



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DE INFEÇÕES URINÁRIAS**

Trabalho submetido por
Beatriz de Freitas Pina Setoca
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SUPLEMENTOS ALIMENTARES NA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DE INFEÇÕES URINÁRIAS**

Trabalho submetido por
Beatriz de Freitas Pina Setoca
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Isabel Fernandes

Novembro de 2020

Agradecimentos

À minha orientadora, a Professora Doutora Ana Isabel Fernandes, por todo o seu apoio, disponibilidade, ensinamentos e paciência. À Associação Nacional das Farmácias, pelos dados disponibilizados que enriqueceram este trabalho.

À Catarina, Rute e Djenna, as minhas companheiras destes últimos cinco anos e a quem me orgulho de chamar amigas, detentoras de um nível tão genuíno de amizade como não há igual.

Ao Rui, o meu amor, inquestionavelmente sempre ao meu lado, a minha calma no meio da tempestade.

Aos meus Avós, por todo o carinho e apoio e por serem uma parte tão especial da minha vida.

Ao meu irmão Afonso, por ser o raio de luz que ilumina os meus dias.

Por fim, agradeço ao meu Pai e à minha Mãe, exemplos de que tanto me orgulho e a quem devo tudo. Obrigada por fazerem de mim aquilo que sou hoje e por tornarem tudo possível!

Resumo

As infecções urinárias são das formas de infecção mais comuns, quer nos cuidados de saúde quer na comunidade, e revelam-se um importante problema de saúde pública devido à sua recorrência e à elevada resistência antibiótica associada a estas infecções. Atualmente, a terapêutica padrão baseia-se na toma de antibióticos. No entanto, a gestão desta patologia com recurso a terapêuticas não antibióticas, como suplementos alimentares, seria uma mais valia e um auxílio na redução de resistências. Apesar da falta de evidência de eficácia disponível, muitos suplementos já são utilizados no tratamento e prevenção de infecções do trato urinário.

Este trabalho pretendeu conhecer melhor a abordagem preventiva e terapêutica em infecções urinárias, recorrendo a suplementos alimentares. Realizou-se uma revisão bibliográfica do tema, que foi complementada com a identificação e análise dos suplementos, destinados a prevenção/tratamento das infecções urinárias, mais vendidos em Portugal e também, com a aplicação de um questionário *online* a profissionais intervenientes em atos de dispensa e aconselhamento de suplementos em farmácia comunitária.

Os suplementos mais vendidos revelaram potenciais problemas de segurança, como a falta de informação relativa à duração do seu consumo, população a que se destinam e contraindicações. A evidência disponível acerca da utilização de suplementos alimentares em infecções urinárias é fraca e não coincide com a opinião dos profissionais de saúde inquiridos. Os profissionais em farmácia comunitária, consideram que os suplementos são seguros e importantes em infecções urinárias, como forma de prevenção e como adjuvantes do tratamento medicamentoso. Ainda assim, estabelece-se a concordância quanto à necessidade de uma atualização da regulamentação dos suplementos alimentares, que se considera dever ser mais rigorosa e aproximada à legislação dos medicamentos.

Palavras-chave: Suplementos Alimentares; Infecções Urinárias; Prevenção; Arando vermelho;

Abstract

Urinary infections are one of the most common forms of the infection, both in healthcare and in the community, and constitute an important public health problem due to their recurrence and the high antibiotic resistance associated with these infections. Currently, antibiotics are the standard therapy for urinary infections. However, it is considered that the management of this pathology using non-antibiotic therapies, such as dietary supplements, would be an asset and could reduce resistance. Dietary supplements are already used in the treatment and prevention of urinary tract infections, despite the lack of evidence of efficacy.

This work aimed at a better understanding of the dietary supplement's preventive and therapeutic approach in urinary infections. A bibliographic review of the theme was complemented with the identification and analysis of the best-selling dietary supplements in Portugal, for the prevention/treatment of urinary tract infections, and the application of an online questionnaire to professionals involved in dispensing and counseling of supplements, in the community pharmacy.

The best-selling supplements analyzed revealed potential safety problems, such as the lack of information regarding the duration of consumption, and contraindications. The evidence available, of the use of dietary supplements for urinary tract infections, is weak and doesn't match with the opinion of the surveyed health professionals. Community pharmacy professionals consider that supplements are safe and important in urinary infections, as a mean of prevention and as adjuvants to drug treatment. However, there is agreement with the need to update the regulation of dietary supplements, which must be more rigorous and closer to the legislation of medicines.

Keywords: Dietary Supplements; Urinary Tract Infections; Prevention; Cranberry;

Índice Geral

Índice de Figuras	4
Índice de Tabelas	5
Lista de Abreviaturas	6
PARTE I	7
REVISÃO DA LITERATURA	7
1. Introdução	9
2. Infecções do Trato Urinário	11
2.1. Patogénese	13
2.2. Fatores de Risco e Diagnóstico	14
2.3. Resistência e Recorrência	16
2.4. Tratamento e Profilaxia	17
3. Suplementos Alimentares	21
3.1. Bioativos com Alegados Benefícios em Infecções Urinárias	24
3.1.1. Arando vermelho (<i>Vaccinium macrocarpon</i>)	24
3.1.2. Probióticos	29
3.1.3. D-manose	34
3.1.4. Outros Compostos Bioativos	36
3.2. Interações e Reações Adversas	39
PARTE II	43
TRABALHO EXPERIMENTAL	43
4. Materiais e Métodos	45
5. Resultados e Discussão	47
5.1. Dados de consumo (2017-2019)	47
5.1.1. Análise de Rótulos	50
5.2. Dados recolhidos por aplicação de questionário a profissionais de saúde	56
6. Considerações Finais	63
7. Referências Bibliográficas	67
ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1. Epidemiologia das infeções urinárias complicadas e não complicadas.....	12
Figura 2. Patogénese das Infeções do Trato Urinário.....	14
Figura 3. Arando vermelho, bagas e arbusto.....	24
Figura 4. Estruturas química da D-glucose e D-manose	34
Figura 5. Volume total de vendas, em embalagens, incluindo todos os tipos de produtos, de 2017 a 2019.....	48
Figura 6. Volume de vendas em embalagens correspondente ao período temporal 2017-2019 relativamente a suplementos e respetivas formas de apresentação.	49
Figura 7. Caracterização dos respondentes.	56
Figura 8. Regularidade e principal motivo de dispensa suplementos alimentares com vista ao alívio/tratamento de infeções urinárias	57
Figura 9 Importância ou não dos suplementos alimentares nas infeções urinárias, e respetivas justificações	57
Figura 10. Regularidade de aconselhamento dos suplementos indicados em IU e discriminação entre as classes de profissionais	58
Figura 11. Respostas dos inquiridos relativas à escolha, ou não, de um suplemento particular, aquando do aconselhamento.....	59
Figura 12. Respostas dos inquiridos, ao facto dos suplementos alimentares possuírem os requisitos mínimos em termos de qualidade, eficácia e segurança, ou não.....	60
Figura 13. Respostas dos inquiridos à necessidade, ou não, de alterações no âmbito dos suplementos alimentares.....	61

Índice de Tabelas

Tabela I. Principais esquemas terapêuticos utilizados em Portugal.....	18
Tabela II. Resumo da análise dos produtos indicados em infeções urinárias e dos seus volumes de vendas, em número de embalagens, entre 2017 e 2019.	47
Tabela III. Bioativos encontrados nos SA comercializados em Portugal, indicados no alívio ou prevenção de infeções urinárias.....	49
Tabela IV. Resumo da análise de menções relacionadas com a segurança dos cinco suplementos mais vendidos em Portugal.....	54
Tabela V. Compostos bioativos mais aconselhados pelos inquiridos	59

Lista de Abreviaturas¹

ANF – Associação Nacional das Farmácias

CDC – Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (*Center for Disease Control and Prevention*)

CI – Intervalo de Confiança (*Confidence interval*)

CYP – Citocromo

DGAV – Direção Geral da Alimentação e Veterinária

DL – Decreto-Lei

DSHEA – Dietary Supplement Health and Education Act of 1994

EAU – Associação Europeia de Urologia (*European Association of Urology*)

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (*European Food Safety Authority*)

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

EU – União Europeia (*European Union*)

FDA – *Food and Drug Administration*

HMPC – Comité de Medicamentos à Base de Plantas (*Herbal Medicinal Products Committee*)

INR - Razão Normalizada Internacional (*International Normalized Ratio*)

ITU – Infecções do Trato Urinário

IU – Infecções urinárias

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MO – Microrganismo

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OE – Operador Económico

PAC – Proantocianidinas

RR – Risco Relativo

SA – Suplementos Alimentares

TMP-SMX – Trimetoprim com Sulfametoxazol

US – Estados Unidos (*United States*)

WHO – Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*)

¹Optou-se por utilizar algumas siglas na língua inglesa, apresentando-se também a sua tradução em Português

PARTE I
REVISÃO DA LITERATURA

1. Introdução

As infecções urinárias (IU) são uma das formas de infecção mais comuns, quer nos cuidados de saúde, quer na comunidade (Medina & Castillo-Pino, 2019). Estas, têm-se revelado um importante problema de saúde pública, especialmente devido à recorrência que muitas vezes ocorre nesta patologia e à crescente resistência antibiótica que muitas bactérias apresentam (Flores-Mireles et al., 2015).

Afetando cerca de 150 milhões de pessoas por ano no mundo, (Stamm & Norrby, 2001), as IU representam 30-40% de todas as infecções tratadas em hospital e 10-20% das infecções tratadas nos cuidados de saúde primários (Stefaniuk et al., 2016). Só nos Estados Unidos (US) 11,3 milhões de mulheres sofrem anualmente de IU (Foxman, Barlow, et al., 2000; Russo & Johnson, 2003) com um custo associado de mais de 3,5 mil milhões de dólares (Litwin et al., 2005) e cerca de 10,5 milhões de visitas a unidades de saúde (Foxman, 2014; Schappert & Rechtsteiner, 2011).

Assim, estas infecções revelam-se problemáticas para mulheres de todas as idades, e também para os sistemas de saúde, devido aos elevados custos que acarretam (Wawrysiuk et al., 2019). Atualmente, a primeira linha de tratamento para IU consiste em terapêutica antibiótica como fosfomicina. Contudo, muitos autores consideram que incluir medidas não antibióticas na gestão destas infecções, reduziria a resistência antimicrobiana e seria um benefício inquestionável (Wawrysiuk et al., 2019).

Em 2015 a Organização Mundial de Saúde (WHO) publicou um Plano de Ação Global contra a Resistência Antimicrobiana (WHO, 2015), dando origem a um maior interesse da comunidade científica em medidas não-antibióticas para o tratamento de IU recorrentes, como por exemplo, os suplementos alimentares (SA) (Anger et al., 2019). Os SA são populares na prevenção e tratamento das IU e a sua utilização parece segura. No entanto, a comunidade científica e muitos profissionais de saúde continuam incertos dos benefícios e eventuais riscos a estes associados (Caretto et al., 2017).

Vários autores sugerem que suplementos, contendo por exemplo arando-vermelho, podem atuar sinergicamente num regime terapêutico antibiótico, potenciando o efeito antimicrobiano e garantindo a erradicação da infecção. Esta abordagem pode diminuir a

probabilidade de desenvolvimento de resistência, e por sua vez levar a uma diminuição do uso insustentável de antimicrobianos (Gbinigie et al., 2019).

A indicação, por parte de profissionais de saúde, destes suplementos à base de arando, como profilaxia de IU recorrentes, é considerada pela Associação Americana de Urologia como uma recomendação condicional com nível de evidência C (Anger et al., 2019). Isto significa que é uma recomendação para a qual peritos concluíram que os efeitos benéficos da adoção da recomendação, provavelmente superam os efeitos indesejáveis, mas o painel não está confiante sobre esses benefícios, e a evidência não é clara (WHO, 2010).

Envoltos em controvérsia, muitos destes suplementos já são utilizados pela comunidade para a prevenção e tratamento de IU e para o alívio do desconforto urinário (Caretto et al., 2017; Jepson et al., 2012), verificando-se em Portugal uma dispensa cada vez maior destes produtos (ver secção 6.1).

As diretrizes da Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá, sugerem que os pacientes sejam informados acerca da evidência disponível, relativamente a este tema, e que sejam acompanhados na sua decisão pelos profissionais de saúde (Epp & Larochelle, 2017). No entanto, para alguns profissionais pode tornar-se um desafio saber qual a posição a adotar perante estes suplementos e o seu aconselhamento.

Deste modo, é essencial o estudo aprofundado da evidência disponível até à data, relativamente à utilização de SA no tratamento e na profilaxia de IU, assim como perceber a realidade do consumo de suplementos em farmácias comunitárias e a perceção que os profissionais de saúde têm destes.

2. Infeções do Trato Urinário

Na literatura é possível encontrar diversas entidades que classificam e definem infeções do trato urinário (ITU). As mais usadas e sugeridas pela Associação Europeia de Urologia (EAU) são as desenvolvidas pelo Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), pela Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas e as da *Food and Drug Administration* (FDA) (EAU Guidelines, 2020).

As ITU designam-se de cistites, quando afetam a bexiga e o trato urinário inferior, sendo geralmente acompanhadas de sintomas como hematúria, dor suprapúbica, urgência urinária e disúria. Pode também ocorrer pielonefrite, uma infeção do trato urinário superior que acomete os rins que, para além dos sintomas anteriores, se caracteriza por ocorrência de febre, náuseas, vômitos, sensibilidade vertebral e dor na região lombar (Flores-Mireles et al., 2015).

A EAU define cistite não complicada “como cistite aguda, esporádica ou recorrente, limitada a mulheres não grávidas sem anormalidades anatómicas e funcionais relevantes, conhecidas no trato urinário, ou comorbidades” (EAU Guidelines, 2020).

Segundo a EAU, as infeções urinárias recorrentes consistem em recorrências de ITU, complicadas ou não, com a frequência de pelo menos duas infeções nos últimos seis meses ou três no último ano, incluindo cistites e pielonefrites (EAU Guidelines, 2020).

Uma infeção mais grave, como pielonefrite, não ocorre tão comumente na população feminina, mas quando ocorre está associada a maior risco de hospitalização com um consequente encargo económico acrescido (Medina & Castillo-Pino, 2019).

Os microrganismos (MO) que mais frequentemente são responsáveis por IU são: *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, e *Candida spp*, espécies que poderão relacionar-se com o facto da infeção ser complicada ou não complicada (Flores-Mireles et al., 2015), conforme ilustrado na Fig.1 . Em qualquer das situações, é possível atribuir até 70-95% das infeções não complicadas a *E. coli* proveniente da microbiota entérica (Bartoletti et al., 2017; Köves & Wullt, 2017; Vahlensieck et al., 2017).

As IU complicadas, estão geralmente associadas a indivíduos com maior hipótese de desenvolvimento de complicações e/ou outras condições associadas, como homens, mulheres grávidas, portadores de cateteres, doentes renais, imunocomprometidos, casos de obstruções urinárias ou exposição frequente a antibióticos. (Levison & Kaye, 2013; Lichtenberger & Hooton, 2008; Medina & Castillo-Pino, 2019).

Como consequências de qualquer tipo de IU podem advir, resistência a antibióticos, nascimento prematuro, pielonefrite, colite provocada por *Clostridium difficile* e sepsis (Flores-Mireles et al., 2015). Complicações como estas, à partida não afetam pessoas saudáveis e com trato urinário estruturalmente normal (Hooton, 2012a; Nielubowicz & Mobley, 2010).

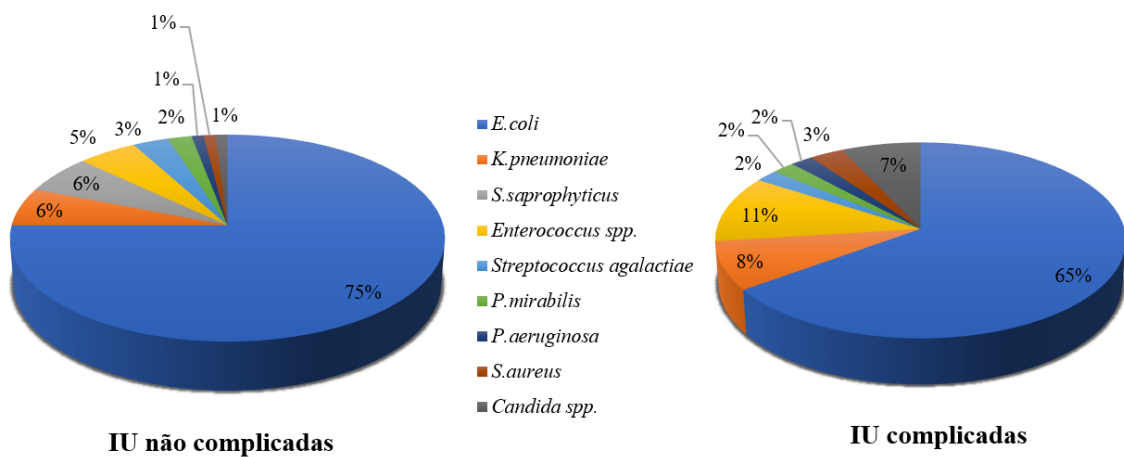


Figura 1. Epidemiologia das infecções urinárias complicadas e não complicadas. Adaptado de Flores-Mireles et al. (2015).

É sabido que a idade mais avançada conduz a um aumento da prevalência das IU, com exceção de um pico observado em mulheres entre os 14-24 anos (Schmiemann et al., 2010). A prevalência destas infecções em mulheres com mais de 65 anos é superior ao dobro da verificada na população em geral (Chu & Lowder, 2018). Todavia, as mulheres de todas as faixas etárias, os homens muito idosos e as crianças são os doentes que apresentam morbidade significativa associada a ITU (Flores-Mireles et al., 2015). Observa-se uma mortalidade de cerca 3% em mulheres e 1% em homens, geralmente devido à progressão da infeção para pielonefrite e sepsis (Cai et al., 2017).

Em mulheres adultas, espera-se que pelos menos 50-60% venha a sofrer uma IU durante toda a sua vida e perto de 10% de mulheres em menopausa, quando inquiridas, reportaram

ter tido uma ITU no ano anterior (Alós, 2005). Contudo, estes dados podem ser subvalorizados, uma vez que 50% dos afetados nem sempre recorrem a assistência médica (Foxman & Brown, 2003; Ikäheimo et al., 1996).

2.1. Patogénese

Uma infeção não complicada do trato urinário inicia-se quando um MO, proveniente geralmente do intestino, contamina e coloniza a área peri-uretral. Ocorre posteriormente uma migração da bactéria para a bexiga, onde apêndices bacterianos como flagelos e pili auxiliam na invasão, adesão e colonização das células uroteliais superficiais (Flores-Mireles et al., 2015).

Consequentemente, é iniciada uma resposta inflamatória do hospedeiro com ativação dos neutrófilos no local (Flores-Mireles et al., 2015). No entanto, os microrganismos patogénicos utilizam diversos mecanismos para resistir aos ataques do sistema imunitário e a outras situações de stress, como por exemplo, alterações morfológicas e alterações de permeabilidade da membrana (Flores-Mireles et al., 2015). Estes mecanismos são muitas vezes responsáveis pela persistência das infeções e pela sua recorrência (Horvath et al., 2011; Justice et al., 2008; Kostakioti et al., 2013).

Uma vez instaladas, as bactérias resistentes começam a sua multiplicação e a produção de toxinas e proteases, que induzem a célula hospedeira a libertar nutrientes. Como a bexiga oferece um ambiente praticamente desnutrido, os MO provocam lesões nos tecidos que permitem a libertação de nutrientes e ao mesmo tempo fornecem um local propício à invasão e disseminação bacteriana (Flores-Mireles et al., 2015).

Adicionalmente, ocorre uma etapa característica do desenvolvimento da infeção, a criação de biofilme pela bactéria (Kostakioti et al., 2013). O biofilme consiste num conjunto bacteriano multicelular, contendo fibras adesivas, pili, flagelo e DNA extracelular (Kostakioti et al., 2013). Este aglomerado, atua como uma barreira física que faz frente à ação do sistema imunitário e à entrada de antibióticos, aumentando consequentemente a resistência do MO com a maturação do biofilme (Flores-Mireles et al., 2015).

Posteriormente, pode ocorrer ascensão da bactéria patogénica e colonização do rim (pielonefrite) com libertação de toxinas e dano tecidual. Caso os MO consigam atravessar a barreira epitelial tubular renal, podem alcançar a corrente sanguínea e, sem tratamento, a infeção pode progredir para bacteriemia e até sepsis. Um dos mecanismos chave em quase todas as etapas de ITU descritas e resumidas na Fig. 2, é a adesão, sendo esta um alvo atrativo para o desenvolvimento de terapêuticas (Flores-Mireles et al., 2015).

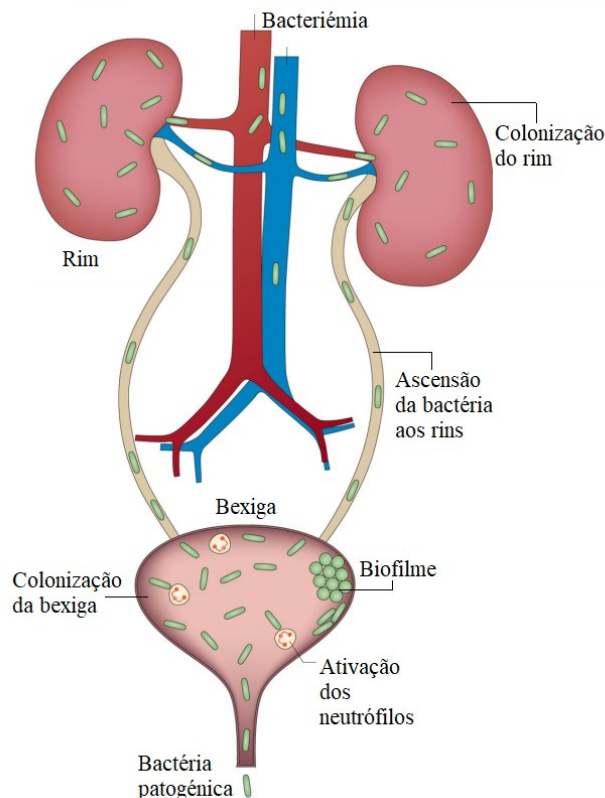


Figura 2. Patogênese das Infecções do Trato Urinário. Adaptado de Flores-Mireles et al. (2015).

