

ASSOCIAÇÃO DE PROBIÓTICOS EM TRATAMENTOS DE MULHERES COM RECORRENTES INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

ASSOCIATION OF PROBIOTICS IN TREATMENTS FOR WOMEN WITH RECURRING URINARY TRACT INFECTIONS

Danilo Louredo de Bessa¹
Marcos Paulo Borges²

Roberta Albino Gonçalves Ferreira³

RESUMO

As recorrentes infecções do trato urinário são determinadas por diagnósticos de três incidências em período de seis meses, esse é o tempo médio e quantidade a qual alguns pacientes relataram sofrer; um tema de discussão da saúde pública no ponto de vista médico em todo o mundo. Causando sintomas como dor, ardência, incômodo ao urinar, hematúria, a depender do caso progredir até para uma internação hospitalar, prejudica em grande parte as mulheres, nisto ela é causada pela instalação da bactéria *Escherichia coli* junto a baixa imunidade, hábitos comportamentais inapropriados como falta de higiene íntima, idade reprodutiva, individualidades biológicas, tornando-se uma ITU. Esta enfermidade é tratada com o uso de antibióticos, exemplo: nitrofurantoína, ciprofloxacino, etc; em casos específicos onde ocorrem com recorrência, médicos estão observando a necessidade de usar combinação de um ou mais antibióticos, dosagens mais elevadas e prolongamento de tratamentos, e notando o surgimento de outras problemáticas como a resistência bacteriana, seja pela automedicação ou uso inapropriado dos medicamentos, representando uma falha no tratamento e um obstáculo para a cura e progredindo cada vez mais o agravamento do caso. As cepas de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC-14*) vem surgindo com uma maneira de complementar junto ao tratamento com os antibióticos, em casos recorrentes de ITU's atuando como profiláticos e diminuindo consideravelmente a recidiva, pois atuam restaurando a microbiota intestinal e vaginal, aumentando o tempo de biodisponibilidade do antibiótico, modulando a resposta imunológica, diminuindo efeitos colaterais destes, como: disbiose, cólicas; e com isto colaborando para se manter o equilíbrio, deve ser feito com acompanhamento de um profissional de saúde capacitado, o tratamento desta paciente deve ser avaliada com intuito de resolução da infecção, devolvendo para ela qualidade de vida e bem estar a longo prazo.

Palavras-chave: *Lactobacillus*; *Lactobacillus reuteri*; *Lactobacillus crispatus*; *Escherichia coli*; Infecções urinárias; mulheres; recorrência.

1 Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Centro Universitário de Inhumas UniMais, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, no segundo semestre de 2024/2.

2 Acadêmicos do 10º Período do curso de Farmácia pelo Centro Universitário de Inhumas. E-mail: danilobessa@aluno.facmais.edu.br e marcosborges@aluno.facmais.edu.br

3 Professora Orientadora. Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde. Docente do Centro Universitário de Inhumas. E-mail: robertaferreira@facmais.edu.br

ABSTRACT

Recurrent urinary tract infections are determined by diagnoses of three incidences over a period of six months, this is the average time and quantity that some patients reported suffering from; a topic of public health discussion from a medical point of view around the world. Causing symptoms such as pain, burning, discomfort when urinating, hematuria, depending on whether the case progresses to hospitalization, it largely harms women, as it is caused by the installation of the bacteria *Escherichia coli* along with low immunity, inappropriate behavioral habits such as lack of intimate hygiene, reproductive age, biological individualities, becoming a UTI. This disease is treated with the use of antibiotics, for example: nitrofurantoin, ciprofloxacin, etc.; In specific cases where they occur with recurrence, doctors are observing the need to use a combination of one or more antibiotics, higher dosages and prolongation of treatments, and noting the emergence of other problems such as bacterial resistance, whether due to self-medication or inappropriate use of medications, representing a failure in treatment and an obstacle to healing and the case becoming increasingly worse. Probiotic strains (*Lactobacillus rhamnosus GR-1* and *Lactobacillus reuteri RC-14*) have been emerging as a way to complement antibiotic treatment in recurrent cases of UTIs, acting as prophylactic agents and considerably reducing recurrence, as they act to restore the intestinal and vaginal microbiota, increasing the bioavailability time of the antibiotic, modulating the immunological response, reducing these side effects, such as: dysbiosis, colic; and with this helping to maintain balance, it must be done with the supervision of a trained health professional, the treatment of this patient must be evaluated with the aim of resolving the infection, restoring her quality of life and well-being in the long term.

Keywords: *Lactobacillus*; *Lactobacillus reuteri*; *Lactobacillus crispatus*; *Escherichia coli*; Urinary infections; women; recurrence.

1 INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU's) são as doenças bacterianas mais comuns entre as mulheres, especialmente na faixa etária reprodutiva. Estima-se que 50% das mulheres enfrentarão uma ITU ao longo de sua vida. E entre 20% e 30% delas desenvolveram infecções recorrentes, definidas por dois ou mais episódios em seis meses, e possibilidades de três ou mais episódios em um ano (Foxman, 2014). A recorrência das ITU's podem impactar significativamente a qualidade de vida das pacientes, provocando desconforto, dor e ansiedade, além de aumentar a carga sobre o sistema de saúde devido à necessidade de tratamentos repetidos (Medina; Castillo-Pino, 2019).

O tratamento convencional das recorrentes ITU's, geralmente, envolve o uso prolongado de antibióticos profiláticos. Embora essa abordagem seja eficaz na prevenção de novos episódios, ela pode levar a diversas complicações, como a disbiose da microbiota vaginal e intestinal, além do aumento da resistência antimicrobiana (Gupta; Hooton; Naber, 2011). A crescente prevalência de cepas bacterianas resistentes a múltiplos fármacos é uma preocupação global, a qual ressalta a necessidade de explorar alternativas terapêuticas que possam prevenir infecções sem contribuir para a resistência aos antibióticos (WHO, 2014).

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos funcionais, os quais já temos no nosso corpo, exercendo atividades de proteção e de manutenção no equilíbrio da microbiota presente no intestino, na qual pode ser realizada uma suplementação, e quando administrada em quantidades adequadas, confere benefícios à saúde do hospedeiro (Medina, Castillo-Pino, 2019). Nas últimas décadas, o interesse pelo uso de probióticos é apontado como uma estratégia terapêutica e preventiva, em diversas condições de saúde, incluindo recorrentes ITU's, que tem crescido consideravelmente. Especificamente as espécies do gênero *Lactobacillus* desempenham um papel crucial na manutenção da saúde urogenital ao competir com patógenos por nutrientes e locais de adesão, produzir substâncias antimicrobianas e modular a resposta imunológica do hospedeiro (Reid; Younes, 2014).

