

“MAIS UMA MAGIA DA MICROBIOTA”: PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO RECORRENTE. QUAL A EVIDÊNCIA?

“ANOTHER MAGIC OF THE MICROBIOTA”: PROBIOTICS IN THE PREVENTION OF TRACT INFECTION RECURRENT URINARY. WHAT'S THE EVIDENCE?

Autores:

Sara Oliveira¹, Madalena Magalhães Ferreira²

RESUMO

Introdução: Infecção do trato urinário (ITU) recorrente define-se como dois ou mais episódios de ITU num intervalo de seis meses ou três ou mais num ano. Múltiplos fatores podem influenciar a sua recorrência. Atualmente, o tratamento disponível centra-se na antibioterapia profilática. O objetivo da revisão é investigar qual a evidência do uso de probióticos como estratégia preventiva de ITU recorrente nas mulheres adultas sem outra patologia do foro urológico.

Material e Métodos: Pesquisa de revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA), ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e normas de orientação clínica (NOC), publicados nos últimos 22 anos, até setembro de 2022, em português, inglês ou espanhol, nas bases *PubMed*, *National Institute for Health and Care Excellence*, *Canadian Medical Association*, *Cochrane Library*, *BMJ Evidence-Based Medicine*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Bandolier*, *National Guideline Clearinghouse* e *Índex das Revistas Médicas Portuguesas*, utilizando os termos MeSH "probióticos; *lactobacillus*; infecções do trato urinário". Foram critérios de inclusão: População - adultos do sexo feminino com antecedentes de ITU recorrente; Intervenção - suplementação com *lactobacillus* spp.; Comparação - prevenção/profilaxia com antibioterapia ou placebo; *Outcome* - prevenção de ITU e diminuição dos efeitos adversos da antibioterapia prolongada. Para atribuição dos níveis de evidência (NE) e força de recomendação (FR) utilizou-se a escala *Strength of Recommendation Taxonomy*.

Resultados: Dos 1200 artigos, selecionaram-se oito (dois ECA, uma MA, quatro RS, uma NOC). De forma geral, constatou-se uma diminuição da recorrência das ITU com o uso profilático de *lactobacillus*.

Discussão: Os estudos incluídos apresentam alguma heterogeneidade, nomeadamente nas características dos probióticos e condições de utilização.

Conclusão: Apesar de serem necessários mais estudos para implementar sistematicamente o uso de probióticos como profilaxia de ITU recorrente nas mulheres, estes demonstraram ter resultados promissores e apresentaram-se como alternativa terapêutica para prevenir o aumento da resistência aos antimicrobianos (FR B).

Palavras-chave: probióticos; *lactobacillus*; infecções do trato urinário.

ABSTRACT

Introduction: Recurrent urinary tract infection (UTI) is defined as two or more episodes of UTI within six months or three or more episodes in a year. Multiple factors can influence its recurrence. Currently, the available treatment focuses on prophylactic antibiotic therapy. The objective of this review is to examine the evidence for the use of probiotics as a preventive strategy for recurrent UTI in adult women without other urological pathology.

Material and Methods: A search was conducted of systematic reviews (SR), meta-analyses (MA), randomized clinical trials (RCT), and clinical guidelines (CG) published in the last 22 years, until september 2022, in portuguese, english, or spanish, using the MeSH terms "probiotics"; "lactobacillus"; "urinary tract infections." Several databases were queried, including *PubMed*, the *National Institute for Health and Care Excellence*, the *Canadian Medical Association*, the *Cochrane Library*, the *BMJ databases Evidence-Based Medicine and Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Bandolier*, *National Guideline Clearinghouse*, and *Índex das Revistas Médicas Portuguesas*. Only studies that met the following criteria were included: Population - female adults with a history of recurrent UTI; Intervention - supplementation with *lactobacillus* spp.; Comparison - prevention/prophylaxis with antibiotics or placebo; Outcome - prevention of UTIs and reduction of adverse effects of prolonged antibiotic therapy. We used the *Strength of Recommendation Taxonomy* scale to assign levels of evidence (LOE) and strength of recommendation (SOR).

