

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Estratégias profiláticas da infeção urinária recorrente não complicada na mulher adulta saudável**

Ana Rita de Moraes Sevivas Alves

# **M**

2018



# **Estratégias profiláticas da infeção urinária recorrente não complicada na mulher adulta saudável**

## **Estudante:**

Ana Rita de Morais Sevivas Alves

arsevivas@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

---

## **Orientador:**

Professor Doutor Avelino Manuel Fraga Ferreira

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,  
Universidade do Porto

Assistente Graduado Sénior de Urologia, Unidade de Urologia, Centro Hospitalar do  
Porto.

**Maio de 2018**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ana Carolina'.

Assinatura do Estudante

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C. Freije'.

Assinatura do Orientador

30 de Maio de 2018

## **Dedicatória**

Aos meus pais, pelo incansável e insubstituível apoio ao longo de todo o meu percurso.

Aos meus amigos, por me acompanharem nestes seis anos e os tornarem inesquecíveis.

Ao João Tiago, pelo companheirismo e dedicação e por me incentivar a viver a vida académica no seu todo.

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Avelino Fraga, meu orientador, pelo auxílio prestado na elaboração da dissertação, pelo tempo dispendido e pelos conselhos oportunos e atenciosos que me permitiram melhor pensar e organizar este trabalho.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e ao Centro Hospitalar do Porto, por serem a pedra basilar da minha formação académica.

## Resumo

A infecção do trato urinário não complicada ocorre em mulheres não grávidas, sem história de instrumentação do mesmo, anomalias anatómicas ou complicações de doenças sistêmicas. Define-se pela ocorrência de três ou mais episódios em doze meses ou dois ou mais em seis meses. A frequência das infecções do trato urinário é de 80% nas mulheres, sendo que 30 a 44% das que tiveram um episódio de infecção terão uma recorrência nos três meses seguintes. Deste modo, é essencial definir um plano profilático pós-tratamento, tendo culturas de urina negativas confirmadas.

Como primeiro passo, na história clínica da doente, os fatores de risco comportamentais modificáveis deverão ser identificados e recomendadas alterações nos mesmos.

Estas mulheres poderão ser agrupadas em pré ou pós menopausa pois representam realidades clínicas diferentes, podendo beneficiar de profilaxia não antibiótica na forma de suplementos de arando vermelho, sais de metenamina, ácido ascórbico, D-Manose, ácido hialurônico e sulfato de condroitina ou pró-bióticos. Estes, apesar de estudados durante anos, geram ainda alguma controvérsia. Em alguns estudos demonstram ser eficazes apenas em grupos específicos, revelando a necessidade de futura investigação.

Por outro lado, abordagens profiláticas como a imunoestimulação com *Escherichia coli* ou administração vaginal de estrogénios, apresentam eficácia comprovada na diminuição da recorrência da infecção do trato urinário. A antibioterapia profilática, apesar de demonstrar ser a mais eficaz, pode conduzir a desenvolvimento de resistências e efeitos laterais, destacando-se apenas como última linha profilática. Apresenta-se segundo dois esquemas: contínuo ou pós-coital; sendo este último mais dirigido e com menos malefícios, sem contudo apresentar menor eficácia. Assim, é pertinente a criação de novas abordagens profiláticas não antibióticas que tenham em consideração a mulher adulta saudável.

Face à controvérsia encontrada entre as diversas profilaxias, o objetivo desta revisão bibliográfica é a comparação de eficácia, e recomendações entre as diferentes abordagens profiláticas, assim como analisar os fatores de risco modificáveis e estudados ao longo dos anos.

Foi realizada uma pesquisa na base de dados do PubMed entre Setembro de 2017 a Fevereiro de 2018. De início foi filtrado para artigos de estudo e revisões bibliográficas dos últimos cinco anos, escritos em português, espanhol e inglês. Contudo, este tema foi largamente abordado ao longo dos anos, com múltipla investigação e ensaios clínicos. Assim sendo, foi dada primazia aos artigos de revisão, ensaios clínicos e guidelines mais

recentes, sem contudo descurar estudos anteriores, essenciais para a compreensão de certos tópicos.

**Palavras-chave:** “Recurrent urinary tract infections”, “Prophylaxis”.

## **Abstract**

Uncomplicated urinary tract infection is an acute disease in non-pregnant women without history of urinary tract instrumentation, anatomical abnormalities, or systemic disease complications. It is defined by the occurrence of three or more episodes in twelve months, or two or more over a period of six months. The frequency of urinary tract infections in women is 80% and, of these, 30% to 44% of those with an infection episode will have a recurrence within the next three months. Thus, it is essential to define a post-treatment prophylactic therapeutic plan, after confirmed negative urine cultures.

As a first step, in the patient's clinical history, modifiable behavioural risk factors should be identified and changes to them recommended.

Women may be grouped as pre or post menopause since they can express different clinical realities and so benefit from non-antibiotic prophylaxis such as red cranberry supplements, methenamine salts, ascorbic acid, D-Mannose, hyaluronic acid and chondroitin sulfate or pro-biotics. These, although studied for years, still generate some controversy. In some studies they prove to be effective only in specific groups, revealing the need for further research.

On the other hand, prophylactic approaches such as *Escherichia coli* immunostimulation or estrogenic vaginal administration have proven effective in decreasing urinary tract infection recurrences. Prophylactic antibiotherapy, while proven to be the most effective, can lead to increased resistances and side effects making it the last prophylactic therapeutic line. It may be applied in two schemes: continuous or post-coital, the latter more directed and less harmful, even so without being less effective. As such, there is pertinence in creating new non-antibiotic prophylactic approaches that take into consideration healthy adult women.

In view of the controversy observed between the different prophylactic therapies, the objective of this bibliographic review is to compare efficacy and advise between the different prophylactic approaches, as well as analyse modifiable risk factors studied throughout the years.

Search was carried out in the PubMed database from September 2017 to February 2018, initially a selection was made for articles on new research or bibliographic reviews from the last five years written in Portuguese, Spanish or English. This topic, however, has been largely addressed over the years, with a great body of research and clinical trials, hence, priority was given to recent review articles, clinical trials and guidelines, without neglecting previous research that proved essential to understand certain topics.

**Key words:** "Recurrent urinary tract infections", "Prophylaxis".



## **Lista de Abreviaturas**

AEU – Associação Europeia de Urologia

ADN - Ácido desoxirribonucleico

CBIT – Comunidades Bacterianas Intracelulares Transitórias

E. coli - Escherichia coli

ExPEC - Escherichia coli patogénica extra-intestinal

ITU – Infecção do Trato Urinário

RQP – Reservatórios Quiescentes Persistentes

UPEC - Escherichia coli uropatogénica

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Introdução.....  | 1  |
| Objetivos .....  | 3  |
| Métodos .....  | 3  |
| Epidemiologia.....   | 4  |
| Etiopatogenia .....  | 4  |
| Fatores de Risco .....   | 7  |
| Fatores de risco em mulheres pré-menopáusicas .....  | 7  |
| 1. Fatores Comportamentais.....  | 7  |
| 1.1. História prévia de infecção do trato urinário.....  | 8  |
| 1.2. Atividade sexual e métodos anticoncepcionais .....  | 8  |
| 2. Anatomia feminina.....  | 8  |
| 3. Índice de Massa Corporal.....   | 9  |
| 4. Predisposição genética.....   | 9  |
| Fatores de risco em mulheres pós-menopáusicas .....  | 9  |
| Clínica e Diagnóstico .....  | 10 |
| Tratamento da infecção do trato urinário não complicada aguda.....                               | 10 |
| Estratégias de prevenção .....   | 11 |
| Mudanças comportamentais e de estilo de vida .....   | 11 |
| Profilaxia Não Antibiótica.....  | 12 |
| 1. Suplementos e cuidados alimentares .....  | 12 |
| 1.1. Suplementos de arando vermelho .....  | 12 |
| 1.2. Sais de metenamina .....  | 13 |
| 1.3. Ácido ascórbico .....   | 14 |
| 1.4. D-manose .....  | 14 |
| 1.5. Chás de <i>Amoraciae Ristucanae Radix</i> (amorácia) e <i>Tropaeoli Majoris Herba</i> ..... | 14 |
| 2. Ácido hialurónico e sulfato de condroitina .....  | 15 |
| 3. Pró-bióticos – <i>Lactobacillus</i> spp .....   | 16 |
| 4. Imunoestimulação com <i>E. Coli</i> .....   | 17 |
| 5. Estrogénios tópicos em mulheres pós-menopáusicas .....  | 18 |
| Profilaxia antibiótica.....  | 18 |
| 1. Antibioterapia contínua ou intermitente de baixa dose.....                                    | 18 |
| 2. Antibioterapia pós-coital.....  | 20 |
| Conclusão .....  | 21 |
| Bibliografia .....   | 23 |

## Introdução

Infeção do trato urinário (ITU) consiste na presença de patógenos microbianos no trato urinário e é uma das infeções bacterianas mais prevalentes em cuidados agudos ou primários.

O termo ITU engloba uma variedade de entidades clínicas: cistite (patologia sintomática da bexiga), pielonefrite (patologia sintomática dos rins), prostatite (patologia sintomática prostática) e bacteriúria assintomática.