Há um estudo clínico que indica que a suplementação com cepas probióticas, como *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri*, pode reduzir a incidência de recorrentes ITU's em mulheres (Beerepoor et al. 2012). Esses microrganismos têm a capacidade de restaurar e manter o equilíbrio da microbiota vaginal, essencial para prevenir a colonização por patógenos uropatogênicos. Ademais, os probióticos apresentam um perfil de segurança favorável e diversos benefícios comprovados para a microbiota intestinal, tornando-se uma alternativa atraente junto ao uso prolongado de antibióticos (Vieira, 2012; Stapleron et al., 2011).

Recentes evidências sugerem que a suplementação regular com probióticos não apenas melhora a saúde urogenital, mas também pode ser eficaz na prevenção de infecções sistêmicas, dado que a microbiota intestinal e vaginal desempenham papéis complementares na defesa imunológica do corpo (O'hanlon et al., 2022). Um estudo mais recente realizado por (Pino et al. 2023) demonstrou que a administração de probióticos reduziu significativamente o risco de recorrência de ITU's em um período de 12 meses, em comparação com grupos de controle que utilizaram apenas antibióticos profiláticos (Pino et al. 2023).

Este estudo tem como objetivo analisar os benefícios do uso de probióticos em mulheres com recorrentes ITU's. Dessa forma, busca-se avaliar a eficácia dos probióticos na redução da incidência dessas recorrentes ITU's, explorar os mecanismos pelos quais os probióticos podem contribuir para a prevenção dessas infecções e discutir as implicações clínicas do uso como uma estratégia preventiva segura e eficaz. Por meio de uma síntese integrativa baseada em pesquisas científicas, serão avaliadas as diferenças entre cada uma das abordagens terapêuticas disponíveis e os possíveis benefícios dos tratamentos baseados com a adição dos probióticos (Beerepoor et al. 2012).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, a partir de artigos científicos publicados em revistas científicas. Foi definido o tema e iniciada a coleta dos dados, os quais foram buscados com o uso dos descritores em ciência da saúde: probióticos, infecções urinárias, mulheres, profilaxia, recorrentes, tratamento e promoção de saúde, nas bases de dados: Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Information Services (EBSCO).

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos de revisão, editoriais, monografias, trabalhos de mestrado, trabalhos de doutorado e diretrizes escritos nas línguas inglesa, alemã e portuguesa, com delimitação de periodicidade de publicação sendo

selecionados entre 2002 a 2024. Essa busca se iniciou no dia 30 de agosto de 2024 e se estende até a data final de sua entrega, dia 16 de dezembro de 2024. A coleta de dados seguiu a leitura inicial exploratória de todo o material selecionado, sendo determinadas as seguintes variáveis: ações terapêuticas e profiláticas dos probióticos em associação ao tratamento de ITU's recorrentes em mulheres, cepas específicas utilizadas no tratamento, idade, fatores fisiológicos, tempo de publicação do artigo, a visão dos autores sobre a sintomatologia apresentada com e sem a associação, verificando-se a relevância e obedecendo estes critérios para inclusão e exclusão dos determinados artigos, ao qual foram reunidos 67 artigos e revisões, excluídos 22 por não contemplarem a temática proposta. 45 desses possibilitaram a correlação dos dados com maior precisão.

Após essa seleção, realizaram-se a análise, interpretação, ordenação e sumarização das informações contidas nas fontes sobre os tratamentos das ITU's com a associação de probióticos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Infecções Urinárias Recorrentes: Definição e Epidemiologia

As ITU's constituem um problema de saúde pública global, afetando uma parcela significativa da população em diversos países. Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que quase 1% das consultas em serviços ambulatoriais estejam relacionadas às ITU's, evidenciando a alta prevalência dessa condição (FOXMAN, 2014). Entre os principais fatores responsáveis por essas infecções está a invasão do sistema urinário por bactérias, sendo a *Escherichia coli* o agente etiológico mais comumente identificado (FOXMAN, 2014). Essa bactéria, ao colonizar o trato urinário, que inclui a bexiga, os rins, os ureteres e a uretra, provoca um processo inflamatório que resulta em sintomas clínicos característicos, como dor ou ardência ao urinar (disúria), necessidade frequente de urinar (polaciúria), além de alterações na coloração da urina e, em alguns casos, a presença de sangue (hematúria). Esses sinais são amplamente relatados por pacientes com ITU's, sendo considerados indicadores primários de infecção urinária (Ribeiro, 2021; Oliveira, 2021).

Estudos mostram que as ITU's afetam predominantemente mulheres, especialmente aquelas em idade reprodutiva. Aproximadamente 20% a 30% dessas mulheres sofrem de recorrentes ITU's, com dois ou mais episódios em um período de seis meses, o que pode impactar significativamente na sua qualidade de vida (Foxman, 2014). A prevalência mais elevada entre as mulheres está fortemente associada a fatores anatômicos, como a curta distância entre a uretra e o ânus, que facilita a migração de bactérias, e a proximidade da uretra com a vagina, por isso essas condições aumentam a probabilidade de contaminação do trato urinário. Além disso, aspectos fisiológicos, como as alterações hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual, gravidez e menopausa também desempenham um papel importante na vulnerabilidade feminina às ITU's (Karakan; Akgul, 2019).

Outros fatores de risco que podem aumentar a predisposição às ITU's incluem a prática de relações sexuais desprotegidas, especialmente quando não ocorre a higienização imediata após o ato, além da falta de higiene do parceiro, que pode aumentar o risco de transmissão de bactérias patogênicas. Além disso, fatores como a idade avançada, a anatomia corporal e predisposições genéticas também desempenham um papel significativo no desenvolvimento das ITU's (Fernandes; Haddad, 2019). Assim o acompanhamento médico regular é crucial para pacientes

com maior risco de ITU's, pois a infecção pode persistir e evoluir para formas mais graves se não tratada adequadamente (Foxman, 2014).

No Brasil, dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) apontam que as ITU's estão entre as infecções mais comuns tanto em adultos quanto em crianças, o que representa uma demanda significativa nos serviços ambulatoriais e hospitalares. A suscetibilidade às ITU's é determinada por diversos fatores, incluindo o comportamento do paciente, como hábitos de higiene inadequados, e características individuais, como a presença de doenças que comprometem o sistema imunológico, como o diabetes (Fernandes; Haddad, 2019). Ademais, o uso indiscriminado de antibióticos, prática amplamente difundida no Brasil, assim como a automedicação, contribui para o desenvolvimento de resistência bacteriana, dificultando o tratamento das ITU's. A automedicação, associada à falta de controle na prescrição de antibióticos, agrava ainda mais esse cenário, levando a uma redução da eficácia dos tratamentos e a um aumento dos casos de ITU's resistentes a diversos antibióticos (Santos et al., 2020).