Results: Of the 1200 articles, eight were selected (two RCT, one MA, four SR, one CG). In general, a decrease in UTI recurrence was observed with the prophylactic use of *Lactobacillus*.

Discussion: he included studies exhibit some heterogeneity, particularly in the characteristics of probiotics and conditions of use.

Conclusion: Although further studies are necessary to systematically implement the use of probiotics as prophylaxis of recurrent UTI in women, they have shown promising results and are presented as a therapeutic alternative to prevent the increase in resistance to antimicrobials (SOR B).

Keywords: probiotics; *lactobacillus*; urinary tract infections.

1. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Ermesinde, ACeS Grande Porto III - Maia/Valongo

2 Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Santa Justa, ACeS Grande Porto III - Maia/Valongo

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são processos inflamatórios de causa infecciosa que podem afetar as vias urinárias inferiores e/ou superiores.¹ Estas infecções podem ser esporádicas ou tornarem-se recorrentes, quando ocorrem dois ou mais episódios de ITU num intervalo de seis meses ou três ou mais episódios num intervalo de um ano.²

As ITU representam um dos diagnósticos de doença aguda mais frequentes nos cuidados de saúde primários, em utentes adultas do sexo feminino, representando um fator importante de morbidade³, pelo que a sua prevenção é essencial.⁴

Múltiplos fatores podem influenciar a sua recorrência, nomeadamente, as características dos micro-organismos e as características do próprio hospedeiro, a resposta imunitária primária da mucosa vaginal ou da bexiga, entre outros fatores da própria mulher. De entre os diferentes fatores inerentes às características individuais da mulher consideram-se os hábitos de higiene, a alimentação, as flutuações hormonais, entre outros.⁵

Atualmente, o tratamento disponível das ITU recorrentes centra-se na antibioterapia (ATB) profilática, pós-coital ou contínua, conforme representado no quadro I. Esta pode, no entanto, acarretar efeitos laterais que não serão desvalorizáveis, inerentes ao fármaco utilizado e ao esquema em que pode ser prescrito.⁶

Quadro I. Opções terapêuticas em vigor de antibioterapia profilática.¹²

Contínua	Pós-coito
Trimetoprim 100 mg diário	
Cotrimoxazol 40/200 mg diário ou 3x/semana	Cotrimoxazol 40/200 ou 80/400 mg
Nitrofurantoína 50 ou 100 mg diário (categoria A)	Nitrofurantoína 50 ou 100 mg (categoria A)
Cefalexina 125 ou 250 mg (categoria A)	Cefalexina 250 mg (categoria A)
Cefaclor 250 mg diário (categoria B)	
Fosfomicina 3 g a cada 10 dias	
Ciprofloxacina 125 ou 250 mg diário	Ciprofloxacina 125 ou 250 mg
	Ofloxacina 100 mg
Norfloxacina 200 mg diário	Norfloxacina 200 mg

Legenda: Categoria A - sem risco fetal, seguro para utilizar na grávida; Categoria B - ausência de risco fetal demonstrada em experimentação animal ou em estudos humanos - Categorias da FDA relativas à segurança do uso do fármaco durante a gravidez.