2.2. Fatores de Risco e Diagnóstico

São conhecidos diversos fatores de risco associados às IU, como a prática de relações sexuais, um novo parceiro sexual, o uso de espermicidas, uma progenitora com histórico deste tipo de infeções, ou antecedentes de ITU na infância (EAU Guidelines, 2020).

De entre todos os fatores de risco, a atividade sexual elevada constitui um fator *major* para o desenvolvimento de IU em jovens mulheres (18 a 39 anos), e provoca habitualmente recorrência em seis meses (Alós, 2005). O risco de desenvolvimento de

ITU é 14 vezes maior na população feminina do que em homens (Robinson et al., 2015) e é entre os 18 e 49 anos, quando a prática de atividade sexual está geralmente aumentada, que se situa o pico de ITU não complicadas (Medina & Castillo-Pino, 2019). Alós (2005) realizou um estudo numa população jovem, e verificou que 27% das mulheres inquiridas afirmaram que, após uma primeira IU tinham sofrido de recorrência nos seis meses seguintes, sendo até relatada uma segunda ocorrência nesse mesmo período temporal por 2,7% das mulheres.

Segundo fortes recomendações da Associação Europeia de Urologia (EAU Guidelines, 2020), o diagnóstico de cistites não complicadas, em mulheres sem outros fatores de risco, pode e deve basear-se na história clínica. Nestes casos, verificam-se sintomas típicos do trato urinário inferior, como disúria, frequência e urgência urinária na ausência de corrimento e irritação vaginal (EAU Guidelines, 2020). Uma das manifestações mais características de IU é a disúria, pois está quase sempre presente contrariamente aos demais sintomas (Bent et al., 2002; Hooton, 2012b). A disúria com início agudo revela-se um sintoma específico, coincidindo mais de 90% das vezes, em jovens mulheres, com IU quando não existe corrimento vaginal (Bent et al., 2002; Hooton, 2012b).

No entanto, em mulheres idosas, um quadro sintomatológico típico pode não indicar o diagnóstico de cistite (Foxman et al., 2001; van Buul et al., 2018), consistindo numa exceção que é da máxima importância considerar. Nestes casos e em situações como, suspeita de pielonefrite, sintomas atípicos, grávidas e sintomas que não se resolvem ou recorrem em quatro semanas após o fim do tratamento, recomenda-se a análise laboratorial de culturas de urina (EAU Guidelines, 2020).

O diagnóstico deve ser diferencial e deve reconhecer-se a distinção de bacteriúria assintomática, uma vez que esta é considerada uma colonização comensal do trato urinário e não uma infeção, podendo até desempenhar um fator protetor contra a ocorrência de IU sintomáticas (Cai et al., 2012; EAU Guidelines, 2020; Hansson et al., 1989). Como tal, não deverá ser alvo de tratamento, salvo raras exceções (EAU Guidelines, 2020; Lutay et al., 2013).

2.3. Resistência e Recorrência

As IU recorrentes podem categorizar-se em reinfeções ou recaídas. Uma reinfeção caracteriza-se por uma recorrência causada por um novo MO, enquanto que a recaída se enquadra numa infeção causada pela mesma bactéria, após tratamento adequado (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008). Qualquer tipo de IU, seja cistite ou pielonefrite pode originar recorrência, no entanto as pielonefrites, embora sejam geralmente mais graves são menos associadas a recorrência (Alós, 2005). Caso ocorram frequentemente pielonefrites, a consideração de etiologia complicada deve ser levantada (EAU Guidelines, 2020).

É estimado que sensivelmente 20 a 30% das mulheres com IU possam vir a sofrer de recorrência (Albert et al., 2004), o que se torna um problema primordial na gestão desta patologia (Wawrysiuk et al., 2019). Apesar das ITU afetarem mulheres de todas as etnias, idades e estratos socioeconómicos (Florian Wagenlehner et al., 2018), mulheres saudáveis e jovens (18-39 anos) mostram 24% de risco de recorrência seis meses após uma IU inicial (Foxman, Gillespie, et al., 2000).

A recorrência de IU acarreta custos sociais, económicos e clínicos da doença, bem como efeitos psicológicos que afetam negativamente a qualidade de vida dos doentes (Medina & Castillo-Pino, 2019). A qualidade de vida deve ser considerada e integrada na terapêutica, especialmente em situações particulares de recorrência (Medina & Castillo-Pino, 2019). Dados europeus indicam que absentismo elevado e consultas médicas aumentadas são consequências relacionadas com IU recorrentes e que uma oportunidade para reduzir tanto a taxa de ITU, como o impacto pessoal sentido pelo doente, passa pela utilização de estratégias profiláticas não antibióticas (Medina & Castillo-Pino, 2019). Estas estratégias devem permitir uma melhoria na qualidade de vida do doente, prevenindo recorrência e evitando os efeitos secundários decorrentes do tratamento medicamentoso (Wawrysiuk et al., 2019).

Atualmente, a etiologia prevalente nas ITU leva a um elevado consumo de antibióticos de largo espetro e à consequente resistência aumentada das bactérias uropatógenicas (Stamm & Norrby, 2001). A frequente prescrição empírica de antimicrobianos e a transmissão de genes resistentes entre as bactérias uropatógenicas, levam entre outros, à multirresistência antibiótica quer a nível hospitalar quer comunitário, tornando o

tratamento das IU mais difícil (Linhares et al., 2015). A alta prevalência de microrganismos multirresistentes mostra uma tendência preocupante (Flores-Mireles et al., 2015) que pode e deve ser minimizada através da redução do consumo de antibióticos. (Wawrysiuk et al., 2019).

O tratamento de ITU torna-se um desafio cada vez maior devido aos crescentes mecanismos de resistência antibiótica (Y. H. Chen et al., 2013; Foxman, 2010, 2014; Garau, 2008; K. Gupta & Bhadelia, 2014; Paterson, 2006; Pendleton et al., 2013), uma vez que é possível encontrar *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes a cefalosporinas de terceira geração, devido às suas beta-lactamases (Bradford, 2001; Y. H. Chen et al., 2013; Garau, 2008; K. Gupta & Bhadelia, 2014; Paterson, 2006; Pendleton et al., 2013), e *Enterococcus spp*, resistentes a penicilina, trimetoprim, cefalosporinas e clindamicina (Y. H. Chen et al., 2013; K. Gupta & Bhadelia, 2014; Pendleton et al., 2013). Várias bactérias também já demonstraram resistência a antibióticos de reserva e de última linha, como a vancomicina e outros glicopéptidos (Flores-Mireles et al., 2015).

É em contexto hospitalar que as resistências mais graves se manifestam. Todos os anos na União Europeia (UE) mais de 4 milhões de doentes são vítimas de uma infecção associada aos cuidados de saúde, sendo 20 a 30% destas evitáveis (Medina & Castillo-Pino, 2019). As ITU não são exceção, visto que muitas surgem após um procedimento urológico (Medina & Castillo-Pino, 2019). Vários estudos têm demonstrado que, apesar do rápido desenvolvimento de resistência, a sua reversibilidade é muito demorada, quer em contexto hospitalar, quer em contexto comunitário (Andersson & Hughes, 2010) e é da máxima importância apresentar novas terapias para o tratamento e gestão destas infeções (Wawrysiuk et al., 2019).

2.4. Tratamento e Profilaxia

As recomendações da EAU para o tratamento de IU não complicadas consistem na prescrição de antibióticos como fosfomicina, pivmecilinam ou nitrofurantoína como primeira linha, não devendo ser utilizadas aminopenicilinas ou fluoroquinolonas (EAU Guidelines, 2020).

Atualmente em Portugal, a Associação Portuguesa de Urologia recomenda, de maneira sucinta e com base em indicações internacionais, os esquemas terapêuticos apresentados na Tabela I (Grabe et al., 2015; K. Gupta et al., 2011; Pereira, 2012).

Tabela I. Principais esquemas terapêuticos utilizados em Portugal (Grabe et al., 2015; K. Gupta et al., 2011; Pereira, 2012).

	Antibiótico	Posologia	
1ª linha	Fosfomicina	3g toma única	
	Nitrofurantoína	100 mg 12/12h	5-7 dias
	Cotrimoxazol	960 mg 12/12h	3 dias
2ª linha	Ciprofloxacina	250 mg 12/12h	
	Levofloxacina	250 mg 24/24h	
	Norfloxacina	400 mg 12/12h	
	Ofloxacina	200 mg 12/12h	

Apesar destas recomendações, em casos de mulheres que apresentem sintomatologia leve a moderada e em IU não complicadas, poderá considerar-se segundo a EAU, um tratamento sintomático (ex: ibuprofeno e paracetamol) não recorrendo a terapêutica antibiótica (Gágyor et al., 2015; Kronenberg et al., 2017; Vik et al., 2018; Wagenlehner et al., 2018). No entanto, o tratamento sintomático é muitas vezes subvalorizado e a terapêutica geralmente baseia-se numa variada gama de antibióticos, selecionados dependendo do contexto da infeção e do perfil de resistência do MO em causa (Flores-Mireles et al., 2015).

Por norma, na prática clínica, é prescrito empiricamente um antibiótico e simultaneamente recolhida uma amostra de urina para análise. É indicado ao doente que inicie a toma do antibiótico e após análise da amostra de urina, caso não se verifique sensibilidade, é enviada uma segunda prescrição antibiótica que este deve então iniciar, substituindo o antibiótico inicial. Estas práticas representam um elevado impacto económico, devido à recorrência já mencionada e à resistência que estes agentes patogénicos apresentam (Flores-Mireles et al., 2015).

Assim, a profilaxia releva-se de extrema importância uma vez que estes custos são determinantes e modificáveis através da prevenção da recorrência destas infeções (Flores-Mireles et al., 2015). Por vezes, o indivíduo afetado encontra-se impossibilitado de realizar as suas atividades quotidianas e sociais, surgindo sentimentos de culpa que levam

por sua vez a sentimentos depressivos (Medina & Castillo-Pino, 2019). Ansiedade e depressão são sintomas que ocorrem regularmente nesta patologia, devido ao começo rápido, repentino e doloroso que lhe é característico (Medina & Castillo-Pino, 2019).

Dados sugerem, que a utilização efetiva de profilaxia tem potencial para aliviar o impacto nos pacientes e na sociedade provocado por este tipo de infeções (Medina & Castillo-Pino, 2019). A prevenção de IU recorrentes deve basear-se em evitar os fatores de risco, em medidas não antibióticas e por último, na profilaxia com recurso a antibióticos (Hooton, 2001).

A profilaxia baseada numa dose baixa de antibióticos durante vários meses, pode e deve ser considerada quando outras medidas não mostram resultados (Nosseir et al., 2012). Geralmente é utilizada por períodos de três a seis meses ou após a prática de relações sexuais, visto que qualquer uma das posologias se revela eficaz em reduzir a recorrência de IU (Albert et al., 2004). No entanto, um regime antibiótico profilático pode também trazer consequências, como a alteração da flora comensal (Beerepoot et al., 2012) e o aumento de resistências bacterianas (Gupta et al., 1999).

É de salientar que alguns estudos indicam que, uma vez interrompida a profilaxia antibacteriana, os doentes voltam a sofrer de recorrência similar à inicial (antes do tratamento profilático), com 60% dos afetados a padecer de nova infeção em três meses (Alton et al., 1998; Gupta & Stamm, 1999; Nickel, 2005).

Em doentes com recorrências frequentes, quando ocorre nova infeção, habitualmente são prescritos antibióticos não mencionados nas recomendações e/ou períodos de tratamento e doses superiores ao habitual, apesar de não existir evidência que suporte estas práticas. Muitas vezes o doente pode exercer pressão junto do profissional de saúde, para o sucesso do seu tratamento, influenciando o prescritor para certos regimes terapêuticos que podem comprometer a saúde pública e a saúde do próprio doente (Barlam et al., 2016; Chappidi et al., 2017).

São necessárias alternativas de tratamento não antibiótico, uma vez que a racionalização dos mesmos é uma prioridade e que a crescente resistência antibiótica ameaça o seu uso. A recorrência das ITU é potenciada pela resistência, o que sugere que a terapêutica atual pode não estar a ser efetiva para todos os tipos de IU (Flores-Mireles et al., 2015). Um tratamento que não altere a microflora natural deve também ser valorizado, (Flores-

Mireles et al., 2015) visto que o uso de antibióticos resulta muitas vezes em alterações prolongadas da microflora gastrointestinal e vaginal (Kostakioti et al., 2012).

Medidas comportamentais e de higiene são, como já referido, indicadas nas recomendações profiláticas e muitas vezes sugeridas por profissionais de saúde em casos de recorrência de IU. Estas medidas consistem por exemplo, no consumo reduzido de líquidos, urinar após relações sexuais, limpeza íntima da frente para trás após evacuar, ou utilização de roupa interior de algodão. No entanto, os resultados destas medidas têm demonstrado consistente falta de evidência (Hooton, 2001) e frequentemente, medidas comportamentais são consideradas ineficazes como forma de prevenção (Johnson-King & Terry, 2016).

Recentemente, parece existir uma procura aumentada por parte dos indivíduos afetados de alternativas não antibióticas e até de terapêuticas vulgarmente designadas “naturais”. Geralmente terapêuticas profiláticas não antibióticas são bem aceites pelos doentes, visto que comparando com terapêutica antibiótica, são normalmente associadas a maior segurança e tolerância. O uso destas alternativas é no entanto, discutível devido à falta de evidência científica que suporte a sua efetividade (Costantini et al., 2017).

3. Suplementos Alimentares

Em Portugal o Decreto-Lei (DL) n.º 136/2003 de 28 de junho, extrapola para o direito nacional a Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 10 de junho, referente aos SA, de modo a harmonizar as legislações dos estados membros europeus. Esta legislação, fixa as normas relativas à comercialização e produção dos SA, clarificando aspetos importantes como a rotulagem, fiscalização e contraordenações; já sofreu posteriormente duas atualizações, tendo sido a mais recente efetuada pelo DL n.º 118/2015.

A ordem jurídica em vigor, define suplementos alimentares como “géneros alimentícios doseados que se destinem a complementar ou suplementar uma alimentação normal, não devendo substituir um regime alimentar variado.” Os suplementos constituem fontes concentradas de determinada substância, que deve estar presente no produto em quantidades significativas. Em Portugal, a Direção Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV) é a entidade responsável pela definição, execução e avaliação das políticas alimentares, onde se inclui a regulação dos suplementos. Entre os elementos possíveis de encontrar em SA temos, nutrientes, minerais, vitaminas, ácidos gordos, fibras, plantas e extratos de ervas. No entanto, apenas as vitaminas e minerais estão reguladas em pormenor, existindo uma lista de vitaminas e minerais autorizados a ser utilizados em SA (DL n.º136/2003).

Compostos que não sejam abrangidos pela lista mencionada, devem ter historial de consumo alimentar na EU antecedente a 15 de maio de 1997 e devem obedecer ao Regulamento (EU) n.º 2283/2015. Se a substância não possuir histórico de consumo antes da data mencionada, será considerada novo ingrediente alimentar e cabe à Comissão Europeia aprovar uma avaliação de segurança, realizada pela *European Food Safety Authority* (EFSA) e assim permitir ou não a sua comercialização. A Comissão Europeia, tem também a liberdade de, para segurança dos consumidores, incluir determinadas substâncias numa lista de ingredientes proibidos de veicular em SA ou sujeitos a restrições. Contudo, até à data apenas duas matérias-primas foram incluídas na lista de substâncias proibidas, sendo elas as preparações contendo pau-de-cabinda e as preparações à base de espécies do género *Ephedra* (Reg. (EU) n.º2283/2015).

Uma vez que os SA são distintos de medicamentos, de acordo com o DL n.º 118/2015, de 23 de junho, não lhes é permitido que mencionem qualidades preventivas, curativas, ou de tratamento de doenças humanas, nem devem fazer alusão a tais propriedades. Os SA, apenas devem ser apresentados ao consumidor na forma de produto pré-embalado e é obrigação do Operador Económico (OE) certificar-se do cumprimento da legislação em vigor relativa aos suplementos. Nestes produtos apenas são admitidas alegações nutricionais e de saúde autorizadas pela Comissão Europeia, disponíveis em <http://ec.europa.eu/nuhclaims/> (DL n.º136/2003).

Para a comercialização conforme do SA, o fabricante, distribuidor ou importador tem de notificar a DGAV e disponibilizar os documentos necessários, como a cópia do seu rótulo (DL n.º118/2015).

Na rotulagem de acordo com Regulamento (EU) n.º 1169/2011 devem constar:

- Denominação da categoria da substância que caracteriza o produto
- Toma diária aconselhada em quantidade numérica e indicada no rótulo
- Quantidade em percentagem dos valores de referência de vitaminas e minerais
- Aviso que a toma diária não deve ser excedida
- Aviso que o suplemento deve ser armazenado fora do alcance de crianças
- Aviso que o produto não deve ser substituto de uma alimentação variada e normal

Ainda assim, está disponível no site da DGAV uma lista de verificação, que permite confirmar com maior pormenor todos os elementos que devem constar no rótulo de um SA (DGAV, 2019a).

Relativamente a ingredientes como plantas e extratos de ervas, a nível europeu, o Comité de Medicamentos à Base de Plantas (HMPC), parte integrante da Agência Europeia do Medicamento (EMA), fornece opinião científica, recomendações de uso, preparação, segurança e eficácia em relação a estas substâncias (EMA, 2020a). O HMPC elabora uma monografia europeia de cada composto, onde consta essencialmente a sua composição quantitativa e qualitativa, indicações terapêuticas, posologias, métodos de administração, contraindicações, avisos e precauções durante o uso, interações reportadas e efeitos na fertilidade, gravidez ou lactação (EMA, 2020b). Infelizmente, nem todas as plantas medicinais ou extratos de ervas possuem uma monografia disponível. Por exemplo, relativamente ao trato urinário podemos encontrar disponível a monografia da uva-ursina

(*Arctostaphylos uva-ursi* L.), mas a monografia do arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) está ainda em processo de desenvolvimento e indisponível para consulta (EMA, 2020c). Toda esta informação disponibilizada pela EMA, tem como objetivo harmonizar as práticas em todos os Estados-Membros da EU e disponibilizar clarificação e referência, quer para autoridades competentes quer para os OE (EMA, 2020a).

Nos US, os SA são regulados pelo Dietary Supplement Health and Education Act of 1994 (DSHEA) de maneira muito similar à EU, pois embora estejam sobre a alçada da FDA são monitorizados como alimentos. Com um valor de indústria de mais de 40 mil milhões de dólares e mais de 50 mil suplementos no seu mercado, dados recentes sugerem que aproximadamente 30% das crianças e adultos nos US utilizam SA (Halila et al., 2015; Wallace, 2015). Recentemente a FDA, anunciou interesse em adotar novas abordagens de modo a garantir uma maior segurança dos SA, admitindo que muitas das suas políticas se encontram ultrapassadas e não acompanharam a evolução observada no mercado dos suplementos (Gottlieb, 2019). Um estudo do Departamento de Saúde da Califórnia publicado por Tucker et al., (2018), verificou que mais de setecentos suplementos no mercado, continham substâncias farmacêuticas não aprovadas com potencial para provocar efeitos adversos sérios. Em Portugal, os SA representam um sector de atividade com mais de 60 anos que tem demonstrado um crescimento significativo nas últimas décadas.

3.1. Bioativos com Alegados Benefícios em Infecções Urinárias

Como exemplos de terapêuticas profiláticas não antibióticas, encontradas na literatura, temos suplementos à base de arando vermelho, D-manose, probióticos e vitamina C, entre outros (Costantini et al., 2017). Embora exista controvérsia à sua volta, muitos destes suplementos já são utilizados pela comunidade para a prevenção e tratamento de IU e para o alívio de desconforto urinário (Caretto et al., 2017; Jepson et al., 2012), os principais são discutidos nas subsecções seguintes.

3.1.1. Arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*)

O *Vaccinium macrocarpon* mais conhecido como arando vermelho, consiste num arbusto originário do Canadá e US e no seu fruto, pequenas bagas avermelhadas (Fig.3). Associam-se-lhe várias propriedades benéficas, como por exemplo efeitos antibacterianos, antivirais, antimutagénicos, anticarcinogénicos, antiangiogénicos e anti-inflamatórios (Blumberg et al., 2013). É também famoso pelos seus polifenóis, como proantocianidinas e antocianinas, flavonóides, ácidos fenólicos e benzoatos (Pappas & Schaich, 2009). O arando vermelho está historicamente associado com um trato urinário saudável, (Guay, 2009; Pérez-López et al., 2009; Raz et al., 2004) e apesar da falta de recomendações cientificamente suportadas, cerca de 27% das mulheres utilizam suplementos à base de arando no tratamento e prevenção de ITU (Butler et al., 2015).



Figura 3. Arando vermelho, bagas e arbusto.

Pensa-se que a utilização desta baga está relacionada com os benefícios provenientes da sua elevada concentração em proantocianidinas (PAC), embora o mecanismo concreto de

ação do arando vermelho permaneça desconhecido (Caljouw et al., 2014; Vostalova et al., 2015). As PAC são fenóis estáveis, capazes de exercer um efeito antiaderente contra *E. coli.*, atuando como recetores análogos que se ligam à fimbria bacteriana e assim impedem a adesão da bactéria às células do urotélio, região periuretral e possivelmente até do trato gastrointestinal (Caljouw et al., 2014; Feliciano et al., 2014; Harmidy et al., 2011; Krueger et al., 2013; Lavigne et al., 2008). O bloqueio da adesão, impossibilita as bactérias uropatogénicas de invadir a mucosa do trato urinário e os MO têm maior probabilidade de ser eliminados durante o esvaziamento da bexiga (Wawrysiuk et al., 2019).

