naber KG, Tenke P, et al. Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol.* 2010;146–62.
82. Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, M. Çek BL, K.G. Naber, J. Palou, P. Zenke FW. Orientações sobre Infecções Urológicas. *Assoc Port Urol.* 2009;152–68.

83. Rolo F, Parada B, Moreira P. Cistite não complicada na mulher. *Assoc Port Urol*. 2008;13–27.
84. Ross J, Stewart P. Management of Acute Pelvic Inflammatory Disease - Guideline. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2003;(32):1–9.
85. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F. Antimicrobial resistance surveillance in Europe (2009): Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). *Eur Cent Dis Prev Control*. 2010;
86. Albert X, Huertas I, Pereiro I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrotta C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):4–6.
87. Lightner DJ, Wymer K, Sanchez J, Kavoussi L. Best Practice Statement on Urologic Procedures and Antimicrobial Prophylaxis. *J Urol - Am Urol Assoc Educ Res*. 2020;203:351–6.
88. Everaert K, Lumen N, Kerckhaert W, Willaert P, Van Driel M. Urinary tract infections in spinal cord injury: Prevention and treatment guidelines. *Acta Clin Belgica - Int J Clin Lab Med*. 2009;64(4):335–40.
89. Das R, Perrelli E, Towle V, Van Ness PH, Juthani-Mehta M. Antimicrobial Susceptibility of Bacteria Isolated from Urine Samples Obtained from Nursing Home Residents. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(11):1116–9.
90. Dasgupta R, Sullivan R, French G, O'Brien T. Evidence-based prescription of antibiotics in urology: A 5-year review of microbiology. *BJU Int*. 2009;104:760–4.
91. Toh SL, Lee BB, Ryan S, Simpson JM, Clezy K, Bossa L, et al. Probiotics [LGG-BB12 or RC14-GR1] versus placebo as prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord injury [ProSCIUTTU]: a randomised controlled trial. *Int Spinal Cord Soc*. 2019;57:550–61.
92. de Cueto M, Aliaga L, Alós JJ, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):314–20.
93. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15:750–76.

94. Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300:821–8.
95. Geerlings SE, Beerepoot MAJ, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women - Antimicrobial and nonantimicrobial strategies. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:135–47.
96. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:111–9.
97. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Criado FJ, Mirón-Canelo JA, Gil-Vicente A, Nieto-Huertos A, et al. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2013;24:127–34.
98. Yang B, Foley S. First experience in the UK of treating women with recurrent urinary tract infections with the bacterial vaccine Uromune®. *BJU Int.* 2018;121:289–92.
99. Cañigüeral S. La Fitoterapia: ¿ una terapéutica para el tercer milenio? *Rev Fitoter.* 2002;2(2):101–21.
100. Bauer R. Recent progress in the research on traditional herb medicinal products. *Rev Fitoter.* 2006;6(1):31–5.
101. Martins AP. O uso tradicional como evidência na regulamentação dos medicamentos à base de plantas. *INFARMED 15 anos olhar o passado, Proj o Futur.* 2008;101–8.
102. INFARMED. Decreto-Lei n.º176/2006 de 30 de Agosto - Estatuto do Medicamento. *Diário da República.* 2006;1–269.
103. EMEA. Guideline on the Use of the CTD format in the preparation of a registration application for traditional herbal medicinal products. *Comm Herb Med Prod.* 2008;1–14.
104. INFARMED. Portaria n.º 94/2009. *Legis Farm.* 2009;
105. Durão C. Suplementos alimentares - Legislar é suficiente? *Rev Aliment Humana.* 2008;14(2):77–87.

106. Santos AC, Oliveira S, Monteiro C, Paula A, Palha RF. Recolha de dados sobre consumo de medicamentos e/ou suplementos à base de plantas medicinais numa amostra da população de Lisboa e Vale do Tejo. *Rev Lusófona Ciências e Tecnol da Saúde*. 2008;5(2):128–41.
107. Tan CSS, Lee SWH. Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(2):352–74.
108. Grant SJ, Bin YS, Kiat H, Chang DH-T. The use of complementary and alternative medicine by people with cardiovascular disease: A systematic review. *BMC Public Health*. 2012;12(299):1–9.
109. Li C, Hansen RA, Chou C, Calderón AI, Qian J. Trends in botanical dietary supplement use among US adults by cancer status: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2014. *Cancer*. 2017;1–9.
110. Shaheen G, Akram M, Jabeen F, Ali Shah SM, Munir N, Daniyal M, et al. Therapeutic potential of medicinal plants for the management of urinary tract infection: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019;46:613–24.
111. Davis MA, Martin BI, Coulter ID, Weeks WB. US Spending On Complementary And Alternative Medicine During 2002–08 Plateaued, Suggesting Role In Reformed Health System. *Heal Aff*. 2013;32(1):1–15.
112. Lee SWH, Chaiyakunapruk N, Lai NM. What G6PD-deficient individuals should really avoid. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:211–2.
113. Lee SWH, Lai NM, Chaiyakunapruk N, Chong DWK. Adverse effects of herbal or dietary supplements in G6PD deficiency: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:172–9.
114. Cunha AP, Teixeira F, Silva AP, Roque OR. *Plantas na Terapêutica: Farmacologia e Ensaio Clínicos*. 3ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2014.
115. Česonienė L, Daubaras R. Phytochemical Composition of the Large Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) and the Small Cranberry (*Vaccinium oxycoccos*). In: *Nutritional Composition of Fruit Cultivars*. Elsevier Inc.; 2016. p. 173–94.
116. Česonienė L, Daubaras R, Areškevičiūtė J, Viškėlis P. Evaluation of Morphological Peculiarities, Amount of Total Phenolics and Anthocyanins in Berries of European Cranberry (*Oxycoccus palustris*). *Balt For*. 2006;12(1):59–63.