Por outro lado, ao uso frequente de antimicrobianos também se associa o crescente aparecimento de resistências aos antibióticos, o que, por si só, leva à procura de alternativas não antibióticas para a profilaxia das ITU recorrentes.^{7,8} Nesse sentido, têm sido realizados estudos que propõem o uso de probióticos contendo *lactobacillus* para a profilaxia de ITU.⁹

Segundo a Organização Mundial da Saúde, probióticos são micro-organismos vivos com benefícios para a saúde do indivíduo quando ingeridos em quantidade adequada. Vários mecanismos de ação têm sido sugeridos para o potencial efeito benéfico de um probiótico: manutenção do equilíbrio microbiano intestinal, suprimindo o crescimento de bactérias patogénicas, sendo esta supressão atribuída a metabolitos como ácidos gordos, peróxido de hidrogénio, amónia e bacteriocina. A produção destas substâncias pelas *lactobacillus* impede que micro-organismos nocivos se estabeleçam, seja reduzindo a sua população ou afetando o seu metabolismo.¹⁰

Na profilaxia de ITU estes podem ser administrados oralmente ou por via vaginal restaurando a flora urogenital de maneira a prevenir ITU.¹¹

Deste modo, o presente trabalho de revisão baseada na evidência tem como objetivo investigar qual a evidência do uso de *lactobacillus* como estratégia para prevenção de ITU recorrentes nas mulheres adultas, não grávidas e sem outra patologia do foro urológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, em setembro de 2022, de revisões sistemáticas (RS), meta-análises (MA), ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e normas de orientação clínica (NOC), publicados nos últimos 22 anos, em português, inglês ou espanhol, nas bases *PubMed*, *National Institute for Health and Care Excellence*, *Canadian Medical Association*, *Cochrane Library*, *BMJ Evidence-Based Medicine*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Bandolier*, *National Guideline Clearinghouse* e *Índice das Revistas Médicas Portuguesas*, utilizando os termos MeSH "*probiotics*", "*lactobacillus*" e "*urinary tract infections*". Foram considerados os seguintes critérios de inclusão segundo o modelo PICO:

População (P) - adultos do sexo feminino com antecedentes de ITU recorrente;

Intervenção (I) - suplementação com *lactobacillus spp.*;

Comparação (C) - prevenção/profilaxia com antibioterapia ou placebo;

Outcome (O) - prevenção de ITU e diminuição dos efeitos adversos da antibioterapia prolongada.

Posteriormente foram excluídos artigos que referissem outra patologia concomitante do trato urinário ou

a utilização de tratamento combinado de probiótico e sumo de arandos ou outros produtos herbanários.

O processo de seleção dos artigos encontra-se disponível para consulta na figura 1.

Para a atribuição dos níveis de evidência (NE) e força de recomendação (FR) foi utilizada a *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician*.

A seleção dos artigos foi realizada em duas fases, tendo ocorrido em primeiro lugar a leitura dos títulos e, de seguida, a leitura dos resumos dos artigos previamente escolhidos. Os artigos selecionados foram lidos integralmente e classificados por ambos os autores da presente revisão.

RESULTADOS

Resultados da pesquisa

Dos 1200 artigos obtidos, 1070 foram excluídos após leitura do título e resumo e 122 após leitura integral pois não cumpriam os critérios PICO definidos para este trabalho, sendo selecionados oito artigos finais (dois ECA, uma MA, quatro RS, uma NOC), conforme representado no fluxograma da figura 1.

Total de 1200 Artigos	
1192 Artigos Excluídos	8 Artigos Selecionados
1070 Após leitura de título e resumo	2 Ensaio Clínicos Aleatorizados
122 Após leitura integral	1 Metanálise
	4 Revisões Sistemáticas
	1 Norma de Orientação Clínica

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos.

A evidência

No primeiro ECA analisado (Quadro II), foram estudadas aleatoriamente mulheres pós-menopáusicas com o objetivo de comparar o uso de profilaxia com *Lactobacillus* ao uso de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) na prevenção de ITU recorrente, tendo sido superiores os resultados com TMP-SMX (NE 1). Verifica-se uma diferença estatisticamente significativa quando avaliada a média da recorrência microbiana ($p = 0,02$), ao contrário do observado relativamente à recorrência clínica ($p = 0,42$).¹³

