

Descritores

Infecção recorrente do trato urinário; Antimicrobiano; Infecção do trato urinário; Cistite; Tratamento

Keywords

Recurrent urinary tract infections; Antimicrobials; Urinary tract infection; Cystitis; Treatment

Submetido:

24/07/2022

Aceito:

31/08/2022

1. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Estadual Vila Alpina, São Paulo, SP, Brasil.

3. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Conflitos de interesse:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Raquel Martins Arruda

Alameda dos Anapurus, 1.790/31, Indianópolis, 04087-007, São Paulo, SP, Brasil
raquel.arruda@yahoo.com.br

Como citar:

Arruda RM, Machado MP, Sartori MG. Alternativas aos antibióticos na profilaxia das infecções urinárias recorrentes não complicadas na mulher. *Femina*. 2022;50(9):572-6.

Alternativas aos antibióticos na profilaxia das infecções urinárias recorrentes não complicadas na mulher

Alternatives to antibiotics in the prophylaxis of recurrent uncomplicated infections in women

Raquel Martins Arruda¹, Matheus Pinto Catão Machado², Marair Gracio Ferreira Sartori³

RESUMO

A infecção do trato urinário (ITU) é a doença bacteriana mais comum no sexo feminino, e cerca de 25% a 30% das mulheres apresentam ITUs recorrentes ao longo da vida. Os antibióticos são muito utilizados para o tratamento e prevenção dessas infecções. Entretanto, o uso excessivo e indevido desses medicamentos, além dos efeitos adversos, está relacionado ao surgimento de uropatógenos multirresistentes. Há um interesse crescente na comunidade científica para encontrar alternativas ao uso de antibióticos para tratamento e/ou prevenção das infecções bacterianas. Esta revisão tem por objetivo discutir algumas dessas alternativas.

ABSTRACT

Urinary tract infection (UTI) is the most common bacterial disease in females, and about 25% to 30% of women experience recurrent UTIs throughout their lives. Antibiotics are widely used standard for treating and preventing these infections. However, the excessive and improper use of these drugs, in addition to the adverse effects, is related to the emergence of multidrug-resistant uropathogens. There is a growing interest in the scientific community to find alternatives to the use of antibiotics for the treatment and/or prevention of bacterial infections. This review aims to discuss some of these alternatives.

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é a doença bacteriana mais comum no sexo feminino. Estima-se que quase metade de todas as mulheres apresentem pelo menos um episódio de ITU ao longo de sua vida reprodutiva, e esse número aumenta para 60% na pós-menopausa.⁽¹⁾ Os custos anuais diretos e indiretos com a afecção, nos Estados Unidos, são de cerca de 2,4 a 3,5 bilhões de dólares.⁽²⁾

A Associação Americana de Urologia (AUA), em seu *guideline* publicado em 2019, define ITU recorrente como a ocorrência de pelo menos dois episódios (sintomáticos e comprovados com urocultura) em um período de seis meses ou pelo menos três episódios em um ano, com resolução dos sintomas entre tais eventos.⁽³⁾ Estima-se que 25% a 30% das mulheres que apresentaram um episódio de cistite ao longo da vida vão ter ITUs recorrentes.⁽⁴⁾

Uma das estratégias para prevenção das ITUs recorrentes é a antibioticoprofilaxia, que diminui de forma significativa o número de episódios em mulheres

na pré e na pós-menopausa, na comparação com placebo.⁽³⁾ Entretanto, o uso de antibióticos, além dos possíveis efeitos adversos, está relacionado ao surgimento de uropatógenos multirresistentes.⁽⁵⁾ O surgimento de cepas multirresistentes se traduz, na prática clínica, na preocupação de que tais infecções possam ser intratáveis com os antibióticos atualmente disponíveis.^(3,5)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) alertou, em 2015, que o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos é um problema de saúde mundial que requer ações imediatas e publicou o *Plano de Ação Global* para combater a resistência antimicrobiana.⁽⁶⁾ Dessa forma, há um interesse crescente na comunidade científica para encontrar alternativas ao uso de antibióticos para tratamento e/ou prevenção das infecções bacterianas. Esta revisão tem por objetivo discutir algumas dessas alternativas.