A atividade de anti adesão dos compostos de arando contra *E. coli* patogénica, tem sido demonstrada em vários estudos com culturas de células (Ermel et al., 2012; Gupta et al., 2012; Howell et al., 2005) e é possível verificar que o efeito mantém-se na urina após o consumo destes produtos (Caretto et al., 2017; Jepson et al., 2012; Maki et al., 2016). Os benefícios do arando foram também demonstrados, contra *Proteus mirabilis* e *E. faecalis* onde a adesão celular foi impedida e a imunidade da mucosa melhorada (Amalaradjou et al., 2011; González de Llano et al., 2019; Hopkins et al., 2007).

Estudos *in vitro* e *ex vivo* têm vindo a mostrar que as PACs tipo A e outros polifenóis presentes no arando vermelho, além de interferirem com a adesão (mesmo em estirpes de *E. coli* multirresistentes), podem também diminuir o processo inflamatório e dificultar o desenvolvimento de reservatórios bacterianos patogénicos (Blumberg et al., 2013; A. Gupta et al., 2012; Vasileiou et al., 2013). A atividade anti-inflamatória pode explicar a melhoria clínica sem reduzir o número de ocorrência de ITU (Maki et al., 2016).

Contudo, a utilização de SA à base de arando gera controvérsia. Várias informações de extrema importância permanecem incertas, tais como, o perfil de mulheres que mais irá beneficiar deste tipo de tratamento, os regimes e doses a utilizar e a eficácia de diferentes formulações (ex: sólidas *versus* líquidas) (Costantini et al., 2017).

É possível verificar que o arando tem sido alvo de múltiplos ensaios clínicos randomizados (Anger et al., 2019). Muitos dos estudos analisados apresentam o risco relativo (RR) dos seus dados e um intervalo de confiança (CI) de 95%. O RR consiste num rácio que é usado na análise estatística dos dados de estudos experimentais, para estimar a força da associação entre o tratamento/fatores de risco e os resultados.

McMurdo et al. (2008) comparou a administração, em 137 mulheres, de 500 mg de extrato de arando com 100 mg de trimetoprim (RR 1,76, 95% CI 1,00-3,09); concluiu ao fim de seis meses que não existiam diferenças significativas entre as duas formas de profilaxia, com o trimetoprim a revelar uma vantagem ligeira sobre o arando no tempo até início de IU em mulheres que sofrem de recorrência (tempo médio até recorrência: 84,5 dias no grupo arando e 91 dias no grupo antibiótico). Registou-se que 31,6% de todas as culturas isoladas de recorrências ocorridas durante o estudo eram sensíveis ao trimetoprim (McMurdo et al., 2008).

Beerepoot et al. (2011), num ensaio randomizado duplamente cego com 122 mulheres durante 12 meses, demonstrou que a associação dos antibióticos trimetoprim e sulfametoxazol (TMP-SMX), 480 mg/uma vez dia, foi mais efetiva em prevenir as infeções do trato urinário comparativamente a 500 mg de arando cápsulas (duas vezes/dia), em casos de recorrência. No entanto, contrariamente ao arando, a antibioterapia conduziu a um aumento considerável da resistência antibiótica. Um mês após o tratamento verificou-se uma resistência de aproximadamente 95% a TMP-SMX e 80% para amoxicilina (Beerepoot et al., 2011). Nas conclusões de ambos os estudos, os autores indicam que as mulheres afetadas, devem ser informadas das taxas de eficácia e de resistência demonstradas e devem ser envolvidas, pelo profissional de saúde, na escolha da terapêutica (Beerepoot et al., 2011; McMurdo et al., 2008).

Em 2008, a *Cochrane Library* realizou uma revisão sistemática (Jepson & Craig, 2008), acerca da utilização de arando em ITU. Com base em vários estudos, como por exemplo os ensaios realizados por Stothers (2002) e Kontiokari et al. (2001), a revisão concluiu que o arando diminuía significativamente a ocorrência de IU (RR 0.65, 95% CI 0.46-0.90) em casos de recorrência (Jepson & Craig, 2008). Kontiokari et al., (2001), demonstrou uma diminuição de 20% na ocorrência de IU (n=150), utilizando 50 ml de concentrado de arando *versus* placebo, durante seis meses. Stothers (2002) estudou 150 mulheres e demonstrou que, comparando com placebo, tanto comprimidos como sumo de arando reduziram de maneira significativa (18% e 20% respetivamente) a ocorrência de uma IU por ano.

No entanto, a última atualização da meta-análise da *Cochrane* realizada em 2012 por Jepson et al. (2012), concluiu que não existe evidência suficiente que suporte que o arando vermelho diminua de maneira significativa os episódios de recorrência de IU em mulheres

(RR 0.86, 95% CI 0.71- 1.04). Estas informações foram uma mudança importante ao que tinha sido concluído na anterior revisão da *Cochrane* e deveu-se à inclusão de mais estudos, num total de 24 ensaios. A nova revisão indica que apesar de existirem estudos pequenos que demonstrem benefício na utilização do arando, a diferença estatisticamente significativa não é atingida quando se incluem resultados de estudos de maior dimensão. Assim, não pode ser feita uma recomendação do seu uso e preparações praconizadas devem ser quantificadas de modo a garantir a sua potência (Jepson et al., 2012).

Ainda assim, Singh et al. (2016) realizou um estudo prospetivo (n=72), durante três meses com extrato de arando (60 mg PAC/cápsula, duas vezes dia) *versus* placebo (400 milhões de *Lactobacillus acidophilus* cápsula, duas vezes dia) e concluiu que ocorreu uma diminuição da adesão bacteriana, do pH da urina e da incidência de IU (Singh et al., 2016).

Recentemente, numa revisão sistemática realizada conjuntamente pela Associação Americana de Urologia, Associação Canadana de Urologia e pela Sociedade de Urodinâmica, Medicina Pélvica Feminina e Reconstrução Urogenital (Anger et al., 2019), foram identificados oito ensaios clínicos randomizados, comparando o arando vermelho com placebo (Kontiokari et al., 2001; Maki et al., 2016; Stothers, 2002; Takahashi et al., 2013; Vostalova et al., 2015; Walker et al., 1997) ou com terapêutica antibiótica, para prevenção de ITU (Beerepoot et al., 2011; McMurdo et al., 2008). Quatro dos estudos utilizaram arando na forma líquida e cinco na forma de cápsulas ou comprimidos (Kontiokari et al., 2001; Maki et al., 2016; Stothers, 2002; Takahashi et al., 2013; Vostalova et al., 2015). Com base nesses estudos, o arando foi associado a uma redução do risco de desenvolver ITU recorrentes (Anger et al., 2019).

Num ensaio duplo-cego randomizado (n=85), comparou-se um suplemento disponível em França e no Reino Unido, contendo uma associação de arando (36 mg de PAC), própolis (400 mg) e zinco (5 mg) com placebo, em mulheres com ITU recorrentes durante seis meses. Foi demonstrada uma diminuição significativa de ITU apenas nos primeiros três meses (46.2%) e uma boa tolerância ao produto, sendo que os únicos efeitos secundários registados foram alterações digestivas (Bruyère et al., 2019).

Luís et al. (2017), da Universidade da Beira Interior na Covilhã, efetuaram uma revisão sistemática a fim de verificar se o arando reduz a incidência de IU, utilizando o sistema

PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*), uma metodologia que permite quantificar a evidência necessária para serem retiradas ilações significativas. O risco de viés em cada estudo, foi também analisado através da ferramenta disponibilizada pela *Cochrane Library*. Os autores identificaram um grau moderado de heterogeneidade entre os 52 estudos elegíveis para análise, depois de aplicados os critérios de exclusão. As principais limitações encontradas nos estudos foram discrepância entre as doses de PAC administradas, desconformidade na definição de IU e a falta/pobre descrição do processo de randomização. Os principais vieses identificados foram recompensas pela participação nos estudos, financiamentos aos investigadores, critérios de inclusão/exclusão de participantes diferentes e falta de esclarecimento acerca da ocultação do estudo. Apesar disso, a meta-análise demonstrou que dada a evidência disponível, o arando diminui significativamente a incidência de IU (Luís et al., 2017).

Como se pode constatar, a controvérsia gerada em torno dos ensaios clínicos utilizando estes suplementos deve-se muitas vezes à heterogeneidade dos compostos e das metodologias utilizadas (Cai et al., 2017). Formulações diferentes possuem concentrações muito variadas de PAC, o que se torna uma das grandes limitações dos produtos à base de arando (Cai et al., 2017). É também de mencionar, que as desistências durante os ensaios são muitas vezes acentuadas uma vez que certas formulações exigem o consumo de uma elevada quantidade de produto (Jepson et al., 2012). Ainda assim, até à data não têm sido registadas reações adversas relevantes nos ensaios clínicos contendo arando (Anger et al., 2019).

Peron et al., (2017) demonstrou que o efeito antiaderente do arando poderá não se dever a proantocianidinas na sua forma original, dados os baixos níveis destes compostos encontrados na urina. Os polifenóis são pouco absorvidos no intestino delgado e no colón sofrem metabolização, originando-se metabolitos que são assimilados ou excretados na urina (Monagas et al., 2010). Reforçando esta ideia, a concentração exata de metabolitos provenientes do arando, ativos no local de ação permanece desconhecida, assim como a cinética associada ao *Vaccinium macrocarpon* (Cai et al., 2017).

Um artigo que avaliou a variabilidade comercial dos suplementos de arando, encontrou uma quantidade de PAC que variava desde os 0,56 até 175 mg/g, com quatro dos suplementos a não demonstrar efeito *in vitro*. O estudo apurou que embora alguns suplementos tivessem elevado efeito de anti adesão, nem todos possuíam a quantidade

necessária de bioativo para um benefício ser alcançado. É geralmente aceite que, uma atividade significativa do arando é alcançada quando a quantidade de PAC ronda os 36 mg (Chughtai et al., 2016).

A EAU indica que não é possível recomendar a utilização de arando como profilaxia em ITU, devido aos resultados contraditórios com que se depara (EAU Guidelines, 2020).

3.1.2. Probióticos

Probióticos podem ser definidos como “uma preparação contendo microrganismos viáveis e em quantidade suficiente que modificam determinada microflora, originando efeitos benéficos para a saúde” (Reid et al., 2009). Os probióticos encontram-se em alimentos e em SA (veiculados em cápsulas, comprimidos e pós) (Akgul & Karakan, 2018) e devem ser resistentes ao ácido gástrico de modo a alcançar o seu local de ação na forma ativa (Preidis & Versalovic, 2009).

A investigação de terapêuticas e formas de prevenção baseadas no microbioma tem vindo a aumentar. Uma das hipóteses avançadas é a utilização de probióticos contendo MO selecionados para melhorar a nossa microbiota (Koradia et al., 2019). A microbiota, define-se como o conjunto de microrganismos que vivem num hospedeiro, e por microbioma entende-se os genomas, genes e produtos dos microrganismos presentes em determinado indivíduo (Bäckhed et al., 2005; Ley et al., 2006; Turnbaugh et al., 2007). É de salientar que o microbioma pode sofrer alterações durante a vida do indivíduo, sazonalmente ou derivado a estímulos como infeções, tratamentos, dieta e estado hormonal (Cho & Blaser, 2012; Peterson et al., 2009). A possível relação entre o microbioma e a saúde do trato urinário, tem levado ao estudo da microflora urinária feminina, (Brubaker & Wolfe, 2017; Whiteside et al., 2015) verificando-se que as bactérias mais frequentemente encontradas no sistema urinário são do género *Lactobacillus* e *Streptococcus* (Pearce et al., 2014). Recentemente foi também demonstrado, que contrariamente ao que se pensava, a urina pode não ser estéril em indivíduos saudáveis (Akgul & Karakan, 2018).

Mulheres sem antecedentes de IU possuem uma microbiota vaginal predominante em *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, e *Lactobacillus iners*, contrariamente a

mulheres com histórico de ITU, que por sua vez possuem uma microbiota quase desprovida de *Lactobacillus* (Butler et al., 2016; Reid & Bruce, 2006). Por esta razão, uma população comensal de *Lactobacillus* vaginais tem sido associada a um fator protetor contra MO uropatogénicos (Asadi Karam et al., 2019; Butler et al., 2016). Consequentemente, surge a teoria de que a administração de SA contendo *Lactobacillus*, pode manter e restaurar o microbioma, inibindo a colonização por parte de bactérias patogénicas (Asadi Karam et al., 2019; Butler et al., 2016; Reid et al., 2003; Reid, Beuerman, et al., 2001; Reid, Bruce, et al., 2001) e atuando sinergicamente com o sistema imunitário (Iannitti & Palmieri, 2010). Pensa-se que os *Lactobacillus* podem interferir na aderência, crescimento e colonização das bactérias patogénicas no sistema urinário (Ghartey et al., 2014).

A vagina é muitas vezes apontada como um possível depósito de bactérias causadoras de IU, sendo esse um dos maiores argumentos a favor da utilização de probióticos para o tratamento e prevenção destas infeções (Wawrysiuk et al., 2019). A evidência científica, indica que uma elevada atividade inibitória de *E. coli* está associada a um microbioma dominante de espécies vaginais saudáveis de *Lactobacillus* (Falagas et al., 2006) e que alterações na microbiota da vagina, com consequente diminuição destas espécies protetoras, correlacionam-se com um risco aumentado de IU (Wawrysiuk et al., 2019).

O efeito antibacteriano exercido por estirpes de *Lactobacillus*, geralmente tem por base a produção de ácido láctico e metabolitos antibacterianos, como peróxido de hidrogénio e bacteriocinas que são secretados no epitélio vaginal (Aroutcheva et al., 2001; Barrons & Tassone, 2008). O ácido láctico diminui o pH e torna o ambiente desfavorável para as bactérias patogénicas (Mundy et al., 2001), e o efeito bacteriostático dos probióticos deriva essencialmente da sua competição direta com as bactérias patogénicas pelos nutrientes e locais de fixação (Di Cerbo et al., 2016). Esta competição reduz a capacidade dos MO uropatogénicos prosperarem e infetarem o trato urinário (Di Cerbo et al., 2016). Estudos têm ainda demonstrado que, certas estirpes bacterianas segregam imunomodulinas e citoquinas reguladoras que atuam de forma sinérgica com o sistema imunitário no combate da infeção (Kemgang et al., 2014; Maldonado Galdeano & Perdígón, 2006).

Os antibióticos são muitas vezes causadores de disbiose, o que pode promover a recorrência de ITU (Vemuri et al., 2017), e provocar efeitos secundários muito comuns e

incomodativos como a candidíase genital (Uehara et al., 2006). Os probióticos são apontados como de especial utilidade em casos de recorrência, substituindo o uso prolongado de antibióticos, uma vez que não causam resistência e promovem a recolonização vaginal de *Lactobacillus* (Wawrysiuk et al., 2019). Outra hipótese atrativa é o papel dos probióticos quando estes são parte de um esquema terapêutico multimodal, atuando sinergicamente (Hiergeist & Gessner, 2017). Esta é uma prática que já se verifica, visto que um dos *cross-sellings* realizados nas farmácias comunitárias, é a sugestão de um probiótico aquando da toma de um antibiótico comum, de modo a minimizar alterações da flora intestinal ou a acelerar a sua recuperação.

A ideia de que formulações orais de probióticos possam ser utilizadas nesta patologia urinária, baseia-se no facto das bactérias patogénicas progredirem do reto e região perineal até à vagina (Akgul & Karakan, 2018). Com base nisso, ensaios clínicos demonstraram que *Lactobacillus* ingeridos oralmente podem viajar desde o trato gastrointestinal até à vagina e aí exercer os seus efeitos benéficos (Morelli et al., 2004; Reid et al., 2003; Reid, Beurman, et al., 2001; Reid, Bruce, et al., 2001).

A *Cochrane* publicou em 2015 (Schwenger et al., 2015), uma revisão sistemática acerca da utilização de probióticos para prevenção de ITU e concluiu que não é possível identificar benefícios clínicos relevantes. Foram incluídos nove ensaios clínicos em mulheres com ITU, num total de 735 envolvidos. Quatro dos estudos compararam probióticos com placebo, dois com nenhum tratamento e outros dois com antibióticos. Um último estudo comparou probióticos com placebo em mulheres saudáveis. Todos tinham como objetivo analisar a incidência de recorrências de ITU, no entanto a maioria dos estudos tinha uma dimensão pequena e explicações metodológicas insuficientes, não permitindo ilações robustas. O risco de viés era elevado em todos os ensaios, o que pode sugerir resultados enganadores e sobrestimados, embora não tenham sido demonstradas diminuições estatisticamente significativas. Os efeitos secundários registados não foram relevantes, incluindo apenas alterações gastrointestinais leves. Deste modo, a revisão concluiu que um benefício não pode ser descartado, uma vez que os dados eram poucos e as metodologias pobres; todavia uma recomendação também não pôde ser feita (Schwenger et al., 2015).

Os fatores que mais contribuem para esta não recomendação, por vários autores, são geralmente a heterogeneidade dos estudos e o elevado número de diferentes produtos com

variadas espécies de *Lactobacillus* (Costantini et al., 2017). Ainda assim, a utilização de probióticos parece mais promissora e aceitável quando são utilizados *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 e *Lactobacillus reuteri* RC-14 (Anukam et al., 2006) ou *Lactobacillus crispatus* (Stapleton et al., 2011).

(Montorsi et al., 2016) administrou a 40 mulheres, vítimas de cistites recorrentes, uma associação de 120 mg de arando (36 mg de PAC), 109 CFU de *L. rhamnosus* SGL 06 e 750 mg de vitamina C durante três meses. A associação utilizada foi considerada efetiva e bem tolerada com taxas de sucesso de 72% (a três meses) e 61% (a seis meses).

Recentemente uma meta-análise, realizada por Ng et al., (2018), analisou seis ensaios clínicos randomizados, num total de 620 participantes. A hipótese inicial de que suplementos à base de *Lactobacillus spp.* previnem ITU recorrentes em mulheres, foi suportada pelos dados analisados e segundo os autores demonstrada. O estudo realizado considerou que a segurança, eficácia e custo-efetividade dos probióticos fazem deles uma boa aposta profilática, especialmente em ITU crónica, uma vez que eliminam as desvantagens do uso de antibióticos. Foi também indicado que é desejável que novos ensaios clínicos sejam realizados, utilizando regimes terapêuticos padronizados, controlo adequado e reprodutíveis. (Ng et al., 2018)

O Bio-Kult Pro-Cyan, um suplemento oral disponível em Portugal, contendo extrato de arando (36 mg/d PAC) em associação com *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus plantarum*, foi alvo de um estudo piloto, duplo cego e randomizado versus placebo (n=90) e foi avaliada a sua capacidade de impedir a recorrência de ITU. Durante 26 semanas, 81 participantes ingeriram o suplemento duas vezes por dia e no final os autores concluíram que o Bio-Kult Pro-Cyan foi efetivo em prevenir a recorrência de ITU (Koradia et al., 2019).

Uma meta-análise conduzida por Canales & Rada (2018), identificou seis revisões sistemáticas onde se incluíam nove estudos, sete deles ensaios clínicos randomizados. Foi concluído que não é possível associar com certeza os probióticos a um risco reduzido de IU, uma vez que a evidência disponível é muito fraca. Ainda assim, e apesar dos estudos publicados terem demonstrado baixo valor científico e muita heterogeneidade, até à data não foram relatados efeitos adversos sérios derivados de probióticos (Akgul & Karakan, 2018).

Não parece existir uma posologia padronizada, pois os estudos geralmente indicam uma duração de tratamento que varia entre 5 dias a 12 meses e doses entre 10⁴ a 10¹⁰ unidades de formação de colónias (CFU), no entanto, as formas orais são geralmente as mais confortáveis para o doente e as que geram maior adesão (Akgul & Karakan, 2018).

Embora alguns estudos apresentem formulações intravaginais contendo probióticos, essas não foram estudadas neste trabalho, uma vez que não podem ser consideradas suplementos. Ainda assim, alguns estudos têm demonstrado efetividade em formas intravaginais, como por exemplo óvulos (Grin et al., 2013).

A EAU abstém-se de fornecer uma recomendação definitiva, acerca da utilização de probióticos como profilaxia de IU, devido às diferenças na efetividade das formulações estudadas, sugerindo que mais ensaios são necessários, para que se estabeleça uma recomendação final (EAU Guidelines, 2020). Foi possível identificar alguns ensaios a decorrer atualmente sobre este tema e outros ensaios recentemente finalizados (ClinicalTrials.gov, 2020), assim espera-se que em breve nova informação seja disponibilizada, alguma tão necessária como a clarificação da dose ótima e a duração da terapêutica.

3.1.3. D-manose

A D-manose é um açúcar de cadeia simples, com estrutura química muito similar à glucose (Fig. 4), que é rapidamente absorvido e excretado pelo sistema urinário (Wawrysiuk et al., 2019). Este monossacarídeo atua de maneira similar ao arando vermelho, uma vez que inibe a adesão dos MO uropatogénicos às células epiteliais do sistema urinário (Altarac & Papeš, 2014).

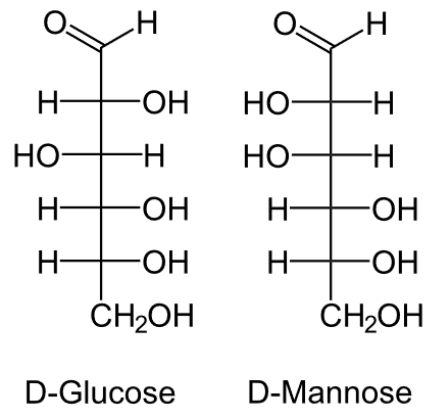


Figura 4. Estruturas química da D-glucose e D-manose

O principal mecanismo de ação da D-manose é a sua ligação às bactérias patogénicas, pois quando as bactérias se ligam às moléculas livres de D-manose, em vez das células epiteliais, são eliminadas no fluxo urinário (Domenici et al., 2016). Estudos *in vitro* demonstraram ainda que a D-manose impede a adesão da fimbria bacteriana do tipo 1 ao epitélio (Altarac & Papeš, 2014; Wagenlehner et al., 2013). A fimbria é um conhecido fator de virulência que promove o desenvolvimento de infeção, associado maioritariamente a *E. coli* (Altarac & Papeš, 2014).