117. Brown AO, McNeil JN. Fruit Production in Cranberry (*Ericaceae: Vaccinium Macrocarpon*): A Bet-Hedging Strategy to Optimize Reproductive Effort. *Am J Bot.* 2006;93(6):910–6.
118. Vanden Heuvel JE, Autio WR. Early-season air temperature affects phenolic production in “Early Black” cranberry fruit. *HortScience.* 2008;43(6):1737–41.
119. Kevan PG, Gadawski RM, Kevan SD, Gadawski SE. Pollination of Cranberries, *Vaccinium Macrocarpon*, on Cultivated Marshes in Ontario. *Proc Entomol Soc Ontario.* 1983;114:45–53.
120. Winston D, Upton R, Graff A, Brinckmann J, Krueger CG, Reed JD. Cranberry Fruit - Standards of Analysis, Quality Control, and Therapeutics. Upton R, Brendler T, editors. *American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium.* 2016. 1–98 p.
121. Pappas E, Schaich KM. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: Characterization, potential health effects, and processing stability. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009;49(9):741–81.
122. Cesoniene L, Daubaras R, Jasutiene I. Selection of the European Cranberry in Lithuania. 2009;13–8.
123. Häkkinen SH, Törrönen AR. Content of flavonols and selected phenolic acids in strawberries and *Vaccinium* species: influence of cultivar, cultivation site and technique. *Food Res Int.* 2000;33:517–24.
124. Viskelis P, Rubinskiene M, Jasutiene I, Šarkinas A, Daubaras R, Česoniene L. Anthocyanins, Antioxidative, and Antimicrobial Properties of American Cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.) and their Press Cakes. *J Food Sci.* 2009;74(2):157–61.
125. Chen H, Zuo Y, Deng Y. Separation and determination of flavonoids and other phenolic compounds in cranberry juice by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 2001;913:387–95.
126. Wang CY, Wang SY. Effect of storage temperatures on fruit quality of various cranberry cultivars. *Acta Hort.* 2009;810:853–61.
127. Dorofejeva K, Rakcejeva T, Kviesis J, Skudra L. Composition of vitamins and amino acids in Latvian cranberries. 6th Balt Conf Food Sci Technol Innov Food Sci Prod *FOODBALT.* 2011;2(Figure 1):153–8.

128. Miller S, Scalzo J, Bolding H. Cranberry cultivars for the New Zealand Industry. *Acta Hort.* 2009;810:199–204.
129. Karlsons A, Osvalde A, Nollendorfs V. Research on the Mineral Composition of American Cranberries and Wild Cranberries in Latvia. *Latv J Agron.* 2009;16(2):65–71.
130. Croteau RJ, Fagerson IS. Major Volatile Components of the Juice of American Cranberry. *J Food Sci.* 1968;33:386–9.
131. Hirvi T, Honkanen E, Pyysalo T. The aroma of cranberries. *Z Lebensm Unters Forsch.* 1981;172:365–7.
132. Lyutikova MN, Turov YP. Chemical constituents from wild *Oxycoccus palustris* fruit from North Tyumen oblast. *Chem Nat Compd.* 2011;46(6):848–51.
133. Kähkönen MP, Hopia AI, Vuorela HJ, Rauha JP, Pihlaja K, Kujala TS, et al. Antioxidant Activity of Plant Extracts Containing Phenolic Compounds. *J Agric Food Chem.* 1999;47:3954–62.
134. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. Common questions about recurrent urinary tract infections in women. *Am Acad Fam Physicians.* 2016;93(7):560–9.
135. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cranberry Products or Topical Estrogen-Based Therapy for the Prevention of Urinary Tract Infections: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. *Cranberry Prod or Estrogen Ther Prev UTIs.* 2016;1–51.
136. Bruyère F. Use of cranberry in chronic urinary tract infections. *Médecine Mal Infect.* 2006;36:358–63.
137. Cimolai N, Cimolai T. The cranberry and the urinary tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:767–76.
138. Ofek I, Goldhar J, Zafriri D, Lis H, Adar R, Sharon N. Anti-*Escherichia coli* adhesin activity of cranberry and blueberry juices. *N Engl J Med.* 1991;324(22):1599.
139. Blatherwick NR. The specific role of foods in relation to the composition of the urine. *Sheff Lab Physiol Chem.* 1914;409–50.
140. Howell AB, Vorsa N, Marderosian A Der, Foo LY. Inhibition of the Adherence of P-Fimbriated *Escherichia coli* to Uroepithelial-Cell Surfaces by Proanthocyanidin Extracts from Cranberries. *N Engl J Med.* 1998;339(15):1085–6.