INGESTA HÍDRICA

Acredita-se que o aumento da ingestão hídrica possa contribuir para a prevenção das ITUs, principalmente por diminuir a concentração dos patógenos e de seus nutrientes no trato urinário. Outro mecanismo proposto é a remoção mecânica das bactérias pela micção.⁽⁷⁾ Entretanto, o papel da hidratação na prevenção das ITUs recorrentes não está bem estabelecido, e os resultados na literatura são controversos.^(8,9)

Adatto *et al.*⁽⁸⁾ não observaram diferença na ingestão hídrica em 84 mulheres na pré-menopausa com ITUs de repetição, na comparação com o grupo controle. Por sua vez, em estudo que incluiu 791 mulheres com idades entre 23 e 73 anos, os autores reportaram que aquelas com restrição hídrica tiveram risco 2,21 maior de apresentar ITU, na comparação com as mulheres que não restringiram a ingestão hídrica.⁽⁹⁾

Hooton *et al.*⁽¹⁰⁾ publicaram o primeiro estudo randomizado e controlado avaliando o aumento da ingestão hídrica na prevenção de episódios de ITU. Foram randomizadas em dois grupos, 140 mulheres na pré-menopausa, com história de ITUs recorrentes, e que ingeriam menos que 1,5 litro de água por dia: grupo “água” (deveriam aumentar em 1,5 litro a ingestão de água) ou grupo controle (permaneceriam com a ingestão hídrica habitual).⁽¹⁰⁾

Os autores observaram média de episódios de ITU em 12 meses no grupo “água” de 1,7 versus 3,2 no grupo controle ($p < 0,001$). A média do intervalo entre os episódios foi de 142,8 dias no grupo “água” e de 84,4 dias no grupo controle ($p < 0,001$).⁽¹⁰⁾

PROBIÓTICOS

A Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (FAO) e a OMS definem probióticos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro”.⁽¹¹⁾

Atualmente existem quatro classes de probióticos: bactérias produtoras de ácido láctico (exemplo: *Lactobacillus* e *Lactococcus*), bifidobactérias, bactérias formadoras de esporos (exemplo: *Bacillus*) e leveduras (exemplo: *Saccharomyces boulardii*). As cepas mais comumente

comercializadas pertencem aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.⁽¹²⁾

Os probióticos estão disponíveis comercialmente na forma de cápsulas, comprimidos, sachês, líquidos e em alimentos específicos, como iogurtes e barras nutritivas. Tais produtos podem conter uma ou mais espécies e/ou cepas.⁽¹²⁾ Nos Estados Unidos, podem ser regulamentados como suplemento alimentar, ingrediente alimentar ou medicamento. No Brasil, são considerados alimentos funcionais e, de acordo com a legislação vigente, devem ser registrados e aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).⁽¹³⁾

Os benefícios atribuídos aos probióticos incluem a manutenção da barreira mucosa e da homeostase da microbiota, produção de metabólitos e moléculas que atuam como neurotransmissores, modulação da resposta imune (sistêmica e local) e antagonismo da adesão de patógenos aos tecidos do hospedeiro.^(11,14)

Outro mecanismo proposto é a produção de ácidos orgânicos, biosurfactantes e de antibacterianos denominados bacteriocinas. Ácidos orgânicos, em particular o ácido acético e o ácido láctico, penetram nas células, reduzindo o pH intracelular, o que pode levar à morte do patógeno. Além disso, criam um microambiente que inibe a formação do biofilme bacteriano e diminui a liberação de citocinas pró-inflamatórias.^(11,14)

Em estudo *in vitro*, 11 espécies de *Lactobacillus* foram isoladas e testadas contra uropatógenos multirresistentes a antibióticos (*C. albicans*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli* e *E. faecalis*) e todas apresentaram zona de inibição de crescimento superior a 10 mm contra os patógenos. Os maiores efeitos foram observados com *L. plantarum* e *L. fermentum*, com zona de inibição de crescimento maior que 28 mm.⁽¹⁶⁾