Uma vez que a D-manose não pode ser transformada em glicogénio não é armazenada no organismo (Davis & Freeze, 2001) e, até à data, o seu uso prolongado (em concentrações até 20%) não demonstrou efeitos adversos no organismo (Rosen et al., 2008). No entanto, existem poucos estudos relativamente à utilização desta substância em IU (Costantini et al., 2017).

Kranjčec et al. (2014), foi o primeiro a avaliar num ensaio clínico randomizado, com 308 mulheres durante seis meses, o efeito profilático da D-manose em IU recorrentes. Comparou 2 g de D-manose e 50 mg de nitrofurantoína com placebo, e verificou que,

tanto a D-Manose como a antibioterapia reduziram significativamente o risco de episódios de IU. A recorrência verificada foi de 15% no braço de D-manose, comparando com 20% no braço nitrofurantoína e 60% no braço placebo (Kranjčec et al., 2014).

Num ensaio clínico randomizado feito por Porru et al. (2014), comparou-se D-manose (1 g; três vezes/dia) com TMP-SMX (160 mg/800 mg; duas vezes/dia), durante 2 semanas, em 60 mulheres com diagnóstico de ITU e histórico de recorrência. A segunda parte do estudo incluiu terapêutica com D-manose (1 g; duas vezes/dia), versus TMP-SMX (160mg/800 mg; uma vez/dia, durante uma semana por mês) num total de 22 semanas. O tempo médio de recorrência de IU foi de 52,7 dias com antibiótico e 200 dias com D-manose. Segundo os autores, foi observada uma diferença significativa na proporção de mulheres que permaneceram livres de infeção no grupo D-manose, em comparação com o grupo TMP-SMX, e os sintomas urinários também diminuíram significativamente (Porru et al., 2014).

A revisão sistemática realizada, conjuntamente pela Associação Americana de Urologia, Associação Canadana de Urologia e pela Sociedade de Urodinâmica, Medicina Pélvica Feminina e Reconstrução Urogenital considera que ambos os estudos realizados por Porru et al., (2014) e Kranjčec et al. (2014), possuem elevado risco de viés e são bastante heterogéneos, especialmente o segundo, e assim os resultados obtidos não foram validados (Anger et al., 2019).

Domenici et al. (2016) num ensaio clínico em mulheres (n=43), verificou também uma melhoria nos sintomas urinários em cistites agudas não complicadas, após terapêutica com um suplemento de D-manose (1.5 g) *versus* placebo, durante 13 dias. Após a terapêutica ter finalizado, os indivíduos foram, ou não, selecionados para realizar profilaxia durante seis meses, igualmente com D-manose. Os resultados obtidos foram 4.5% de recorrências em doentes que realizaram o tratamento versus 33.3% em doentes que não realizaram o tratamento (Domenici et al., 2016).

Atualmente, as recomendações da EAU sugerem que produtos com D-manose sejam utilizados apenas dentro do contexto de investigações clínicas, uma vez que considera não ter dados suficientes para efetuar uma recomendação de uso (EAU Guidelines, 2020).

3.1.4. Outros Compostos Bioativos

Muitos outros bioativos são associados ao tratamento e especialmente à prevenção de ITU. Vários estão disponíveis em suplementos, apesar da inexistência de ensaios clínicos e recomendações da sua utilização.

Encontramos suplementos contendo uva-ursina (*Arctostaphylos uva-ursi*), uma planta natural das montanhas do hemisfério norte e utilizada no ocidente (Trill et al., 2017). A uva-ursina está historicamente associada com o tratamento e prevenção de ITU e a sua atividade antibacteriana relaciona-se com a arbutina, um dos principais constituintes desta planta (Gruenwald et al., 2004, Kedzia et al., 1975, Jahodář et al., 1983). A arbutina é um glicosídeo fenólico, que se divide em hidroquinona e glicose (Jahodář et al., 1985) e após ingestão de uva-ursina, é a hidroquinona a substância mais ativa no trato urinário inferior (De Arriba et al., 2013). A quantidade de hidroquinona na urina é crucial para a atividade antimicrobiana do composto, exercendo um efeito antisséptico e adstringente nas membranas mucosas urinárias, quando a urina é alcalina (pH 8) (De Arriba et al., 2013).

Embora exista evidência científica insuficiente da efetividade da uva-ursina no tratamento e prevenção de ITU, a sua utilização em medicamentos foi aprovada pelo HMPC com base no seu “uso tradicional”. Esta indicação baseia-se na evidência do consumo seguro de uva-ursina há mais de 30 anos (incluindo pelo menos 15 na união europeia) e aprova a utilização deste composto em medicamentos tradicionais à base de plantas, que não subentendem supervisão médica. Estes produtos não estão recomendados a homens, crianças, adolescentes com menos de 18 anos e mulheres com patologias renais, e o tratamento deve ter a duração máxima de uma semana. Os efeitos adversos associados ao consumo de uva-ursina incluem geralmente apenas distúrbios gastrointestinais. (EMA, 2020b).

O único risco aparente dos compostos de uva-ursina é a toxicidade da hidroquinona, levantada por estudos já considerados obsoletos (De Arriba et al., 2013). Foi verificado que a hidroquinona livre apresenta um risco de acumulação e toxicidade irrelevante, uma vez que a arbutina é conjugada muito rapidamente e transformada em metabolitos inócuos (English e Deisinger, 2005). Apenas pequena parte (0,6% da dose administrada) da hidroquinona livre é eliminada através da urina e fezes (Siegers et al., 1997), não se armazenando no organismo (English e Deisinger, 2005). Os riscos decorrentes da

exposição à hidroquinona, durante o tratamento de curto prazo com preparações de uva-ursina, são considerados mínimos e apesar de doses extremamente altas (dez vezes a quantidade recomendada), poderem causar zumbidos, falta de ar, convulsões, colapso, delírio, vômitos e danos no fígado (NTP, 2006), a administração é considerada segura nas doses recomendadas (EMA, 2020b). Os medicamentos tradicionais à base de uva-ursina são indicados no alívio dos sintomas de infeções ligeiras do trato urinário inferior, após a exclusão de condições graves por um médico (EMA, 2020b).

Um ensaio clínico duplo cego randomizado, realizado por Moore et al., (2019), comparou *in vivo* a utilização de uva-ursina (juntamente com a indicação ou não de tomar ibuprofeno) com placebo. Mulheres com sintomas coincidentes com IU aguda não complicada (n=382), foram instruídas a tomar um suplemento contendo extrato de uva-ursina, numa dose diária de 3600 mg durante três a cinco dias (parando se os sintomas melhorassem). A finalidade do estudo foi verificar o papel da uva-ursina como terapêutica sintomática, de modo a reduzir o recurso a antibióticos. No entanto, não foi encontrada evidência de redução do consumo de antibióticos no grupo que utilizou o suplemento (Moore et al., 2019). É considerado por alguns autores, que os dados disponíveis não suportam a utilização de uva-ursina nesta patologia urinária (Datta & Juthani-Mehta, 2019).

Suplementos contendo ácido ascórbico, ou vitamina C, são também frequentemente associados à prevenção de IU recorrentes, devido aos dois mecanismos de ação que lhe estão associados. Nomeadamente, a acidificação da urina e o efeito bacteriostático, mediado pela redução de nitratos na urina em óxidos de nitrogénio (Carlsson et al., 2001).

Mulheres afetadas por IU recorrentes (n=42), foram sujeitas a um regime terapêutico que consistia na combinação de 120 mg de arando vermelho, 1000 milhões de *Lactobacillus rhamnosus*, e 75 mg de vitamina C, duas vezes por dia durante três meses. Os autores deste estudo prospetivo concluíram que o suplemento utilizado foi efetivo e bem tolerado (Montorsi et al., 2016). No entanto, a evidência que fundamenta a utilização de produtos com vitamina C é limitada e assim, alguns autores defendem que o seu uso não deve ser promovido em ITU (Wawrysiuk et al., 2019).

Um artigo de revisão da *Cochrane* (Flower et al., 2015), analisou produtos medicinais chineses, que são em Portugal considerados SA, e concluiu que estes produtos podem ser

benéficos sozinhos ou como adjuvantes do tratamento e prevenção de ITU. Com base na medicina tradicional chinesa, estes produtos contêm geralmente uma infusão de uma mistura de ervas medicinais (Flower et al., 2015).

Um suplemento fitoterapêutico, comercializado em cerca de 28 países e vendido exclusivamente em farmácias, intitula-se Canephron N. Produzido por uma indústria farmacêutica alemã (Bionorica), este suplemento contém plantas medicinais como alecrim (*Rosmarinus officinalis*), levístico (*Levisticum officinale*) e *Centaurium erythraea* e alega propriedades diuréticas, anti-espasmódicas, antibacterianas, anti-inflamatórias e nefroprotetoras, existindo estudos que consideram a sua utilização segura tanto na amamentação como durante a gestação (Naber, 2013).

Miotla et al. (2018) comparou a toma de 3g de fosfomicina (uma vez ao dia) com 5 ml de Canephron N (três vezes ao dia), durante uma semana em mulheres com pelo menos um fator de risco (n=72) e concluiu que não existiram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de IU entre os dois grupos, considerando que este suplemento poderá ser uma boa alternativa à terapêutica antibiótica. Wagenlehner et al. (2018), também realizou um estudo coorte multicêntrico, duplo cego, de não inferioridade, onde comparou fosfomicina 3g (uma vez ao dia), com Canephron N (três vezes ao dia), em mulheres com IU aguda (n=659). O estudo demonstrou não inferioridade (margem de inferioridade de 15% e IC de 95%) do suplemento comparativamente com a fosfomicina. Foram observados menores efeitos gastrointestinais com Canephron N, o que mostra um benefício acrescido, mas por outro lado ocorreram mais episódios de pielonefrite no grupo tratado com o suplemento (cinco episódios vs um episódio) (Wagenlehner et al., 2018).

Outros extratos de plantas têm mostrado resultados interessantes, tendo em vista a prevenção de ITU. Por exemplo, verificou-se que uma mistura de extratos de bétula (*Betula spp.*), chá de java (*Orthosiphon stamineus*) e urtiga (*Urtica spp.*) reduziu a adesão de bactérias patogénicas às células epiteliais (Cai et al., 2017).

3.2. Interações e Reações Adversas

Uma vez que os suplementos alimentares são distintos de medicamentos, apesar de possuírem formas de apresentação similares como cápsulas e comprimidos, não estão sujeitos ao sistema de farmacovigilância que abrange o Infarmed, a Agência Europeia do Medicamento, as Unidades Regionais de Farmacovigilância, e a entidade nacional responsável pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (INFARMED, 2016).

A notificação para comercialização dos suplementos, por parte dos OE à DGAV, não exige a apresentação obrigatória de ensaios de segurança e assim, é responsabilidade do OE garantir a segurança dos seus SA, através do cumprimento das normas comunitárias de segurança alimentar vigentes na União Europeia (DGAV, 2019a).

No entanto, ocorrem por vezes reações adversas relacionados com a utilização de SA, sendo a recolha e análise destas informações de extrema importância a nível da segurança do consumidor e de saúde pública. O registo e análise de reações adversas a SA é da competência da DGAV, uma vez que é o organismo regulador, encontrando-se disponível na página eletrónica desta entidade um formulário que permite a notificação de reações adversas. Este formulário, depois de preenchido deve ser enviado para o endereço eletrónico da Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação da DGAV (DGAV, 2019b).

A utilização de SA em indivíduos polimedicados, aumenta o risco de interações e efeitos adversos, especialmente quando são utilizados ingredientes como plantas e extratos de ervas (Tan & Lee, 2020). Estes compostos, devido à sua natureza, apresentam frequentemente variabilidade quantitativa, o que dificulta a deteção de interações, mas aumenta também a probabilidade destas ocorrerem (Paine et al., 2010). O conhecimento e estudo de interações com SA é de particular interesse para os profissionais de saúde em farmácia comunitária.

O arando vermelho é geralmente considerado seguro, não demonstrando efeitos secundários ou interações relevantes, uma vez que geralmente apenas se verificam distúrbios gastrointestinais leves. No entanto, quando utilizado concomitantemente com varfarina, tem sido associado com um possível aumento do efeito anticoagulante (Ansell et al., 2009; Z. Li et al., 2006; Mellen et al., 2010; Mohammed Abdul et al., 2008). A metabolização hepática da varfarina e dos flavonoides do arando, ocorre simultaneamente

pelo citocromo (CYP) P450, especialmente o CYP2C9 e CYP3A4 (Grant, 2004; Griffiths et al., 2008; Mellen et al., 2010; Rafe & Leigh, 2003). O arando demonstrou ser um inibidor do CYP2C9 em estudos *in vitro*, potenciando os efeitos da varfarina, o que pode resultar em risco aumentado de hemorragia (Grant, 2004; Griffiths et al., 2008; Mellen et al., 2010; Rafe & Leigh, 2003). A varfarina é um anticoagulante oral utilizado na terapêutica e profilaxia de doenças tromboembólicas e é um fármaco conhecido pela sua estreita margem terapêutica e elevado potencial de interações, quer com alimentos quer com outros fármacos (Keeling et al., 2011). A monitorização da terapêutica com varfarina faz-se especialmente através do controlo do *International Normalized Ratio* (INR), que reflete o tempo de coagulação do doente (Keeling et al., 2011). Certos autores defendem que em casos de toma concomitante de arando e varfarina, os pacientes devem ser aconselhados a monitorizar mais regularmente os seus níveis de INR, especialmente durante as primeiras duas semanas e devem manter a sua dieta habitual (Tan & Lee, 2020).

No entanto, a existência ou não de interação entre o arando e a varfarina não é consensual, especialmente devido a discrepâncias entre as observações *in vitro* e *ex vivo* (Chen et al., 2018). Por exemplo, em pacientes com fibrilação atrial medicados com varfarina, o consumo de arando não demonstrou alterações significativas no tempo de protrombina, embora tenha aumentado significativamente o INR (Ansell et al., 2009).

É de destacar também, que em casos de toma conjunta de arando e antibióticos, como amoxicilina e cefaclor, não se registaram efeitos significativos na absorção e excreção dos antibióticos, o que sugere que a sua farmacocinética não seja alterada *in vivo* pelo arando (Li et al., 2009). Esta informação é de especial relevância caso o arando seja adicionado a uma terapêutica antibiótica.

Apesar de tudo, é evidente que o consumo de arando em grandes quantidades ou durante um período prolongado (mais de um mês) pode alterar o efeito de fármacos, como a varfarina e assim é necessária monitorização adicional (Duthie et al., 2005).

Um estudo conduzido por Paine et al. (2010), analisou a variação de arando nos suplementos e a sua capacidade de interagir com a varfarina. Foram encontradas diferenças significativas na composição dos produtos, indicando que um suplemento não deve ser considerado representativo de todos os outros. Apenas uma das formulações

demonstrou capacidade de inibir a metabolização da varfarina e tal efeito não se verificou *in vivo* (Paine et al., 2010).

A uva-ursina, não apresenta atualmente indicações de efeitos adversos sérios ou interações, apesar de no passado estudos conduzidos em animais indicarem que poderia interagir com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides, potenciando o seu efeito (Matsuda et al., 1990, 1992).

PARTE II

TRABALHO EXPERIMENTAL

4. Materiais e Métodos

Os recursos utilizados tiveram como objetivo complementar e ser complementados pela pesquisa bibliográfica, efetuada nas bases de dados *Pubmed* e *Cochrane library*, e apresentada nas secções anteriores. Neste contexto, foram solicitados dados de consumo, referentes aos anos de 2017-2019, à Associação Nacional das Farmácias (ANF) e aplicado um questionário a profissionais de saúde envolvidos na dispensa de SA, em farmácia comunitária.

Os dados recolhidos refletem os consumos das farmácias comunitárias associadas da ANF, que se estima em 2.800 farmácias, perto de 95% do total nacional (Revista Saúde, 2016), e são referentes a SA indicados em ITU ou na sua prevenção. Para comparação, foram também reunidos os consumos relativos a medicamentos (ex: antibióticos) que contemplam a mesma indicação terapêutica. Identificaram-se os SA mais vendidos, e procedeu-se à análise da sua rotulagem com identificação/caracterização dos alegados bioativos, numa perspetiva de eficácia e segurança.

Foi elaborado um questionário designado “Suplementos alimentares na prevenção e tratamento das infeções urinárias” (Anexo I), com o objetivo de caracterizar o ato de dispensa e aconselhamento de SA, em contexto de possível infeção urinária ou da sua prevenção. Este questionário consistia de onze perguntas, oito de escolha múltipla e três de resposta aberta, e foi aprovado pela Comissão de Ética da Egas Moniz (Anexo II). O questionário aprovado foi aplicado *online* a profissionais de saúde que intervêm em atos de dispensa e aconselhamento de suplementos (critério de inclusão), em farmácia comunitária.

O *link* do questionário foi partilhado nas redes sociais, em grupos profissionais específicos, e enviado por correio eletrónico para a lista de farmácias comunitárias com protocolo com a Egas Moniz (cerca de 200 farmácias comunitárias). A participação no questionário foi voluntária e a informação recolhida tratada de forma anónima e confidencial. Após breve esclarecimento acerca do trabalho em causa, foi clarificado ao participante que, com o início do preenchimento do formulário e a sua consequente submissão, seria dado o seu consentimento informado para a participação neste estudo.

O período de recolha de respostas ao questionário compreendeu-se entre o início do mês de abril e o final do mês de outubro de 2020. O número alvo de respostas ($n \approx 100$) foi ultrapassado, tendo sido obtidas 149 respostas. Os dados foram compilados e tratados no programa informático Excel, caracterizando-se o padrão de dispensa/aconselhamento, a preferência, e a perceção de qualidade, segurança e eficácia por parte dos profissionais.

5. Resultados e Discussão

5.1. Dados de consumo (2017-2019)

Dos dados disponibilizados pela ANF, correspondentes ao período temporal 2017-2019, foram analisados um total de 121 produtos, todos com indicação de utilização em IU, onde se incluíram medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, suplementos alimentares e medicamentos homeopáticos. Neste período, verificou-se um volume de vendas total de 2 911 275 embalagens, resumido na Tabela II.

Tabela II. Resumo da análise dos produtos indicados em infecções urinárias e dos seus volumes de vendas, em número de embalagens, entre 2017 e 2019.

<i>Categoria</i>	<i>Número de produtos</i>	<i>Vendas 2017</i>	<i>Vendas 2018</i>	<i>Vendas 2019</i>	<i>Total de vendas 2017-2019</i>
MSRM	17	706 159	774 588	815 395	2 296 142
MNSRM	1	8 905	17 994	18 031	44 930
Dispositivos Médicos	1	0	97	217	314
Homeopáticos	17	899	1 163	1 251	3 313
Suplementos alimentares	85	153 340	192 606	220 630	566 576
Total	121	869 303	986 448	1 055 524	2 911 275

Observou-se uma tendência crescente na venda dos diversos produtos em geral e de suplementos em particular, o que pode sugerir uma prevalência cada vez maior deste tipo de infecções. Os SA são a categoria que apresenta mais variedade de produtos, seguido do MSRM e dos medicamentos homeopáticos. Apesar disso, os maiores volumes de vendas (em embalagens), independentemente do ano, correspondem aos MSRM, seguido dos SA, apresentando estes últimos, no entanto, uma diferença muito substancial.

Nos gráficos seguintes (Fig. 5 e 6) são detalhados os produtos com maior volume de vendas em 2017-2019. Para melhor representação gráfica, considerou-se o número total de embalagens de fosfomicina, qualquer que fosse a sua dimensão.

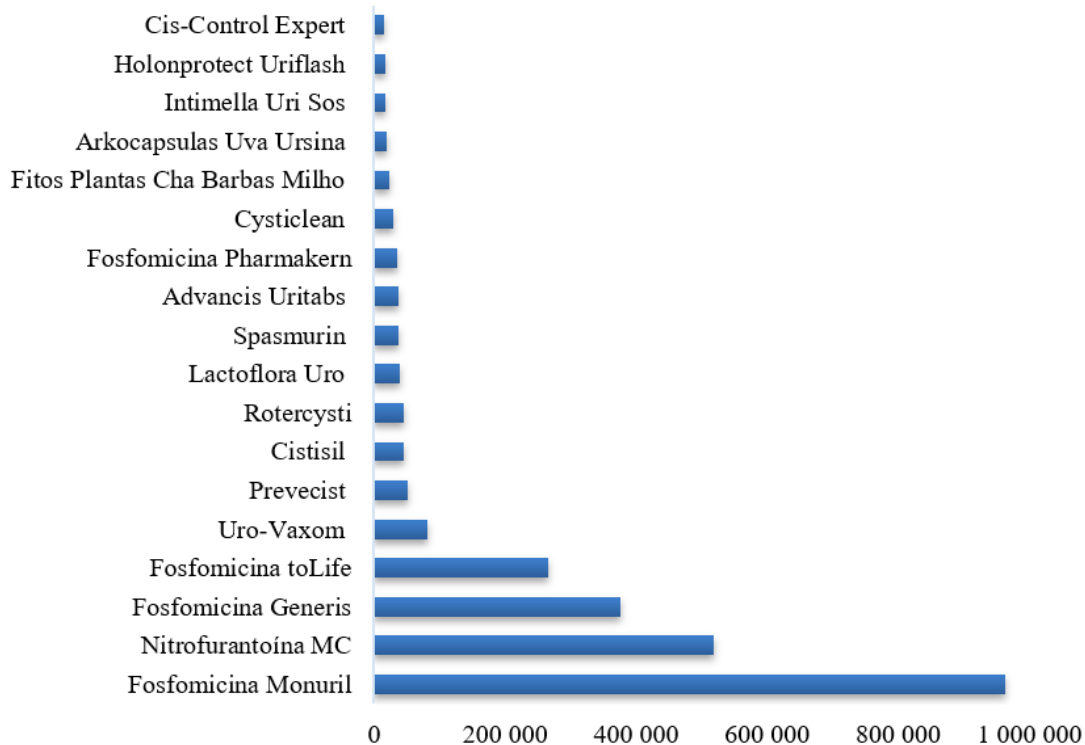


Figura 5. Volume total de vendas, em embalagens, incluindo todos os tipos de produtos, de 2017 a 2019.