Para prevenir as recorrentes ITU's, estudos recentes têm explorado o uso de intervenções como os probióticos. Esses produtos agem restaurando a microbiota vaginal e urinária, competindo com bactérias patogênicas e, assim, prevenindo a colonização por agentes causadores de infecção (Karakan; Akgul, 2019). O uso de probióticos é uma abordagem promissora, especialmente em pacientes que apresentam recorrência frequente de ITU's, pois ajuda a manter um equilíbrio saudável da flora bacteriana, reduzindo a necessidade de tratamentos antibióticos repetidos. Entretanto, é necessário que essa estratégia seja acompanhada de outras medidas preventivas, como uma adequada higiene íntima, ingestão regular de líquidos para aumentar a produção de urina e o esvaziamento frequente da bexiga, além do controle do uso de antibióticos para minimizar o risco de resistência bacteriana (Papp-Walace, 2019).

Certas populações apresentam maior risco e vulnerabilidade para desenvolver complicações graves, decorrentes das ITU's. Em gestantes, por exemplo, as ITU's podem ter consequências sérias, como parto prematuro e baixo peso ao nascer, devido à possível disseminação da infecção antes localizada na bexiga ou na uretra para os rins, causando pielonefrite (Oliveira et al., 2021). Estima-se que entre 2% a 10% das gestantes apresentam ITU's durante a gravidez, o que torna a prevenção e o tratamento adequados fundamentais para a saúde materno-fetal. Além disso, a gestação provoca alterações fisiológicas no trato urinário, como a dilatação dos ureteres e a redução do tônus muscular, o que pode facilitar a ascensão de bactérias e aumentar o risco de ITU's (Oliveira et al., 2021).

Nos idosos, as ITU's estão frequentemente associadas à incontinência urinária, à imobilidade prolongada e ao uso de cateteres vesicais, fatores que aumentam significativamente a probabilidade de infecção e complicações. A fragilidade do sistema imunológico com o avanço da idade também contribui para uma maior vulnerabilidade. Estudos mostram que as ITU's são uma das principais causas de internação em idosos, especialmente em instituições de cuidados prolongados, onde a exposição a microrganismos resistentes é comum (Silva et al., 2020). O uso inadequado de antibióticos nesses ambientes pode agravar o problema, levando a um aumento da resistência bacteriana e, conseqüentemente, a tratamentos menos eficazes (Silva et al., 2020; Gajdacs et al., 2021).

Pacientes imunocomprometidos, com comorbidades como: diabetes, os que passam por tratamento oncológico ou portadores de doenças autoimunes também estão presentes na população de maior risco. Suas defesas imunológicas

enfraquecidas são menos capazes de combater a proliferação bacteriana, o que aumenta a chance de complicações, como septicemia e insuficiência renal. A hiperglicemia, no caso dos diabéticos, contribui ainda mais para o crescimento bacteriano no trato urinário (Silva et al., 2020). Nesses grupos de risco, são fundamentais o monitoramento constante e a adoção de medidas preventivas, como o uso de probióticos e a adequação das práticas de higiene, além do controle e acompanhamento médico rigoroso quanto ao uso de antibióticos para evitar o agravamento da resistência bacteriana (Akgul; Karakan, 2018; Silva et al., 2020).

A literatura científica reforça que, para essas populações vulneráveis, a abordagem multidisciplinar, envolve cuidados médicos contínuos, tratamento individualizado e educação sobre prevenção, essenciais para reduzir a incidência e as complicações das ITU's. Evidências apontam para a importância de estratégias preventivas, como o incentivo à ingestão adequada de líquidos, a higiene pessoal adequada e a avaliação regular por profissionais de saúde, especialmente em ambientes hospitalares, para minimizar os riscos (Silva et al., 2020; Oliveira et al., 2021). Dessa forma, a combinação de intervenções preventivas e terapêuticas eficazes pode reduzir consideravelmente as complicações associadas às ITU's nessas populações de maior risco (Silva et al., 2020; Oliveira et al., 2021).

3.2 Tratamentos com antibióticos e resistência bacteriana no Brasil

O uso indiscriminado de antibióticos tem sido apontado como um dos principais fatores para o aumento da resistência bacteriana, especialmente no Brasil, onde a automedicação é uma prática comum, o uso indevido de antibióticos não sendo completos os tratamentos e não terminando de vez com a bactéria, deixando-a mais resistente a outros medicamentos. A *Escherichia coli*, bactéria mais frequentemente associada às ITU's, o que fez desenvolver resistência a diversos antibióticos, incluindo fluoroquinolonas e sulfonamidas (Santos et al., 2020). Isso torna o tratamento de infecções que antes eram simples, mais desafiador, exigindo a busca por novas terapias, muitas vezes com o uso alternado de medicações ou combinações de antibióticos, especialmente em mulheres com recorrentes ITU's. No entanto, o prolongamento do tempo para encontrar um tratamento eficaz pode agravar ainda mais o problema da resistência bacteriana. Para enfrentar esse desafio, instituições de saúde, como a ANVISA, têm implementado protocolos mais rígidos para a prescrição de antibióticos, com o objetivo de reduzir o impacto da resistência bacteriana (Ribeiro et al., 2021).

Os medicamentos mais utilizados no tratamento de ITU's variam conforme a gravidade da infecção e a resistência bacteriana. Um dos mais comuns para ITU's não complicadas é a nitrofurantoína, um antibiótico que age inibindo a síntese de proteínas bacterianas. Este medicamento tem alta eficácia contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus saprophyticus*, pois é amplamente utilizado no tratamento de infecções simples (Foxman, 2014). Outro medicamento frequentemente prescrito é a combinação de sulfametoxazol-trimetoprim, que também atua em ITU's não complicadas e casos leves de pielonefrite. Ele age inibindo a síntese de folato nas bactérias, pois é eficiente na redução dos sintomas (Kass, 2002; Gupta et al., 2017). Já o ciprofloxacino, da classe fluoroquinolonas, é utilizado em casos mais graves, como ITU's complicadas e pielonefrite. Porém, seu uso deve ser controlado devido ao aumento da resistência bacteriana (Marchetti et al., 2020; Jin et al., 2019).

A fosfomicina trometamol é outro antibiótico indicado para ITU's não complicadas, destacando-se pela administração de dose única, que a torna uma

opção prática e eficaz no tratamento de mulheres com recorrentes ITU's (Kazemier et al., 2019; Reis, 2018). Amoxicilina- clavulanato, uma combinação de penicilina com inibidor de betalactamase, também é usada em infecções leves a moderadas, porque é indicada principalmente para pacientes com intolerância a outras opções terapêuticas (Norman, 2019). Por fim, a cefalexina, uma cefalosporina, é utilizada em gestantes e crianças, pois é segura durante a gestação e eficiente contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, tornando-a uma escolha viável para ITU's pediátricas e gestacionais (Oliveira et al., 2021). Esses medicamentos são amplamente respaldados por estudos que comprovam sua eficácia no tratamento de diferentes tipos de ITU's, ajustando-se às especificidades de cada caso e às preocupações com a resistência bacteriana (Nicolle et al. 2019).