A ITU não complicada refere-se à doença aguda em doentes do sexo feminino, não grávidas, sem anormalidades anatómicas, instrumentação do trato urinário ou complicações sistémicas consequentes de diabetes, insuficiência de órgão, imunossupressão, obstrução urinária ou dispositivos médicos implantados. ITU complicada refere-se a todas as outras entidades referidas, exceto a bacteriúria assintomática.<sup>1,2</sup> A maioria das ITUs são não complicadas e esporádicas, sendo mais frequentemente cistites.<sup>3</sup>

Estas infeções afetam ambos os sexos e todas as faixas etárias, sendo mais frequente em mulheres, idosos, indivíduos imunodeprimidos e doentes com cateteres. As mulheres apresentam maior propensão que os homens para o desenvolvimento das mesmas, estimando-se que metade de todas as mulheres serão afetadas uma vez na vida.<sup>4,5</sup>

A ITU é muitas vezes uma infeção recorrente, sendo que cerca de 20 a 30% das mulheres com a primeira ITU sofrerão de uma recorrência.

Até ao ano 2000, não havia uma definição aceite por todos na literatura para a ITU recorrente na mulher. Desde esse período, a grande maioria das publicações acerca do tema, assim como as normas mais recentes, apresentam a ITU recorrente como pelo menos três episódios de ITU nos últimos doze meses. Adicionalmente, outras publicações incluíram uma alternativa não mutuamente exclusiva da ocorrência de pelo menos dois episódios no período de seis meses. A documentação através de cultura de urina positiva é também necessária e incorporada nesta definição. Assim sendo, a definição consensual é a de ocorrência de três ou mais episódios no período de doze meses, ou dois ou mais no período de seis meses, com resolução completa documentada de pelo menos duas semanas.<sup>6-8</sup>

As ITUs recorrentes podem ser resultado de uma reinfeção ou recidiva. A recidiva implica a persistência da mesma estirpe no trato urinário, apesar de tratamento adequado. Esta infeção terá de ocorrer nas duas semanas após toma de antibioterapia, caso contrário é considerada reinfeção. No caso da reinfeção, a estirpe poderá ser diferente da anterior ou a mesma, desde que ocorra após tratamento adequado e duas semanas após o término

do mesmo. Apesar desta distinção, na prática clínica é, muitas vezes, difícil distingui-las. Contudo, a reinfeção causa 80% das ITUs recorrentes. <sup>9,10</sup>

Num estudo, 27% das mulheres com ITU teve uma recorrência nos seis meses seguintes, e 3% teve dois episódios. <sup>11</sup> Assumindo que o trato genitourinário está anatomicamente e funcionalmente normal, a progressão de cistite para pielonefrite, mesmo sem tratamento, é de apenas 2%. <sup>12</sup>

As ITUs são causadas sobretudo por bactérias. A bactéria mais frequentemente encontrada na origem destas infeções é a *Escherichia coli*, em cerca de 85% dos casos. <sup>13</sup> Outros patógenos implicados são o *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Proteus* e *Klebsiella*, sendo que a identificação do patógeno muitas vezes pode auxiliar na identificação da origem da infeção. <sup>7</sup> É igualmente importante não descurar da suspeita de infeções por *Mycobacterium tuberculosis* ou *Schistosomiasis haematobium*.<sup>14</sup>

Por outro lado, a redução da produção de estrogénio em mulheres pós-menopáusicas está associado a uma mudança da flora vaginal, sendo que a incidência de bactérias anaeróbias gram-negativas é significativamente superior neste grupo de mulheres. Comparativamente com as mulheres pré-menopáusicas, a pós-menopáusicas apresentam apenas 11,2% de *Lactobacillus* na flora vaginal, sendo que as primeiras apresentam cerca de 53,8%. <sup>15</sup>

Clinicamente, as ITUs apresentam-se mais frequentemente com aumento da frequência urinária, urgência, disúria, dor ou desconforto supra-púbicos e intensificação do odor da urina. O diagnóstico é normalmente clínico e o tratamento empírico, resultando numa resolução completa da infeção aguda, na maioria dos casos. Isto é possível uma vez os sintomas de ITU são preditores da mesma em mais de 90% dos casos. <sup>16</sup> Contudo, o tratamento da recorrência da infeção urinária na mulher requer uma compreensão mais profunda acerca dos patógenos, fatores de risco do hospedeiro e de virulência do agente bacteriano. <sup>17,18</sup>

A prevenção das ITUs recorrentes baseia-se num aconselhamento e modificação comportamental, evicção dos fatores de risco, medidas não antimicrobianas e profilaxia antimicrobiana, por esta ordem de prioridades, se possível. <sup>14</sup>

A profilaxia antibacteriana é efetiva na prevenção dos episódios de ITU, contudo, promove a ocorrência de efeitos adversos, assim como o risco da promoção de resistências bacterianas, o que torna urgente a criação de novas estratégias para o tratamento e prevenção destas infeções. Algumas abordagens específicas tornaram-se bastante relevantes na literatura – imunoestimulação e administração de estrogéneos – contudo, restringem-se a um grupo específico de mulheres, não podendo ser generalizado.

Serão abordados, nesta revisão, os diferentes regimes antibacterianos, assim como as alternativas não antibióticas e alterações comportamentais para a prevenção das ITUs recorrentes não complicadas na mulher adulta saudável.<sup>6,9,13,19</sup>

## **Objetivos**

Face à controvérsia encontrada entre as diversas profilaxias, o objetivo desta revisão bibliográfica é a comparação de eficácia, e recomendações entre as diferentes abordagens profiláticas, assim como analisar os fatores de risco modificáveis e estudados ao longo dos anos.

## **Métodos**

Foi realizada uma pesquisa na base de dados do PubMed entre Setembro de 2017 a Fevereiro de 2018. De início foi filtrado para artigos de estudo e revisões bibliográficas dos últimos cinco anos, escritos em português, espanhol e inglês. Contudo, este tema foi largamente abordado ao longo dos anos, com múltipla investigação e ensaios clínicos. Assim sendo, foi dada primazia aos artigos de revisão, ensaios clínicos e guidelines mais recentes, sem contudo descurar estudos anteriores, essenciais para a compreensão de certos tópicos.

## **Epidemiologia**

A grande maioria das ITUs ocorre em mulheres (80%) e, aproximadamente em 30% das mulheres entre os 20 e os 40 anos de idade.<sup>17,20</sup>

Como estas infecções carecem de notificação obrigatória, e porque na maioria dos casos o diagnóstico é clínico, não tendo por base a documentação com cultura de urina, a real incidência das ITU é difícil de estabelecer. No entanto, estima-se que as ITUs adquiridas na comunidade têm uma prevalência de 0.7%, enquanto as nosocomiais apresentam prevalências de 12.9, 19.6 e 24% nos Estados Unidos da América, Europa e outros países em desenvolvimento, respetivamente.<sup>4</sup>

Para além de uma maior prevalência, as mulheres partilham também de uma taxa de recorrência maior que a dos homens.<sup>20</sup> Entre 30 a 44% das mulheres que tiveram uma infecção do trato urinário irão ter uma recorrência nos três meses que se seguirem. Estudos observacionais revelaram uma média de recorrência de 2,6 infecções por ano.<sup>17</sup> Para além destas recorrências, 5% destas mulheres enfrentará ITUs recorrentes crónicas.<sup>4</sup> Os resultados de um estudo finlandês indicaram que 44% das mulheres entre os 17 e os 82 anos irão experienciar um episódio de ITU durante a sua vida, no mínimo.<sup>21</sup> Cada episódio de ITU numa mulher jovem é tipicamente associado a cerca de 6 dias de sintomas, 2,4 dias de restrições nas atividades de vida diárias e 0,4 dias de alectuamento<sup>19</sup>, podendo levar ao aumento nos custos na saúde - nos Estados Unidos da América, as ITUs custam pelo menos 2 a 3 mil milhões de dólares por ano.<sup>13</sup>

Deste modo, é relevante que os profissionais de saúde identifiquem doentes com ITUs e façam uma abordagem rápida e custo-efetiva, tanto nos cuidados primários como em contexto hospitalar.

## **Etiopatogenia**

A patologia de uma única ITU ou de ITUs recorrentes é semelhante, uma vez que estão relacionadas com a combinação de defesa do hospedeiro e as suas características comportamentais, assim como com a virulência do uropatógeno.<sup>9</sup>

As ITUs podem ser causadas por uma variedade de bactérias, como *Staphylococcus saprophyticus*, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* spp. No entanto, as bactérias mais importantes para a frequência e gravidade da ITU são a *Escherichia coli*, que se acredita causarem mais de 85% de todas as ITUs.