Como seria expectável e se verifica na Fig. 5, no tratamento destas patologias o médico prescreve antibióticos, sendo a fosfomicina e a nitrofurantoina, os que apresentam o maior volume de vendas, seguidos do Uro-vaxom, uma vacina oral à base de lisado de *Escherichia coli*, utilizada na prevenção de IU. O sexto e sétimo maiores volumes de vendas correspondem a dois suplementos (Prevecist e Cistisil) e o oitavo maior volume de vendas pertence ao MNSRM (Rotercysti).

Os SA que apresentaram maior volume de vendas em farmácia comunitária, entre 2017 e 2019, foram o Prevecist, Cistisil, Lactoflora Uro, Spasmurin e o Advancis Uritabs (Fig. 7). As formas de apresentação desta categoria de SA são, na sua esmagadora maioria, as cápsulas de gelatina dura (inserto Fig. 7), seguidas de outras formas farmacêuticas orais sólidas, como os pós, granulados e comprimidos.

Na Tabela III, apresentam-se os bioativos que constituem os suplementos utilizados para disfunções urinárias, que revelam uma grande diversidade. Muitas formulações incluem a conjugação de vários bioativos mencionados, o que pode tornar mais provável a ocorrência de reações adversas e interações.

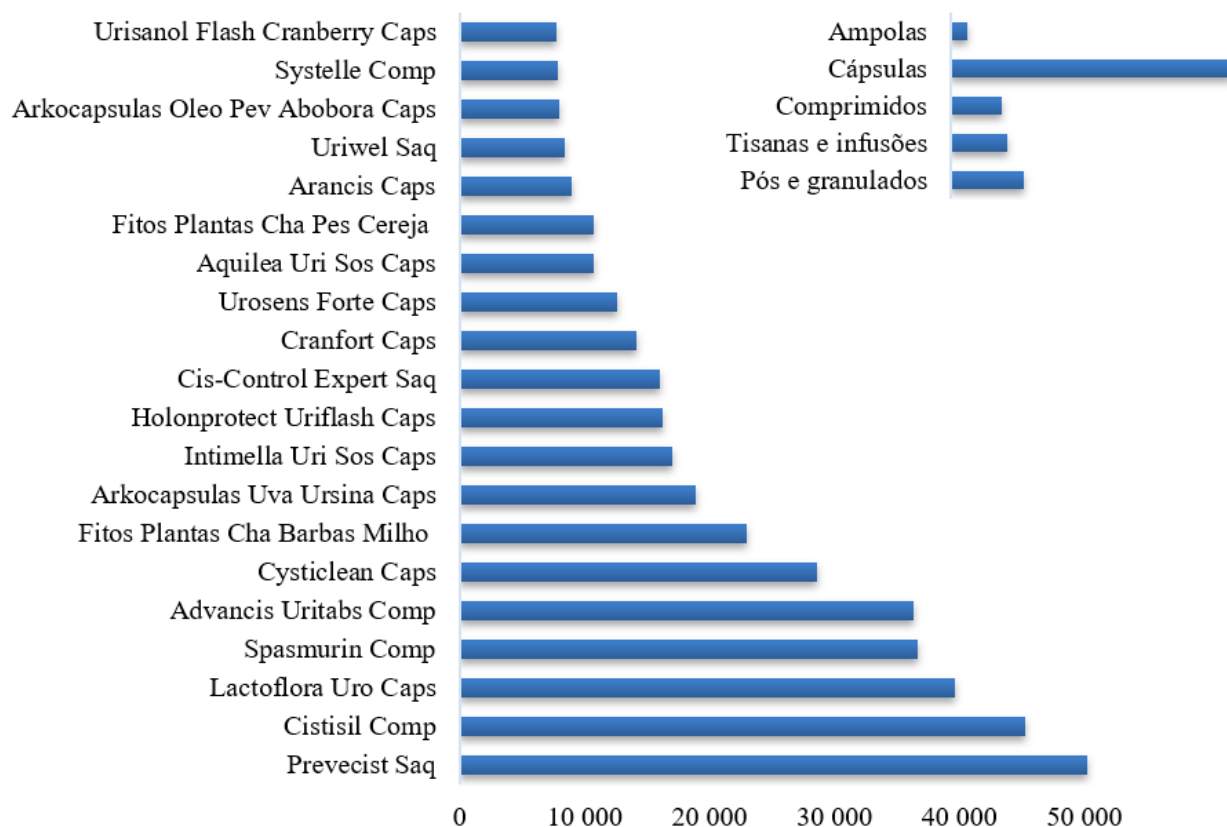


Figura 6. Volume de vendas em embalagens correspondente ao período temporal 2017-2019 relativamente a suplementos e respetivas formas de apresentação.

Tabela III. Bioativos encontrados nos SA comercializados em Portugal, indicados no alívio ou prevenção de infeções urinárias.

<i>Uva Ursina</i>	<i>Vitamina C e D</i>	<i>Pré-bióticos</i>
<i>Cereja</i>	<i>Biotina</i>	<i>Probióticos</i>
<i>Hibisco</i>	<i>Sene</i>	<i>Abacateiro</i>
<i>Cavalinha</i>	<i>Urze</i>	<i>Funcho</i>
<i>Equinácea</i>	<i>Canela</i>	<i>Morangueiro</i>
<i>Milho</i>	<i>Própolis</i>	<i>Hortelã-pimenta</i>
<i>Urtiga</i>	<i>Dente de leão</i>	<i>Chá verde</i>
<i>D-manose</i>	<i>Chá-de-Java</i>	<i>Fruto oligossacáridos</i>
<i>Bétula</i>	<i>Serenoa</i>	<i>Óleo de pevides de abóbora</i>
<i>Vara-de-ouro</i>	<i>Aveia</i>	<i>Óleos vegetais ricos em terpenos (Oliveira, Pinheiro)</i>
<i>Segurelha</i>	<i>Malva</i>	

5.1.1. Análise de Rótulos

Foi analisada a rotulagem dos cinco suplementos mais vendidos em farmácia comunitária (Prevecist, Cistisil, Lactoflora Uro, Spasmurin e Advancis Uritabs) indicados para ITU, e a título comparativo, o único MNSRM (Rotercysti) com a mesma indicação, uma vez que se trata de um medicamento tradicional à base de plantas.

Nome comercial	Prevecist®
Forma de apresentação	Pó para suspensão oral (saquetas 3g)
Bioativos (teor)	Arando (60 mg: 18 mg de proantocianidinas) Lactoferrina (10 mg) Fruto-oligossacáridos (1000 mg)
Posologia aconselhada	1 saqueta (12 em 12 horas) preferencialmente antes das refeições
Observações	Aconselhada validação pelo médico em casos de gravidez, toma de anticoagulantes e nefrolitíase; Suplemento adequado a diabéticos Embora o suplemento indique que a toma diária não deve ser ultrapassada indica também que podem ser utilizadas doses superiores, desde que mantidas as 2 tomas diárias recomendadas; É indicado que o suplemento não é um antibiótico nem reduz os sintomas de infecção urinária, caso o utente acredite que possui uma infecção urinária em curso, deve consultar o médico para que este possa conduzir uma correta avaliação e se necessário prescrever antibioterapia;

(Fonte: Rotulagem)

O suplemento Prevecist indica que não é um antibiótico nem reduz os sintomas de infecção urinária, e aconselha o consumidor, em caso de suspeita de ITU em curso, a consultar o médico para que este possa conduzir uma correta avaliação e se necessário prescrever antibioterapia. Esta informação deixa pouco claro qual a sua indicação e pressupõe apenas o uso em contexto preventivo. Embora este suplemento indique que a toma diária não deve ser ultrapassada, menciona também que podem ser utilizadas doses superiores, desde que mantidas as duas tomas diárias recomendadas, revelando uma contradição que pode ser especialmente confusa para o consumidor, induzindo problemas de segurança.

Nome comercial	Cistisil®
Forma de apresentação	Comprimidos revestidos (927 mg)
Bioativos (teor)	Extrato seco de Arando Vermelho (200 mg: 36 mg de proantocianidinas) Cavalinha (200 mg) Uva Ursina (200 mg) Fruto-oligosacáridos (200 mg)
Posologia aconselhada	1 comprimido de 12 em 12 horas
Observações	Não é recomendada a toma em caso de gravidez e amamentação; É indicado que um profissional de saúde deve ser informado em caso de toma concomitante de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários; É indicado que a toma diária não deve ser excedida, salvo indicação de um profissional de saúde;

(Fonte: Rotulagem)

O suplemento Cistisil apresenta na sua rotulagem o logótipo do programa “Vigia” e um contacto telefónico. O Vigia é um sistema de vigilância de suplementos alimentares desenvolvido pela Labialfarma, que tem como objetivo a monitorização dos suplementos colocados no mercado. Este sistema foi desenvolvido e implementado por uma equipa multidisciplinar, envolvendo médicos, farmacêuticos e peritos externos credenciados na área da fitoterapia. De modo a tentar proporcionar aos consumidores um maior nível de segurança, quando o sistema é acionado, é efetuado o registo, deteção e análise de possíveis efeitos adversos e interações, tendo por base os aspetos técnicos e científicos disponíveis acerca do produto em questão (Labialfarma, 2020).

Nome comercial	Lactoflora Uro®
Forma de apresentação	Cápsulas
Bioativos (teor)	<i>Lactobacillus plantarum</i> (100 mg: mínimo de mil milhões de fermentos lácteos ativos) Extrato seco de Arando vermelho (240 mg) Vitamina C (40 mg)
Posologia aconselhada	1 cápsula por dia
Observações	Não recomendado a crianças com idade inferior a 12 anos; O médico ou farmacêutico deve ser consultado em caso de gravidez e aleitamento;

(Fonte: Rotulagem)

Nome comercial	Advancis Uritabs®
Forma de apresentação	Comprimidos (1g)
Bioativos (teor)	Extrato seco de Uva-ursina (300 mg: 30 mg de arbutósido) Extrato seco de Arando Vermelho (72 mg: 36 mg de proantocianidinas) Fruto-oligossacáridos (250 mg)
Posologia aconselhada	Em situações de desconforto: 2 comprimidos após o pequeno-almoço e o jantar Em uso continuado: 1 comprimido após o pequeno-almoço
Observações	A toma não deve ocorrer em jejum O suplemento não é recomendado a grávidas, lactantes e crianças com idade inferior a 12 anos

(Fonte: Rotulagem)

O suplemento Advancis Uritabs indica que não deve ser tomado em jejum e o Prevecist aconselha a toma antes das refeições, provavelmente devido a possíveis efeitos secundários gastrointestinais, identificados na revisão da literatura. Nos restantes suplementos, não é disponibilizada informação relativa à sua toma. Alguns suplementos parecem assumir que a dose diária indicada é a dose diária recomendada, mas não especificam este facto.

Nome comercial	Spasmurin®
Forma de apresentação	Comprimidos revestidos (725 mg)
Bioativos (teor)	Extrato seco concentrado de Arando Vermelho (200 mg: 36 mg de proantocianidinas) Cerejeira (40 mg) Milho (40 mg) Extrato seco de Uva Ursina (20 mg: 4 mg de Arbutina)
Posologia aconselhada	1 comprimido por dia ou no máximo 2 comprimidos por dia
Observações	Validação médica/farmacêutica em caso de gravidez ou aleitamento

(Fonte: Rotulagem)

Todos os suplementos analisados apresentam as menções legais obrigatórias, nomeadamente, que o produto não deve ser substituto de uma alimentação variada e normal; que o suplemento deve ser armazenado fora do alcance de crianças; que a toma diária não deve ser excedida e é apresentada em quantidade numérica.

Na maioria dos produtos analisados não estão disponíveis informações como a idade a partir da qual o suplemento deve ser utilizado, com exceção dos suplementos Advancis Uritabs e Lactoflora Uro, que não recomendam a sua utilização a crianças com idade inferior a 12 anos. A duração máxima ou ideal de consumo está também em falta nos cinco suplementos, e embora alguns mencionem que podem ser utilizados durante um período prolongado, esta informação é vaga e pouco esclarecedora, tanto para os consumidores como para os profissionais de saúde.

É indicado que um profissional de saúde deve ser notificado, em caso de toma concomitante de anticoagulantes ou antiagregantes plaquetários nos suplementos Prevecist e Cistisil, e em caso de gravidez ou aleitamento nos suplementos Spasmurin, Lactoflora Uro e Prevecist. No entanto, uma vez que não existem recomendações oficiais, cabe ao profissional de saúde a decisão de aconselhar, ou não, estes suplementos nas situações mencionadas, ou quais as medidas adicionais a adotar. Os SA Uritabs e Cistisil vão mais longe, não recomendando mesmo a sua toma em caso de gravidez e aleitamento, o que decerto se poderá/deverá aplicar aos restantes SA, por precaução. A Tabela IV resume a análise das menções relacionadas com a segurança dos suplementos mencionados.

Tabela IV. Resumo da análise de menções relacionadas com a segurança dos cinco suplementos mais vendidos em Portugal.

Suplemento	Prevecist	Cistisil	Lactoflora U	Spasmurin	A. Uritabs
Não recomendado a grávidas		✓			✓
Não recomendado a lactantes		✓			✓
Não recomendado a crianças (<12 anos)			✓		✓
Duração de consumo					
Especificação da toma	✓				✓
Validação farmacêutica/médica em caso de gravidez	✓		✓	✓	
Validação farmacêutica/médica em caso de amamentação			✓	✓	
Validação farmacêutica/médica em caso de toma de anticoagulantes e antiagregantes plaquetários	✓	✓			

No que concerne aos cinco bioativos mais prevalentes, destaca-se que todos os suplementos contêm arando vermelho, três contêm fruto-oligossacáridos e uva-ursina, e apenas um dos produtos contém *Lactobacillus*. Deste modo, encontramos para além dos extratos de plantas e probióticos abordados na secção 3.1, os fruto-oligossacáridos que são pré-bióticos. Trata-se de hidratos de carbono não digeríveis (fibra), que funcionam como nutriente para as bactérias probióticas e impulsionam o seu desenvolvimento (Gibson & Roberfroid, 1995; Gibson et al., 2010) atuando assim indiretamente no combate de IU.

Nome comercial	Rotercysti®
Forma de apresentação	Comprimidos revestidos (500 mg)
Bioativos (teor)	Extrato seco de folhas de Uva-Ursina (500 mg: 105 mg de arbutina)
Posologia aconselhada	2 comprimidos duas vezes por dia ou no máximo 2 comprimidos quatro vezes por dia
Observações	<p>O tratamento deve ter a duração máxima de cinco dias consecutivos, salvo indicação médica</p> <p>É indicado que medicamentos contendo extrato de folha de uva-ursina devem ser utilizados no máximo em cinco episódios por ano</p> <p>Não é recomendada a utilização em crianças, adolescentes com menos de 18 anos de idade e em homens</p>

(Fonte: Rotulagem)

O Rotercysti, apesar de ser um MNSRM, apresenta muitas similaridades com os suplementos em estudo, e disponibiliza mais informações de segurança na sua rotulagem, como seria expectável. É indicada uma duração máxima de tratamento de cinco episódios, de cinco dias por ano, e este medicamento não é recomendado a crianças, a adolescentes com menos de 18 anos e a homens. Esta não recomendação deve-se ao facto de ser considerado um medicamento tradicional à base de plantas e como tal, não subentender supervisão médica, que poderá ser necessária nestes grupos mais suscetíveis a complicações urinárias.

5.2. Dados recolhidos por aplicação de questionário a profissionais de saúde

Do questionário efetuado aos profissionais de saúde, que intervenham em atos de dispensa e aconselhamento de SA, apresentam-se os dados graficamente ou em tabela, com indicação da dimensão da amostra (n) ou a correspondente percentagem de resposta.

Para caracterização do universo de respondentes (n=149), solicitava-se a identificação do profissional de saúde envolvido na dispensa e aconselhamento de suplementos alimentares e os resultados apresentam-se na Fig.7.

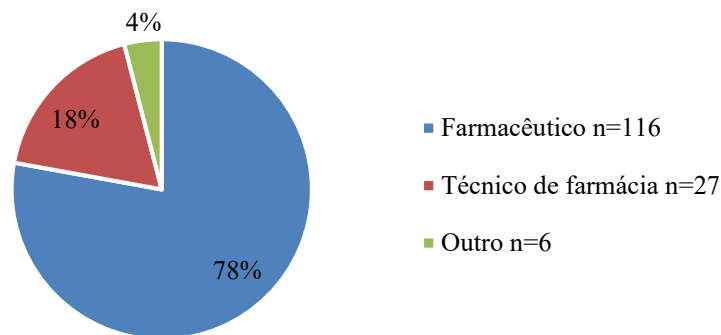


Figura 7. Caracterização dos respondentes, *i.e.*, profissionais de saúde que intervêm em atos de dispensa e aconselhamento de SA, em farmácia comunitária (n=149).

Verifica-se que a maioria dos respondentes foram farmacêuticos (78%), seguidos de técnicos de farmácia (18%) e de outros profissionais (4%) como técnicos auxiliares de farmácia.

Os inquiridos foram também questionados, relativamente ao padrão de dispensa dos SA em termos de regularidade com que o fazem e a motivação para tal (Fig.8).

É possível identificar que a dispensa destes produtos é bastante comum na farmácia comunitária, sendo que a maioria dos profissionais (42%) os dispensa frequentemente, ou seja, uma ou duas vezes por semana. A maioria das dispensas de SA deve-se, quer a aconselhamento por iniciativa do profissional, quer a pedido do utente (51%). De salientar que o aconselhamento do profissional de saúde é prestado em 92% das situações, provavelmente porque também são os farmacêuticos os mais envolvidos no ato de dispensa.

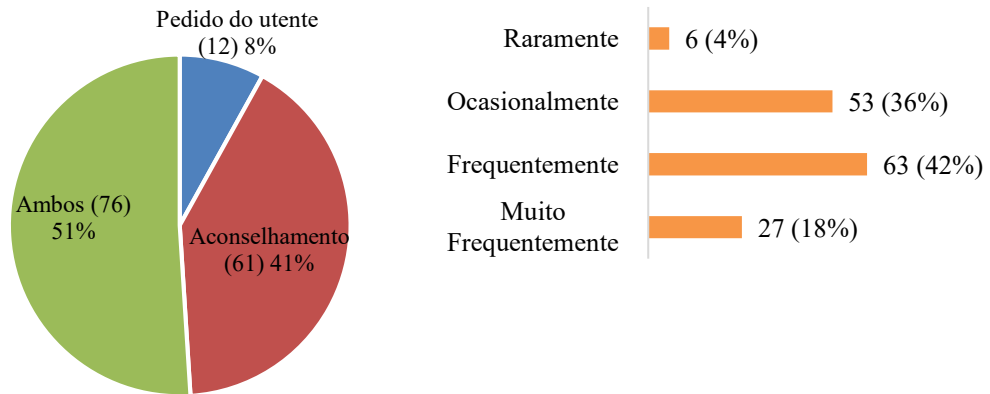


Figura 8. Regularidade e principal motivo de dispensa de suplementos alimentares com vista ao alívio/tratamento de infeções urinárias (n=149).

Embora os SA não possam alegar a prevenção e tratamento de doenças, é de destacar que, quando inquiridos acerca da importância dos SA em IU, a maior parte dos profissionais considera que os SA são importantes nas infeções urinárias, quer como adjuvantes de uma terapia medicamentosa, quer na prevenção ou mesmo no tratamento (Fig.9).

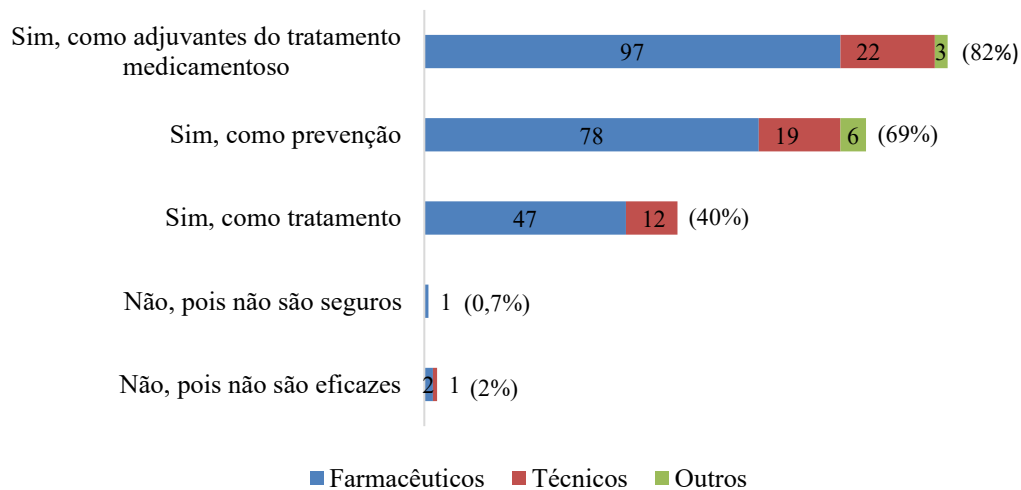


Figura 9 Importância, ou não, dos suplementos alimentares nas infeções urinárias, e respetivas justificações (n=149). Nota: é representado o número de opções selecionadas e não o número de respostas (n), uma vez que cada inquirido podia selecionar mais que uma opção, assim o somatório do gráfico é superior a 100%

Ainda que os estudos e meta-análises não demonstrem uma eficácia clara dos SA em ITU, apenas uma minoria dos profissionais de saúde considerou que os suplementos não são importantes nas ITU, devido a problemas de segurança (0,7%) ou devido a ineficácia (2%).