Para complementar as informações sobre os antibióticos utilizados no tratamento das ITU's, é importante destacar outros medicamentos que têm sido amplamente estudados e recomendados pela literatura científica, assim como seus respectivos mecanismos de ação. A gentamicina, um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, é amplamente utilizado em ITU's complicadas. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade ribossômica 30S, resultando em leitura incorreta do mRNA e produção de proteínas defeituosas. A gentamicina é particularmente eficaz contra bactérias Gram-negativas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, sendo usada em infecções severas (Murray et al., 2018).

Outro medicamento relevante é a piperacilina/tazobactam, uma combinação de uma penicilina de amplo espectro com um inibidor de beta-lactamase. A piperacilina atua inibindo a síntese da parede celular bacteriana, enquanto o tazobactam impede a degradação do antibiótico por enzimas produzidas pelas bactérias resistentes. Este antibiótico é eficaz contra uma ampla gama de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, sendo indicado para infecções complicadas, incluindo pielonefrite (Papp-Wallace et al., 2019).

A imipenem/cilastatina, pertencente à classe dos carbapenêmicos, é utilizada em ITU's graves e complicadas, especialmente quando há suspeita de infecções causadas por bactérias multirresistentes. O imipenem inibe a síntese da parede celular bacteriana, deixando a vulnerável contras as células de defesa, enquanto a cilastatina inibe a degradação renal do imipenem, prolongando sua ação. Estudos mostram sua alta eficácia contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e outras enterobactérias (Hawkey et al., 2018).

A amicacina, outro aminoglicosídeo, tem um mecanismo de ação semelhante ao da gentamicina e é uma opção em ITU's severas, particularmente em bactérias resistentes a outros tratamentos. É recomendada em casos de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias resistentes (Davey et al., 2021).

Por fim, a ertapeném, também um carbapenêmico, é recomendada para ITU's complicadas, especialmente em pacientes hospitalizados ou com fatores de risco para infecções multirresistentes. Sua ação é semelhante aos demais carbapenêmicos, inibindo a síntese da parede celular bacteriana, sendo eficaz contra uma ampla variedade de patógenos, exceto *Pseudomonas* e *Acinetobacter* (Nicholson et al., 2017). Esses antibióticos são essenciais no tratamento de ITU's complicadas e infecções causadas por microrganismos resistentes, contribuindo para a redução das taxas de complicações associadas às recorrentes ITU's e consagração e resolução de casos mais graves onde envolvam internações hospitalares, lembrando sempre que são antibióticos extremamente potentes e que estão liberados seu uso somente á hospitais (Nicholson et al., 2017).

3.3 Probióticos: Definição e Algumas Espécies

Existem diversas opções terapêuticas para evitar com que estas infecções progridem. Uma delas é com associação de probióticos ao tratamento medicamentoso feito com antibiótico (Medina, Castillo-Pino, 2019). Foi relatado e comprovado que o uso dos antibióticos em excesso causa malefícios para o corpo, como disbiose da microbiota intestinal e vaginal, além de outros problemas mais severos, como a resistência que as bactérias podem adquirir, tornando-se mais robustos aos tratamentos tradicionais. Logo o aumento dessa resistência é uma complicação que preocupa bastante a população médica e científica mundial, implicando também de forma significativa na qualidade de vida da paciente que sofre com esta enfermidade (Gupta et al, 2011).

Pesquisas clínico-científicas apontam que o uso de probióticos é consideravelmente benéfico para a saúde da microbiota intestinal e vaginal (Medina, Castillo-Pino, 2019; Beerepoor et al. 2012; Karakan, Akgul, 2019). Estudos recentes e avançados demonstram que a adição de suplementos de microrganismo vivos “probióticos” aumenta a eficiência do tratamento e reduz as taxas e riscos de infecções recorrentes, pois esses microrganismos podem estar localizados em vários locais do corpo humano, promovendo homeostasia, e um deles é no trato urinário, que promove uma atividade de manutenção da saúde e equilíbrio da microbiota vaginal. Segundo os autores, eles apresentam atividade tanto de profilaxia, como de complementar aos tratamentos já conhecidos, exemplo com o uso de antibióticos, para combater as recorrentes ITU's (Karakan, Akgul, 2019).

A suplementação com probióticos colabora e muito com a saúde e tratamento da doença, mas deve ser feita com a cepa de microrganismo correta (Beerepoort et al., 2012). Espécies de *Lactobacillus*, em particular, têm sido amplamente estudadas devido à sua capacidade de produzir ácido láctico, que mantém o pH vaginal em níveis baixos, criando um ambiente hostil à proliferação de patógenos, como *Escherichia coli* (Reid; Burton, 2020). A capacidade dos probióticos de aderência ao epitélio vaginal também é um mecanismo fundamental na prevenção de infecções, competindo diretamente com os patógenos por locais de adesão e nutrientes (Besson et al.2020).

Existe um estudo em específico totalmente direcionado que realça o uso de probiótico para a profilaxia de ITU's com uso da cepa *Lactobacillus crispatus* em mulheres que apresentam recorrência desta ITU's (Stapleton et al 2011). Dessa forma, houve um estudo randomizado e controlado com medicamentos e placebo o qual demonstrou que a suplementação intravaginal com essa cepa específica reduziu significativamente o número de recorrentes ITU's em comparação ao grupo placebo. Além disso, não foram observados os efeitos adversos frequentemente associados ao uso prolongado de antibióticos, como o desenvolvimento de resistência bacteriana ou a disbiose vaginal e intestinal. Estudos de duplo cego apontam a avaliação pós introdução de cepa de probiótico do gênero *Lactobacillus* junto a terapias com antibióticos, exemplo trimetoprima-sulfametoxazol, e/ou amoxicilina, resultados eficazes e positivos, que aumentam de forma significativa a melhora dos sintomas e prolongamento dos intervalos das recorrências das ITU's. Um outro ponto que deve ser marcado é o fato dessa introdução diminuir a resistência bacteriana, fazendo com que a antibioticoterapia tenha sua real serventia (Beerepoort et al., 2012; Stapleton et al 2011).

Em comparação aos tratamentos convencionais, ou seja com o uso somente de antibióticos, com a associação de probióticos, demonstraram uma abordagem mais

eficaz e proveitosa, com menos presença de efeitos colaterais, e prevenindo quanto às recorrentes casos de ITU's que acometem as pacientes. Embora os antibióticos possam ser eficazes, também promovem a resistência antimicrobiana quando não utilizadas de maneira correta ou quando a bactéria já se mostra resistente, e podem causar desequilíbrios na microbiota vaginal e intestinal, pelo fato de não conseguirem diferenciar as microbiotas benéficas das malélicas ao corpo. Em contraste, os probióticos ajudam a restaurar a microbiota saudável e manter o equilíbrio intestinal e vaginal, reduzindo a incidência de ITU's e melhorando a qualidade de vida das pacientes (Reid; Younes, 2014).