Há evidência de que a recorrência das ITUs é causada por um de dois mecanismos: infecção ascendente de repetição, ou infecção da bexiga persistente ou crónica. No caso da primeira,

considera-se que ocorre a partir da flora retal endógena por via fecal-perineal-uretral, havendo uma migração para a área periuretral, progredindo, em última instância, da uretra para a bexiga. A descoberta de que a bactéria *Escherichia coli* é frequentemente detetável na flora retal endógena de mulheres com ITUs, assim como o facto das relações sexuais serem um fator de risco bem conhecido, suportam esta hipótese. Para além disto, nas mulheres que sofrem de ITUs de repetição foi detetada uma maior frequência de infeção por patogenos endógenos da flora retal, especificamente a *E. coli* e o *Enterococcus faecalis*.<sup>6</sup>

Análises filogenéticas dividem as estirpes de *E. coli* em quatro grupos principais – A, B1, B2 e D.<sup>22</sup> A maioria das estirpes comensais de *E. coli* pertencem aos grupos A e B1, que normalmente não possuem fatores de virulência conhecidos e vivem no cólon de humanos e animais, bem como no meio ambiente.<sup>23</sup> Em contraste, as estirpes extra-intestinais virulentas, também denominadas *E. coli* extra-intestinal (ExPEC), pertencem principalmente ao grupo B2 e, em menor escala, ao grupo D e, neste caso, possuem genes associados à virulência, nomeadamente doença extra-intestinal. Os patogenos da ExPEC são divididos em *E. coli* uropatogénica (UPEC) – os mais frequentemente encontrados em mulheres com ITU - estirpes causadoras de meningite neonatal e sépsis. Assim, para além da capacidade de colonizarem o intestino sem consequências, podem também disseminar e colonizar outros nichos no hospedeiro, tal como o trato urinário, causando doença.<sup>24</sup>

O reservatório mais importante da UPEC é o intestino humano, e sendo que a *E. coli* causadora de ITUs, em muitos casos, pertence à mesma estirpe encontrada na flora fecal, a origem intestinal das ITUs fica fortemente apoiada, assim como a hipótese fecal-perineal-uretral. A curta distância entre a uretra feminina e o ânus é um dos fatores que facilitam essa contaminação.<sup>4</sup>

Após a colonização, ocorre a adesão da bactéria às células epiteliais da mucosa urogenital, processo mediado por fatores de virulência: fimbriae, especialmente o tipo 1 e as fimbrias P. O primeiro parece desempenhar um papel principalmente na patogénese da cistite, enquanto o último está envolvido no desenvolvimento da pielonefrite. O epitélio da mucosa do hospedeiro tem vários mecanismos de defesa que incluem limpeza mucociliar, rápida remoção de células, esfoliação de células epiteliais e expulsão de fluxo urinário. Na maioria dos casos, esses mecanismos de defesa do hospedeiro são capazes de eliminar as bactérias, evitando o desenvolvimento de ITU. Por outro lado, algumas bactérias desenvolveram mecanismos para contornar alguns dos mecanismos de defesa do hospedeiro. A *E. coli* uropatogénica expressa proteínas que se ligam aos mesmos recetores do hospedeiro. Essa ligação aumenta a adesão das bactérias às células

infetadas, leva ao bloqueio da esfoliação e expulsão de células epiteliais, facilitando o desenvolvimento da ITU.<sup>25,26</sup>

Embora a ITU seja considerada uma infecção extracelular, a UPEC também se pode replicar dentro das células da bexiga e formar comunidades bacterianas intracelulares transitórias (CBIT) ou reservatórios quiescentes persistentes (RQP), que têm sido associados a UTI recorrente.

Os CBIT são criados inicialmente quando as bactérias ascendem à uretra e se fixam no urotélio da bexiga. A formação inicial do CBIT é rápida, demorando apenas três horas após a inoculação. Doze horas após a infecção, mais de metade das bactérias torna-se intracelular. Este biofilme permite que as bactérias se repliquem enquanto protegidas contra o sistema imune inato do hospedeiro, como a fagocitose neutrofílica. No entanto, a maioria das bactérias é expulsa da bexiga através de hiperplasia do urotélio. As bactérias que escapam deste processo continuam a replicar-se e formam CBIT recorrentes clonais, repetindo-se o processo.<sup>27-30</sup>

A formação aguda de CBIT pode resultar numa resolução simples, mas a infecção também pode persistir na forma de cistite crónica ou RQP. A cistite crónica pode ser definida como bacteriúria persistente, que difere da recorrência. A recorrência implica que há um período de tempo sem bacteriúria ou sinais de infecção. Apesar da expulsão dos CBIT, há renovação dos mesmos, permitindo que se realizem vários ciclos e que a infecção passe a crónica. Como este processo é dependente da hiperplasia das paredes da bexiga, as pequenas células maduras uroteliais não suportarão grandes CBIT e cada ciclo de formação de CBIT associa-se a uma replicação bacteriana mais lenta e com CBIT mais pequenos, com eventual resolução da infecção.

Apesar do ciclo de CBIT ser auto-limitado, a invasão das células uroteliais resulta em recorrência, através da criação de reservatórios intracelulares quiescentes. O UPEC foi demonstrado permanecer quiescente em vesículas no urotélio. Contudo, ao contrário das CBIT, as bactérias quiescentes não sofrem replicação e, portanto, não desencadeiam uma resposta imune. À medida que o epitélio é renovado, as referidas bactérias quiescentes são libertadas, originando uma infecção aguda. Estas recorrências podem ocorrer meses depois da primeira infecção.<sup>30,31</sup>

Assim, conclui-se que uma recorrência causada pela mesma estirpe de UPEC pode provir de uma reinfeção com origem na flora fecal ou da vagina com essa estirpe ou de RQP que persistiram na bexiga. Recorrências com estirpes diferentes, por sua vez, podem apenas ocorrer pela invasão do urotélio da bexiga por outra estirpe. Assim, neste último caso, a hipótese fecal-perineal-uretral aplicar-se-á, ou outra fonte ambiental teria sido introduzida.



Tendo isto em conta e o facto da elevada frequência de ITUs, e tomando especial atenção nas ITUs recorrentes pela mesma estirpe e pelo ciclo feacal-perineal-uretral, resulta uma interação importante entre o patógeno e o hospedeiro que, apesar de alguns avanços nos últimos anos, necessita de maior estudo e compreensão, a fim de ter uma melhor previsão, tratamento e prevenção dos episódios de infeção. <sup>4,13</sup>

## **Fatores de Risco**

A elevada incidência de ITUs em mulheres pode ser explicada pela presença de diversos fatores de predisposição no sexo feminino. Contudo, alguns fatores de risco para ITUs recorrentes não estão tão bem definidos, e podem ser divididos entre fatores pré e pós menopáusicos. Numerosas medidas como o aumento do aporte hídrico ou micção pré ou pós coital, limpeza da região urogenital com movimento antero-posterior e uso de roupa justa foram sugeridos como fatores de risco para o desenvolvimento de ITUs. Contudo, estudos que exploraram estes fatores consistentemente detetaram uma associação fraca com o risco de ITU recorrente. Nas mulheres adultas saudáveis, a relação sexual foi o risco mais associado a esta patologia. Outros incluem uso de espermicida, novo parceiro sexual, ITU durante a infância, por exemplo. No caso das mulheres pós-menopausadas, o fator de risco mais comum é relativo à diminuição de estrogénios, comparativamente aos restantes abordados, como se referirá de seguida. <sup>14</sup>

### Fatores de risco em mulheres pré-menopáusicas

#### **1. Fatores Comportamentais**

Durante vários anos foram estudados certos padrões comportamentais com possível risco para o desenvolvimento de ITUs recorrentes, tais como micção pré e pós-coital, frequência urinária, hábitos de atraso na micção, padrões de limpeza, duches vaginais, uso de roupa justa.<sup>6,9</sup> Contudo, um estudo com 229 mulheres com história de ITUs recorrentes e 253 controlos sem ITU nos últimos 12 meses demonstrou que nenhum destes fatores comportamentais tinha um aumento significativo no risco de obtenção de ITU recorrente.

Relativamente ao aumento do aporte hídrico, este é um dos conselhos mais dados para a prevenção da ITU recorrente, seguindo o conceito de que o fluxo unidirecional da urina poderia reduzir a migração retrógrada da bactéria e, por isso, a recorrência. Estudos relativos este fator de risco são controversos e contraditórios entre si, sendo que sobre-hidratação poderá até agravar a sintomatologia da infeção. <sup>32,33</sup>

Apesar de estes fatores de risco não serem suportados por uma evidência relevante, não são prejudiciais e, sendo realizados de forma correta, poderão ser benéficos.

## **2. História prévia de infecção do trato urinário**

A existência de história prévia de ITU traduz-se num importante preditor de uma subsequente infecção. Um terço a metade dos casos de ITUs recorrentes tem origem no mesmo organismo que a infecção prévia.<sup>34</sup>

## **3. Atividade sexual e métodos anticoncepcionais**

Mulheres sexualmente ativas tendem a ter maior número de ITUs que as mulheres não sexualmente ativas. Fatores de risco sexuais independentes incluem a frequência das relações no mês prévio, uso de espermicida por um período de 12 meses e um novo parceiro sexual no último ano.<sup>33</sup> Num grande estudo caso-controlo com mulheres com e sem história de ITU recorrente, a frequência das relações sexuais demonstrou ser o fator de risco mais forte para a recorrência.<sup>33</sup> O uso de certos métodos de contraceção como os diafragmas também aumentam o risco de desenvolver ITU.<sup>34</sup> No caso da toma de contraceção oral por si só, provou não aumentar o risco de ITU. [19]

## **4. Anatomia feminina**

A variação anatómica é considerada como um possível fator de risco, uma vez que a mulher possui uma uretra menor que a dos homens, o que diminui a distância que a bactéria tem de migrar para atingir outras estruturas do trato urinário. Para além disso, a proximidade do ânus à uretra nas mulheres é facilitadora do desenvolvimento de ITUs, devido à possível contaminação da uretra com bactérias intestinais. Assim sendo, a distância entre a uretra e o ânus nas mulheres é inversamente proporcional ao risco de desenvolver uma ITU.<sup>4</sup>