Verificou-se que os suplementos, indicados em ITU ou sua prevenção, são frequentemente recomendados pelos profissionais em farmácia comunitária, independentemente da classe profissional (Fig.10).

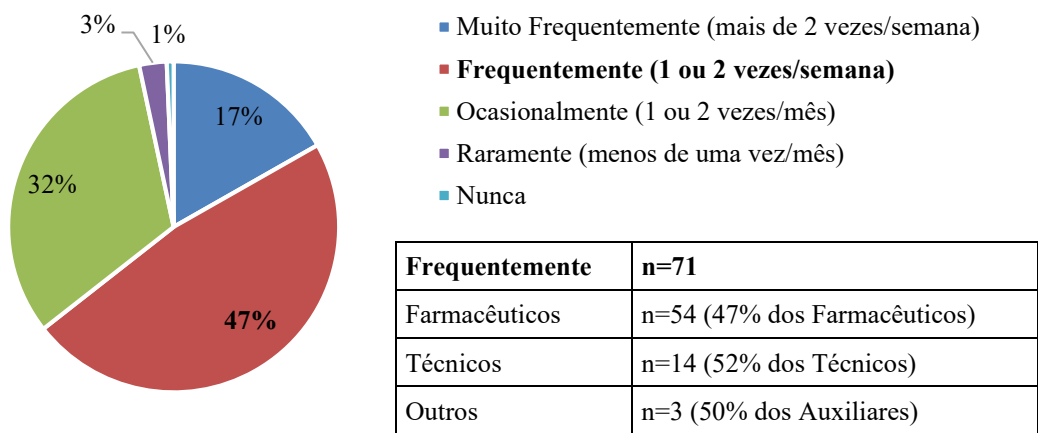


Figura 10. Regularidade de aconselhamento dos suplementos indicados em IU e discriminação entre as classes de profissionais. (n=149)

O aconselhamento frequente de SA para os fins mencionados, apesar de não existirem recomendações oficiais, pode revelar que os profissionais de saúde possuem um conhecimento pobre do nível de evidência e das recomendações existentes, ou que partilham de uma opinião diferente.

Quando questionados, a grande parte dos profissionais de saúde revelou que ao aconselhar um SA para ITU não escolheria um produto específico (54%), sendo os farmacêuticos (47%) quem mais refere ter um produto de eleição (Fig.11). As razões mais citadas para a escolha de um SA particular, prendem-se principalmente com a percepção de eficácia reportada previamente por outros consumidores ou a confiança no laboratório produtor do suplemento.

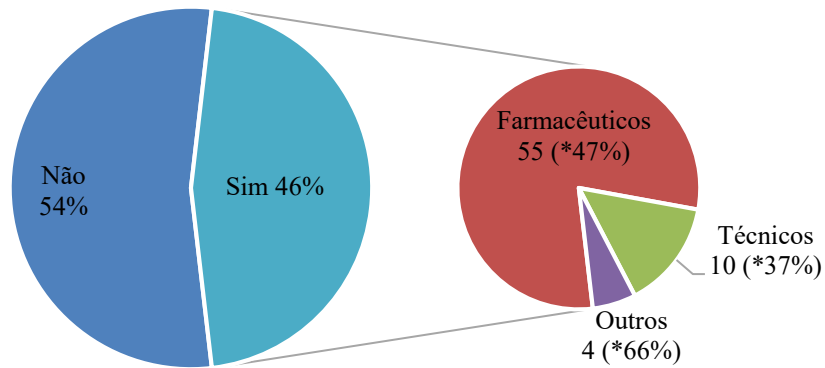


Figura 11. Respostas dos inquiridos relativas à escolha, ou não, de um suplemento particular, aquando do aconselhamento (n=149). *De todos os profissionais inquiridos de cada classe

Posteriormente e como é indicado na Tabela V, verificou-se que a substância bioativa que mais profissionais preferem aconselhar é o arando vermelho (59%), o que pode dever-se ao facto do arando ser o bioativo mais estudado e com conseqüente maior demonstração de segurança, seguido da uva-ursina (14%).

Tabela V. Compostos bioativos mais aconselhados pelos inquiridos (n=113)

Bioativo	n	%
Arando Vermelho	37	59%
Uva ursina	9	14%
*Proantocianidinas	5	8%
D-manose	3	5%
Vitamina C	2	3%
Probióticos	2	3%
Urze	1	2%
Todos	1	2%
Pés de cereja	1	2%
Hibisco	1	2%
Frutos vermelhos	1	2%

A escolha predominante do arando é coincidente com dados de consumo relativos aos suplementos mais vendidos, uma vez que todos os analisados na secção 5.1. possuíam arando na sua formulação.

Por sua vez, os suplementos que os profissionais de saúde preferem aconselhar são o Advancis Uritabs, Cis-control, Cystiregul e o Rotercysti, que embora tenha sido mencionado como suplemento é na verdade um MNSRM. Esta menção pode refletir a falta de conhecimento pela verdadeira classe de dispensa do Rotercysti (um inquirido

designou-o como dispositivo médico), mas também pode significar que os profissionais preferem aconselhar um medicamento e não um suplemento, provavelmente pela maior segurança que lhe está inerente e o seu processo de fabrico mais rigoroso.

No entanto, e como se verifica na Fig.12, a maioria dos respondentes indica que os SA preenchem os requisitos mínimos em termos de segurança e em termos de qualidade. Apenas 12% dos profissionais considera que os suplementos não possuem as condições mínimas de eficácia, segurança e qualidade.

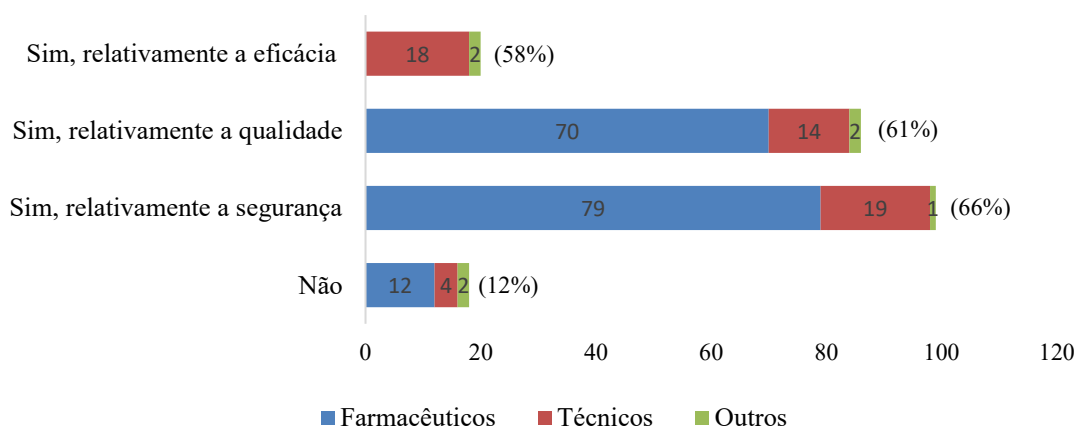


Figura 12. Respostas dos inquiridos (n=149), ao facto dos suplementos alimentares possuírem os requisitos mínimos em termos de qualidade, eficácia e segurança, ou não. *Nota: é representado o número de opções seleccionadas e não o número de respostas (n), uma vez que cada inquirido podia seleccionar mais do que uma opção, assim o somatório do gráfico é superior a 100%*

Os técnicos de farmácia e os outros profissionais, como técnicos auxiliares, são os únicos profissionais que consideram que os SA preenchem os requisitos relativamente a eficácia, o que demonstra que a perceção dos farmacêuticos é a mais coincidente com a não demonstração clara da eficácia dos SA em ITU, conforme revisão da literatura.

Por último, inquiriu-se sobre a necessidade de alterações regulamentares, ou de publicidade, abrindo-se um espaço também de resposta aberta. A maioria dos profissionais considerou que a regulamentação dos SA deve ser aproximada à dos medicamentos, e a sua fiscalização deve pertencer ao Infarmed (Fig.13). Esta opinião foi comum a todos os profissionais de saúde, refletindo a escolha de 91% de todos os farmacêuticos, 93% de todos os técnicos e 83% dos outros profissionais.

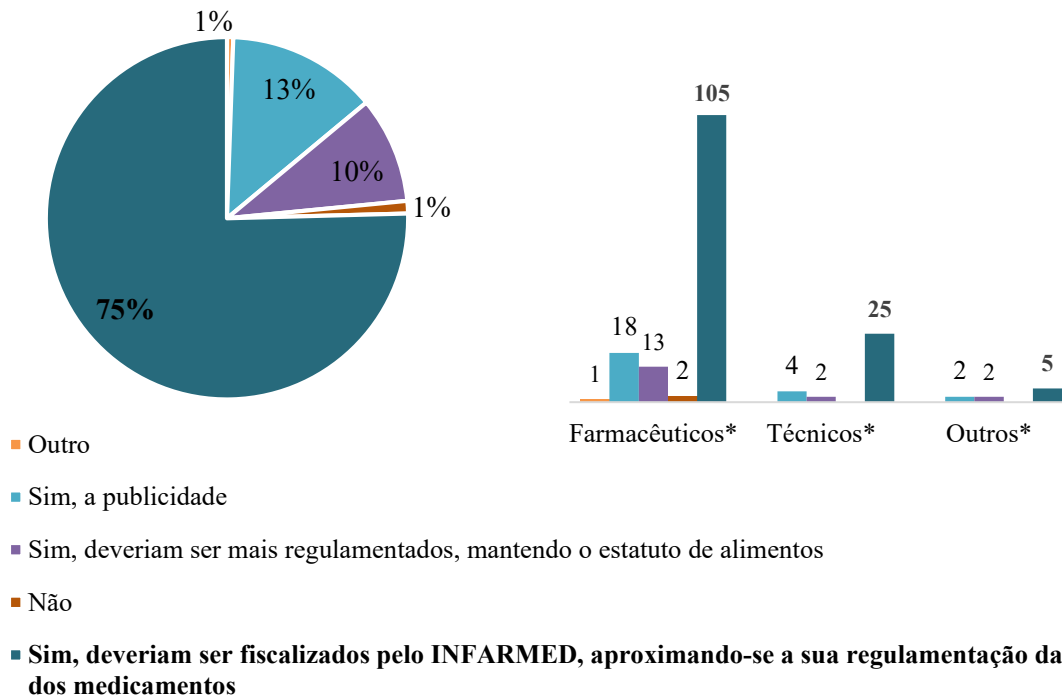


Figura 13. Respostas dos inquiridos à necessidade, ou não, de alterações no âmbito dos suplementos alimentares (n=149). Nota: *É representado o número de opções selecionadas e não o número de respostas (n), uma vez que cada inquirido podia selecionar mais que uma opção

Outros fatores apontados pelos inquiridos, como alterações necessárias aos SA, são a inclusão dos suplementos no sistema de farmacovigilância, conferindo-lhes maior monitorização e permitindo obter informações acerca de possíveis interações e contraindicações. De salientar, que tal só seria possível se o estatuto dos suplementos se aproximasse do estatuto dos medicamentos e vai ao encontro da opinião generalizada de que os SA deveriam estar sobre a alçada do Infarmed.

Em conclusão, a única diferença substancial, relativamente ao padrão de dispensa entre diferentes profissionais, é a preferência particular dos farmacêuticos em aconselhar um suplemento específico e a sua maior perceção da falta de demonstração de eficácia dos SA. Estes factos podem refletir uma maior familiarização dos farmacêuticos com formulações, substâncias bioativas, processos de fabrico e a literatura existente. Dos suplementos mais dispensados em farmácia comunitária apenas um (Advancis Uritabs) coincide com os suplementos de maior eleição pelos profissionais de saúde no questionário, sendo também este o suplemento que apresenta um perfil de segurança mais completo. Assim, o volume de vendas mais elevado dos restantes pode refletir outros fatores, como marketing ou a sua comercialização num maior número de farmácias.

As principais limitações identificadas neste trabalho, foram o facto da maioria das respostas ao questionário pertencerem a farmacêuticos, o que não tornou possível identificar com a clareza desejada as diferenças no padrão de dispensa, aconselhamento e perceção dos diferentes tipos de profissionais (farmacêuticos, técnicos e auxiliares) relativamente aos suplementos. A possibilidade de certas questões permitirem a seleção de várias opções, tornou também mais difícil a análise dos dados e poderia ter sido evitada.

Futuramente seria ideal uma continuação desta pesquisa, alargando o número de respostas principalmente de técnicos de farmácia e auxiliares. Seria também pertinente aprofundar este estudo através da adição de questões para averiguar, por exemplo, se existe dispensa destes suplementos em situações de gravidez e aleitamento, quais as principais questões efetuadas ao utente aquando da dispensa de um SA, qual a perceção do nível de evidência dos estudos publicados relativamente aos suplementos em ITU, quais os procedimentos adotados ao detetar um possível efeito adverso ou interação relativa a um SA e qual a duração de utilização que geralmente é aconselhada num SA.

6. Considerações Finais

Apesar do aumento da resistência antimicrobiana e da importância do uso racional dos antibióticos, estes continuam a ser a 1ª linha para o tratamento e profilaxia de ITU, mesmo em situações de recorrência. Consequentemente, tem surgido um aumento do interesse em terapêuticas não antibióticas, como por exemplo os suplementos alimentares.

A grande maioria dos estudos publicados, relativamente a suplementos para tratamento ou profilaxia de IU, compreende produtos à base de arando vermelho, o bioativo mais aconselhado pelos profissionais de saúde. No entanto, estes estudos exibem fraca qualidade, apresentando regimes heterogêneos e formulações não equivalentes entre si, tornando difícil a confirmação de evidência científica.

De facto, as recomendações mais recentes da EAU, indicam que não existe evidência convincente do benefício de *Lactobacillus* ou produtos à base de arando em ITU. As revisões sistemáticas e meta-análises, que avaliaram o papel do arando em IU, não fornecem clareza acerca da sua eficácia, visto que muitas vezes chegam a conclusões contraditórias. Apesar de uma meta-análise de vários resultados de ensaios clínicos ser considerada o nível mais elevado de evidência e assim orientar decisões clínicas, quando diferentes meta-análises chegam a conclusões divergentes, embora baseadas nos mesmos ensaios clínicos, torna-se um desafio para entidades e profissionais de saúde interpretar estas conclusões.

Devido à heterogeneidade metodológica e especialmente à falta de informação ou clareza que muitos estudos apresentam, a sua publicação torna-se algo obsoleta e deveria ser revista. Apesar de não existirem descrições de efeitos secundários relevantes, a segurança dos SA deve ser sempre posta em causa, uma vez que as suas concentrações não são padronizadas e podem ocorrer oscilações de concentração entre os lotes do mesmo produto. Nos ensaios clínicos analisados, verificou-se que os mesmos compostos eram utilizados quer para tratamento, quer para profilaxia, divergindo apenas a dose ou a duração do consumo.

Embora a legislação atual, tenha como objetivo assegurar que os suplementos são seguros através de uma rotulagem que possibilite uma escolha informada, tal não se verifica. Os requisitos da rotulagem de SA deveriam ser mais completos, e a sua fiscalização mais

eficaz e rigorosa. Temos assistido a um aumento exponencial da indústria dos SA, que não foi acompanhado pelas entidades reguladoras tornando ultrapassadas as políticas implementadas e a capacidade de gestão de riscos. O processo de aprovação de um SA, deveria ser mais exigente e obrigar à apresentação de estudos de segurança e análise laboratorial dos compostos. Desta forma, aumentaria a sua qualidade e segurança e poderia prevenir a inclusão de substâncias medicamentosas ilícitas. A FDA reconheceu recentemente, e pela primeira vez em 25 anos esta problemática, e anunciou planos para a modernização das políticas relativas a SA, com reforço da sua fiscalização. Cabe às entidades reguladoras europeias tomar a mesma iniciativa e garantir uma nova regulamentação dos SA, mais atualizada e abrangente, onde a vigilância ativa dos suplementos seja implementada.

Embora, a regulamentação e processo de fabrico dos SA ofereçam atualmente alguma insegurança, estes produtos apresentam uma elevada oportunidade de lucro para a farmácia e são frequentemente dispensados. Muitos utentes procuram aconselhamento relativo a SA, uma vez que o “natural” é cada vez mais uma tendência e associado a uma falsa sensação de segurança.

Quanto aos suplementos mais dispensados em farmácia comunitária para prevenção e tratamento de IU, estes são o Prevecist, Cistisil e Lactoflora Uro, embora os seus rótulos exibam possíveis problemas de segurança, devido à falta de informações como por exemplo, a duração da sua utilização e a população a que se destinam.

Ainda assim, os profissionais de saúde envolvidos na dispensa destes suplementos, consideram-nos seguros e importantes como adjuvantes do tratamento medicamentoso. Contudo, consideram também que a regulamentação dos suplementos deve sofrer mudanças e que a sua fiscalização deveria ser efetuada pelo Infarmed. A principal diferença registada entre os profissionais de saúde, foi a preferência dos farmacêuticos pela escolha de um suplemento específico, devido a uma maior familiarização com especificidades destes produtos. Verificou-se uma discrepância entre a evidência da literatura/recomendações existentes, com a opinião dos profissionais de saúde, que deverá ser analisada.

É perceptível que os SA carecem de maior fiscalização e é urgente a atualização da sua regulamentação. Cabe aos farmacêuticos alertar as entidades responsáveis e os

consumidores acerca desta problemática e promover a utilização segura de suplementos. O farmacêutico deve manter-se atualizado das evidências e recomendações disponíveis e gerir com particular atenção o uso de suplementos em caso de gravidez, aleitamento e polimedicação.

7. Referências Bibliográficas

Advancis Uritabs, 30 cápsulas, Rotulagem

Akgul, T., & Karakan, T. (2018). The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Turkish Journal of Urology*, 44(5), 377–383. <https://doi.org/10.5152/tud.2018.48742>

Albert, X., Huertas, I., Pereiro, I., Sanfélix, J., Gosalbes, V., & Perrotta, C. (2004). Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001209.pub2>

Alós, J. I. (2005). Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23(S4), 3–8. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-epidemiologia-etiologia-infeccion-urinaria-comunitaria--13091442>

Altarac, S., & Papeš, D. (2014). Use of d-mannose in prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTIs) in women. In *BJU International* (Vol. 113, Issue 1, pp. 9–10). BJU Int. <https://doi.org/10.1111/bju.12492>

Alton, G., Hasilik, M., Nichues, R., Panneerselvam, K., Etchison, J. R., Fana, F., & Freeze, H. H. (1998). Direct utilization of mannose for mammalian glycoprotein biosynthesis. *Glycobiology*, 8(3), 285–295. <https://doi.org/10.1093/glycob/8.3.285>

Amalaradjou, M. A. R., Narayanan, A., & Venkitanarayanan, K. (2011). Trans-cinnamaldehyde decreases attachment and invasion of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract epithelial cells by modulating virulence gene expression. *Journal of Urology*, 185(4), 1526–1531. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.078>

American College of Obstetricians and Gynecologists. (2008). Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. In *Obstetrics and Gynecology* (Vol. 111, Issue 3, pp. 785–794). Obstet Gynecol. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318169f6ef>

Andersson, D. I., & Hughes, D. (2010). Antibiotic resistance and its cost: Is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews Microbiology*, 8(4), 260–271. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2319>

Anger, J., Lee, U., Ackerman, A. L., Chughtai, B., Clemens, J. Q., & Hickling, D. (2019). Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection no Women. *American Urological*

- Association, April*, 1–36. <https://www.auanet.org/guidelines/recurrent-uti>
- Ansell, J., McDonough, M., Zhao, Y., Harmatz, J. S., & Greenblatt, D. J. (2009). The Absence of an Interaction Between Warfarin and Cranberry Juice: A Randomized, Double-Blind Trial. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(7), 824–830. <https://doi.org/10.1177/0091270009337510>
- Anukam, K. C., Osazuwa, E., Osemene, G. I., Ehigiagbe, F., Bruce, A. W., & Reid, G. (2006). Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes and Infection*, 8(12–13), 2772–2776. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.08.008>
- Aroutcheva, A., Gariti, D., Simon, M., Shott, S., Faro, J., Simoes, J. A., Gurguis, A., & Faro, S. (2001). Defense factors of vaginal lactobacilli. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(2), 375–379. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.115867>
- Asadi Karam, M. R., Habibi, M., & Bouzari, S. (2019). Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. *Molecular Immunology*, 108, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>
- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307(5717), 1915–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1104816>
- Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Abbo, L. M., Macdougall, C., Schuetz, A. N., Septimus, E. J., Srinivasan, A., Dellit, T. H., Falck-Ytter, Y. T., Fishman, N. O., Hamilton, C. W., Jenkins, T. C., Lipsett, P. A., Malani, P. N., May, L. S., Moran, G. J., Neuhauser, M. M., Newland, J. G., Ohl, C. A., ... Trivedi, K. K. (2016). Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 62, Issue 10, pp. e51–e77). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
- Barrons, R., & Tassone, D. (2008). Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: A review. *Clinical Therapeutics*, 30(3), 453–468. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.03.013>
- Bartoletti, R., Cai, T., Wagenlehner, F., Naber, K., & Bjerklund Johansen, T. E. (2017). Treatment of Urinary Tract Infections and Antibiotic Stewardship. *European Urology Supplements*, 15(4), 81–87.