141. Simonson W. Cranberry products for urinary tract infections. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2017;1–2.
142. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections (Review). *Cochrane - Database Syst Rev*. 2014;131:1–72.
143. Wang CH, Fang CC, Chen NC, Liu SSH, Yu PH, Wu TY, et al. Cranberry-Containing Products for Prevention of Urinary Tract Infections in Susceptible Populations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med - Am Med Assoc*. 2012;172(13):988–96.
144. Liska DAJ, Kern HJ, Maki KC. Cranberries and Urinary Tract Infections: How can the same evidence lead to conflicting advice? *Adv Nutr - Am Soc Nutr*. 2016;7:498–506.
145. Maki KC, Kaspar KL, Khoo C, Derrig. LH, Schild AL, 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. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1434–42.
146. Vostalova J, Vidlar A, Simanek V, Galandakova A, Kosina P, Vacek J, et al. Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phyther Res*. 2015;29:1559–67.
147. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(2):143–50.
148. Takahashi S, Hamasuna R, Yasuda M, Arakawa S, Tanaka K, Ishikawa K, et al. A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *J Infect Chemother*. 2013;19:112–7.
149. Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutr Res [Internet]*. 2013;33:595–607. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.05.018>
150. Gupta A, Dwivedi M, Mahdi AA, Gowda GAN, Khetrapal CL, Bhandari M. Inhibition of adherence of multi-drug resistant *E. coli* by proanthocyanidin. *Urol Res*. 2012;40:143–50.

151. Blumberg JB, Camesano TA, Cassidy A, Kris-Etherton P, Howell A, Manach C, et al. Cranberries and Their Bioactive Constituents in Human Health. *Adv Nutr - Am Soc Nutr.* 2013;4:618–32.
152. Singh I, Gautam LK, Kaur IR. Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *Int Urol Nephrol.* 2016;1379–86.
153. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry juice. *Br Med J.* 2003;327:1454.
154. Griffiths AP, Beddall A, Pegler S. Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *J R Soc Promot Health.* 2008;128(6):324–6.
155. Rindone JP, Murphy TW. Warfarin-Cranberry juice interaction resulting in profound hypoprothrombinemia and bleeding. *Am J Ther.* 2005;13(3):283–4.
156. Romm A, Hardy ML, Mills S. Plant Profiles - Uva Ursi. *Bot Med Women's Heal.* 2010;V:547–9.
157. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Uva Ursi. *LiverTox Clin Res Inf Drug- Induc Liver Inj.* 2020;
158. EMA. Uva-ursina, folha. *Eur Med Agency.* 2017;
159. Geetha R V., Roy A, Lakshmi T. Nature's weapon against urinary tract infections. *Int J Drug Dev Res.* 2011;3(3):85–100.
160. Lis-Balchin M, Hart S, Simpson E. Buchu (*Agathosma betulina* and *A. crenulata*, Rutaceae) essential oils: their pharmacological action on guinea-pig ileum and antimicrobial activity on microorganisms. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53:579–82.
161. INFARMED. *Farmacopeia Portuguesa VIII. 1ª Edição.* Lisboa; 2005.
162. American Herbal Pharmacopeia®. Uva Ursi (*Arctostaphylos uva-ursi*): A Review of Clinical Therapeutics. *Altern Complement Ther.* 2015;21(4):180–1.
163. Quintus J, Kovar K-A, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med.* 2005;71:147–52.
164. National Library of Medicine. Uva Ursi. *Drugs Lact Database.* 2018;
165. Williams H. Skin lightening creams containing hydroquinone. *BMJ.* 1992;305:332–3.