Os probióticos influenciam a microbiota vaginal e urinária principalmente através da restauração do equilíbrio da microbiota existente melhorando a absorção e funcionamento intestinal, que é frequentemente desestabilizado em mulheres com recorrentes ITU's; os *Lactobacillus* por exemplo são essenciais na manutenção para uma microbiota saudável, pois promovem a produção de metabólitos que inibem o crescimento de patógenos e ajudam a fomentar a barreira da mucosa (Huang et al., 2021). Além disso, estudos sugerem que os probióticos podem estimular a produção de imunoglobulina A (IgA) e outras células de defesa, reforçando a resposta imune local contra ITU's (Dielubanz et al., 2021).

3.4 Evidências Clínicas

O uso de probióticos na profilaxia das recorrentes ITU's em mulheres tem ganhado destaque como uma alternativa complementar aos tratamentos convencionais com o uso de antibióticos. As ITU's são um problema de saúde recorrente entre algumas mulheres, com uma alta taxa de reincidência, o que impacta significativamente na sua qualidade de vida. Um dos maiores desafios no manejo dessas infecções é a busca pela resolução do problema com uso dos antibióticos, sem a ocorrência ou desenvolvimento de resistência bacteriana, uma consequência do uso prolongado e indiscriminado desses medicamentos. Nesse contexto, terapias alternativas têm sido buscadas, uma delas é com o uso de probióticos, a qual tem se mostrado promissora. A atuação dos probióticos ocorre, em grande parte, por meio da modulação de resposta imunológica, manutenção da microbiota vaginal e intestinal, pois exerce influência direta sobre o trato urinário, proporcionando uma barreira contra bactérias uropatogênicas (Reid; Jodaei, 2020; Karakan; Akgul, 2019).

Estudos científicos têm fornecido evidências robustas em apoio à eficácia dos probióticos na prevenção de ITU's. Uma pesquisa conduzida por Beerepoot et al. (2012) comparou a administração de probióticos com o uso de antibióticos na prevenção de ITU's que se tornam recorrentes em mulheres. Nesse estudo, as participantes foram divididas em dois grupos: um grupo recebeu probióticos contendo *Lactobacillus rhamnosus GR-1* e *Lactobacillus reuteri RC-14*, enquanto o outro foi tratado com o antibiótico trimetoprima-sulfametoxazol. Os resultados indicaram que, embora o grupo tratado com antibióticos tenha experimentado uma redução mais rápida na reincidência de ITU's, o uso prolongado de probióticos demonstrou eficácia comparável, com a vantagem adicional de não promover o desenvolvimento de resistência antimicrobiana e sem a presença dos efeitos colaterais do antibiótico (Akgul; Karakan, 2018).

Outro estudo significativo foi realizado por Stapleton et al. (2011), no qual o uso de probióticos contendo *Lactobacillus crispatus* foi investigado em mulheres com histórico de ITU's recorrentes. Os resultados mostraram que a administração intravaginal desses probióticos foi eficaz na restauração da flora vaginal, promovendo

a proliferação de *Lactobacillus* e originando uma barreira de defesa contra patógenos, particularmente contra a *Escherichia coli*, o principal agente causador das ITU's. Essa abordagem destaca o papel dos probióticos na modulação da resposta imunológica e na microbiota vaginal, visto que contribui para um ambiente mais resistente à colonização por patógenos (Stpleton et al. 2011).

Em cooperação, uma revisão sistemática conduzida por Falagas et al. (2006) reforça a utilização e eficácia dos probióticos nestes tratamentos, especialmente com as cepas de *Lactobacillus*, na prevenção de ITU's. A revisão sugere que essas cepas probióticas exercem uma função protetora ao promover a colonização da vagina por *Lactobacillus*, que competem diretamente com os patógenos uropatogênicos por nutrientes e espaço, reduzindo, assim, a recorrência de ITU's. Além disso, a revisão aponta que os probióticos são uma alternativa segura e viável financeiramente para a prevenção de recorrentes casos de ITU's, particularmente em mulheres que sofrem com esta infecção (Akgul; Karakan, 2018; Beerepoot et al., 2012).

Outras pesquisas também corroboram esses dados, como a revisão de meta-análise realizada por Grin et al. (2013), que analisou diversos ensaios clínicos e concluiu que a suplementação com probióticos, especialmente com cepas de *Lactobacillus*, podem reduzir significativamente a recorrência de ITU's em mulheres. Esses estudos oferecem um suporte importante para o uso dos probióticos como uma estratégia preventiva não apenas eficaz, mas também facilmente introduzida a terapia medicamentosa da paciente, uma vez que seu uso não contribui para o aumento da resistência bacteriana, um problema crescente na saúde pública mundial (Sazawal et al., 2006; Gänzle, 2015; Bajpai et al., 2016).

Portanto, o uso de probióticos vem ganhando bastante espaço e se apresenta como uma alternativa promissora. Estudos ainda avaliam seus resultados futuros, mas que atualmente já demonstraram utilidade e evidências para a prevenção de recorrentes ITU's em mulheres. Essa abordagem pode não apenas reduzir a dependência de antibióticos, mas também melhorar a qualidade de vida das pacientes, promovendo um equilíbrio saudável da microbiota vaginal e intestinal, o que resulta em um menor risco de recorrência de ITU's (Sobel, 2006).

3.5 Comparação com Tratamentos Convencionais

O tratamento padrão das ITU's, especialmente nos casos recorrentes, baseia-se no uso de antibióticos como trimetoprima-sulfametoxazol, nitrofurantoína e ciprofloxacino. Esses medicamentos têm mostrado alta eficácia na eliminação dos principais patógenos responsáveis pelas ITU's, como *Escherichia coli*, que está presente em cerca de 80% dos casos (Schito et al., 2019). No entanto, o uso prolongado ou repetido de antibióticos está associado a uma série de efeitos colaterais indesejáveis, como distúrbios gastrointestinais, incluindo náuseas, diarreia e desconforto abdominal, além do risco crescente de desenvolvimento de resistência antimicrobiana (Kasper et al., 2018).

A resistência antimicrobiana é um problema de saúde pública mundial, especialmente em ITU's recorrentes, onde se vê necessário o uso repetitivo de antibióticos, favorecendo a seleção de cepas resistentes. A OMS destaca que a resistência aos antibióticos está aumentando para uma taxa alarmante, o que pode comprometer a eficácia de tratamentos no futuro (WHO, 2020). No contexto das ITU's, a resistência antimicrobiana tem levado à necessidade de tratamentos mais longos e, em alguns casos, à utilização de antibióticos de amplo espectro, que podem ter efeitos colaterais mais graves (Falagas et al., 2006).