No ECA seguinte (Quadro II), foram estudadas mulheres pré-menopáusicas com antecedentes de ITU recorrente com o objetivo de analisar o uso de *Lactobacillus crispatus* CTV-05, de administração vaginal, como profilaxia em comparação com o uso de

placebo tendo sido os resultados estatisticamente significativos para o uso de *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (NE 1).¹⁴

A MA analisada considera plausível o uso de probióticos como profilaxia de ITU recorrente, embora considere serem necessários mais estudos para confirmar o seu efeito (Quadro III) (NE 2).¹⁵

Nas RS incluídas (Quadro IV), Barrons & Tassone relativamente ao tratamento de ITU recorrentes identificaram quatro ensaios onde apenas um mostrou haver uma redução significativa nos episódios de ITU recorrente com o uso de probiótico à base de *Lactobacillus*. Não são, contudo, especificados os tipos de *Lactobacillus* usados. No entanto, sete outros estudos não demonstraram efeito terapêutico de *Lactobacillus* na profilaxia de ITU (NE 2).⁹

Abad & Safdar refere que foram poucos os dados obtidos sobre o uso de probióticos para a prevenção e tratamento de ITU o que impediu recomendações definitivas. Não obstante, no que diz respeito a efeitos colaterais consideram que com o uso de probióticos não foram evidenciados efeitos colaterais importantes, pelo que consideraram os probióticos como uma alternativa promissora ou como adjuvante para terapêutica antimicrobiana (NE 2).¹⁰

Dueñas Garcia et al., avaliaram diferentes intervenções farmacológicas para a prevenção de ITU recorrentes em mulheres na pós-menopausa como o uso de estrogénio tópico ou oral e antibioterapia. Um dos estudos incluídos, comparou o uso de TMP-SMX (80/400 mg) uma vez por dia com o uso de probiótico oral contendo *Lactobacillus*, concluindo que foram igualmente eficazes ambas as estratégias ($p = 0,42$) (NE 1).⁸

New, Theivendrapillai, Juliebo-Jones & Somani, com o objetivo de comparar o uso de probióticos com antibioterapia na redução das taxas de ITU, concluiu que embora existam alguns resultados promissores a evidência é ainda limitada para implementar o uso de probióticos como a estratégia de prevenção de ITU recorrentes, mas estes não só demonstraram reduzir a incidência de ITU como também a evolução das ITU recorrentes foi mais célere e indolente (NE 2).¹¹

Segundo a NOC de Del Pilar Velázquez et al., ao incidirem o seu estudo sobre mulheres com ITU recorrente, concluíram que a profilaxia antimicrobiana, quando cumprido o esquema de antibioterapia, diminuiu a recorrência em 95% quando comparada com placebo. No que diz respeito à administração vaginal de *Lactobacillus* não obtiveram evidência suficiente para recomendar esta medida como profilaxia de ITU recorrente (NE 3) (Quadro V).⁵

De forma geral, constatou-se uma diminuição da recorrência das ITU com o uso profilático de *Lactobacillus*.

Quadro II. Ensaios clínicos aleatorizados (ECA) incluídos.