Num estudo com 213 mulheres, 100 com história de ITU recorrente e 133 controlos sem história, foram realizadas medidas da anatomia perineal, volume de urina residual pós-micção e características da micção. A distância média da uretra ao ânus foi significativamente menor nos casos do que nos controlos (4.8 e 5.0 cm, respetivamente,  $p=0.03$ ). Este resultado foi mais pronunciado entre mulheres não utilizadoras de espermicidas. Contudo, nos restantes fatores analisados, não foram encontradas diferenças significativas.<sup>35</sup>

## **5. Índice de Massa Corporal**

Num estudo transversal foi demonstrado que as mulheres com Índice de Massa Corporal entre 30 e 34,9 estavam significativamente mais predispostas a sofrer de uma recorrência. Contudo, outros graus de Índice de Massa Corporal não mostraram significância estatística.<sup>36</sup>

## **6. Predisposição genética**

O facto de a maioria das ITUs recorrentes ocorrer em mulheres saudáveis que têm um trato urinário com anatomia e funcionalidade normais, sugere que poderá haver uma base genética relacionada com a diminuição das defesas imunitárias. Estas diferenças genéticas podem ser distinguidas, de uma forma superficial, através da colheita da história familiar da mulher.<sup>6</sup> Num estudo caso-controlo com 1278 mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 49 anos de idade, foi detetado um risco maior de ocorrência de ITUs recorrentes e pielonefrite em mulheres com pelo menos um familiar do sexo feminino com ITU documentada. De entre os familiares do sexo feminino, uma história de ITU recorrente na mãe mostrou ter uma forte predisposição para ITU recorrente na filha.<sup>33,37</sup>

### Fatores de risco em mulheres pós-menopáusicas

As mudanças fisiológicas e biológicas que ocorrem na mulher durante a menopausa estão associadas a um risco aumentado de desenvolver ITU.

Um estudo caso-controlo comparando 149 mulheres em pós-menopausa com história de ITU recorrente a 53 mulheres controlos de idades correspondentes, reportou que o estado não muco-secretor com consequente atrofia glandular e diminuição da proteção barreira contra patógenos estava fortemente associado às ITUs recorrentes.<sup>38</sup> Os níveis de estrogénio desempenham também um papel importante no risco. A redução significativa dos níveis de estrogénio causa mudanças importantes, levando à perda de lactobacillus e a uma atrofia vaginal, modificações da flora e aumento do pH vaginal. Todas estas mudanças aumentam o risco de ITU na mulher em menopausa, tendo já sido relatada uma forte correlação entre a redução dos níveis hormonais de estrogénio após a menopausa e o desenvolvimento de ITUs recorrentes. Depreende-se, então, que a suscetibilidade à colonização por *E. coli* está aumentada neste grupo.<sup>4</sup>

## **Clínica e Diagnóstico**

Clinicamente a ITU pode classificar-se como sintomática ou assintomática. A distinção entre bacteriúria assintomática e cistite é relevante na prática clínica. Ambas se relacionam com a presença de bactérias no trato urinário, habitualmente acompanhadas por leucócitos e células inflamatórias. Contudo, a bacteriúria assintomática ocorre na ausência de sintomas e, geralmente, não requer tratamento. Diferentemente, a cistite acompanha-se frequentemente de sintomas e requer terapêutica antimicrobiana.

A sintomatologia da cistite inclui: disúria, poliaquiúria, urgência urinária, hematúria macroscópica, urina turva ou com odor forte, dor referida à região supra-púbica e hesitação. Febre não faz parte da sintomatologia de cistite, sendo importante excluir outro diagnóstico diferencial, nomeadamente a ITU complicada. <sup>1</sup>

Acerca do diagnóstico da ITU não complicada, a história clínica e o exame físico apresentam um valor preditivo positivo bastante elevado. Esta abordagem é essencial e permite a deteção de fatores de risco associados à aquisição da ITU, tornando a abordagem mais específica. A tira-teste é o seguinte passo, sendo que um resultado positivo para nitritos e leucócitos tem uma sensibilidade elevada no diagnóstico.

A cultura de urina é o *gold-standard* do diagnóstico definitivo de ITU, sendo admitido pelas *Guidelines da European Association of Urology* uma contagem de mais de  $10^5$  células/mL em doentes sintomáticos como diagnóstico na suspeita de cistite. Contudo, para mulheres com sintomas de cistite, um limiar de colónias acima das  $10^2$  bactérias/mL é mais sensível (95%) e específico (85%). Está recomendado que se repita a urocultura duas semanas após o início da terapêutica antimicrobiana com o objetivo de detetar a persistência bacteriana ou erradicação da infeção. <sup>7 1</sup>

Apesar do referido, a maioria das ITUs esporádicas são tratadas empiricamente, sendo o exame cultural relevante na abordagem das ITUs recorrentes com o fim de orientar uma profilaxia eficaz, evitando futuras recorrências. <sup>1</sup>

## **Tratamento da infeção do trato urinário não complicada aguda**

No tratamento de uma ITU, está bem definido que a abordagem antibiótica é a mais eficaz a erradicar a infeção, inclusivamente de forma rápida. Os antibióticos mais usados empiricamente, como primeira linha terapêutica, são a fosfomicina e a nitrofurantoína, enquanto as quinolonas representam a 2ª linha.<sup>4</sup>

Estas propostas de antibioterapia empírica apresentadas para o tratamento de cistite aguda associam-se a taxas de erradicação microbiológicas iguais ou superiores a 90%.

A terapêutica recomendada para a cistite aguda não complicada na mulher não grávida é Nitrofurantoína 100 mg 12/12h, durante 7 dias; Fosfomicina 3000 mg, dose única ou Amoxicilina e Ácido Clavulânico 625 mg (500+125) 8/8horas durante 7 dias.<sup>2</sup>

### **Estratégias de prevenção**

A primeira prioridade na prevenção de ITUs recorrentes baseia-se na exclusão ou tratamento das ITUs sintomáticas a fim de obter uma cultura de urina estéril. O segundo passo será a deteção de fatores de risco e, por fim, avançar com uma estratégia profilática. Há numerosas estratégias e variabilidade na resposta ao tratamento entre as mulheres, não sendo claro qual irá ter uma maior eficácia em cada caso. O tempo de prevenção será determinado pela frequência das recorrências, uma vez que não há guidelines específicas para esta condição. As estratégias profiláticas podem dividir-se em comportamentais e baseadas em antibioterapia ou não, sendo que podem aliar-se entre si a fim de aumentar a eficácia.<sup>17</sup>

A *Public Health England* recomenda como primeira linha medidas de aconselhamento que incluem hidratação, toma de ibuprofeno para alívio sintomático e o uso de suplementos alimentares baseados em arandos vermelhos para algumas mulheres. Como segunda linha recomenda a toma de antibioterapia pós-coital. Por fim, a terceira linha de tratamento remete para a profilaxia antibiótica contínua.<sup>39</sup>

### Mudanças comportamentais e de estilo de vida

As mulheres com ITUs recorrentes devem ser informadas e educadas acerca dos fatores de risco comportamentais. Ser sexualmente ativa, o uso de espermicidas, ter um novo parceiro sexual e ter um IMC entre 30 e 34,9, provaram aumentar o risco de desenvolvimento de ITU, como já referido.<sup>6,9,33,36</sup> A hidratação, apesar de recomendada, mantém-se controversa nos variados estudos que abordaram este fator. Os comportamentos que apresentam então baixa relação com o risco de desenvolvimento de ITUs devem ser também abordados com o intuito de os desmistificar. Contudo, e visto que nenhum dano virá da modificação comportamental de qualquer um dos métodos referidos, deverão entrar na abordagem inicial da prevenção das ITUs recorrentes. Estas mudanças

comportamentais e de estilo de vida devem, então, ser recomendadas e aliadas a qualquer abordagem profilática, antibiótica ou não.<sup>34</sup>

## Profilaxia Não Antibiótica

Devido ao problema da emergência de resistências antimicrobianas, outras estratégias não antibióticas foram e continuam a ser estudadas para a abordagem profilática das ITUs recorrentes<sup>4</sup>, havendo algumas medidas recomendadas, resultado de estudos bem delineados, estando apenas essas recomendações baseadas em evidências.<sup>14</sup>

### **1. Suplementos e cuidados alimentares**

#### **1.1. Suplementos de arando vermelho**

Desde meados dos anos 90, o sumo e comprimidos de arando vermelho têm sido vastamente indicados como úteis na prevenção das ITUs.