- Beerepoot, M. A. J., Ter Riet, G., Nys, S., Van Der Wal, W. M., De Borgie, C. A. J. M., De Reijke, T. M., Prins, J. M., Koeijers, J., Verbon, A., Stobberingh, E., & Geerlings, S. E. (2011). Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Archives of Internal Medicine*, *171*(14), 1270–1278. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.306>
- Beerepoot, M. A. J., Ter Riet, G., Nys, S., Van Der Wal, W. M., De Borgie, C. A. J. M., De Reijke, T. M., Prins, J. M., Koeijers, J., Verbon, A., Stobberingh, E., & Geerlings, S. E. (2012). Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: A randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine*, *172*(9), 704–712. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.777>
- Bent, S., Nallamothu, B. K., Simel, D. L., Fihn, S. D., & Saint, S. (2002). Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*, *287*(20), 2701–2710. <https://doi.org/10.1001/jama.287.20.2701>
- Blumberg, J. B., Camesano, T. A., Cassidy, A., Kris-Etherton, P., Howell, A., Manach, C., Ostertag, L. M., Sies, H., Skulas-Ray, A., & Vita, J. A. (2013). Cranberries and their bioactive constituents in human health. In *Advances in Nutrition* (Vol. 4, Issue 6, pp. 618–632). American Society for Nutrition. <https://doi.org/10.3945/an.113.004473>
- Bradford, P. A. (2001). Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat. *Clinical Microbiology Reviews*, *14*(4), 933–951. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.933-951.2001>
- Brubaker, L., & Wolfe, A. J. (2017). The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Annals of Translational Medicine*, *5*(2), 34. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>
- Bruyère, F., Azzouzi, A. R., Lavigne, J.-P., Droupy, S., Coloby, P., Game, X., Karsenty, G., Issartel, B., Ruffion, A., Misrai, V., Sotto, A., & Allaert, F.-A. (2019). A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy of a Combination of Propolis and Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) (DUAB®) in Preventing Low Urinary Tract Infection Recurrence in Women Complaining of Recurrent Cys. *Urologia Internationalis*, *103*(1), 41–48. <https://doi.org/10.1159/000496695>

- Butler, C. C., Hawking, M. K. D., Quigley, A., & McNulty, C. A. M. (2015). Incidence, severity, help seeking, and management of uncomplicated urinary tract infection: A population-based survey. *British Journal of General Practice*, 65(639), e702–e707. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X686965>
- Butler, D., Silvestroni, A., & Stapleton, A. (2016). Cytoprotective Effect of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 against Uropathogenic *E. coli*. *Pathogens*, 5(1), 27. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010027>
- Cai, T., Mazzoli, S., Mondaini, N., Meacci, F., Nesi, G., D’Elia, C., Malossini, G., Boddi, V., & Bartoletti, R. (2012). The Role of Asymptomatic Bacteriuria in Young Women With Recurrent Urinary Tract Infections: To Treat or Not to Treat? *Clinical Infectious Diseases*, 55(6), 771–777. <https://doi.org/10.1093/cid/cis534>
- Cai, T., Tamanini, I., Kulchavenya, E., Perepanova, T., Köves, B., Wagenlehner, F. M. E., Tandogdu, Z., Bonkat, G., Bartoletti, R., & Bjerklund Johansen, T. E. (2017). The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Archivio Italiano Di Urologia e Andrologia*, 89(1), 1–6. <https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.1>
- Caljouw, M. A. A., Van Den Hout, W. B., Putter, H., Achterberg, W. P., Cools, H. J. M., & Gussekloo, J. (2014). Effectiveness of cranberry capsules to prevent urinary tract infections in vulnerable older persons: A double-blind randomized placebo-controlled trial in long-term care facilities. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 103–110. <https://doi.org/10.1111/jgs.12593>
- Canales, J., & Rada, G. (2018). Are probiotics effective in preventing urinary tract infection? *Medwave*, 18(2). <https://doi.org/10.5867/medwave.2018.02.7185>
- Caretto, M., Giannini, A., Russo, E., & Simoncini, T. (2017). Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas*, 99, 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.02.004>
- Carlsson, S., Wiklund, N. P., Engstrand, L., Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. N. (2001). Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*, 5(6), 580–586. <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0371>
- Chappidi, M. R., Kates, M., Stimson, C. J., Johnson, M. H., Pierorazio, P. M., & Bivalacqua, T. J. (2017). Causes, Timing, Hospital Costs and Perioperative Outcomes of Index vs Nonindex Hospital Readmissions after Radical Cystectomy: Implications for Regionalization of Care. *Journal of Urology*, 197(2), 296–301.

- <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.082>
- Chen, M., Zhou, S. yi, Fabriaga, E., Zhang, P. hong, & Zhou, Q. (2018). Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. In *Journal of Food and Drug Analysis* (Vol. 26, Issue 2, pp. S61–S71). Elsevier Taiwan LLC. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.009>
- Chen, Y. H., Ko, W. C., & Hsueh, P. R. (2013). Emerging resistance problems and future perspectives in pharmacotherapy for complicated urinary tract infections. In *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Vol. 14, Issue 5, pp. 587–596). <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.778827>
- Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: At the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(4), 260–270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
- Chu, C. M., & Lowder, J. L. (2018). Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(1), 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.231>
- Chughtai, B., Thomas, D., & Howell, A. (2016). Variability of commercial cranberry dietary supplements for the prevention of uropathogenic bacterial adhesion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(1), 122–123. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.046>
- Cistisil 30 comprimidos, Rotulagem
- ClinicalTrials.gov. (2020). *probiotics | Recruiting, Completed, Unknown status Studies | Urinary Tract Infections - List Results - ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=probiotics&recrs=aem&cond=Urinary+T+ract+Infections&draw=2&rank=8#rowId7>
- Costantini, E., Giannitsas, K., & Illiano, E. (2017). The role of nonantibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. *Current Opinion in Urology*, 27(2), 120–126. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000366>
- Datta, R., & Juthani-Mehta, M. (2019). Antibiotic-sparing agents for uncomplicated cystitis: uva-ursi and ibuprofen not ready for primetime. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 922–924. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.022>
- Davis, J. A., & Freeze, H. H. (2001). Studies of mannose metabolism and effects of long-term mannose ingestion in the mouse. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1528(2–3), 116–126. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(01\)00183-0](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(01)00183-0)
- De Arriba, S. G., Naser, B., & Nolte, K. U. (2013). Risk assessment of free hydroquinone

- derived from *Arctostaphylos Uva-ursi folium* herbal preparations. *International Journal of Toxicology*, 32(6), 442–453. <https://doi.org/10.1177/1091581813507721>
- Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho (2003)
- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto (2006)
- Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho (2015)
- DGAV. (2019a). *Nutrição e Alimentação - Rotulagem e Nutrição Suplementos alimentares*. <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430>
- DGAV. (2019b, December 12). *Nutrição e Alimentação - Rotulagem e Nutrição - Notificação de reações adversas*. <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=10128953&cboui=10128953>
- Di Cerbo, A., Palmieri, B., Aponte, M., Morales-Medina, J. C., & Iannitti, T. (2016). Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *Journal of Clinical Pathology*, 69(3), 187–203. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202976>
- Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho (2002)
- Domenici, L., Monti, M., Bracchi, C., Giorgini, M., Colagiovanni, V., Muzii, L., & Benedetti Panici, P. (2016). D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(13), 2920–2925. <https://www.europeanreview.org/article/11121>
- Duthie, C. G., Kyle, J. A. M., Jenkinson, A. M. E., Duthie, S. J., Baxter, G. J., & Paterson, J. R. (2005). Increased salicylate concentrations in urine of human volunteers after consumption of cranberry juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(8), 2897–2900. <https://doi.org/10.1021/jf040393b>
- EAU Guidelines. (2020). Urological Infections. In *presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020*. EAU Guidelines Office. <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
- EMA. (2020a). *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)*. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc>
- EMA. (2020b). *European Union monographs and list entries*. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union->

- monographs-list-entries
- EMA. (2020c). *Herbal Medicines*.
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254
- Epp, A., & Larochelle, A. (2017). No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(10), e422–e431.
<https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.08.017>
- Ermel, G., Georgeault, S., Inisan, C., & Besnard, M. (2012). Inhibition of adhesion of uropathogenic escherichia coli bacteria to uroepithelial cells by extracts from cranberry. *Journal of Medicinal Food*, 15(2), 126–134.
<https://doi.org/10.1089/jmf.2010.0312>
- Falagas, M. E., Betsi, G. I., Tokas, T., & Athanasiou, S. (2006). Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: A review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs*, 66(9), 1253–1261.
<https://doi.org/10.2165/00003495-200666090-00007>
- Feliciano, R. P., Meudt, J. J., Shanmuganayagam, D., Krueger, C. G., & Reed, J. D. (2014). Ratio of “A-type” to “B-type” proanthocyanidin interflavan bonds affects extra-intestinal pathogenic escherichia coli invasion of gut epithelial cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(18), 3919–3925.
<https://doi.org/10.1021/jf403839a>
- Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology*, 13(5), 269–284. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- Flower, A., Wang, L.-Q., Lewith, G., Liu, J. P., & Li, Q. (2015). Chinese herbal medicine for treating recurrent urinary tract infections in women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010446.pub2>
- Foxman, B. (2010). The epidemiology of urinary tract infection. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 7, Issue 12, pp. 653–660). <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>
- Foxman, B. (2014). Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol. 28, Issue 1, pp. 1–13). <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
- Foxman, B., Barlow, R., D’Arcy, H., Gillespie, B., & Sobel, J. D. (2000). Urinary tract infection: Self-reported incidence and associated costs. *Annals of Epidemiology*, 10(8), 509–515. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(00\)00072-7](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(00)00072-7)

- Foxman, B., & Brown, P. (2003). Epidemiology of urinary tract infections: Transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infectious Disease Clinics of North America*, 17(2), 227–241. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(03\)00005-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00005-9)
- Foxman, B., Gillespie, B., Koopman, J., Zhang, L., Palin, K., Tallman, P., Marsh, J. V., Spear, S., Sobel, J. D., Marty, M. J., & Marrs, C. F. (2000). Risk factors for second urinary tract infection among college women. *American Journal of Epidemiology*, 151(12), 1194–1205. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010170>
- Foxman, B., Somsel, P., Tallman, P., Gillespie, B., Raz, R., Colodner, R., Kandula, D., & Sobel, J. D. (2001). Urinary tract infection among women aged 40 to 65: Behavioral and sexual risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(7), 710–718. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00352-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00352-8)
- Gágyor, I., Bleidorn, J., Kochen, M. M., Schmiemann, G., Wegscheider, K., & Hummers-Pradier, E. (2015). Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ*, 351, h6544. <https://doi.org/10.1136/bmj.h6544>
- Garau, J. (2008). Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: Fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. In *Clinical Microbiology and Infection* (Vol. 14, Issue SUPPL. 1, pp. 198–202). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01852.x>
- Gbinigie, O., Allen, J., Boylan, A. M., Hay, A., Heneghan, C., Moore, M., Williams, N., & Butler, C. (2019). Does cranberry extract reduce antibiotic use for symptoms of acute uncomplicated urinary tract infections (CUTI)? Protocol for a feasibility study. *Trials*, 20(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3860-z>
- Gharthey, J. P., Smith, B. C., Chen, Z., Buckley, N., Lo, Y., Ratner, A. J., Herold, B. C., & Burk, R. D. (2014). Lactobacillus crispatus Dominant Vaginal Microbiome Is Associated with Inhibitory Activity of Female Genital Tract Secretions against Escherichia coli. *PLoS ONE*, 9(5), e96659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096659>
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *Journal of Nutrition*, 125(6), 1401–1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>
- Gibson, Glenn R., Scott, K. P., Rastall, R. A., Tuohy, K. M., Hotchkiss, A., Dubert-Ferrandon, A., Gareau, M., Murphy, E. F., Saulnier, D., Loh, G., Macfarlane, S., Delzenne, N., Ringel, Y., Koziowski, G., Dickmann, R., Lenoir-Wijnkook, I.,

- Walker, C., & Buddington, R. (2010). Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods*, 7(1), 1–19.
- González de Llano, D., Liu, H., Khoo, C., Moreno-Arribas, M. V., & Bartolomé, B. (2019). Some New Findings Regarding the Antiadhesive Activity of Cranberry Phenolic Compounds and Their Microbial-Derived Metabolites against Uropathogenic Bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(8), 2166–2174. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05625>
- Gottlieb, S. (2019, February 11). *Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the agency's new efforts to strengthen regulation of dietary supplements by modernizing and reforming FDA's oversight | FDA*. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-agencys-new-efforts-strengthen-regulation-dietary>
- Grabe, M., Bartoletti, R., Johansen, T. E. B., Cai, T., Çek, M., Köves, B., Naber, K. G., Pickard, R. S., Tenke, P., Wagenlehner, F., & Wullt, B. (2015). *Guidelines on Urological Infections*. https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
- Grant, P. (2004). Warfarin and cranberry juice: an interaction? . *The Journal of Heart Valve Disease*, 13(1), 25–26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14765835/>
- Griffiths, A. P., Beddall, A., & Pegler, S. (2008). Fatal haemopericardium and gastrointestinal haemorrhage due to possible interaction of cranberry juice with warfarin. *Journal of The Royal Society for the Promotion of Health*, 128(6), 324–326. <https://doi.org/10.1177/1466424008096615>
- Grin, P. M., Kowalewska, P. M., Alhazzan, W., & Fox-Robichaud, A. E. (2013). Lactobacillus for preventing recurrent urinary tract infections in women: meta-analysis - PubMed. *The Canadian Journal of Urology*, 20(1), 6607–6614. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433130/>
- Guay, D. R. P. (2009). Cranberry and urinary tract infections. *Drugs*, 69(7), 775–807. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969070-00002>
- Gupta, A., Dwivedi, M., Mahdi, A. A., Gowda, G. A. N., Khetrpal, C. L., & Bhandari, M. (2012). Inhibition of adherence of multi-drug resistant E. coli by proanthocyanidin. *Urological Research*, 40(2), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00240-011-0398-2>
- Gupta, K., & Bhadelia, N. (2014). Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. In *Infectious Disease Clinics of North America* (Vol.

- 28, Issue 1, pp. 49–59). <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.10.002>
- Gupta, K., Hooton, T. M., Naber, K. G., Wullt, B., Colgan, R., Miller, L. G., Moran, G. J., Nicolle, L. E., Raz, R., Schaeffer, A. J., & Soper, D. E. (2011). International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 52(5), 103–120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>
- Gupta, K., Scholes, D., & Stamm, W. E. (1999). Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *Journal of the American Medical Association*, 281(8), 736–738. <https://doi.org/10.1001/jama.281.8.736>
- Gupta, K., & Stamm, W. E. (1999). Pathogenesis and management of recurrent urinary tract infections in women. *World Journal of Urology*, 17(6), 415–420. <https://doi.org/10.1007/s003450050168>
- Halila, G. C., Junior, E. H., Otuki, M. F., & Correr, C. J. (2015). The practice of OTC counseling by community pharmacists in Parana, Brazil. *Pharmacy Practice*, 13(4), 597. <https://doi.org/10.18549/PharmPract.2015.04.597>
- Hansson, S., Jodal, U., Lincoln, K., & Svanborg-Eden, C. (1989). Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II - Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections. *British Medical Journal*, 298(6677), 856–859. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6677.856>
- Harmidy, K., Tufenkji, N., & Gruenheid, S. (2011). Perturbation of Host Cell Cytoskeleton by Cranberry Proanthocyanidins and Their Effect on Enteric Infections. *PLoS ONE*, 6(11), e27267. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027267>
- Hiergeist, A., & Gessner, A. (2017). Clinical implications of the microbiome in urinary tract diseases. *Current Opinion in Urology*, 27(2), 93–98. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000367>
- Hooton, T. M. (2001). Recurrent urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 17(4), 259–268. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00350-2](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00350-2)
- Hooton, T. M. (2012a). Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 366, Issue 11, pp. 1028–1037). Massachusetts Medical Society. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>

- Hooton, T. M. (2012b). Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *New England Journal of Medicine*, 366(11), 1028–1037. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1104429>
- Hopkins, W. J., Elkahwaji, J., Beierle, L. M., Levenson, G. E., & Uehling, D. T. (2007). Vaginal Mucosal Vaccine for Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Phase 2 Clinical Trial. *Journal of Urology*, 177(4), 1349–1353. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.093>
- Horvath, D. J., Li, B., Casper, T., Partida-Sanchez, S., Hunstad, D. A., Hultgren, S. J., & Justice, S. S. (2011). Morphological plasticity promotes resistance to phagocyte killing of uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbes and Infection*, 13(5), 426–437. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.12.004>
- Howell, A. B., Reed, J. D., Krueger, C. G., Winterbottom, R., Cunningham, D. G., & Leahy, M. (2005). A-type cranberry proanthocyanidins and uropathogenic bacterial anti-adhesion activity. *Phytochemistry*, 66(18 SPEC. ISS.), 2281–2291. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.05.022>
- Iannitti, T., & Palmieri, B. (2010). Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clinical Nutrition*, 29(6), 701–725. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2010.05.004>
- Ikäheimo, R., Siitonen, A., Heiskanen, T., Kärkkäinen, U., Kuosmanen, P., Lipponen, P., & Mäkelä, P. H. (1996). Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: Analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clinical Infectious Diseases*, 22(1), 91–99. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.1.91>
- INFARMED, I. P. (2016). *Farmacovigilância*. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia>
- Jepson, R. G., & Craig, J. C. (2008). Cranberries for preventing urinary tract infections. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub4>
- Jepson, R. G., Williams, G., & Craig, J. C. (2012). Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001321.pub5>
- Johnson-King, B., & Terry, S. F. (2016). Future of Microbiomes Through the National Microbiome Initiative. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 20(10), 561–562. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2016.29022.sjt>

- Justice, S. S., Hunstad, D. A., Cegelski, L., & Hultgren, S. J. (2008). Morphological plasticity as a bacterial survival strategy. *Nature Reviews Microbiology*, 6(2), 162–168. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1820>
- Keeling, D. M., Baglin, T., Tait, C., Watson, H., Perry, D., Baglin, C., Kitchen, S., & Makris, M. (2011). Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *British Journal of Haematology*, 154(3), 311–324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x>
- Kemgang, T. S., Kapila, S., Shanmugam, V. P., & Kapila, R. (2014). Cross-talk between probiotic lactobacilli and host immune system. *Journal of Applied Microbiology*, 117(2), 303–319. <https://doi.org/10.1111/jam.12521>
- Kontiokari, T., Sundqvist, K., Nuutinen, M., Pokka, T., Koskela, M., & Uhari, M. (2001). Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women. *BMJ*, 322(7302), 1571. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7302.1571>
- Koradia, P., Kapadia, S., Trivedi, Y., Chanchu, G., & Harper, A. (2019). Probiotic and cranberry supplementation for preventing recurrent uncomplicated urinary tract infections in premenopausal women: a controlled pilot study. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 17(9), 733–740. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1664287>
- Kostakioti, M., Hadjifrangiskou, M., & Hultgren, S. J. (2013). Bacterial Biofilms: Development, Dispersal, and Therapeutic Strategies in the Dawn of the Postantibiotic Era. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 3(4), a010306–a010306. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010306>
- Kostakioti, M., Hultgren, S. J., & Hadjifrangiskou, M. (2012). Molecular blueprint of uropathogenic Escherichia coli virulence provides clues toward the development of anti-virulence therapeutics. *Virulence*, 3(7), 592–593. <https://doi.org/10.4161/viru.22364>
- Köves, B., & Wullt, B. (2017). The Roles of the Host and the Pathogens in Urinary Tract Infections. *European Urology Supplements*, 15(4), 88–94.
- Kranjčec, B., Papeš, D., & Altarac, S. (2014). D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World Journal of Urology*, 32(1), 79–84. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1091-6>
- Kronenberg, A., Bütikofer, L., Odutayo, A., Mühlemann, K., da Costa, B. R., Battaglia, M., Meli, D. N., Frey, P., Limacher, A., Reichenbach, S., & Jüni, P. (2017). Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the

- ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*, 359, j4784. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4784>
- Krueger, C. G., Reed, J. D., Feliciano, R. P., & Howell, A. B. (2013). Quantifying and characterizing proanthocyanidins in cranberries in relation to urinary tract health. In *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (Vol. 405, Issue 13, pp. 4385–4395). Anal Bioanal Chem. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6750-3>
- Lactoflora Uro 15 cápsulas, Rotulagem
- Labialfarma. (2020). *WebVigia - Vigia*. <http://www.vigia.labialfarma.com/faqs.html>
- Lavigne, J. P., Bourg, G., Combescure, C., Botto, H., & Sotto, A. (2008). In-vitro and in-vivo evidence of dose-dependent decrease of uropathogenic *Escherichia coli* virulence after consumption of commercial *Vaccinium macrocarpon* (cranberry) capsules. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(4), 350–355. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01917.x>
- Levison, M. E., & Kaye, D. (2013). Treatment of Complicated Urinary Tract Infections With an Emphasis on Drug-Resistant Gram-Negative Uropathogens. *Current Infectious Disease Reports*, 15(2), 109–115. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0315-7>
- Ley, R. E., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2006). Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*, 124(4), 837–848. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
- Li, M., Andrew, M. A., Wang, J., Salinger, D. H., Vicini, P., Grady, R. W., Phillips, B., Shen, D. D., & Anderson, G. D. (2009). Effects of Cranberry Juice on Pharmacokinetics of β -Lactam Antibiotics following Oral Administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(7), 2725–2732. <https://doi.org/10.1128/AAC.00774-08>
- Li, Z., Seeram, N. P., Carpenter, C. L., Thames, G., Minutti, C., & Bowerman, S. (2006). Cranberry Does Not Affect Prothrombin Time in Male Subjects on Warfarin. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(12), 2057–2061. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.09.012>
- Lichtenberger, P., & Hooton, T. M. (2008). Complicated urinary tract infections. *Current Infectious Disease Reports*, 10(6), 499–504. <https://doi.org/10.1007/s11908-008-0081-0>
- Linhares, I., Raposo, T., Rodrigues, A., & Almeida, A. (2015). Incidence and diversity of