Em comparação aos tratamentos que utilizam somente antibióticos, os probióticos quando introduzidos, surgem como uma opção complementar, segura e bem tolerada, especialmente em termos de prevenção. Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro, especialmente pela promoção de um ambiente microbiano saudável (Reid; Jodaei, 2020). Esses microrganismos, como diferentes cepas de *Lactobacillus*, podem ajudar a restaurar o equilíbrio da microbiota vaginal e intestinal, reduzindo o risco de disbiose frequentemente associada ao uso prolongado de antibióticos. A disbiose, um desequilíbrio na composição das bactérias benéficas do organismo, pode facilitar a proliferação de patógenos e aumentar a suscetibilidade a infecções (Stapleton et al., 2011).

Estudos científicos têm investigado a eficácia dos probióticos na prevenção de ITU's. Um estudo conduzido por Beerepoot et al. (2012) demonstrou que o uso de probióticos contendo *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 e *Lactobacillus reuteri* RC-14 foi eficaz na prevenção de recorrentes ITU's em mulheres pós-menopáusicas, um grupo comumente afetado por esse tipo de infecção. Embora o estudo tenha mostrado que os antibióticos proporcionaram uma redução mais rápida na incidência de ITU's, os probióticos apresentaram uma alternativa eficaz a longo prazo, diminuindo consideravelmente os riscos associados à resistência antimicrobiana (Hooton, 2012).

Outro estudo relevante é o de Stapleton et al. (2011) o qual demonstrou que a administração de *Lactobacillus crispatus* intravaginal foi eficaz na redução de recorrentes ITU's em mulheres com histórico da doença. Esse estudo reforça a ideia de que os probióticos podem desempenhar um papel importante na restauração da microbiota vaginal, que atua como uma barreira natural contra patógenos, especialmente a *Escherichia coli*, principal causador das ITU's. Além disso, foi observada uma menor incidência de efeitos colaterais, o que sugere que os probióticos são uma opção mais segura para a prevenção dessas infecções (Cremonini et al., 2002).

No entanto, a eficácia dos probióticos é, em grande parte, preventiva, e é mais indicada para evitar a recorrência de ITU's do que para o tratamento agudo de infecções já estabelecidas. Nesse sentido, os antibióticos ainda são o tratamento de escolha quando a infecção já está presente e se manifesta com sintomas agudos. A rápida eliminação dos patógenos proporcionada pelos antibióticos é crucial para evitar complicações, como pielonefrite e septicemia, condições graves que podem surgir a partir de uma ITU's não tratada adequadamente, os probióticos são evidenciados e destacado para tratamentos em casos de recorrência desta enfermidade, atuando e promovendo melhor aproveitamento e efeito do antibiótico contra a bactéria e menos efeitos colaterais associados (Schito et al., 2019).

Conclusão

Através da confecção desta síntese integrativa e leitura de diversos trabalhos já publicados, artigos etc. Notamos que o uso de probióticos como uma estratégia preventiva para recorrentes ITU's seja promissor, ainda há desafios a serem superados, porém realmente estão ganhando bastante espaço. Estudos adicionais são necessários para determinar a dosagem ideal, as cepas probióticas mais eficazes e a duração do tratamento. Diferentes cepas de *Lactobacillus* têm sido investigadas, mas a eficácia varia conforme o tipo de cepa utilizada, a via de administração (oral ou intravaginal) e as características individuais de cada paciente. Os tratamentos dessas recorrentes ITU's estão sendo cada vez mais estudados e colocados em pauta

maneiras que poderiam resolver ou até mesmo amenizar estas situações, e a adesão dos probióticos é uma delas.

Os antibióticos continuam sendo fármacos revolucionários quanto ao tratamento de infecções. Porém com foco nas urinárias, os probióticos se dispõem como uma alternativa complementar, eficaz e segura, em casos onde existem recorrências dessa enfermidade; evidenciados como profiláticos em diversas abordagens. Eles são conhecidos pela atividade de manutenção da microbiota intestinal e vaginal, a fim de que o fármaco tenha uma melhor absorção e maior tempo de biodisponibilidade no organismo, pois em cada caso clínico existem individualidades de cada paciente, a depender de avaliações médicas e um certo conhecimento sobre seus efeitos. Assim a possibilidade de inclusão a um tratamento de ITU's recorrentes pode realmente ser interessante, tornando uma abordagem clínica resolutive.

REFERÊNCIAS

AKGÜL, Turgay; KARAKAN, Tolga. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. **Urology Research & Practice**, v. 44, n. 5, p. 377-383, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6134985/pdf/tju-44-5-377.pdf>

Bajpai, V. K., An, K. H., & Kang, S. C. (2016). "Probiotics: a comprehensive review on its current research and application." **Journal of Microbiology & Experimentation**, 3(2), 00112. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12602-024-10247-x>

BEEREPOOT, M. A. et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, non-inferiority trial in postmenopausal women. **Archives of Internal Medicine**, v. 172, n. 9, p. 704-712, 2012. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134985/#:~:text=Prevention%20of%20UTIs%20in%20women,adult%20women%20\(Table%203\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134985/#:~:text=Prevention%20of%20UTIs%20in%20women,adult%20women%20(Table%203)). Acesso em: 20 set. 2024.

BEEREPOOT, M. A. J.; TER RIET, G.; NIEDE, A. et al. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 4, p. 670-676, 2012. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1151418>

BESSON, V. et al. Role of probiotics in the prevention of urinary tract infections in women: A review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 9, p. 2576-2587, 2020. Disponível em: <https://www.urologyresearchandpractice.org/en/the-role-of-probiotics-in-women-with-recurrent-urinary-tract-infections-133317>

Cremonini, F., et al. (2002). Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, 16(8), 1461-1467. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2036.2002.01318.x> .

DAVEY, P.; BAX, R.; WALKER, S. **Antimicrobial chemotherapy**. Oxford University Press, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7986/>

DIELUBANZ, L. et al. Recurrent urinary tract infections: prevalence, risk factors, and treatment challenges. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 224, n. 3, p. 300-308, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557479/>

FALAGAS, M. E. et al. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of **the evidence from microbiological and clinical studies**. *Drugs*, v. 66, n. 9, p. 1253-1261, 2006. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200666090-00007>

FERNANDES, Débora Amorim Oria; HADDAD, Jorge Milhem. **Infecção do trato urinário**. *Protocolo Femina*, 2019. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/12/1046514/femina-2019-474-241-244.pdf>. Acesso em: 20 set. 2024.