166. Braga VC de C, Pianetti GA, César IC. Comparative stability of arbutin in *Arctostaphylos uva-ursi* by a new comprehensive stability-indicating HPLC method. *Phytochem Anal.* 2020;1–8.
167. Bang SH, Han S-J, Kim D-H. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7:189–93.
168. De Arriba SG, Naser B, Nolte KU. Risk assessment of free hydroquinone derived from *arctostaphylos uva-ursi folium* herbal preparations. *Int J Toxicol.* 2013;32(6):442–53.
169. Glöckl I, Blaschke G, Veit M. Validated methods for direct determination of hydroquinone glucuronide and sulfate in human urine after oral intake of bearberry leaf extract by capillary zone electrophoresis. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2001;761:261–6.
170. Scarpa A, Guerci A. Depigmenting procedures and drugs employed by melanoderm populations. *J Ethnopharmacol.* 1987;19:17–66.
171. Datta R, Juthani-Mehta M. Antibiotic-sparing agents for uncomplicated cystitis: uva-ursi and ibuprofen not ready for primetime. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:922–4.
172. Moore M, Trill J, Simpson C, Webley F, Radford M, Stanton L, et al. Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:973–80.
173. Larsson B, Jonasson A, Fianu S. Prophylactic effect of UVA-E in women with recurrent cystitis: a preliminary report. *Curr Ther Res.* 1993;53(4):441–3.
174. Beaux D, Fleurentin J, Mortier F. Effect of extracts of *Orthosiphon stamineus* Benth, *Hieracium pilosella* L., *Sambucus nigra* L. and *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. in rats. *Phyther Res.* 1999;13:222–5.
175. Wang L, Del Priore L V. Bull's-Eye maculopathy secondary to herbal toxicity from Uva Ursi. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(6):1135–7.
176. Chauhan B, Yu C, Krantis A, Scott I, Arnason JT, Marles RJ, et al. In vitro activity of uva-ursi against cytochrome P450 isoenzymes and P-glycoprotein. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007;85:1099–107.

177. Desconforto urinário - Suplementos alimentares - Farmácias Portuguesas [Internet]. [cited 2021 Jun 9]. Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/catalog/category/view/s/desconforto-urinario/id/1150/>

# Anexos

## A1. Artigos 141º a 147º do Decreto-Lei nº 176/2006

### Artigo 141.º

#### Registo de utilização tradicional

1 - Estão sujeitos a um procedimento de registo de utilização tradicional os medicamentos à base de plantas que, cumulativamente:

- a) Tenham indicações exclusivamente adequadas a medicamentos à base de plantas e, dadas a sua composição e finalidade, se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;
- b) Se destinem a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;
- c) Possam ser administrados por uma ou mais das seguintes vias: oral, externa ou inalatória;
- d) Já sejam objecto de longa utilização terapêutica, de acordo com os dados ou pareceres referidos na alínea m) do n.º 2 do artigo seguinte;
- e) Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;
- f) Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data.

2 - A presença de vitaminas ou de minerais cuja segurança esteja devidamente comprovada não impede a aplicação do disposto no número anterior, desde que a acção das vitaminas ou dos minerais seja complementar da acção das substâncias activas à base de plantas em relação à ou às indicações especificadas invocadas.

3 - O INFARMED pode determinar a sujeição de um medicamento tradicional à base de plantas ao disposto nos artigos 14.º a 39.º ou ao disposto no artigo 137.º

### Artigo 142.º

#### Procedimento

1 - O registo de utilização tradicional é concedido a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, que inclua os seguintes elementos:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número fiscal de contribuinte, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutro Estado membro;
- c) Nome proposto para o medicamento, se aplicável;

- d) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias activas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum ou, na sua falta, da menção da denominação química;
  - e) Indicações terapêuticas.
- 2 - O requerimento é acompanhado dos seguintes dados e documentos:
- a) Contra-indicações e reacções adversas;
  - b) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;
  - c) Descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância, acompanhada de prova da existência de um responsável pela farmacovigilância e da posse dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa notificável e ainda, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;
  - d) Razões que justifiquem a adopção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;
  - e) Projecto de resumo das características do medicamento, nos termos previstos no presente decreto-lei, com exclusão das propriedades farmacológicas;
  - f) Uma ou mais reproduções do acondicionamento secundário, do acondicionamento primário e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei, e, quando pertinente, acompanhados dos resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;
  - g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respectivo país;
  - h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
  - i) Resultados dos ensaios farmacêuticos;
  - j) Em relação às associações de uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas com uma ou mais preparações à base de plantas ou destas com vitaminas ou minerais, os dados referidos na alínea e) do n.º 1 do artigo 141.º relativos à própria associação; se as substâncias activas não forem suficientemente conhecidas individualmente, os dados também deverão dizer respeito a cada uma delas;
  - l) Qualquer autorização ou registo obtido pelo requerente noutro Estado, com vista à introdução do medicamento no mercado, bem como pormenores, incluindo os motivos, sobre qualquer decisão de recusa de autorização ou de registo;
  - m) Dados bibliográficos ou pareceres de peritos que provem que o medicamento em questão, ou um medicamento equivalente, teve uma utilização terapêutica durante os trinta anos anteriores, incluindo, obrigatoriamente, quinze anos num Estado membro;
  - n) Uma revisão bibliográfica dos dados de segurança, acompanhada de um relatório pericial.