Outro estudo *in vitro* avaliou e comparou a atividade antibacteriana de seis cepas de lactobacilos com a de antibióticos contra quatro espécies de bactérias isoladas da urina de crianças com ITU. Os lactobacilos apresentaram atividade antibacteriana moderada (e semelhante entre si) contra os uropatógenos. A zona de inibição de crescimento aos patógenos induzida pelos lactobacilos foi menor que a dos antibióticos sensíveis, porém mais potente que a dos antibióticos resistentes ($p < 0,05$).⁽¹⁷⁾

Os resultados na literatura são controversos. Em estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, que incluiu 100 mulheres na pré-menopausa, os autores observaram diminuição significativa do risco de ITU no grupo tratado com ovulos vaginais contendo *L. crispatus*, na comparação com o grupo controle.⁽¹⁸⁾ Por sua vez, revisão sistemática seguida de metanálise não encontrou diferença entre o grupo tratado com probióticos e o grupo placebo na diminuição dos episódios de ITU em mulheres na pré-menopausa.⁽¹⁹⁾

CRANBERRY

O *cranberry*, também conhecido como mirtilo vermelho, é uma fruta originária da América do Norte. Seu principal componente é a água (88%), além de ser rica em vários grupos de flavonoides (antocianidinas e proantocianidinas), ácidos fenólicos, frutose, ácido ascórbico e

benzoatos. É considerado um alimento funcional e pode ser ingerido na forma de fruta (*in natura* ou desidratada), sucos, barras, geleias, extrato, cápsulas ou sachês.^(20,21)

O consumo de *cranberry* tem sido associado à diminuição da adesão de bactérias patogênicas ao trato urinário. Acredita-se que a ligação das antocianidinas e das proantocianidinas às fímbrias bacterianas do tipo P seja o principal fator responsável por esse efeito inibitório.^(20,21) Entretanto, tal mecanismo é questionado devido às evidências da pequena absorção desses flavonoides e ao extenso metabolismo deles pela microbiota intestinal.^(21,22) Por sua vez, Vasileiou *et al.*⁽²³⁾ relataram que os ácidos fenólicos presentes no *cranberry* promovem a expressão de genes na *E. coli* que diminui a formação de biofilmes bacterianos.

Outro mecanismo de ação proposto é a capacidade de certos componentes presentes no *cranberry* de reduzir o comprimento e a densidade das fímbrias da *E. coli*, mudar a morfologia das bactérias e/ou estimular a produção das proteínas de Tamm-Horsfall pelo trato urinário, diminuindo, assim, a capacidade de adesão ao urotélio.^(21,24)

Os resultados dos estudos clínicos são controversos.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Em revisão sistemática seguida de metanálise publicada recentemente e que incluiu 23 estudos clínicos randomizados e controlados, os pesquisadores reportaram que os produtos derivados do *cranberry* reduziram em 32% o risco relativo de ITUs em mulheres com ITUs recorrentes.⁽²⁵⁾

Tais resultados são semelhantes aos da revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2008, que concluiu que os produtos derivados do *cranberry* reduziram de forma significativa a ocorrência de ITUs em 12 meses, na comparação com o grupo controle/placebo, em mulheres com ITUs recorrentes.⁽²⁶⁾ Entretanto, essa diferença não foi observada na versão dessa metanálise publicada em 2012, após a inclusão de dois ensaios clínicos adicionais.⁽²⁷⁾

Os resultados na comparação com os antibióticos também são conflitantes. Em estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado, que incluiu 137 mulheres na pós-menopausa com ITUs recorrentes, os autores compararam a eficácia de cápsulas de *cranberry* (500 mg/dia) com cápsulas de trimetoprima (100 mg/dia) na prevenção de ITUs, durante seis meses de tratamento. Não houve diferença significativa entre os grupos.⁽²⁸⁾ Por sua vez, também em estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, que incluiu 221 mulheres na pré-menopausa com ITUs recorrentes, os autores reportaram que a associação sulfametoxazol-trimetoprima foi significativamente mais eficaz que cápsulas de *cranberry* (1 g/dia) na prevenção das ITUs.⁽²⁹⁾