Referência	População	Objetivo/ Intervenção	Resultados	Conclusões	NE
Beerepoot M, Riet G, Nys S, Wal W, Borgie C, Reijke T, et al. (2012) ¹³	252 Mulheres pós-menopáusicas, com antecedentes de ITU recorrente.	Objetivo: Comparação do tratamento profilático com <i>lactobacillus</i> VS trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) na prevenção de ITU recorrente. Intervenção: Mulheres aleatoriamente selecionadas receberam 12 meses de TMP-SMX 480 mg à noite VS uma cápsula duas vezes ao dia de pelo menos 109U de <i>lactobacillus rhamnosus GR-1</i> e <i>lactobacillus reuteri RC-14</i> .	Após 12 meses de profilaxia, a recorrência clínica média de ITU foi de 2,9 no grupo medicado com TMP-SMX e 3,3 no grupo sob <i>lactobacillus</i> (p = 0,42). A média da recorrência microbiológica foi de 1,2 no grupo medicado com TMP-SMX e 1,8 no grupo sob <i>lactobacillus</i> (p = 0,02).	O uso de TMP-SMX como profilaxia de ITU recorrente obteve melhores resultados do que o uso de <i>lactobacillus</i> .	11
Stapleton A, Au-Yeung M, Hooton T, Fredricks D, Roberts P, Czaja C, et al. (2011) ¹⁴	100 mulheres pré-menopáusicas com antecedentes de ITU recorrente.	Objetivo: Estudar o efeito de comprimido intravaginal de <i>lactobacillus crispatus</i> para prevenção de ITU recorrente em mulheres pré-menopáusicas. Intervenção: Dois grupos n = 100 Grupo experimental: <i>lactobacillus crispatus</i> VS Grupo controle: placebo	Recorrência de ITU: Mulheres sob <i>lactobacillus crispatus CTV-05</i> : 7/48 (15%); Mulheres sob placebo: 13/48 (27%); RR grupo experimental: 0,5 (IC95% [0,2-1,2]) . No follow-up: RR grupo experimental: 0,07 . RR placebo: 1,1 . (p < 0.01).	A recorrência de ITU nas mulheres sob <i>lactobacillus</i> foi menor comparado com o uso de placebo.	1

Legenda: NE – nível de evidência; RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança.

Quadro III. Meta-análise incluída.

Referência	População	Objetivo/ Intervenção	Resultados	Conclusões	NE
Ng Q, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh Y, Ho C, Yeo W. (2018) ¹⁵	Mulheres adultas com ITU recorrentes.	Objetivo: Avaliar a eficácia do uso de <i>lactobacillus spp.</i> na prevenção de ITU recorrentes no sexo feminino. Intervenção: Revisão de 1647 artigos publicados entre 1960-2017, tendo sido incluídos para meta-análise seis ECA.	RR expostos = 0.684 (95% IC [0.438- 0.929], p < 0.001), numa análise <i>per-pro-tocol</i> .	A hipótese sobre os efeitos quimioprofiláticos de probióticos para ITU é plausível e suportada pelos dados atuais. ECA mais robustos com padronização da formulação de estirpes de <i>lactobacillus</i> são necessários para confirmação do seu efeito na prevenção de ITU recorrente.	2

Legenda: NE – nível de evidência; RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança.

Quadro IV. Revisões sistemáticas incluídas.

Referência	População	Objetivo/ Intervenção	Resultados	Conclusões	NE
Barrons R, Tassone D. (2008) ⁹	Mulheres com história de ITU recorrentes e vaginose bacteriana.	Objetivo: Avaliar a eficácia terapêutica e tolerabilidade de <i>lactobacillus</i> na vaginose bacteriana e nas ITU. Intervenção: Identificar ECA onde se comparou o uso de probióticos contendo <i>lactobacillus</i> quer no tratamento da vaginose bacteriana como no de ITU recorrentes.	Em quatro ECA: um relatou uma redução significativa (73%) nos episódios de ITU recorrente (p = 0.001) com a administração de probiótico intravaginal. Sete estudos não encontraram efeito terapêutico de <i>lactobacillus</i> (no tratamento/profilaxia de ITU recorrente).	Os resultados dos estudos para <i>lactobacillus</i> permanecem inconclusivos devido ao reduzido tamanho amostral e ao uso de doses não validadas.	2