3 - O registo da comprovação da utilização terapêutica durante o período previsto na alínea m) do número anterior considera-se preenchido mesmo que a comercialização do medicamento não se tenha baseado numa autorização específica ou o número ou quantidade de substâncias presentes no medicamento tenha sido objecto de redução durante esse período.

4 - No âmbito do procedimento previsto no presente artigo, o INFARMED:

- a) Pode solicitar ao Comité dos Medicamentos à Base de Plantas, adiante designado por Comité, da Agência, a emissão de parecer relativo à adequação das provas de longa utilização do medicamento, apresentando os documentos justificativos pertinentes;
- b) Remete ao Comité o pedido de registo de medicamento que seja utilizado há menos de 15 anos num Estado membro, acompanhado dos documentos justificativos pertinentes;
- c) Pode exigir a apresentação dos dados necessários para a avaliação da segurança do medicamento.

#### Artigo 143.º Indeferimento

1 - O INFARMED indefere o pedido de registo de utilização tradicional sempre que o mesmo não respeite o disposto nos artigos anteriores e, em particular, sempre que ocorra qualquer das seguintes circunstâncias:

- a) A composição qualitativa ou quantitativa do medicamento não corresponde à declarada;
- b) O requerente e o titular do registo não estão estabelecidos num Estado membro;
- c) As indicações não observam as condições definidas no artigo 141.º;
- d) O medicamento pode ser nocivo em condições normais de utilização;
- e) Os dados relativos à utilização tradicional são insuficientes, em particular se os efeitos farmacológicos ou a eficácia não forem plausíveis, tendo em conta a utilização e a experiência de longa data;
- f) A qualidade farmacêutica não está devidamente demonstrada pelo requerente.

2 - A decisão de indeferimento, acompanhada da respectiva fundamentação, é notificada ao requerente, à Comissão Europeia e, mediante pedido fundamentado, a qualquer outra autoridade competente.

#### Artigo 144.º Pedidos de registo em vários Estados membros

1 - Os procedimentos previstos nas secções II e III do capítulo II do presente decreto-lei são aplicáveis por analogia aos registos de utilização tradicional concedidos ao abrigo do disposto no presente artigo sempre que ocorra um dos seguintes casos:

- a) Tiver sido elaborada uma monografia comunitária de plantas medicinais respeitantes a medicamentos à base de plantas abrangidos pelo artigo 20.º e a medicamentos tradicionais à base de plantas;
- b) O medicamento à base de plantas seja composto por substâncias derivadas de plantas, preparações ou associações das mesmas constantes da lista comunitária.

2 - Nos restantes casos, o INFARMED, ao avaliar o pedido de registo de utilização tradicional, tomará em consideração os registos concedidos por outro Estado membro.

3 - Se o pedido de registo de utilização tradicional disser respeito a uma substância derivada de plantas, a uma preparação ou a uma associação constante da lista comunitária, não é aplicável o disposto nas alíneas j), l) e m) do n.º 2 do artigo 142.º e nas alíneas d) e e) do n.º 1 do artigo anterior.

4 - No prazo de três meses contados da retirada de uma substância da lista referida no número anterior, são apresentados os dados e documentos referidos nas alíneas j) a n) do n.º 2 do artigo 142.º, sob pena de revogação do registo do medicamento.

#### Artigo 145.º

##### **Rotulagem, folheto informativo e publicidade**

1 - A rotulagem e o folheto informativo de medicamentos abrangidos pela presente secção obedecem, com as necessárias adaptações, ao disposto no presente decreto-lei, e contêm ainda as seguintes informações:

- a) A menção de que se trata de um medicamento tradicional à base de plantas para utilização na ou nas indicações nele especificadas e baseado exclusivamente numa utilização de longa duração;
- b) A indicação de que o utilizador deve consultar um médico ou outro profissional de saúde, designadamente um farmacêutico, se os sintomas persistirem durante o período de utilização do medicamento ou se surgirem reacções adversas não mencionadas no folheto informativo;
- c) A natureza da tradição associada ao medicamento em questão.

2 - A publicidade dos medicamentos abrangidos pelo disposto na presente secção obedece ao disposto no presente decreto-lei e é sempre acompanhada da menção «Medicamento tradicional à base de plantas, para utilização na ou nas indicações especificadas, baseado exclusivamente numa utilização de longa data».

#### Artigo 146.º

##### **Alteração do registo**

1 - Qualquer alteração de um registo de utilização tradicional é requerida ao INFARMED, aplicando-se, com as devidas adaptações, o disposto no presente decreto-lei.

2 - O disposto no número anterior não prejudica a possibilidade de o titular do registo de utilização tradicional alterar o processo de registo, na sequência da aprovação

de uma monografia comunitária de plantas medicinais, desde que notifique ao INFARMED as alterações a efectuar.