FOXMAN, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. **American Journal of Medicine**, v. 113, n. 1, p. 5-13, 2014. Disponível em: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(02\)01054-9/abstract](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(02)01054-9/abstract)

FOXMAN, B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 1-13, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484571/>. Acesso em: 20 set. 2024.

GAJDÁCS, Márió et al. Urinary Tract Infections in Elderly Patients: A 10-Year Study on **Their Epidemiology and Antibiotic Resistance Based on the WHO AWaRe Classification**. *Antibiotics*, v. 10, n. 9, p. 1098, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091098>.

Gänzle, M. G. (2015). "Lactic metabolism revisited: metabolism of lactic acid bacteria in food fermentations and food spoilage." **Current Opinion in Food Science**, 2, 106-117. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214799315000508>

GRIN, P. M. et al. Cranberry and urinary tract infection prevention: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 209, n. 2, p. 110-119, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046404/> .

GUPTA, K.; HOOTON, T. M.; NABER, K. G. 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**, v. 52, n. 5, p. e103-e120, 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/52/5/e103/388285?login=false>. Acesso em: 20 set. 2024.

GUPTA, K.; HULTGREN, S. J.; MUIR, T. Antibiotic treatment of urinary tract infections in women. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 31, n. 4, p. 739-759, 2017. Disponível em:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1071654/#:~:text=OVERVIEW%20OF%20ANTIBIOTICS,%2C%20nitrofurantoin%2C%20and%20fosfomycin%20tromethamine.>

HAWKEY, P. M.; LIVERMORE, D. M. Carbapenem antibiotics and emerging resistance in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 73, n. 1, p. 6-12, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35701725/>

HUANG, Y. et al. Probiotics for the prevention of recurrent urinary tract infections in women: a meta-analysis. *World Journal of Urology*, v. 39, n. 9, p. 3097-3106, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16827601/>

Hooton, T. M. (2012). "Uncomplicated urinary tract infection." *New England Journal of Medicine*, 366(11), 1028-1037. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>

JIN, S.; HUANG, C.; SHEN, D. Fluoroquinolones resistance in urinary tract infections: mechanisms and prevention strategies. *Journal of Infection*, v. 79, n. 3, p. 188-195, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10764174/>

KARAKAN, Tolga; AKGUL, Turgay. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Urology Research & Practice*, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134985/pdf/tju-44-5-377.pdf>. Acesso em: 20 set. 2024.

KASS, E. H. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Transactions of the Association of American Physicians*, v. 70, p. 56-64, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441848/#:~:text=Introduction-.Asymptomatic%20bacteriuria%20is%20the%20presence%20of%20bacteria%20in%20the%20properly,the%20incidence%20increases%20with%20age.>

KASPER, D. L.; FAUCI, A. S.; HAUSER, S. L. et al. **Harrison's Principles of Internal Medicine**. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2018. Disponível em: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=264135027>

KAZEMIER, B. M.; VISSER, L. H.; MOL, B. W. J. Fosfomycin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 74, n. 1, p. 13-21, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151754/#:~:text=The%20incidence%20of%20adverse%20events,and%20asymptomatic%20bacteriuria%20in%20pregnancy.>

MEDINA, M.; CASTILLO-PINO, E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Therapeutic Advances in Urology*, v. 11, p. 1756287219832172, 2019. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502976/pdf/10.1177_1756287219832172.pdf. Acesso em: 20 set. 2024.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Medical Microbiology. Elsevier Health Sciences**, 2018.

NICOLLE, L. E. et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the **Infectious Diseases Society of America**. *Clinical*

Infectious Diseases, v. 68, n. 10, p. e83-e110, 2019. Disponível em:
<https://academic.oup.com/cid/article/68/10/e83/5407612?login=false>

NICOLLE, L. E.; AMBROSE, T.; FISCHER, L. Management of urinary tract infections in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 67, p. 664-671, 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4079031/>

NICHOLSON, B.; HAWORTH, S.; WILLIAMS, C. Ertapenem versus imipenem in complicated urinary tract infections. *Infection and Drug Resistance*, v. 10, p. 1-7, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15150185/>

O'HANLON, D. E.; MOODY, M. D.; HILL, J. E. Lactobacilli and their role in preventing urinary tract infections: a microbiome-based perspective. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 60, n. 9, p. e00302-22, 2022. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602464/>

OLIVEIRA, F. A.; SOUZA, P. R.; LIMA, G. C. Infecções do trato urinário em gestantes: impactos na saúde materno-fetal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 43, n. 2, p. 91-98, 2021. Disponível em:
<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-infeccao-urinaria-na-gestacao/#:~:text=A%20infec%C3%A7%C3%A3o%20urin%C3%A1ria%20durante%20a,mater%20e%20fetal%20neste%20per%C3%ADodo.>

OLIVEIRA, Luma Lainny Pereira et al. Infecções do trato urinário: uma abordagem clínico-terapêutica. *Faculdade de Ciências do Tocantins*, 2021. Disponível em:
<https://revistas.faculadefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/1051/712>. Acesso em: 20 set. 2024.

PAPP-WALLACE, K. M.; ENDIMIANI, A.; TARACO, M. Piperacillin/tazobactam: extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 32, n. 1, p. 89-101, 2019. Disponível em:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-707232>

PINO, E. et al. Probiotic supplementation and the reduction of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial. *Journal of Urology*, v. 210, n. 1, p. 22-29, 2023. Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/73344-efficacy-of-probiotics-as-prophylaxis-for-urinary-tract-infections-in-premenopausal-women-a-systematic-review-and-meta-analysis#!/>

REID, G.; BURTON, J. The role of *Lactobacillus* in urinary tract health. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, v. 12, n. 1, p. 89-96, 2020. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/joc.2009.21.3.243>

REID, G.; JODAEI, S. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis and urinary tract infections: What are we waiting for? *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, v. 2020, 2020. Disponível em:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006289.pub2/full>

REID, G.; YOUNES, J. A. The role of lactobacilli in the urogenital tract. *Microbial Ecology in Health and Disease*, v. 25, n. 1, p. 1-8, 2014. Disponível em:
<https://pdf.sciencedirectassets.com/272114/1-s2.0-S1286457900X00330/1-s2.0->