Investigações sugerem que o arando vermelho previne o agente bacteriano (particularmente a *E. coli*) de aderir às células uroteliais. Este efeito é devido à frutose e às proantocianidinas contidas nos arandos vermelhos.<sup>17,19</sup>

Apesar de apresentar um mecanismo de ação plausível de demonstrar eficácia, há uma grande e controversa variedade de resultados nos estudos realizados, assim como uma falta de consistência em como os ensaios clínicos foram realizados.<sup>9</sup>

A imagem inicial de uma elevada eficácia deste suplemento foi suportada por um estudo realizado em 2008.<sup>17</sup> Contudo, quando estes dados foram revistos em 2012, concluiu-se que não havia evidência suficiente de benefício que levasse a uma recomendação. Foram revistos 24 estudos, envolvendo 4473 doentes. De facto, demonstrou-se uma tendência para uma diminuição da incidência de ITUs em doentes que tomavam o suplemento de arando vermelho, contudo, significância estatística não foi atingida, comparada com o placebo.<sup>40</sup> Foi registado que, várias mulheres pararam de beber o suplemento, sugerindo que este último não era bem aceite pelas mesmas, especialmente na forma líquida. Para além disso, a quantidade de substância ativa ingerida nos casos não foi claramente quantificada. Apesar de considerado não ser bem tolerada nos diversos estudos realizados, a forma líquida do suplemento demonstrou ser mais eficaz do que os comprimidos.<sup>40</sup> Subsequentemente, num ensaio clínico com 185 mulheres selecionadas

de forma aleatória para a toma de suplemento de arando em comprimido (72mg de substância ativa) ou placebo durante um ano, os comprimidos não demonstraram uma eficácia significativa superior ao placebo tanto nas taxas de bacteriúria, piúria (29% para ambos os grupos), como para as ITUs sintomáticas (10 vs 12 episódios).<sup>41</sup>

Uma revisão retrospectiva recente concluiu que os estudos clínicos sobre suplementos de arandos vermelhos suportam o seu uso profilático em mulheres jovens e de meia idade, sendo o efeito noutras faixas etárias ainda controverso.<sup>42</sup> Contudo, outros ensaios clínicos de 2011 e 2012 remetem para a ineficácia dos suplementos, apresentando uma diminuição da incidência de recorrência da ITU sem significância estatística.<sup>43,44</sup>

As limitações dos vários estudos acerca desta profilaxia apontam uma falta de consistência na quantificação de substância ativa ingerida por cada mulher e um grande número de desistências dos estudos, principalmente com os suplementos líquidos, o que evidencia uma intolerância à profilaxia por longos períodos de tempo.<sup>45</sup>

No geral, os suplementos alimentares de arandos vermelhos são seguros, e mesmo sem consenso, existem estudos que demonstram eficácia na diminuição da incidência de infeção em grupos específicos. Em mulheres com interesse em testar este suplemento, e capazes de o tolerar, não há efeitos prejudiciais para o organismo para além do aumento da ingestão calórica e de glucose.<sup>7,40</sup>

Um ensaio clínico de 2011 com 221 mulheres pré-menopáusicas demonstrou que antibioterapia contínua com trimetoprim-sulfametoxazol 480 mg por dia se revelou mais eficaz em prevenir a ITU recorrente do que 500 mg de cápsulas do suplemento de arando vermelho duas vezes por dia.<sup>46</sup>

Logo, apesar de estudos mais antigos sugerirem que a profilaxia com este suplemento era útil na redução das recorrências de ITUs nas mulheres, estudos mais recentes contrariam estes resultados. Devido a estes dados não é possível gerar uma recomendação para o consumo deste produto de forma diária com o objetivo de funcionar como profilaxia para as ITUs recorrentes, não sendo contudo contra-indicado.<sup>14</sup>

## **1.2. Sais de metenamina**

A metenamina é hidrolisada em amónia e formaldeído quando em contacto com a urina ácida, atuando como um bactericida para certas estirpes. Uma meta-análise de seis estudos sofreu de problemas de metodologia, sendo que no geral não produziu conclusões fidedignas.<sup>47</sup> O formaldeído, por sua vez, é um conhecido carcinogénio humano.<sup>48</sup> Estudos demonstraram que a exposição da bexiga de ratos de laboratório ao formaldeído levava a

danos no ADN do urotélio, cuja auto-reparação ocorria em horas.<sup>49</sup> Assim sendo, esta profilaxia continua em investigação, não estando de momento recomendada.

### **1.3. Ácido ascórbico**

O ácido ascórbico é muitas vezes recomendado como um suplemento devido à sua capacidade de acidificação da urina, sendo contudo, associado de forma fraca à diminuição do risco de ITUs.<sup>50</sup> Sinergicamente, o ácido ascórbico pode atuar com a metenamina, promovendo um ambiente ácido para auxiliar na formação de formaldeído.<sup>50</sup> Estudos *in vitro* sugeriram que esta abordagem tem um efeito bacteriostático na urina, mediado pela redução de nitritos urinários para óxidos de nitrogénio reativo.<sup>51,52</sup> Apesar disso, não há estudos clínicos convincentes que apoiem a eficácia isolada do ácido ascórbico.<sup>7</sup>

### **1.4. D-manose**

A D-manose é um açúcar natural que pode ter benefícios clínicos, apesar de dados limitados em estudos acerca do mesmo.

Os recetores da manose fazem parte de uma camada de mucopolissacarídeos protetora encontrada sobre as células uroepiteliais do trato urinário. Pensa-se que o mecanismo de ação será a ligação dos recetores da manose à *pilli* da *E. coli*, prevenindo a adesão desta última e invasão sucessiva das células uroteliais pelo patógeno. Este complexo manose-*E. coli* pode ser exteriorizado do organismo através da urina, durante a micção.<sup>14,53,54</sup>

Um ensaio clínico caso-controlo randomizado não-cego demonstrou que uma dose de 2g de D-manose diária era significativamente mais eficaz que placebo e tanto como 50 mg de nitrofurantoína na prevenção das recorrências.<sup>55</sup>

Isto é sugestivo mas não suficiente a uma recomendação. A D-manose deve ser apenas usada em cenários de investigação clínica.<sup>14</sup>

### **1.5. Chás de *Armoraciae ristucanae radix* (armorácia) e *Tropaeoli majoris herba***

*Armoraciae* e *Tropaeoli* contêm óleos com propriedades antibacterianas. Um ensaio clínico controlado randomizado duplamente cego envolveu 174 pessoas (98% mulheres) com ITUs recorrentes, que ingeriram diariamente uma preparação com 80 mg de raiz de armorácia e 200 mg de *Tropaeoli*. Depois de 90 dias, a preparação de ervas não reduziu significativamente o número de ITUs comparativamente aos placebos.<sup>56</sup>



## 2. Ácido hialurónico e sulfato de condroitina

A instilação endovesical de ácido hialurónico e sulfato de condroitina tem sido usada para a reconstituição da camada de glicosaminoglicano no tratamento da cistite intersticial, bexiga hiperativa, cistite por radiação e prevenção das ITUs recorrentes.

Um estudo europeu de 2016 caso-controlo, multicêntrico e retrospectivo com 276 mulheres com ITU recorrente tratou 191 dessas mulheres com a combinação de ácido hialurónico e sulfato de condroitina, sendo que as restantes 95 foram tratadas com antibioterapia, profilaxia imunoativa, pró-bióticos e suplementos de arando vermelho. Ao fim de 6 meses, a primeira combinação revelou uma diminuição do risco de recorrência maior do que as outras profilaxias. Todavia, alguns viéses foram detetados, tais como a diferença não significativa nas taxas de incidência. Em contraste, a eficácia desta combinação a longo prazo demonstrou aumentar com o decorrer do tempo, ao contrário da antibioterapia também avaliada.<sup>57</sup>

Numa revisão retrospectiva, de entre as 98 mulheres que receberam instilação vesical com ácido hialurónico e sulfato de condroitina, 69 tiveram uma recorrência, em comparação com as 76 mulheres controlo que receberam 200mg de sulfametoxazol e 40 mg de trimetoprim durante 6 semanas. Nesta revisão, a instilação demonstrou-se mais eficaz, porém, a duração da profilaxia antibiótica usada não foi a mais adequada.<sup>58</sup>

Apesar destes resultados, numa avaliação prospectiva de 145 mulheres pós-menopáusicas, com 3 grupos em avaliação – o primeiro com estrogénios vaginais, o segundo com combinação de sulfato de condroitina, ácido hialurónico, curcumina e quercetina, e o terceiro com uma combinação dos dois anteriores – durante seis meses de *follow-up*, demonstrou-se que os grupos apresentaram uma taxa de recorrência de 8%, 11,1% e 25%, respetivamente ( $p < 0.05$ ). Nesta avaliação, todos os grupos revelaram taxas promissoras, destacando-se a combinação destes suplementos e dos estrogénios tópicos no subgrupo das mulheres pós-menopáusicas.<sup>59</sup>

Apesar dos estudos referidos, uma revisão bibliográfica envolvendo 27 estudos clínicos concluiu que ensaios clínicos de larga escala serão necessários para delinear benefícios deste tipo de profilaxia.<sup>60</sup>

Não há ainda recomendação nesta fase para o tratamento das ITUs recorrentes com ácido hialurónico e sulfato de condroitina.<sup>14</sup>

### 3. Pró-bióticos – *Lactobacillus* spp

Os pró-bióticos são capazes de reduzir o risco de ITU por diversos mecanismos: bloqueio da adesão do agente bacteriano ao urotélio, produção de peróxido de hidrogênio (microbicida para os uropatogenos), redução do pH urinário e indução de uma resposta epitelial com citocinas anti-inflamatórias.<sup>61</sup>

Há duas propostas de administração de próbióticos com o objetivo de prevenir recorrências de ITUs: oral e vaginal.