**Artigo 147.º**  
**Normas aplicáveis**

Além do disposto nos artigos anteriores, ao registo de utilização tradicional previsto na presente secção é ainda aplicável, com as devidas adaptações, o disposto na alínea b) do n.º 2 e na alínea c) do n.º 3 do artigo 2.º, nos n.os 1 e 5 do artigo 14.º, no n.º 5 do artigo 15.º, no n.º 1 do artigo 16.º, no artigo 17.º, no n.º 1 do artigo 23.º, nos artigos 27.º e 28.º, na alínea b) do n.º 1 e no n.º 2 do artigo 29.º, nos artigos 55.º a 76.º, nos artigos 94.º a 102.º, nos artigos 113.º a 120.º, nos artigos 166.º a 179.º, no n.º 1 do artigo 180.º, nos artigos 181.º a 185.º e no n.º 2 do artigo 196.º.






\_ Alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro. O texto original era o seguinte:

*Além do disposto nos artigos anteriores, ao registo de utilização tradicional previsto na presente secção é ainda aplicável, com as devidas adaptações, o disposto na alínea b) do n.º 2 e na alínea c) do n.º 3 do artigo 2.º, nos n.os 1 e 4 do artigo 14.º, no n.º 5 do artigo 15.º, no n.º 1 do artigo 16.º, no artigo 17.º, no n.º 1 do artigo 23.º, nos artigos 27.º e 28.º, na alínea b) do n.º 1 e no n.º 2 do artigo 29.º, nos artigos 55.º a 76.º, nos artigos 94.º a 102.º, nos artigos 113.º a 120.º, nos artigos 166.º a 175.º, no artigo 176.º, no n.º 1 do artigo 177.º, no artigo 178.º, no artigo 179.º, no n.º 1 do artigo 180.º, nos artigos 181.º a 185.º e no n.º 2 do artigo 196.º*

## A2. Produtos Direcionados para as ITUs comercializados em Farmácias Comunitárias e Ervanárias de Portugal

Embalagem do Produto	Breve Descrição	Principal Composição	Ação	Outras Observações e Advertências	Modo de administração
	Aquilea Uri SOS é um suplemento alimentar que funciona como tratamento ou coadjuvante de antibiótico para as infeções urinárias.	* Hibisco * Vitamina C	Com ação SOS é ideal para a fase intensiva. Contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário e para a proteção das células contra as oxidações indesejáveis.	Tolerado por diabéticos. Sem glúten.	1 a 2 cápsulas por dia.
	Spasmurin é um suplemento alimentar desenvolvido para ajudar a prevenir distúrbios urinários.	* Arando-vermelho * Uva-ursina * Cerejeira * Barbas de Milho	Ajuda a prevenir distúrbios urinários recorrentes, assim como a promover um alívio do desconforto provocado e sensação de bexiga cheia.	Não aconselhável a menores de 12 anos.	1 comprimido por dia ou 2 comprimidos por dia se houver maior necessidade.
	Prelief é um suplemento alimentar que ajuda a neutralizar a acidez dos alimentos e das bebidas.	* Cálcio * Estearato de magnésio	Ajuda a neutralizar a acidez diretamente nos alimentos e nas bebidas, ajudando a prevenir o desconforto da azia e a aliviar o desconforto urinário.	Tomar de preferência com as refeições. Afastar a toma do suplemento em duas horas da toma de antibióticos (tetraciclina e quinolonas).	2 comprimidos, 3 vezes por dia.
	Tilman Systemle é um suplemento alimentar para evitar o desconforto urinário proveniente de infeções urinárias ou cistites.	* Extrato seco de uva-ursina	Repõe o normal funcionamento da bexiga. Tem efeito bactericida.	Sem risco de desenvolvimento de candidíases vaginais. Sem resistências. Para maiores de 18 anos.	2 comprimidos, 3 vezes por dia (após as refeições).
	UriSTOP Manutenção é um suplemento alimentar que contribui para o bom funcionamento do sistema urinário.	* Arando-vermelho * Hibisco * Uva-ursina * FOS	Arando - forma uma barreira que evita a fixação das bactérias. Hibisco - protege o organismo de outras infeções. Uva-ursina - auxilia a saída das bactérias do organismo. FOS - reforça as defesas do organismo.	Não exceder a dose diária recomendada.	1 cápsula por dia.