ESTROGÊNIOS

O hipostrogenismo tem sido associado à patogênese das ITUs recorrentes em mulheres na pós-menopausa. A redução dos níveis de estrogênio promove mudanças na microbiota vaginal, especialmente com diminuição dos lactobacilos e aumento do pH, fatores que facilitam a colonização da vagina por enterobactérias uropatogênicas, principais causadoras das ITUs em mulheres.^(3,20) Além disso, o hipostrogenismo contribui para alterações funcionais no trato urinário, como o aumento do volume residual e a diminuição do fluxo urinário.^(20,30)

Adicionalmente, pesquisadores reportaram que o estrogênio induz a expressão gênica de peptídeos antimicrobianos e de proteínas das junções intercelulares. Esses dois efeitos podem ajudar a impedir que bactérias alcancem as camadas mais profundas do urotélio e desenvolvam reservatórios que podem servir como um nicho para infecções recorrentes.⁽³⁰⁾

Em estudo prospectivo, randomizado, placebo-controlado, os autores observaram que o estrogênio tópico foi superior ao placebo na prevenção de episódios de ITUs em mulheres na pós-menopausa, com ITUs recorrentes.⁽³¹⁾ Resultado semelhante já havia sido reportado na revisão Cochrane a respeito do tema, quando os autores concluíram que os estrogênios administrados por via oral não reduziram a frequência de ITUs em mulheres na pós-menopausa, ao contrário dos estrogênios por via vaginal.⁽³²⁾

Os resultados na comparação com os antibióticos são controversos. Em estudo duplo-cego, randomizado, que incluiu 171 mulheres na pós-menopausa, os autores compararam estriol via vaginal com nitrofurantoína 100 mg ao dia na prevenção de episódios de ITU. Foi observado número significativamente menor de episódios de ITU no grupo que recebeu antibiótico, em relação às pacientes do grupo estrogênio.⁽³³⁾ Ao contrário, Xu *et al.*⁽³⁴⁾ relataram incidência de ITU significativamente menor no grupo de mulheres que fez uso de estrogênios conjugados tópicos, na comparação com as pacientes que receberam comprimidos via oral de ofloxacina 600 mg por dia ($p < 0,001$).

IMUNOESTIMULANTES

Acredita-se que os imunostimulantes exerçam seus efeitos por meio da ativação tanto do sistema imunológico inato quanto do adaptativo. Após sua administração, há ativação de células dendríticas, de neutrófilos e da atividade fagocitária dos macrófagos. Ocorre também estimulação da atividade de linfócitos T e B, com consequente liberação de imunoglobulinas (especialmente IgA e IgG) e produção de interferon e de interleucinas.⁽²⁰⁾

Um dos imunostimulantes mais estudados é o OM-89. Trata-se de lisado liofilizado de proteínas da membrana celular proveniente de 18 cepas diferentes de *E. coli* uropatogênicas, mortas pelo calor.^(3,20) É provável que a estimulação do sistema imunológico seja mediada por receptores encontrados na membrana da maioria das bactérias Gram-negativas, portanto o OM-89 pode ser eficaz contra várias espécies uropatogênicas, além da *E. coli*.⁽³⁵⁾ No Brasil, foi registrado na Anvisa em 2007 como imunomodulador e está disponível na forma de cápsulas gelatinosas de 6 mg, administradas por via oral.⁽³⁶⁾

Em revisão sistemática publicada em 2018, os resultados sugeriram que o OM-89 reduziu de forma significativa os episódios de ITUs em pacientes com ITUs recorrentes, na comparação com o placebo. As maiores taxas de redução foram observadas no terceiro mês após o tratamento. Não houve diferença em relação aos efeitos adversos.⁽³⁷⁾