Num estudo, foram dados *Lactobacillus crispatus* por via vaginal a mulheres pré-menopáusicas com recorrências de ITUs, revelando que, comparativamente com o placebo, tiveram uma menor incidência de recorrências (15% vs. 27%). Para além disso, esta profilaxia foi também bem tolerada ao longo do estudo.<sup>62</sup> De forma semelhante, o *Lactobacillus rhamnosus* e o *Lactobacillus reuteri* provaram ser eficazes também como pró-bióticos intravaginais.<sup>63</sup> Estas estirpes são capazes de restaurar os *lactobacilli* vaginais e competir com os uropatogenos, podendo prevenir assim a vaginose bacteriana e também reduzir o número de ITUs, uma vez que a vaginose bacteriana é uma patologia que aumenta o risco de cistite.<sup>64</sup>

De entre os estudos realizados, um de 2011 comparou esta profilaxia (via oral) à profilaxia antibiótica, nomeadamente o trimetoprim sulfametoxazol ao longo de 12 meses, em 252 mulheres randomizadas, pós-menopáusicas e com ITUs recorrentes não complicadas. Os resultados deste estudo evidenciaram uma eficácia superior da profilaxia antibiótica, com menores taxas de recorrência (2.9 vs 3.3 por ano) e recorrências mais tardias no período avaliado (três vs seis meses). No entanto, em linha com a profilaxia antibiótica, o estudo revelou também o desenvolvimento de resistências, sendo que mesmo após três meses de cessação do antibiótico, a taxa de resistência era ainda superior à observada no início do estudo. Para além disso, os efeitos adversos observados foram claramente superiores na profilaxia com esta última abordagem.<sup>65</sup>

Dados de vários estudos e meta-análises disponíveis não demonstram benefício claro destes produtos para serem usados de forma profilática. Contudo, é de realçar a diferença de eficácia entre as preparações usadas em cada um desses estudos, assim como a via de administração, sugerindo que mais investigação será necessária para que uma recomendação clínica seja feita.<sup>14</sup>

Portanto, com o objetivo de diminuir a exposição aos antibióticos e reduzir as taxas de resistência cada vez mais crescentes, esta terapêutica alternativa aos antibióticos parece ser razoável na cistite em mulheres pós-menopáusicas.<sup>65</sup> Contudo, o acesso a probióticos provados clinicamente como profilaxia para a ITUs recorrentes não é ainda universal.

Apenas as estirpes de *Lactobacillus* especificamente testadas nos estudos desenvolvidos devem ser consideradas para profilaxia. Segundo guidelines da Associação Europeia de Urologia, se comercialmente disponíveis, deve então considerar-se o uso dos probióticos intravaginais que contenham *L. rhamnosus* e *L. reuteri*, sendo que estes produtos podem ser usados uma a duas vezes por semana. <sup>14</sup>

#### **4. Imunoestimulação com E. Coli**

Uma das estratégias do patógeno na ITU recorrente é a disfunção da resposta adaptativa, especialmente em defeitos do reconhecimento do patógeno. <sup>66</sup>

A profilaxia imunoativa com *E. coli* OM-89 (Uro-Vaxom®) está suficientemente bem documentada relativamente à sua eficácia em comparação com placebos em diversos ensaios clínicos randomizados, com um bom perfil de segurança. <sup>67,68</sup> A OM-89 é um extracto bacteriano preparado de 18 estirpes de UPEC. <sup>69</sup> Uma meta-análise recente analisou quatro ensaios clínicos da preparação oral, mostrando todos uma diminuição significativa da taxa de recorrência da infeção. Os efeitos adversos mais relatados foram cefaleias e sintomatologia gastrointestinal (13% comparativamente ao grupo placebo).<sup>64</sup> Esta preparação está disponível apenas na Europa. <sup>8</sup>

Mulheres que tomam as preparações vaginais ficam sem recorrências durante um período de tempo significativamente superior aos das que receberam placebo. Atualmente, tanto a abordagem oral, vaginal ou a parentérica demonstraram eficácia na diminuição da recorrência de ITUs. <sup>70,71</sup>

Um estudo coorte retrospectivo recente comparou a imunoprofilaxia sublingual (140-Uromune, um preparado de bactéria polivalente com bactérias totalmente inativadas pelo calor) durante três meses com a profilaxia antibiótica durante seis meses. Estas mulheres, com história de ITUs recorrentes, foram seguidas durante um ano. Todas as tratadas com antibioterapia (339 mulheres) tiveram no mínimo uma recorrência durante esse ano, comparativamente com apenas 9,7% das que realizaram imunoprofilaxia. Apesar dos resultados promissores para esta profilaxia, mais estudos e ensaios clínicos são necessários para determinar o impacto clínico da mesma. <sup>72</sup>

As guidelines da Associação Europeia de Urologia (AEU) recomendam apenas a imunoprofilaxia com OM-89 em mulheres com ITU recorrente não complicada, quando documentada cultura de urina positiva compatível com estirpe de UPEC. <sup>14</sup>

## 5. Estrogénios tópicos em mulheres pós-menopáusicas

A profilaxia com estrogénios tópicos é um método eficaz de normalização da flora vaginal em mulheres pós-menopáusicas. <sup>64</sup> Esta profilaxia leva a um aumento dos *Lactobacilli* e decréscimo da colonização de *E. coli* periuretral. Efeitos secundários são comuns, com uma incidência de 6 a 20%, e incluem tensão mamária, hemorragia vaginal, *spotting* e irritação local. <sup>14,64,73</sup>

Uma meta-análise recente de ensaios clínicos randomizados e controlados provou a eficácia dos estrogénios vaginais como profilaxia. Em contraste, também indicou que os estrogénios orais não resultavam num decréscimo da taxa de recorrência e podiam causar efeitos adversos locais e sistémicos. <sup>64,74</sup>

Assim, as guidelines atuais da AEU indicam que a terapia com estrogénios tópicos vaginais tende a diminuir as recorrências de ITUs. A mesma tendência não ocorre com a terapia oral, levando a que não seja recomendada. <sup>14</sup>

### Profilaxia antibiótica

A profilaxia antibiótica deve ser considerada apenas após aconselhamento, modificação comportamental e quando as medidas não-antimicrobianas não tiveram sucesso na diminuição de recorrências. As classes antimicrobianas escolhidas são as mesmas do tratamento de ITU não complicada aguda esporádica. <sup>14</sup>

Para mulheres com ITU recorrente, a profilaxia antibiótica contínua (uma vez por dia) tem sido recomendada para prevenir futuras recorrências, contudo a escolha dependerá da preferência da doente, documentação das culturas de urina e padrões prévios de infeção. <sup>40</sup>

Antes de iniciar o tratamento profilático, as doentes devem apresentar resolução da ITU prévia, documentada por cultura de urina negativa uma a duas semanas após o tratamento. A escolha entre os diferentes agentes de antibioterapia deve ser guiada pelas mesmas culturas e sensibilidades testadas na urocultura. <sup>7,17</sup>

#### 1. Antibioterapia contínua ou intermitente de baixa dose

A AEU recomenda a profilaxia antibacteriana de baixa dose com nitrofurantoína 50 a 100 mg por dia. <sup>14</sup> Por sua vez, a *Public Health England* recomenda nitrofurantoína 100mg, ciprofloxacina 500 mg e, se cultura de urina recente sensível, trimetoprim 100 mg, todos com uma dose diária à noite (*off-label*). <sup>39</sup>

Existem duas abordagens para a toma de longo termo da profilaxia antibiótica, sem que haja evidência que comprove uma eficácia superior de uma sobre a outra. As mesmas referem-se a um ciclo com diferentes antibióticos cada quatro a seis meses, ou a permanência com o mesmo antibiótico até a ITU desenvolver resistência para o mesmo, alternando-se nessa altura.

Uma revisão sistemática *Cochrane* com 19 estudos concluiu que tomas diárias de antibiótico de baixa dose ou três vezes por semana reduziam significativamente o risco de ITU em 85%, de 0,8 a 3,6 para 0 a 0,9 por ano. Nesta mesma revisão, nenhum antibiótico foi preferido a outro. Os efeitos laterais mais prevalentes foram a candidíase oral e vaginal e sintomatologia gastrointestinal. Uma vez que os estudos não demonstram diferenças os diferentes antibióticos, a escolha de um desses deverá basear-se nos resultados das uroculturas e estudo das sensibilidades antibióticas.<sup>75</sup>

A nitrofurantoína é rapidamente absorvida no intestino delgado produzindo menos resistências fecais e vaginite. É mais eficaz em urina com pH menor, de modo que as doentes devem ser avisadas quanto à toma concomitante de agentes alcalinizantes. Não deve ser usada em doentes com uma Taxa de Filtração Glomerular menor que 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> uma vez que não alcançará concentrações inibitórias mínimas na urina. Pode também causar reações de hipersensibilidade pulmonar, principalmente em idosos, apesar de raras. Caso haja suspeita de reação, a profilaxia deverá ser interrompida, levando à resolução espontânea dos sintomas. O uso de nitrofurantoína por mais de 6 meses deve ser evitado.<sup>10,76</sup>

O uso contínuo de trimetoprim pode resultar numa emergência de estirpes resistentes. A resistência a trimetoprim-sulfametoxazol ocorre em, aproximadamente, 10 a 25% dos casos de ITU recorrente não complicada nos Estados Unidos da América e Canadá, e até 35% em Portugal e Espanha.<sup>77</sup> Apesar de raro, o trimetoprim, especialmente em associação com o sulfametoxazol, pode levar ao desenvolvimento de doença de *Lyme*, síndrome *Stevens-Johnson* e pancitopenia.<sup>78</sup> Mulheres sob antibioterapia deverão ser informadas dos possíveis efeitos laterais, aumento do risco de infeção por *Clostridium difficile* e a possibilidade de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.<sup>10</sup>