	<p>Nutreov Cystirégul é um suplemento alimentar adequado para tratamento ou prevenção de perturbações urinárias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Arando-vermelho</li> </ul>	<p>Permite uma resposta adequada e eficaz graças à sua composição em arando-vermelho, um composto rico em proantocianidinas, que se liga às bactérias e diminui a sua adesão às vias urinárias.</p>	<p>Podem ser utilizados por grávidas.</p>	<p>1 cápsula por dia desde os primeiros desconfortos.</p> <p>Em caso de reaparecimento de sintomas, tomar 7 dias por mês, durante alguns meses.</p>
	<p>Cis-Control Cranberry Plus é um suplemento alimentar que contribui para o bem-estar urinário.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Urze</li> <li>* Arando-vermelho</li> <li>* Extrato da casca e sementes de uva</li> </ul>	<p>Ajuda no normal funcionamento das vias urinárias.</p>	<p>100% origem vegetal.</p> <p>Reservado a adultos.</p>	<p>1 cápsula de manhã e 1 cápsula à noite (com um copo de água cheio).</p>
	<p>Systur é um suplemento alimentar que contribui para a saúde das vias urinárias.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Extrato de Arando-vermelho</li> <li>* Extrato de Canela</li> <li>* Inulina (prebiótico)</li> </ul>	<p>Estimula o crescimento das bifido-bactérias, diminui o desenvolvimento de bactérias patogénicas, impede a multiplicação e proliferação de <i>E.coli</i>, inibe a fixação da <i>E.coli</i> às paredes das vias urinárias e favorece a eliminação da <i>E.coli</i> por via urinária.</p>	<p>Recomendado apenas a partir dos 5/6 anos de idade.</p> <p>Podem-se abrir a cápsula e misturar o conteúdo com água.</p>	<p>Em crise: 2 cápsulas de manhã e 2 cápsulas à noite, (com um copo de água cheio).</p> <p>Em prevenção: 1 cápsula por dia. Repetir esta toma durante 4 meses seguidos.</p>
	<p>Roter Cranberry é um suplemento alimentar indicado para manter as vias urinárias saudáveis.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Extrato de Arando-vermelho</li> <li>* Extrato de Equinácea</li> <li>* Vitamina C</li> </ul>	<p>Estimula as defesas naturais.</p>	<p>Não utilizar por um período de tempo superior a 8 semanas.</p> <p>Não recomendado durante a gravidez ou amamentação.</p> <p>Não recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos.</p>	<p>1 a 2 cápsulas por dia.</p>
	<p>Arkocapsulas® Cranberry é um suplemento alimentar à base de arando indicado para o bem-estar urinário.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Pó integral criotriturado de baga de Arando-vermelho</li> </ul>	<p>Atua de forma sinérgica, ajudando a alcançar o bem-estar de forma natural.</p>	<p>Não exceder a toma diária recomendada.</p>	<p>1 cápsula ao pequeno-almoço e 1 cápsula ao almoço.</p>
	<p>Symbiosys Cystalia é um probiótico, desenvolvido para ajudar a manter o equilíbrio do trato urinário em casos de desconfortos urinários persistentes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Estirpes bacterianas <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LR06 e <i>Lactobacillus plantarum</i> LP02 (associadas ao arando-vermelho).</li> </ul>	<p>Suplemento alimentar que combina duas estirpes de bactérias probióticas com evidência científica em inibir a proliferação de bactérias patogénicas.</p> <p>Contém ainda arando-vermelho, que ajuda a prevenir a adesão de bactérias patogénicas à bexiga.</p>	<p>Não exceder a dose diária recomendada.</p>	<p>1 saqueta de manhã dissolvida na boca, sem água, durante pelo menos 1 mês.</p>