- antimicrobial multidrug resistance profiles of uropathogenic bacteria. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/354084>
- Litwin, M. S., Saigal, C. S., Yano, E. M., Avila, C., Geschwind, S. A., Hanley, J. M., Joyce, G. F., Madison, R., Pace, J., Polich, S. M., & Wang, M. (2005). Urologic diseases in America project: Analytical methods and principal findings. *Journal of Urology*, 173(3), 933–937. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000152365.43125.3b>
- Luís, Â., Domingues, F., & Pereira, L. (2017). Can Cranberries Contribute to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infections? A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Clinical Trials. *Journal of Urology*, 198(3), 614–621. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.078>
- Lutay, N., Ambite, I., Hernandez, J. G., Rydström, G., Ragnarsdóttir, B., Puthia, M., Nadeem, A., Zhang, J., Storm, P., Dobrindt, U., Wullt, B., & Svanborg, C. (2013). Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II. *Journal of Clinical Investigation*, 123(6), 2366–2379. <https://doi.org/10.1172/JCI66451>
- Maki, K. C., Kaspar, K. L., Khoo, C., Derrig, L. H., Schild, A. L., & Gupta, K. (2016). Consumption of a cranberry juice beverage lowered the number of clinical urinary tract infection episodes in women with a recent history of urinary tract infection. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(6), 1434–1442. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.130542>
- Maldonado Galdeano, C., & Perdigon, G. (2006). The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(2), 219–226. <https://doi.org/10.1128/CVI.13.2.219-226.2006>
- Matsuda, H., Nakamura, S., Tanaka, T., & Kubo, M. (1992). Pharmacological studies on leaf of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. V. Effects of water extract from *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. (Bearberry leaf) on the antiallergic anti-inflammatory activities of dexamethasone ointment. *Yakugaku Zasshi*, 112(9), 673–677. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.112.9_673
- Matsuda, H., Nakata, H., Tanaka, T., & Kubo, M. (1990). Pharmacological study on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. II. Combined effects of arbutin and prednisolone or dexamethazone on immuno-inflammation. *Yakugaku Zasshi*, 110(1), 68–76. https://doi.org/10.1248/yakushi1947.110.1_68
- McMurdo, M. E. T., Argo, I., Phillips, G., Daly, F., & Davey, P. (2008). Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized

- controlled trial in older women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(2), 389–395. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn489>
- Medina, M., & Castillo-Pino, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology*, 11(January 1), 3–7. <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
- Mellen, C. K., Ford, M., & Rindone, J. P. (2010). Effect of high-dose cranberry juice on the pharmacodynamics of warfarin in patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 70(1), 139–142. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03674.x>
- Miotla, P., Wawrysiuk, S., Naber, K., Markut-Miotla, E., Skorupski, P., Skorupska, K., & Rechberger, T. (2018). Should We Always Use Antibiotics after Urodynamic Studies in High-Risk Patients? *BioMed Research International*, 2018, 1607425. <https://doi.org/10.1155/2018/1607425>
- Mohammed Abdul, M. I., Jiang, X., Williams, K. M., Day, R. O., Roufogalis, B. D., Liauw, W. S., Xu, H., & McLachlan, A. J. (2008). Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *British Journal of Pharmacology*, 154(8), 1691–1700. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.210>
- Monagas, M., Urpi-Sarda, M., Sánchez-Patán, F., Llorach, R., Garrido, I., Gómez-Cordovés, C., Andres-Lacueva, C., & Bartolomé, B. (2010). Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites. In *Food and Function* (Vol. 1, Issue 3, pp. 233–253). Food Funct. <https://doi.org/10.1039/c0fo00132e>
- Montorsi, F., Gandaglia, G., Salonia, A., Briganti, A., & Mirone, V. (2016). Effectiveness of a Combination of Cranberries, Lactobacillus rhamnosus, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. *European Urology*, 70(6), 912–915. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.042>
- Moore, M., Trill, J., Simpson, C., Webley, F., Radford, M., Stanton, L., Maishman, T., Galanopoulou, A., Flower, A., Eyles, C., Willcox, M., Hay, A. D., van der Werf, E., Gibbons, S., Lewith, G., Little, P., & Griffiths, G. (2019). Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments for uncomplicated urinary tract infection in women (ATAFUTI): a factorial randomized trial. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(8), 973–980. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.01.011>
- Morelli, L., Zonenenschain, D., Del Piano, M., & Cognein, P. (2004). Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics. *Journal of Clinical*

- Gastroenterology*, 38(6 Suppl), S107–S110.
<https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000128938.32835.98>
- Mundy, A., Fitzpatrick, J., Neal, D., & George, N. (2001). The scientific basis of urology. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 83, 370.
- Naber, K. G. (2013). Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: Review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Open Access Journal of Urology*, 5(1), 39–46. <https://doi.org/10.2147/RRU.S39288>
- Ng, Q. X., Peters, C., Venkatanarayanan, N., Goh, Y. Y., Ho, C. Y. X., & Yeo, W. S. (2018). Use of Lactobacillus spp. to Prevent Recurrent Urinary Tract Infections in Females. *Medical Hypotheses*, 114, 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.03.001>
- Nickel, C. J. (2005). Practical management of recurrent urinary tract infections in premenopausal women - PubMed. *Reviews in Urology*, 7(1), 11–17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985802/>
- Nielubowicz, G. R., & Mobley, H. L. T. (2010). Host-pathogen interactions in urinary tract infection. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 7, Issue 8, pp. 430–441). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.101>
- Nosseir, S. B., Lind, L. R., & Winkler, H. A. (2012). Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: A review. *Journal of Women's Health*, 21(3), 347–354. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.3056>
- Paine, M., Ngoc, N., Brantley, S. J., Carrizosa, D. R., Kashuba, A. D., Dees, C. E., Kroll, D. J., & Oberlies, N. (2010). The warfarin-cranberry juice interaction revisited: A systematic in vitro-in vivo evaluation. *Journal of Experimental Pharmacology*, 2, 91. <https://doi.org/10.2147/jep.s11719>
- Pappas, E., & Schaich, K. M. (2009). Phytochemicals of cranberries and cranberry products: Characterization, potential health effects, and processing stability. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(9), 741–781. <https://doi.org/10.1080/10408390802145377>
- Paterson, D. L. (2006). Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *American Journal of Infection Control*, 34(5 SUPPL.), S64. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.238>
- Pearce, M. M., Hilt, E. E., Rosenfeld, A. B., Zilliox, M. J., Thomas-White, K., Fok, C., Kliethermes, S., Schreckenberger, P. C., Brubaker, L., Gai, X., & Wolfe, A. J.

- (2014). The female urinary microbiome: A comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio*, 5(4), e01283-14. <https://doi.org/10.1128/mBio.01283-14>
- Pendleton, J. N., Gorman, S. P., & Gilmore, B. F. (2013). Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 11(3), 297–308. <https://doi.org/10.1586/eri.13.12>
- Pereira, S. (2012). *Prevenção das Infecções Urinárias Recorrentes*. https://www.apurologia.pt/medicina_familiar/prev-infec-urin-recorr.pdf
- Pérez-López, F. R., Haya, J., & Chedraui, P. (2009). Vaccinium macrocarpon: An interesting option for women with recurrent urinary tract infections and other health benefits. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 35(4), 630–639. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2009.01026.x>
- Peron, G., Sut, S., Pellizzaro, A., Brun, P., Voinovich, D., Castagliuolo, I., & Dall'Acqua, S. (2017). The antiadhesive activity of cranberry phytocomplex studied by metabolomics: Intestinal PAC-A metabolites but not intact PAC-A are identified as markers in active urines against uropathogenic *Escherichia coli*. *Fitoterapia*, 122, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2017.08.014>
- Peterson, J., Garges, S., Giovanni, M., McInnes, P., Wang, L., Schloss, J. A., Bonazzi, V., McEwen, J. E., Wetterstrand, K. A., Deal, C., Baker, C. C., Di Francesco, V., Howcroft, T. K., Karp, R. W., Lunsford, R. D., Wellington, C. R., Belachew, T., Wright, M., Giblin, C., ... Guyer, M. (2009). The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research*, 19(12), 2317–2323. <https://doi.org/10.1101/gr.096651.109>
- Porru, D., Parmigiani, A., Tinelli, C., Barletta, D., Choussos, D., Di Franco, C., Bobbi, V., Bassi, S., Miller, O., Gardella, B., Nappi, R., Spinillo, A., & Rovereto, B. (2014). Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *Journal of Clinical Urology*, 7(3), 208–213. <https://doi.org/10.1177/2051415813518332>
- Preidis, G. A., & Versalovic, J. (2009). Targeting the Human Microbiome With Antibiotics, Probiotics, and Prebiotics: Gastroenterology Enters the Metagenomics Era. *Gastroenterology*, 136(6), 2015–2031. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.072>
- Prevecist 30 saquetas, Rotulagem
- Rafe, S., & Leigh, H. (2003). Possible interaction between warfarin and cranberry juice

- [1]. In *BMJ* (Vol. 327, p. 1454). British Medical Journal Publishing Group.
<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7429.1454>
- Raz, R., Chazan, B., & Dan, M. (2004). Cranberry juice and urinary tract infection. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 38, Issue 10, pp. 1413–1419). Clin Infect Dis.
<https://doi.org/10.1086/386328>
- Regulamento da União Europeia n.º 1169/2011 de 25 de outubro (2011)
- Regulamento da União Europeia n.º 2283/2015 de 25 de novembro (2015)
- Reid, G., Beuerman, D., Heinemann, C., & Bruce, A. W. (2001). Probiotic *Lactobacillus* dose required to restore and maintain a normal vaginal flora. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 32(1), 37–41. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2001.tb00531.x>
- Reid, G., & Bruce, A. W. (2006). Probiotics to prevent urinary tract infections: The rationale and evidence. *World Journal of Urology*, 24(1), 28–32.
<https://doi.org/10.1007/s00345-005-0043-1>
- Reid, G., Bruce, A. W., Fraser, N., Heinemann, C., Owen, J., & Henning, B. (2001). Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 30(1), 49–52. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2001.tb01549.x>
- Reid, G., Charbonneau, D., Erb, J., Kochanowski, B., Beuerman, D., Poehner, R., & Bruce, A. W. (2003). Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: Randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 35(2), 131–134.
[https://doi.org/10.1016/S0928-8244\(02\)00465-0](https://doi.org/10.1016/S0928-8244(02)00465-0)
- Reid, G., Dols, J., & Miller, W. (2009). Targeting the vaginal microbiota with probiotics as a means to counteract infections. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(6), 583–587. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328331b611>
- Revista Saúde. (2016). *ASSOCIAÇÃO NACIONAL DAS FARMÁCIAS*.
<https://www.revistasauda.pt/Conheca-nos/Pages/default.aspx>
- Robinson, D., Giarenis, I., & Cardozo, L. (2015). The management of urinary tract infections in octogenarian women. In *Maturitas* (Vol. 81, Issue 3, pp. 343–347). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.014>
- Rosen, D. A., Pinkner, J. S., Walker, J. N., Elam, J. S., Jones, J. M., & Hultgren, S. J. (2008). Molecular variations in *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* FimH affect function and pathogenesis in the urinary tract. *Infection and Immunity*, 76(7), 3346–3356. <https://doi.org/10.1128/IAI.00340-08>

- Russo, T. A., & Johnson, J. R. (2003). Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: Focus on an increasingly important endemic problem. *Microbes and Infection*, 5(5), 449–456. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(03\)00049-2](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(03)00049-2)
- Rotercysti 500 mg, Resumo das Características do Medicamento
Rotercysti 500 mg, Rotulagem
- Schappert, S. M., & Rechtsteiner, E. A. (2011). Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital and Health Statistics. Series 13, Data from the National Health Survey*, 169, 1–38.
- Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K., Matejczyk, M. M., & Hummers-Pradier, E. (2010). The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(21), 361–367. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0361>
- Schwenger, E. M., Tejani, A. M., & Loewen, P. S. (2015). Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 23(12), CD008772. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008772.pub2>
- Singh, I., Gautam, L. K., & Kaur, I. R. (2016). Effect of oral cranberry extract (standardized proanthocyanidin-A) in patients with recurrent UTI by pathogenic *E. coli*: a randomized placebo-controlled clinical research study. *International Urology and Nephrology*, 48(9), 1379–1386. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1342-8>
- Spasmurin 20 comprimidos, Rotulagem
- Stamm, W. E., & Norrby, S. R. (2001). Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(s1), S1–S4. <https://doi.org/10.1086/318850>
- Stapleton, A. E., Au-Yeung, M., Hooton, T. M., Fredricks, D. N., Roberts, P. L., Czaja, C. A., Yarova-Yarovaya, Y., Fiedler, T., Cox, M., & Stamm, W. E. (2011). Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. *Clinical Infectious Diseases*, 52(10), 1212–1217. <https://doi.org/10.1093/cid/cir183>
- Stefaniuk, E., Suchocka, U., Bosacka, K., & Hryniewicz, W. (2016). Etiology and antibiotic susceptibility of bacterial pathogens responsible for community-acquired urinary tract infections in Poland. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 35(8), 1363–1369. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2673-1>

- Stothers, L. (2002). A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women. *Canadian Journal of Urology*, 9(3), 1558–1562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12121581/>
- Takahashi, S., Hamasuna, R., Yasuda, M., Arakawa, S., Tanaka, K., Ishikawa, K., Kiyota, H., Hayami, H., Yamamoto, S., Kubo, T., & Matsumoto, T. (2013). A randomized clinical trial to evaluate the preventive effect of cranberry juice (UR65) for patients with recurrent urinary tract infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 19(1), 112–117. <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0467-7>
- Tan, C. S. S., & Lee, S. W. H. (2020). Warfarin and food, herbal or dietary supplement interactions: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bcp.14404>
- Trill, J., Simpson, C., Webley, F., Radford, M., Stanton, L., Maishman, T., Galanopoulou, A., Flower, A., Eyles, C., Willcox, M., Hay, A., Griffiths, G., Little, P., Lewith, G., & Moore, M. (2017). Uva-ursi extract and ibuprofen as alternative treatments of adult female urinary tract infection (ATAFUTI): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 18(1), 421. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2145-7>
- Tucker, J., Fischer, T., Upjohn, L., Mazzer, D., & Kumar, M. (2018). Unapproved Pharmaceutical Ingredients Included in Dietary Supplements Associated With US Food and Drug Administration Warnings. *JAMA*, 1(6), e183337. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3337>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Hamady, M., Fraser-Liggett, C. M., Knight, R., & Gordon, J. I. (2007). The Human Microbiome Project. *Nature*, 449(7164), 804–810. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- Uehara, S., Monden, K., Nomoto, K., Seno, Y., Kariyama, R., & Kumon, H. (2006). A pilot study evaluating the safety and effectiveness of Lactobacillus vaginal suppositories in patients with recurrent urinary tract infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 28(SUPPL. 1), 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.05.008>
- Vahlensieck, W., Perepanova, T., Bjerklund Johansen, T. E., Tenke, P., Naber, K., & Wagenlehner, F. M. (2017). Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections. *European Urology Supplements*, 15(4), 95–101.
- Van Buul, L. W., Vreeken, H. L., Bradley, S. F., Crnich, C. J., Drinka, P. J., Geerlings, S. E., Jump, R. L. P., Mody, L., Mylotte, J. J., Loeb, M., Nace, D. A., Nicolle, L. E.,

- Sloane, P. D., Stuart, R. L., Sundvall, P. D., Ulleryd, P., Veenhuizen, R. B., & Hertogh, C. M. P. M. (2018). The Development of a Decision Tool for the Empiric Treatment of Suspected Urinary Tract Infection in Frail Older Adults: A Delphi Consensus Procedure. *Journal of the American Medical Directors Association, 19*(9), 757–764. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.05.001>
- Vasileiou, I., Katsargyris, A., Theocharis, S., & Giaginis, C. (2013). Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutrition Research, 33*(8), 595–607. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.05.018>
- Vemuri, R. C., Gundamaraju, R., Shinde, T., & Eri, R. (2017). Therapeutic interventions for gut dysbiosis and related disorders in the elderly: Antibiotics, probiotics or faecal microbiota transplantation? *Beneficial Microbes, 8*(2), 179–192. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0115>
- Vik, I., Bollestad, M., Grude, N., Bærheim, A., Damsgaard, E., Neumark, T., Bjerrum, L., Cordoba, G., Olsen, I. C., & Lindbæk, M. (2018). Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women—A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLOS Medicine, 15*(5), e1002569. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002569>
- Vostalova, J., Vidlar, A., Simanek, V., Galandakova, A., Kosina, P., Vacek, J., Vrbkova, J., Zimmermann, B. F., Ulrichova, J., & Student, V. (2015). Are high proanthocyanidins key to cranberry efficacy in the prevention of recurrent urinary tract infection? *Phytotherapy Research, 29*(10), 1559–1567. <https://doi.org/10.1002/ptr.5427>
- Wagenlehner, F. M., Abramov-Sommariva, D., Höller, M., Steindl, H., & Naber, K. G. (2018). Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomicin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III. *Urologia Internationalis, 101*, 327–336. <https://doi.org/10.1159/000493368>
- Wagenlehner, Florian, Wullt, B., Ballarini, S., Zingg, D., & Naber, K. G. (2018). Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 18*(1), 107–117. <https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1359543>
- Wagenlehner, FM, Vahlensieck, W., Bauer, H., Weidner, W., Piechota, H., & Naber, K.

- G. (2013). Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urologica e Nefrologica*, 65(1), 9–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23538307/>
- Walker, E., Barney, D., Mickelsen, J., Walton, R., & Mickelsen Jr, R. (1997). Cranberry concentrate: UTI prophylaxis. *The Journal of Family Practice*, 45(2), 167–168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9267377/>
- Wallace, T. C. (2015). Twenty Years of the Dietary Supplement Health and Education Act—How Should Dietary Supplements Be Regulated? *The Journal of Nutrition*, 145(8), 1683–1686. <https://doi.org/10.3945/jn.115.211102>
- Wawrysiuk, S., Naber, K., Rechberger, T., & Miotla, P. (2019). Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 300, 821–828. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05256-z>
- Whiteside, S. A., Razvi, H., Dave, S., Reid, G., & Burton, J. P. (2015). The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection. *Nature Reviews Urology*, 12(2), 81–90. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.361>
- WHO. (2010). GRADING OF RECOMMENDATIONS AND LEVELS OF EVIDENCE. In *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access: Recommendations for a Public Health Approach: 2010 Revision* (Vol. 4911, p. Annex B). World Health Organization. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138585/>
- WHO. (2015). *GLOBAL ACTION PLAN ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE*. <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>

ANEXOS

Anexo I – Questionário (realizado online por profissionais envolvidos na dispensa de suplementos alimentares)

Suplementos alimentares na prevenção e tratamento das infeções urinárias

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas solicita-se autorização para a participação num estudo sobre um problema atual em saúde pública, as infeções urinárias recorrentes, e a sua abordagem preventiva e terapêutica recorrendo a suplementos alimentares. Pretende-se recolher informação, por inquirição de profissionais de saúde, ou outros que intervenham em atos de dispensa e aconselhamento de suplementos alimentares, o que pode contribuir para um melhor conhecimento do tema.

A sua participação é voluntária e a não participação não lhe trará qualquer prejuízo. A informação recolhida destina-se unicamente a tratamento estatístico e/ou publicação e será tratada de forma anónima e confidencial. Assim sendo, a partir do momento em que avança para o preenchimento do formulário e este é submetido, está a dar o seu consentimento informado e entende-se que foi esclarecido sobre as condições do mesmo e que não tem dúvidas.

Por favor, marque as suas respostas com uma cruz ☒.

Identificação do profissional de saúde ou outro envolvido na dispensa e aconselhamento de suplementos alimentares:

- Farmacêutico
- Técnico de Farmácia
- Outro: _____

1. Com que regularidade dispensa suplementos alimentares com vista ao alívio/tratamento de infeções urinárias

- Muito Frequentemente (mais de 2 vezes por semana)
- Frequentemente (1 ou 2 vezes por semana)
- Ocasionalmente (1 ou 2 vezes por mês)
- Raramente (menos de uma vez por mês)
- Nunca

2. Dispensa o referido suplemento alimentar geralmente devido a:

- Pedido do utente
- Aconselhamento próprio
- Ambos

3. Na sua opinião os suplementos alimentares são importantes nas infecções urinárias? *(Pode seleccionar mais do que uma opção)*

- Não, pois não são eficazes
- Não, pois não são seguros
- Sim, como tratamento
- Sim, como prevenção
- Sim, como adjuvantes do tratamento com medicamentos

4. Com que regularidade aconselha os suplementos destinados a infecções urinárias:

- Muito Frequentemente (mais de 2 vezes por semana)
- Frequentemente (1 ou 2 vezes por semana)
- Ocasionalmente (1 ou 2 vezes por mês)
- Raramente (menos de uma vez por mês)
- Nunca

5. Se tivesse de aconselhar, aconselharia algum produto em especial:

- Não
- Sim

Se sim: Qual e porquê? _____

Qual a substância bioativa que prefere aconselhar? _____

6. Considera que os SA preenchem os requisitos mínimos em termos de qualidade, eficácia e segurança? *(Pode seleccionar mais do que uma opção)*

- Não
- Sim, relativamente a segurança
- Sim, relativamente a qualidade
- Sim, relativamente a eficácia

7. Na sua opinião existe alguma área relativa aos suplementos alimentares que devesse melhorar? *(Pode seleccionar mais do que uma opção)*

- Não
- Sim, deveriam ser mais regulamentados, mantendo o estatuto de alimentos
- Sim, deveriam ser fiscalizados pelo INFARMED, aproximando-se a sua regulamentação da dos medicamentos
- Sim, a publicidade
- Outra: _____

Obrigada pela sua participação.

Anexo II – Aprovação da Comissão de ética Egas Moniz

Comissão de Ética EGAS MONIZ



Proc. Interno nº 799

Ex.ma Senhora
Beatriz de Freitas Pina Setoca

Monte de Caparica, 19 de dezembro de 2019.

Ex.ma Senhora,

Em resposta ao Pedido de Parecer que submeteu à apreciação da Comissão de Ética da Egas Moniz, com o tema denominado **“Suplementos alimentares na prevenção e tratamento das infeções urinárias”**, foi aprovado por unanimidade.

Com os melhores cumprimentos,

A Presidente da Comissão de Ética da Egas Moniz


Prof.ª. Doutora Maria Fernanda de Mesquita