Resultados semelhantes haviam sido reportados anteriormente. Em revisão sistemática e metanálise publicada em 2013, que incluiu 891 participantes, os autores observaram redução média de 50% no número de episódios de ITUs nos pacientes que tomaram OM-89, na comparação

com o grupo placebo, sem diferença dos efeitos adversos entre os grupos.⁽³⁵⁾

DISCUSSÃO

As ITUs respondem por cerca de 10% a 25% do total de antibióticos prescritos.^(38,39) Tais medicamentos continuam sendo importantes para o tratamento e prevenção dessas infecções. Entretanto, seu uso excessivo e indevido contribui para os índices crescentes e preocupantes de uropatógenos multirresistentes.^(6,40)

O Centro Europeu para Controle e Prevenção de Doenças estima um custo anual de 1,5 bilhão de dólares com a saúde e perda de produtividade consequentes à resistência bacteriana aos antibióticos, com hospitalizações mais longas e aumento da mortalidade.⁽⁴¹⁾

Há, portanto, um interesse crescente na comunidade científica para encontrar alternativas ao uso de antibióticos para tratamento e/ou prevenção das infecções bacterianas. Entretanto, atualmente, não há evidências suficientes na literatura para se indicar a maioria dessas alternativas na prática clínica. Faltam estudos comparando tais tratamentos entre si e com a profilaxia com antibióticos.

Diferentes medidas comportamentais costumam ser recomendadas a para prevenção das ITUs: evitar roupas íntimas apertadas, urinar logo após a relação sexual, realizar higiene no sentido anteroposterior, não postergar a micção e evitar duchas e tampões vaginais. Apesar de não haver evidências, é razoável sugerir tais estratégias, já que são seguras, não representam custo adicional e podem ser eficazes em alguns casos.^(3,20)

Também não há conclusões definitivas em relação ao papel da ingestão hídrica na prevenção das ITUs. A maioria dos estudos é observacional e foi publicada há cerca de 30 anos. A AUA ressalta que não há dados suficientes para afirmar que o aumento da ingestão hídrica beneficie pacientes que já têm ingestão hídrica adequada ou baixo risco para ITUs recorrentes.⁽³⁾

Não há evidências até o momento para indicar os probióticos na profilaxia das ITUs recorrentes.^(3,42) Apesar dos benefícios teóricos em restaurar a microbiota vaginal, os resultados dos estudos permanecem controversos.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ Uma questão central é a grande variedade de cepas utilizadas, uma vez que são diferentes genética e funcionalmente. Portanto, não se sabe qual é a cepa mais eficaz e se a associação entre cepas diferentes aumenta ou diminui a eficácia de cada uma delas isoladamente. As doses, vias de administração e tempo de tratamento também não estão estabelecidos.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

O *cranberry*, por sua vez, pode ser oferecido para profilaxia das ITUs recorrentes, como recomendação condicional, com nível de evidência C, segundo o *guideline* da AUA.⁽³⁾ Vale ressaltar, entretanto, que a concentração ideal de proantocianidinas não está determinada, bem como a dosagem, o tempo de tratamento e a biodisponibilidade das diferentes formas de apresentação (suco, comprimido ou cápsula).

Os estrogênios via vaginal devem ser indicados para todas as mulheres na pré e na pós-menopausa com ITUs

recorrentes (recomendação moderada, com nível de evidência B), apesar de não haver aprovação da Anvisa para essa indicação (são aprovados para tratamento da atrofia vaginal).^(3,36,42)

As opções disponíveis no Brasil são estriol (1 mg/g creme vaginal), promestrieno (10 mg/g creme vaginal ou 10 mg cápsulas vaginais) e estradiol (10 mcg comprimidos vaginais). Não há evidências que indiquem a superioridade de um tipo de estrogênio em relação ao outro.⁽³⁾ Vale ressaltar que mais estudos são necessários para avaliar a eficácia e a segurança dos estrogênios vaginais a longo prazo, bem como para determinar qual a menor dosagem eficaz para a profilaxia das ITUs recorrentes.