	<p>Advancis Urivial SOS é um suplemento alimentar que contribui para a melhoria do desconforto urinário.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Vitamina B6</li> <li>* Uva-ursina</li> <li>* Urze</li> <li>* Bétula</li> <li>* Urtiga</li> <li>* Cavalinha</li> </ul>	<p>Alívio de vários sintomas, como dor/ardor ao urinar, micção frequente, urgência ao urinar, pressão no ventre.</p>	<p>Sem adição de açúcares.</p>	<p>1 ampola diluída em água, 2 vezes por dia.</p>
	<p>Uricoli é um suplemento alimentar que contribui para o bem-estar urinário.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Arando-vermelho</li> <li>* D-Manose</li> <li>* Propolis</li> </ul>	<p>As suas atividades são atribuídas a uma classe particular de bioflavonóides contidas no arando-vermelho: as proantocianidinas (PACs).</p>	<p>Pode ser associado a antibioterapia no tratamento do episódio agudo. Pode ser tomado por indivíduos com intolerância ou sensibilidade ao glúten e lactose.</p>	<p>2 cápsulas por dia, durante 10 dias ou num período recomendado de 3-6 meses.</p>
	<p>Arkocápsulas® Dente de Leão é um suplemento alimentar que ajuda a manter a saúde e o funcionamento do trato urinário, contribuindo para um fluxo urinário normal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Pó integral criotriturado da raiz de Dente de Leão</li> </ul>	<p>O Dente de Leão, rico em frutanas, ajuda a manter a saúde e o funcionamento do trato urinário, contribuindo para um fluxo urinário normal.</p>	<p>Não recomendado na gravidez e em crianças com idade inferior a 12 anos.</p>	<p>2 cápsulas ao pequeno-almoço e 2 cápsulas ao almoço.</p>
	<p>Cistiless é o suplemento alimentar especificamente desenvolvido para o conforto e bem-estar do trato urinário.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* D-Manose</li> <li>* <i>Lactobacillus fermentum</i> CS57</li> </ul>	<p>Fórmula desenvolvida para o conforto e bem-estar do trato urinário aos primeiros sintomas e na prevenção de situações recorrentes. Contribui para o equilíbrio do pH fisiológico e do microbioma e para reforçar o sistema imunitário e as defesas fisiológicas.</p>	<p>Dissolver uma saqueta num copo de água. E conveniente tomar Cistiless com o estômago e bexiga vazios, para uma melhor absorção.</p>	<p>Fase aguda: 2 saquetas por dia, durante 3 dias (manhã e tarde) Manutenção: 1 saqueta por dia (manhã) até ao fim da embalagem. Prevenção: 1 saqueta por dia (manhã) – fazer 1 embalagem completa por trimestre.</p>
	<p>Prevecist é um suplemento alimentar que ajuda a manter a saúde urinária.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Arando-vermelho</li> <li>* Lactoferrina</li> <li>* FOS</li> </ul>	<p>Nos indivíduos com tendência para infeções urinárias de repetição, especialmente nas mulheres, poderá ajudar a manter a saúde urinária, reduzindo o risco de novos episódios de infeções urinárias recorrentes.</p>	<p>Dissolver uma saqueta num copo de água. Preferencialmente, tomar de estômago vazio (antes das refeições). Pode ser tomado de forma continuada ao longo do tempo, concomitantemente com antibióticos. Deverá ser utilizado com precaução em doentes medicados com anticoagulantes ou com nefrolitíase a oxalato</p>	<p>1 saqueta de 12 em 12 horas.</p>

	<p>Arkocápsulas® Raiz de Urtiga é um suplemento alimentar que contribui para o bom funcionamento do sistema urinário.</p>	<p>* Pó integral criotriturado da raiz de Urtiga</p>	<p>A Urtiga ajuda no normal funcionamento do sistema urinário e da próstata e na normal eliminação de líquidos, contribuindo para o bem-estar urinário.</p>	<p>Apenas para adultos.</p>	<p>2 cápsulas por dia, às refeições. Tomar com um grande copo de água.</p>
	<p>Solgar Cranberry com Vitamina C é um suplemento alimentar que contribui para o bom funcionamento do sistema urinário.</p>	<p>* Arando-vermelho * Vitamina C</p>	<p>A vitamina C contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário.  O arando vermelho possui propriedades antioxidantes sendo tradicionalmente utilizado para a manutenção de um sistema urinário saudável.</p>	<p>Não exceder a toma diária recomendada.  Isento de açúcar, sal, amido, levedura, trigo, soja, glúten, conservantes, edulcorantes, aromatizantes artificiais ou corantes.</p>	<p>1 a 2 cápsulas por dia (antes das refeições).</p>
	<p>Arkocápsulas® Uva Ursina é um suplemento alimentar que contribui para o normal funcionamento da bexiga e do trato urinário.</p>	<p>* Pó integral criotriturado das folhas da Uva-ursina</p>	<p>A Uva Ursina, rica em arbutósido, contribui para o normal funcionamento da bexiga e do trato urinário.</p>	<p>Não recomendado a crianças, grávidas e mulheres a amamentar.</p>	<p>2 cápsulas ao pequeno-almoço e 2 cápsulas ao almoço (antes das refeições).</p>
	<p>Chá Fitos Quebra Pedra contribui para o bom funcionamento renal e prevenção da formação de cálculos renais.</p>	<p>* Extrato de <i>Phyllanthus niruri L.</i></p>	<p>Extrato para fazer uma infusão que tomada regularmente impede a formação de pedras nos rins e promove o bom funcionamento renal.</p>	<p>Colocar uma colher de sopa de chá e adicionar água a ferver. Deixar em infusão alguns minutos, mexendo uma ou duas vezes. Coar no final.</p>	<p>3 a 4 chávenas por dia.</p>
	<p>Advancis® Uritabs é um suplemento alimentar que contribui para a melhoria do desconforto urinário.</p>	<p>* Extratos padronizados de Arando-vermelho e Uva-ursina * FOS</p>	<p>Importante ajuda no alívio dos sintomas associados às infeções do trato urinário (ITU) não complicadas e na prevenção de recidivas.</p>	<p>Não deve ser tomado em jejum.</p>	<p>Em situações de desconforto urinário: 2 comprimidos após o pequeno-almoço e 2 comprimidos após o jantar.  Para prevenção: 1 comprimido após o pequeno-almoço.</p>