Referência	População	Objetivo/ Intervenção	Resultados	Conclusões	NE
Abad C, Safdar N. (2009) ¹⁰	Adultos com antecedentes de infecção urogenital.	<p>Objetivo: determinar a eficácia dos probióticos na prevenção ou tratamento de três tipos de infecções urogenitais: vaginose bacteriana, candidíase vulvovaginal e infecção do trato urinário (ITU).</p> <p>Intervenção: <i>Lactobacillus</i> VS placebo (tratamento ou prevenção)</p> <p>25 artigos incluídos: - 18 estudos: <i>Lactobacillus</i> como tratamento ou prevenção de infecções urogenitais; - sete estudos focados exclusivamente na colonização vaginal; - quatro estudos incluíram pacientes com candidíase vaginal; - cinco incluíram pacientes com infecções do trato urinário; - oito incluíram pacientes com vaginose bacteriana; - um incluía vários tipos de infecções genitourinárias.</p>	<p>No geral, o tratamento com <i>Lactobacillus</i> foi benéfico para o tratamento de pacientes com vaginose bacteriana. Nenhum benefício claro foi observado para candidíase ou infecção do trato urinário. Os estudos foram heterogêneos, sendo alguns limitados por um pequeno tamanho populacional.</p>	<p>O uso de estirpes de <i>Lactobacillus</i> como <i>L.rhamnosus GR-1</i> e <i>L.reuteri</i> para prevenção e tratamento de infecção urogenital recorrente é promissora, especialmente para vaginose bacteriana recorrente.</p> <p>Pouco dados obtidos sobre o uso de probióticos para infecção do trato urinário e candidíase vulvovaginal impede recomendações definitivas.</p>	2
Dueñas-Garcia O, Sullivan G, Hall C, Flynn M, O'Dell K. (2016) ⁸	Mulheres na pós-menopausa	<p>Objetivo: Avaliar e resumir as intervenções farmacológicas destinadas a prevenir episódios de ITU recorrentes em mulheres na pós-menopausa.</p> <p>Intervenção: Uso de Antibioterapia (ATB) VS <i>Lactobacillus</i> orais VS estrogênio tópico e oral.</p>	<p>Intervenção VS controle</p> <p>Estrogênio tópico: . cinco ECA → 596 pacientes . Um estudo avaliou os níveis de bacteriúria após tratamento combinado com um estrogênio vaginal, fisioterapia elétrica do pavimento pélvico comparado com a mesma terapia, mas com adição de <i>Lactobacillus</i> vaginais, demonstrando uma diminuição significativa da bacteriúria de base com a adição do probiótico.</p> <p>ATB: . três ECA → 491 pacientes Um dos estudos avaliou o uso de TMP-SX (80/400mg) uma vez por dia em comparação com cápsulas orais de <i>Lactobacillus rhamnosus GR-1</i> e <i>reuteri RC-14</i> duas vezes por dia foram igualmente eficazes ($p = 0,42$).</p>	<p>Esta revisão apoia o uso de profilaxia antibiótica, estrogênios vaginais e <i>Lactobacillus</i> orais para a prevenção de ITU recorrentes em mulheres na pós-menopausa. Mas, apesar dos efeitos adversos dos ATB, estes permanecem como intervenção mais eficaz para prevenir ITU, embora o agente, dose e regime ideais permaneçam pouco claros. No entanto, a escassez de dados leva a que, embora seja uma população importante está ainda pouco estudada. Logo, mais estudos são necessários para melhorar a assistência médica prestada a estas pacientes.</p>	1
New, F. J., New F, Theivendrapillai S, Juliebø-Jones P, Somani B. (2022) ¹¹	Mulheres adultas com ITU recorrente	<p>Objetivo: Avaliar a redução das taxas de ITU com o uso de probióticos comparativamente ao uso de ATB.</p> <p>Intervenção: Foram incluídos nove artigos em que a maioria foram ECA ($n = 7$) e dois estudos de coorte.</p>	<p>Nove artigos → 772 pacientes .Grupo probiótico VS Grupo comparação .6 estudos: probiótico VS placebo -Apenas um estudo demonstrou redução significativa com o uso de <i>Lactobacillus</i> isoladamente: ITU recorrente em 15% das mulheres que receberam <i>Lactobacillus</i> VS 27% das que receberam placebo.</p>	<p>Atualmente, embora existam alguns resultados promissores, a evidência é limitada para implementar o uso de probióticos como estratégia de prevenção de ITU recorrentes. No entanto, os probióticos não só demonstraram reduzir as taxas de recorrência, como também as ITU recorrentes foram mais curtas e menos graves.</p>	2

Legenda: NE – nível de evidência; RR – risco relativo; IC - intervalo de confiança.