A profilaxia com imunoestimulantes não é consenso na literatura, uma vez que os estudos são heterogêneos e os dados de acompanhamento a longo prazo são escassos. O OM-89 é recomendado na profilaxia das ITUs recorrentes pela Associação Europeia de Urologia (EAU) e pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)/Sociedade Brasileira de Urologia/Sociedade Brasileira de Infectologia.^(40,42) Não é recomendado pela AUA.⁽³⁾

CONCLUSÃO

Os índices crescentes de uropatógenos multirresistentes são preocupantes, aumentando-se o interesse na pesquisa por alternativas para tratamento e profilaxia das infecções bacterianas. Entretanto, atualmente, não há evidências suficientes na literatura para se indicar a maioria dessas alternativas na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Eriksson I, Gustafson Y, Fagersröm L, Olofsson B. Prevalence and factors associated with urinary tract infections (UTIs) in very old women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;50(2):132-5. doi: 10.1016/j.archger.2009.02.013
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 91: treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. *Obstet Gynecol*. 2008;111(3):785-94. doi: 10.1097/AOG.0b013e318169f6ef
3. Anger J, Lee U, Ackerman AL, Chou R, Chughtai B, Clemens JQ, et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2019;202(2):282-9. doi: 10.1097/JU.000000000000296
4. Geerlings SE. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectr*. 2016;4(5):UTI-0002-2012. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012
5. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096. doi: 10.1136/bmj.c2096
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 20]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/antimicrobial-resistance>
7. Tian Y, Cai X, Wazir R, Wang K, Li H. Water consumption and urinary tract infections: an in vitro study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(6):949-54. doi: 10.1007/s11255-016-1262-7
8. Adatto K, Doebele KG, Galland L, Granowetter L. Behavioral factors and urinary tract infection. *JAMA*. 1979;241:2525-6. doi: 10.1001/jama.1979.03290490031020
9. Nygaard I, Linder M. Thirst at work – an occupational hazard? *Int Urogynecol J*. 1997;8(6):340-3. doi: 10.1007/BF02765593