[S1286457900003130/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEBkaCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQDXfeb2uH0PdFxmORTv21YccOFCRwY2DBFG0DKCM8AA6QlgGbzZKAxFphfB%2FP%2BeAR69r1Ovps h5SP2EDP86icmB61YquwUlov%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2FARAF GgwwNTkwMDM1NDY4NjUiDB2n7Con409DEbQfzyqPBXIUt8VTRRL79DyTHEndx8 BbFKUe3kaVx3QFQQq1IAAYo0i63Cr9a0wne7zJH5KrL1T5Mje8T%2BY4MmBCLfd2 hhS0AANiihvvyMqT4wDwomlcYnxPITA%2FZF3Ewy2CsslEaH4Kieu5dz1c3FAy3QM3 g%2B7MscjJ8Q07z5OoVhO95sK8rQ%2BVV%2FwTwtq9nYvcNRXJzw6WrQJpF5vJ %2FFOtUQtNYfPt%2B0jylC5bJPm4IUnnglZuNJ202cx%2FAzdSXSyP1qy2PcCwJsD bBFgT31Wlva815xz9FiEYwdsjDe9cmwHT5xV21n56J%2BqzG49hf%2FgcKbMju6ID Zs%2B3TaEcqxvmKFL31m91fZl8jWbuOHxOKVW0TtU0kDtQ6jnzMyzz4LOeR0W5B Upir8UstJg3EkD9UjpR%2BV50nlbBjt0poNx0BajaGobOIIN31LBUTpvOuCal7CzOIR NYZxq5Pdd0L%2FLC6aVEIoBEedDj5u7agGgV%2BVdT06iuvl4TaYofvwwSvPnW2aIY vNcFo5ZgoYP5uyuP7OnPDDYo%2FtzVX%2FI9r5RiT9aBqU8am6fBg8j3KQIMl%2Bti EzTYKe7TrPTTHYRT4FIPatpPxwp7IDjw%2BSGyK9Tc78dE6AK7x0zbNBjDihvjin8qu lv6pK3q9D7Cr4vXAJO%2FIdFnN%2F1dHdyMyTO7T6V3AbpBKR2DFc%2FoSxQJO MEbyBtx1LD8Yd8fSH4%2BPmvL0IsU6R89C%2FipbGCjC5Ko%2FKLb5EFL6DSJeb bY9oY7wo8bkcAZb3a0I74tJNwM90BrZPzX2xK%2B5cfV8yH%2BPwOsJSiRhKapYt8 mPvGAVczqwf6yQ8tEkHrgJW%2Fw3G56rGDyGrluLU22ckDvSC6Vvho7jAbLCOda1 HJkwz4PHuQY6sQGioqfcv1TtVryku3LVAggbz4Wrdv07MjNIRBpljhkbODWoH7R7Q Mr4kXwteBRKoUROoKH8%2B%2Br4i47NgATScgUwWD9fAleJDrw3ll0mnVA4jk6iH Abc%2BJg9PV4L9lh8veel%2BNzdKO2eC8z2gJitvUxSvxxTCRmCl%2BVKNFJG5%2 FG%2FP7lxXgOt%2BIV7hJjr2wLUfZfof3kudXKP8evBVPJDVJwcUCJk%2Bj6wBssVn v%2FSFvMvKk%3D&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz- Date=20241111T085329Z&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X- Amz-Credential=ASIAQ3PHCVTYRV36NW6D%2F20241111%2Fus- east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz- Signature=b44da54efc96b99a1cc5936749d1c113bf3a84d6f6f01e5a901d519713f788 a6&hash=9ae154b23a5c6e3f30504197a60341a9cf8f6d7b4c4d5f33b877263cfd912c 58&host=68042c943591013ac2b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c 61&pii=S1286457900003130&tid=spdf-f3e24f6f-25a6-445a-a1a2- 2f94910cac8d&sid=ab8bfa0014587346b03853e94e8919495db2gxrqa&type=client&t soh=d3d3LnNjaWVuY2VkaXJlY3QuY29t&ua=04105f035f035000515f&rr=8e0d0d59d d49014e&cc=br](https://www.nature.com/articles/nrmicro2473)

REID, G.; YOUNG, J. A.; VAN DER MEI, H. C. et al. Microbiota restoration: natural and supplemented recovery of human microbial communities. ***Nature Reviews Microbiology***, v. 9, n. 1, p. 27-38, 2011. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2473>

REIS, A. M. M. Uso de fosfomicina no tratamento de ITUs em adultos: uma revisão sistemática. ***Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences***, v. 54, n. 2, p. 133-141, 2018. Disponível em: https://amb.org.br/files/ans/infeccao_urinaria_nao-complicada_na_mulher-tratamento.pdf

RIBEIRO, A. L.; SILVA, M. F.; MENDES, L. R. A resistência bacteriana em infecções urinárias: um estudo sobre o uso indiscriminado de antibióticos. ***Revista de Saúde Pública***, v. 55, n. 3, p. 120-130, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/KrkXBPPt83ZyvMBmxHL8yCf/?format=pdf&lang=pt>

RIBEIRO, Bruna Martins et al. Infecções urinárias em mulheres: ações terapêuticas e profiláticas. **Brazilian Journal of Health Review**, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/41558>. Acesso em: 20 set. 2024.

Sazawal, S., Dhingra, U., & Gaur, A. (2006). "Probiotics for the prevention of diarrhea in children in developing countries: a systematic review." **Journal of Pediatrics**, 149(3), 353-357. Disponível em: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-S3-S16>

SANTOS, M. S.; FERREIRA, A. C.; ALVES, R. J. Resistência bacteriana e o uso de antibióticos no tratamento de infecções urinárias: uma revisão. **Journal of Infectious Diseases**, v. 28, n. 4, p. 350-360, 2020. Disponível em: file:///C:/Users/Meu%20Computador/Downloads/admin,+Gerente+da+revista,+4.pdf

SANTOS, T. et al. A resistência bacteriana e o uso indiscriminado de antibióticos no Brasil. **Jornal Brasileiro de Medicina**, 2020. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1085>

SCHITO, G. C. et al. The escalating problem of antimicrobial resistance in the treatment of urinary tract infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 49, n. 5, p. 527-535, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30166807/> .

SILVA, R. T.; CARVALHO, D. S.; PEREIRA, M. F. Infecções do trato urinário em populações vulneráveis: idosos, gestantes e imunocomprometidos. **Revista de Medicina e Saúde Pública**, v. 15, n. 2, p. 200-210, 2020. Disponível em: file:///C:/Users/Meu%20Computador/Downloads/seer,+1831-5498-1-CE.pdf

Sobel, J. D. (2006). "**Vulvovaginal candidiasis.**" *Lancet*, 367(9504), 1930-1940. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68854-3. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/the-lancet/vol/84/issue/2150>

STAPLETON, A. E. et al. Randomized, placebo-controlled phase 2 trial of a *Lactobacillus crispatus* probiotic given intravaginally for prevention of recurrent urinary tract infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 3, p. 496-503, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/52/10/1212/478332?redirectedFrom=fulltext&login=false>

STAPLETON, A. E. et al. Clinical trial of intravaginal lactobacillus crispatus probiotic for prevention of recurrent urinary tract infection in women. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 10, p. 1212-1217, 2011. DOI: 10.1093/cid/cir183. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/52/10/1212/478332?redirectedFrom=fulltext&login=false>

WHO. Antibiotic resistance. **World Health Organization**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>. Acesso em: 20 set. 2024.