Quadro V. Norma de orientação clínica incluída.

Referência	População	Intervenção	Resultados	Conclusões	NE
Del Pilar Velázquez M, Sánchez R, Chávez V, Iris de la Cruz S, Zesatti R, García J, et al. (2010) ⁵	Mulheres com infecção das vias urinárias recorrente.	Objetivo: Estudo das opções de prevenção e profilaxia das ITU recorrentes. Obter critérios homogêneos de diagnóstico e tratamento das mulheres com ITU recorrentes e com isto diminuir os episódios, a morbidade e a resistência bacteriana. Intervenção: <i>Lactobacillus</i> VS placebo.	Num ensaio duplamente cego controlado com 47 mulheres, onde foram utilizados <i>Lactobacillus casei</i> , não foram observadas diferenças na taxa de ITU. Um estudo clínico prospectivo avaliou a recorrência de ITU com a aplicação de supositórios de <i>Lactobacillus</i> e demonstrou uma diminuição significativa no número de recorrências ($p = 0,0007$).	Uso de <i>Lactobacillus</i> vaginais não tem evidência suficiente para a sua recomendação como medida de profilaxia nas mulheres com ITU recorrente (Força de recomendação D).	3

Legenda: NE – nível de evidência; RR – risco relativo; IC – intervalo de confiança.

Resumo da evidência

Eficácia: nenhum dos estudos demonstrou eficácia total **superior** na prevenção de ITU recorrentes com o uso de probióticos contendo *Lactobacillus* frente à estratégia que está implementada atualmente - anti-bioterapia profilática.

Segurança

Relativamente aos ECA, num dos ensaios foram descritos efeitos gastrointestinais no grupo onde terá sido administrado probiótico com *Lactobacillus*.¹³

Nas RS, uma refere que independentemente da estirpe (via oral ou intravaginal) os *Lactobacillus* foram bem tolerados, com efeitos colaterais mínimos.¹⁰ Outra das revisões incluídas relata como efeitos adversos corrimento ou irritação vaginal, desconforto abdominal e sintomas gastrointestinais.¹¹ Outra RS destacou prurido e ardor vaginal como efeitos adversos mais comuns com o uso de *Lactobacillus* vaginais.⁸ Por fim, na última RS não foram relatados efeitos adversos.⁹

Na NOC, no que diz respeito ao uso de *Lactobacillus*, não foram descritos efeitos adversos da utilização dos mesmos. A NOC apenas refere efeitos adversos com o uso de ATB, sendo os mais frequentes as reações cutâneas alérgicas, sintomas respiratórios agudos e candidíases vaginais nas mulheres jovens.⁵

DISCUSSÃO

Pontos fortes e limitações dos artigos

Nos ECA, foram consideradas como limitações o reduzido tamanho amostral, o facto de as ITU recorrentes prévias à inclusão no estudo não terem sido comprovadas por análise microbiológica de urina e ainda a ausência de demonstração da eficácia dos *Lactobacillus* orais através da colonização vaginal. A realização de investigação acerca de uma profilaxia não antibiótica numa fase da História da Medicina em que já são detetadas várias resistências antibióticas

considera-se o principal ponto forte de ambos os ECA.^{13,14}

Em relação à MA, agrega estudos de curta duração de *follow-up* e com alguma heterogeneidade quanto à formulação das estirpes de *Lactobacillus* utilizadas. Pelo que é difícil analisar a consistência dos resultados na confirmação do seu efeito na prevenção de ITU recorrente.¹⁵