10. Hooton TM, Vecchio M, Iroz A, Tack I, Dornic Q, Seksek I, et al. Effect of increased daily water intake in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;178(11):1509-15. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4204
11. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The international scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. doi: 10.1038/nrgastro.2014.66
12. Pyne DB, West NP, Cox AJ, Cripps AW. Probiotics supplementation for athletes – clinical and physiological effects. *Eur J Sport Sci*. 2015;15(1):63-72. doi: 10.1080/17461391.2014.971879
13. Arora M, Baldi A. Regulatory categories of probiotics across the globe: a review representing existing and recommended categorization. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33 Suppl:2-10. doi: 10.4103/0255-0857.150868
14. Duranti S, Ferrario C, van Sinderen D, Ventura M, Turrone F. Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. *Genes Nutr*. 2017;12:18. doi: 10.1186/s12263-017-0566-2
15. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther*. 2008;30(3):453-68. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.03.013
16. Manzoor A, Ul-Haq I, Baig S, Qazi JI, Seratlic S. Efficacy of locally isolated lactic acid bacteria against antibiotic-resistant uropathogens. *Jundishapur J Microbiol*. 2016;9(1):e18952. doi: 10.5812/jjm.18952
17. Shim YH, Lee SJ, Lee JW. Antimicrobial activity of *Lactobacillus* strains against uropathogen. *Pediatr Int*. 2016;58:1009-13. doi: 10.1111/ped.12949
18. 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*. 2011;52(10):1212-7. doi: 10.1093/cid/cir183
19. Abdullatif VA, Sur RL, Eshaghian E, Gaura KA, Goldman B, Panchatsharam PK, et al. Efficacy of probiotics as prophylaxis for urinary tract infections in premenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(10):e18843. doi: 10.7759/cureus.18843
20. Sihra N, Goodman A, Zakri R, Sahai A, Malde S. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15(12):750-76. doi: 10.1038/s41585-018-0106-x
21. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry polyphenols and prevention against urinary tract infections: relevant considerations. *Molecules*. 2020;25(15):3523. doi: 10.3390/molecules25153523
22. Feliciano RP, Mills CE, Ista G, Heiss C, Rodriguez-Mateos A. Absorption, metabolism and excretion of cranberry (poly) phenols in humans: a dose response study and assessment of inter-individual variability. *Nutrients*. 2017;9(3):268. doi: 10.3390/nu9030268
23. Vasileiou I, Katsargyris A, Theocharis S, Giaginis C. Current clinical status on the preventive effects of cranberry consumption against urinary tract infections. *Nutr Res*. 2013;33(8):595-607. doi: 10.1016/j.nutres.2013.05.018
24. Liu Y, Black MA, Caron L, Camesano TA. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of *Escherichia coli*. *Biotechnol Bioeng*. 2006;93(2):297-305. doi: 10.1002/bit.20675
25. Xia JY, Yang C, Xu DF, Xia H, Yang LG, Sun GJ. Consumption of cranberry as adjuvant therapy for urinary tract infections in susceptible populations: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256992. doi: 10.1371/journal.pone.0256992
26. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD001321. doi: 10.1002/14651858CD001321.pub4
27. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(10):CD001321. doi: 10.1002/14651858CD001321.pub5
28. McMurdo ME, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):389-95. doi: 10.1093/jac/dkn489
29. Beerepoot MA, ter Riet G, Nys S, van der Wal WM, de Borgie CA, 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*. 2011;171(14):1270-8. doi: 10.1001/archinternmed.2011.306
30. Luthje P, Hirschberg AL, Brauner A. Estrogenic action on innate defense mechanisms in the urinary tract. *Maturitas*. 2014;77(1):32-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.10.018
31. Ferrante KL, Wasenda EJ, Jung CE, Adams-Piper ER, Lukacz ES. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021;27(2):112-7. doi: 10.1097/SPV.0000000000000749
32. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD005131. doi: 10.1002/14651858CD005131.pub2
33. Raz R, Colodner R, Rohana Y, Battino S, Rottensterich E, Wasser I, et al. Effectiveness of estriol-containing vaginal pessaries and nitrofurantoin macrocrystal therapy in the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1362-8. doi: 10.1086/374341
34. Xu R, Wu Y, Hu Y. Prevention and treatment of recurrent urinary system infection with estrogen cream in postmenopausal women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2001;36(9):531-3.
35. Beerepoot MA, 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*. 2013;190(6):1981-9. doi: 10.1016/j.juro.2013.04.142
36. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta a registro de medicamentos [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 23]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/consulta-a-registro-de-medicamentos>
37. Aziminia N, Hadjipavlou M, Philippou Y, Pandian SS, Malde S, Hammadeh MY. Vaccines for the prevention of recurrent urinary tract infections: a systematic review. *BJU Int*. 2019;123(5):753-68. doi: 10.1111/bju.14606
38. Petersen I, Hayward AC; SACAR Surveillance Subgroup. Antibacterial prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60 Suppl 1:i43-7. doi: 10.1093/jac/dkm156
39. Akkerman AE, Kuyvenhoven MM, Verheij TJ, van Dijk L. Antibiotics in Dutch general practice: nationwide electronic GP database and national reimbursement rates. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):378-83. doi: 10.1002/pds.1501
40. Bonkat G, Bertolotti R, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU guidelines on urological infections. Arnhem: European Association of Urology; 2022.
41. European Centre for Disease Prevention and Control. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: ECDC; 2009. (ECDC/EMA Joint Technical Report).
42. de Rossi P, Cimerman S, Truzzi JC, Cunha CA, Mattar R, Martino MD, et al. Joint report of SBI (Brazilian Society of Infectious Diseases), Febrasgo (Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations), SBU (Brazilian Society of Urology) and SBPC/ML (Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine): recommendations for the clinical management of lower urinary tract infections in pregnant and non-pregnant women. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(2):110-9. doi: 10.1016/j.bjid.2020.04.002