A resistência antimicrobiana é um problema crescente. O tratamento empírico das ITUs é muitas vezes preferido por ser uma medida custo-efetiva, contribuindo contudo para o aumento das resistências antimicrobianas no tratamento das ITUs não complicadas.<sup>75</sup> Em Portugal, as taxas elevadas de resistência de *E. Coli* às quinolonas e ao trimetoprim-sulfametoxazol são, provavelmente, consequência dos níveis elevados de utilização destes antibióticos ao longo das últimas décadas e podem aumentar o risco de falência da

antibioterapia.<sup>2</sup> As taxas de multi-resistência em UPEC estão também a aumentar para mais de 10% das ITUs por E. coli, com resistência a pelo menos três antibióticos de classes diferentes.<sup>75</sup>

## **2. Antibioterapia pós-coital**

Quando as doentes conseguem relacionar as suas ITUs com relações sexuais recentes (sintomas com início 24 a 48 horas após as mesmas), conseguirão também com sucesso evitar as infeções, através da toma de uma dose de antibiótico até 2 horas depois destas. Desta forma, ocorre uma neutralização da flora peri-uretral recentemente introduzida na bexiga. Se a atividade sexual não é frequente, o uso de antibioterapia será conseqüentemente diminuída, comparando à toma diária noturna. Desta forma, é possível reduzir o uso de antibioterapia para um terço, levando também a um maior cumprimento profilático. Por outro lado, se as relações sexuais ocorrem mais do que uma vez por dia, a dose de antibioterapia não deverá exceder a habitual diária. Estudos confirmam que esta abordagem é tão eficaz quanto a toma de baixas doses contínuas.<sup>17</sup>

## Conclusão

De entre as diversas profilaxias estudadas ao longo dos anos, a maioria gerou controvérsia e poucas são dadas como assumidas ou comprovadas.

As mudanças comportamentais devem, em primeira instância, ser aconselhadas mesmo que com fraca relação com o risco de desenvolver uma ITU.

Secundariamente, após tratamento adequado da ITU prévia são diversas as possíveis abordagens a ponderar caso as mudanças comportamentais não se mostrem eficazes.

Nos casos de mulheres pré-menopáusicas pode iniciar-se uma profilaxia não antibiótica. Os suplementos de arando vermelho são motivo de controvérsia até hoje, mas estão comprovados, em diversos estudos, como seguros, bem tolerados e sem efeitos laterais relevantes, podendo ser recomendados. A imunestimulação com *E. coli* (OM-89) tem estas mesmas vantagens, sendo contudo provavelmente eficazes. Neste caso, a imunestimulação destina-se apenas a mulheres com documentação de uroculturas de estirpes de UPEC, sendo isto um pré-requisito para a indicação da terapêutica profilática. O uso de pró-bióticos com *Lactobacillus* está recomendado apenas para as estirpes *L. rhamnosus* e *L. reuteri*. Uma vez estarem apenas disponíveis na Europa, o acesso comercial é mais reduzido que as profilaxias anteriores - não se recomendam como primeira linha profilática.

A profilaxia mais eficaz, de entre a grande maioria dos estudos levados a cabo, demonstrou ser a antibiótica. Não obstante, esta é a que revela maior número de efeitos laterais e desenvolvimento de resistências antimicrobianas e, por estes motivos, não é considerada primeira linha numa abordagem profilática. De entre as duas abordagens possíveis: contínua e pós-coital; ambas revelaram eficácias semelhantes, dependendo apenas a sua atribuição de uma avaliação específica da doente em causa e da relação que as ITUs recorrentes têm com a sua atividade sexual.

Por fim, outras abordagens profiláticas como os sais de metenamina, o ácido ascórbico, a D-manose, os chás de *Armoraciae* e *Tropaeoli*, assim como a combinação de ácido hialurónico e sulfato de condroitina revelaram-se pouco eficazes na diminuição da recorrência de ITUs, não estando recomendadas.

Apesar de as mulheres pós-menopáusicas se poderem submeter a quaisquer das profilaxias referidas anteriormente, estas apresentam diferenças fisiológicas para com as primeiras, podendo usufruir de uma outra abordagem mais dirigida com estrogénios tópicos vaginais. Alguns estudos negam a eficácia desta abordagem profilática, contudo não deverá ser descurada, estando recomendada para este grupo de mulheres.

Em conclusão, importa deixar claro que de todas as profilaxias descritas ao longo do presente trabalho, apenas uma pequena parte, mais precisamente três, se encontra bem cientificamente estabelecida. No que toca à evicção de fatores de risco comportamentais, é relevante repensar a sua preponderância real na prática clínica e desmistificar aspectos com fraca robustez científica. Além das poucas abordagens não antibióticas existentes confirmadas, é relevante que se considerem ainda as abordagens não antibióticas mais controversas (e.g. os suplementos de arando vermelho), desde que recomendadas, antes que se pondere a indicação da comprovadamente mais eficaz abordagem antibiótica.

Dentro desta área existem ainda várias incertezas por resolver, metodologias a melhorar e espaço para o desenvolvimento de possíveis inovações geradoras de novas terapêuticas profiláticas mais eficazes, toleráveis, seguras, ou com menos efeitos laterais. Como já destacado, será pela continuação da investigação básica e clínica quanto a este assunto que se resolverão muitas das problemáticas presentes.



## Bibliografia

1. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2) [Internet]. McGraw-Hill Education; 2015. Disponível em: <https://books.google.pt/books?id=wNKVBgAAQBAJ>
2. Direção-Geral de Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). 2011.
3. Wagenlehner FME, Weidner W, Naber KG. An update on uncomplicated urinary tract infections in women. *Curr Opin Urol*. Julho de 2009;19(4):368–74.
4. Guglietta A. Recurrent urinary tract infections in women: risk factors, etiology, pathogenesis and prophylaxis. *Future Microbiol*. Março de 2017;12:239–46.
5. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med*. 8 de Julho de 2002;113 Suppl 1A:5S-13S.
6. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urol Sci*. Março de 2014;25(1):1–8.
7. Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecology J*. Junho de 2015;26(6):795–804.
8. Bergamin PA, Kiosoglous AJ. Non-surgical management of recurrent urinary tract infections in women. *Transl Androl Urol*. Julho de 2017;6(Suppl 2):S142–52.
9. Zak D. Managing uncomplicated recurrent urinary tract infections in reproductive aged women: A primary care approach: Managing uncomplicated recurrent urinary tract infections in reproductive aged women. *J Am Assoc Nurse Pract*. Dezembro de 2014;26(12):658–63.
10. DERBYSHIREJOINT AREA PRESCRIBING COMMITTEE (JAPC). Management of Recurrent Urinary Tract Infections (RUTIs) in adult females. National Health Service; 2017.
11. Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health*. Março de 1990;80(3):331–3.
12. Christiaens TCM, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. Setembro de 2002;52(482):729–34.
13. Silverman JA, Schreiber HL, Hooton TM, Hultgren SJ. From Physiology to Pharmacy: Developments in the Pathogenesis and Treatment of Recurrent Urinary Tract Infections. *Curr Urol Rep*. Outubro de 2013;14(5):448–56.
14. M. Grabe (Chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen, T. Cai (Guidelines Associate), M. Çek, B. Köves (Guidelines Associate), K.G. Naber,, R.S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology; 2015.
15. Ginkel PD, Soper DE, Bump RC, Dalton HP. Vaginal Flora in Postmenopausal Women: The Effect of Estrogen Replacement. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1993;1(2):94–7.

16. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA*. 22 de Maio de 2002;287(20):2701–10.
17. Osamwonyi B, Foley C. Management of recurrent urinary tract infections in adults. *Surg Oxf*. Junho de 2017;35(6):299–305.
18. Mohsin R, Siddiqui KM. Recurrent urinary tract infections in females. *JPMA J Pak Med Assoc*. Janeiro de 2010;60(1):55–9.
19. Prevention of recurrent urinary tract infections in women. *Drug Ther Bull*. Junho de 2013;51(6):69–74.
20. Davis C, Rantell A. Lower urinary tract infections in women. *Br J Nurs Mark Allen Publ*. 11 de Maio de 2017;26(9):S12–9.
21. Ikäheimo R, Siitonen A, Heiskanen T, Kärkkäinen U, Kuosmanen P, Lipponen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Janeiro de 1996;22(1):91–9.
22. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. Outubro de 2000;66(10):4555–8.
23. Katouli M. Population structure of gut *Escherichia coli* and its role in development of extra-intestinal infections. *Iran J Microbiol*. Junho de 2010;2(2):59–72.
24. Bien J, Sokolova O, Bozko P. Role of Uropathogenic *Escherichia coli* Virulence Factors in Development of Urinary Tract Infection and Kidney Damage. *Int J Nephrol*. 2012;2012:681473.
25. Muenzner P, Kengmo Tchoupa A, Klauser B, Brunner T, Putze J, Dobrindt U, et al. Uropathogenic *E. coli* Exploit CEA to Promote Colonization of the Urogenital Tract Mucosa. *PLoS Pathog*. Maio de 2016;12(5):e1005608.
26. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathog Basel Switz*. 16 de Abril de 2016;5(2).
27. Thumbikat P, Berry RE, Schaeffer AJ, Klumpp DJ. Differentiation-induced uroplakin III expression promotes urothelial cell death in response to uropathogenic *E. coli*. *Microbes Infect*. Janeiro de 2009;11(1):57–65.
28. Thumbikat P, Berry RE, Zhou G, Billips BK, Yaggie RE, Zaichuk T, et al. Bacteria-induced uroplakin signaling mediates bladder response to infection. *PLoS Pathog*. Maio de 2009;5(5):e1000415.
29. Song J, Bishop BL, Li G, Duncan MJ, Abraham SN. TLR4-initiated and cAMP-mediated abrogation of bacterial invasion of the bladder. *Cell Host Microbe*. 14 de Junho de 2007;1(4):287–98.
30. Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 4 de Julho de 2003;301(5629):105–7.

31. Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli* persistence and eradication from the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 de Setembro de 2006;103(38):14170–5.
32. Popkin BM, D’Anci KE, Rosenberg IH. Water, hydration, and health: *Nutrition Reviews*®, Vol. 68, No. 8. *Nutr Rev*. Agosto de 2010;68(8):439–58.
33. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis*. Outubro de 2000;182(4):1177–82.
34. Foxman B, Gillespie B, Koopman J, Zhang L, Palin K, Tallman P, et al. Risk factors for second urinary tract infection among college women. *Am J Epidemiol*. 15 de Junho de 2000;151(12):1194–205.
35. Hooton TM, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Scholes D, Bavendam T, et al. Perineal anatomy and urine-voiding characteristics of young women with and without recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. Dezembro de 1999;29(6):1600–1.
36. Semins MJ, Shore AD, Makary MA, Weiner J, Matlaga BR. The impact of obesity on urinary tract infection risk. *Urology*. Fevereiro de 2012;79(2):266–9.
37. Scholes D, Hawn TR, Roberts PL, Li SS, Stapleton AE, Zhao L-P, et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*. Agosto de 2010;184(2):564–9.
38. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. *Clin Infect Dis*. 1 de Janeiro de 2000;30(1):152–6.
39. Public Health England. Management and treatment of common infections Antibiotic guidance for primary care: For consultation and local adaptation. 2017.
40. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de Outubro de 2012;10:CD001321.
41. Juthani-Mehta M, Van Ness PH, Bianco L, Rink A, Rubeck S, Ginter S, et al. Effect of Cranberry Capsules on Bacteriuria Plus Pyuria Among Older Women in Nursing Homes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 de Novembro de 2016;316(18):1879–87.
42. Micali S, Isgro G, Bianchi G, Miceli N, Calapai G, Navarra M. Cranberry and recurrent cystitis: more than marketing? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(8):1063–75.
43. Stapleton AE, Dziura J, Hooton TM, Cox ME, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, et al. Recurrent urinary tract infection and urinary *Escherichia coli* in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*. Fevereiro de 2012;87(2):143–50.
44. Barbosa-Cesnik C, Brown MB, Buxton M, Zhang L, DeBusscher J, Foxman B. Cranberry juice fails to prevent recurrent urinary tract infection: results from a randomized placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de Janeiro de 2011;52(1):23–30.
45. Jepson R, Craig J, Williams G. Cranberry products and prevention of urinary tract infections. *JAMA*. 2 de Outubro de 2013;310(13):1395–6.

46. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJM, de Reijke TM, et al. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch Intern Med.* 25 de Julho de 2011;171(14):1270–8.
47. Lee BSB, Bhuta T, Simpson JM, Craig JC. Methenamine hippurate for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de Outubro de 2012;10:CD003265.
48. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2006;88:1–478.
49. Wang A, Robertson JL, Holladay SD, Tennant AH, Lengi AJ, Ahmed SA, et al. Measurement of DNA damage in rat urinary bladder transitional cells: improved selective harvest of transitional cells and detailed Comet assay protocols. *Mutat Res.* 1 de Dezembro de 2007;634(1–2):51–9.
50. Duane R. Hickling, MD, MD, Victor W. Nitti, MD. Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Healthy Adult Women. *Rev Urol.* 2013;15(2):41–8.
51. Carlsson S, Govoni M, Wiklund NP, Weitzberg E, Lundberg JO. In Vitro Evaluation of a New Treatment for Urinary Tract Infections Caused by Nitrate-Reducing Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 de Dezembro de 2003;47(12):3713–8.
52. Carlsson S, Wiklund NP, Engstrand L, Weitzberg E, Lundberg JO. Effects of pH, nitrite, and ascorbic acid on nonenzymatic nitric oxide generation and bacterial growth in urine. *Nitric Oxide Biol Chem.* Dezembro de 2001;5(6):580–6.
53. Wellens A, Garofalo C, Nguyen H, Van Gerven N, Slättegård R, Hernalsteens J-P, et al. Intervening with urinary tract infections using anti-adhesives based on the crystal structure of the FimH-oligomannose-3 complex. *PLoS One.* 30 de Abril de 2008;3(4):e2040.
54. Martinez JJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *EMBO J.* 15 de Junho de 2000;19(12):2803–12.
55. Kranjčec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol.* Fevereiro de 2014;32(1):79–84.
56. Albrecht U, Goos K-H, Schneider B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a herbal medicinal product containing *Tropaeoli majoris herba* (Nasturtium) and *Armoraciae rusticanae radix* (Horseradish) for the prophylactic treatment of patients with chronically recurrent lower urinary tract infections. *Curr Med Res Opin.* Outubro de 2007;23(10):2415–22.
57. Ciani O, Arendsen E, Romancik M, Lunik R, Costantini E, Di Biase M, et al. Intravesical administration of combined hyaluronic acid (HA) and chondroitin sulfate (CS) for the treatment of female recurrent urinary tract infections: a European multicentre nested case-control study. *BMJ Open.* Março de 2016;6(3):e009669.
58. Gugliotta G, Calagna G, Adile G, Polito S, Saitta S, Speciale P, et al. Is intravesical instillation of hyaluronic acid and chondroitin sulfate useful in preventing recurrent bacterial cystitis? A multicenter case control analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* Outubro de 2015;54(5):537–40.

59. Torella M, Del Deo F, Grimaldi A, Iervolino SA, Pezzella M, Tammaro C, et al. Efficacy of an orally administered combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, curcumin and quercetin for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Dezembro de 2016;207:125–8.
60. Madersbacher H, van Ophoven A, van Kerrebroeck PEVA. GAG layer replenishment therapy for chronic forms of cystitis with intravesical glycosaminoglycans--a review. *Neurourol Urodyn.* Janeiro de 2013;32(1):9–18.
61. Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther.* Março de 2008;30(3):453–68.
62. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a Lactobacillus crispatus Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 15 de Maio de 2011;52(10):1212–7.
63. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G. Clinical study comparing probiotic Lactobacillus GR-1 and RC-14 with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes Infect.* Outubro de 2006;8(12–13):2772–6.
64. Beerepoot M a. J, Geerlings SE, van Haarst EP, van Charante NM, ter Riet G. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Urol.* Dezembro de 2013;190(6):1981–9.
65. Beerepoot MAJ, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CAJM, de Reijke TM, et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 14 de Maio de 2012;172(9):704–12.
66. Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol.* Outubro de 2015;15(10):655–63.
67. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents.* Junho de 2002;19(6):451–6.
68. Naber KG, Cho Y-H, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* Fevereiro de 2009;33(2):111–9.
69. Bessler WG, Puce K, von dem Esche U, Kirschning C, Huber M. Immunomodulating effects of OM-89, a bacterial extract from Escherichia coli, in murine and human leukocytes. *Arzneimittelforschung.* 2009;59(11):571–7.
70. Kochiashvili D, Khuskivadze A, Kochiashvili G, Koberidze G, Kvakhajelidze V. Role of the bacterial vaccine Solco-Urovac® in treatment and prevention of recurrent urinary tract infections of bacterial origin. *Georgian Med News.* Junho de 2014;(231):11–6.
71. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein H-M, Cozma G, Schulman CC, et al. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* Abril de 2005;47(4):542–8; discussion 548.

72. Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Cenador MB, Virseda-Rodríguez AJ, Martín-García I, Sánchez-Escudero A, et al. Comparison of sublingual therapeutic vaccine with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 3 de Junho de 2015 [citado 6 de Fevereiro de 2018];5. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fcimb.2015.00050/abstract>
73. Johnston SL, Farrell SA, Bouchard C, Farrell SA, Beckerson L-A, Comeau M, et al. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. Maio de 2004;26(5):503–15.
74. Dueñas-García OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological Agents to Decrease New Episodes of Recurrent Lower Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women. A Systematic Review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. Abril de 2016;22(2):63–9.
75. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD001209.
76. Price JR, Guran LA, Gregory WT, McDonagh MS. Nitrofurantoin vs other prophylactic agents in reducing recurrent urinary tract infections in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. Novembro de 2016;215(5):548–60.
77. Brumbaugh AR, Mobley HLT. Preventing urinary tract infection: progress toward an effective *Escherichia coli* vaccine. *Expert Rev Vaccines*. Junho de 2012;11(6):663–76.
78. Berry RE, Klumpp DJ, Schaeffer AJ. Urothelial cultures support intracellular bacterial community formation by uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. Julho de 2009;77(7):2762–72.