No que diz respeito às RS, quer o tamanho da amostra como o facto de terem sido comparados resultados de ECR com EC não randomizados dificultaram a obtenção de resultados conclusivos.^{8,9,10,11}

A NOC possibilitou a formulação de estratégias terapêuticas para gerir mulheres adultas com ITU recorrentes.⁵

Perspetivas futuras

Os estudos incluídos apresentam alguma heterogeneidade, nomeadamente nas características dos probióticos e condições de utilização. Deste modo, de acordo com a evidência encontrada não é possível realizar uma recomendação de forma generalizada da opção preferencial dos probióticos em detrimento da terapêutica antibiótica profilática, podendo, no entanto, ser uma opção viável consoante cada caso individual.

CONCLUSÃO

Apesar de serem necessários mais estudos para implementar sistematicamente o uso de probióticos como profilaxia de ITU recorrente nas mulheres, estes demonstraram ter resultados promissores e poderão representar-se como uma alternativa terapêutica, permitindo desta forma também a prevenção do aumento da resistência aos antimicrobianos. Assim, atribuiu-se à pergunta PICO que deu origem a esta revisão baseada na evidência uma força de recomendação B (FR B).



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Direção-Geral da Saúde. Terapêutica de infeções do aparelho urinário (comunidade). Norma nº015/2011 de 30/08/2011.
- 2- Gupta K. Recurrent simple cystitis in women; UpToDate [Internet]. [consultado em setembro de 2022] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/recurrent-simple-cystitis-in-women>
- 3- Gómariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. del Sistema Nacional de Salud. 1998;22.
- 4- Pina A, Figueiredo A, Campos A, Ferreira C, Lopes I, Alves N, *et al.* Arando na profilaxia das infeções urinárias recorrentes: revisão baseada na evidência. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. 2011;27.
- 5- Del Pilar Velázquez M, Sánchez R, Chávez V, Iris de la Cruz S, Zesatti R, García J, *et al.* Recurrent infection of the urinary tract in women. Clinical practice guidelines Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia]. 2010;78:p. S437-59.
- 6- Valdevenito J, Álvarez D. Infección urinaria recurrente en la mujer. Revista Médica Clínica Las Condes. 2018;Vol. 29.
- 7- Fernández T, Moreira M. Tratamiento y profilaxis de la infección urinaria recurrente en la mujer. Revista Médica Sinergia. 2022;7.
- 8- Dueñas-García O, Sullivan G, Hall C, Flynn M, 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. 2016;22(2):63-9.
- 9- Barrons R, Tassone D. Use of Lactobacillus probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. Clin Ther. 2008;30(3):453-68.
- 10- Abad C, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections--a systematic review. J Chemother. 2009;21(3):243-52.
- 11- New F, Theivendrampillai S, Juliebø-Jones P, Somani B. Role of Probiotics for Recurrent UTIs in the Twenty-First Century: a Systematic Review of Literature. Curr Urol Rep. 2022;23(2):19-28.
- 12- Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, *et al.* EAU Guidelines-on-Urological-Infections. 2022. 16-18.
- 13- Beerepoot M, Riet G, Nys S, Wal W, Borgie C, Reijke T, *et al.* Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2012;172(9):704-12.
- 14- Stapleton A, Au-Yeung M, Hooton T, Fredricks D, Roberts P, Czaja C, *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.
- 15- Ng Q, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh Y, Ho C, Yeo W. Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. Med Hypotheses. 2018;114:49-54.

CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não existir qualquer conflito de interesse no âmbito do estudo desenvolvido.

CORRESPONDÊNCIA:

Sara Oliveira
sara.a.oliveira@arsnorte.min-saude.pt

CONTRIBUIÇÃO AUTORAL:

SO: Autor.

MF: Autor.

RECEBIDO: 18 de fevereiro de 2023 | ACEITE: 05 de novembro de 2023