

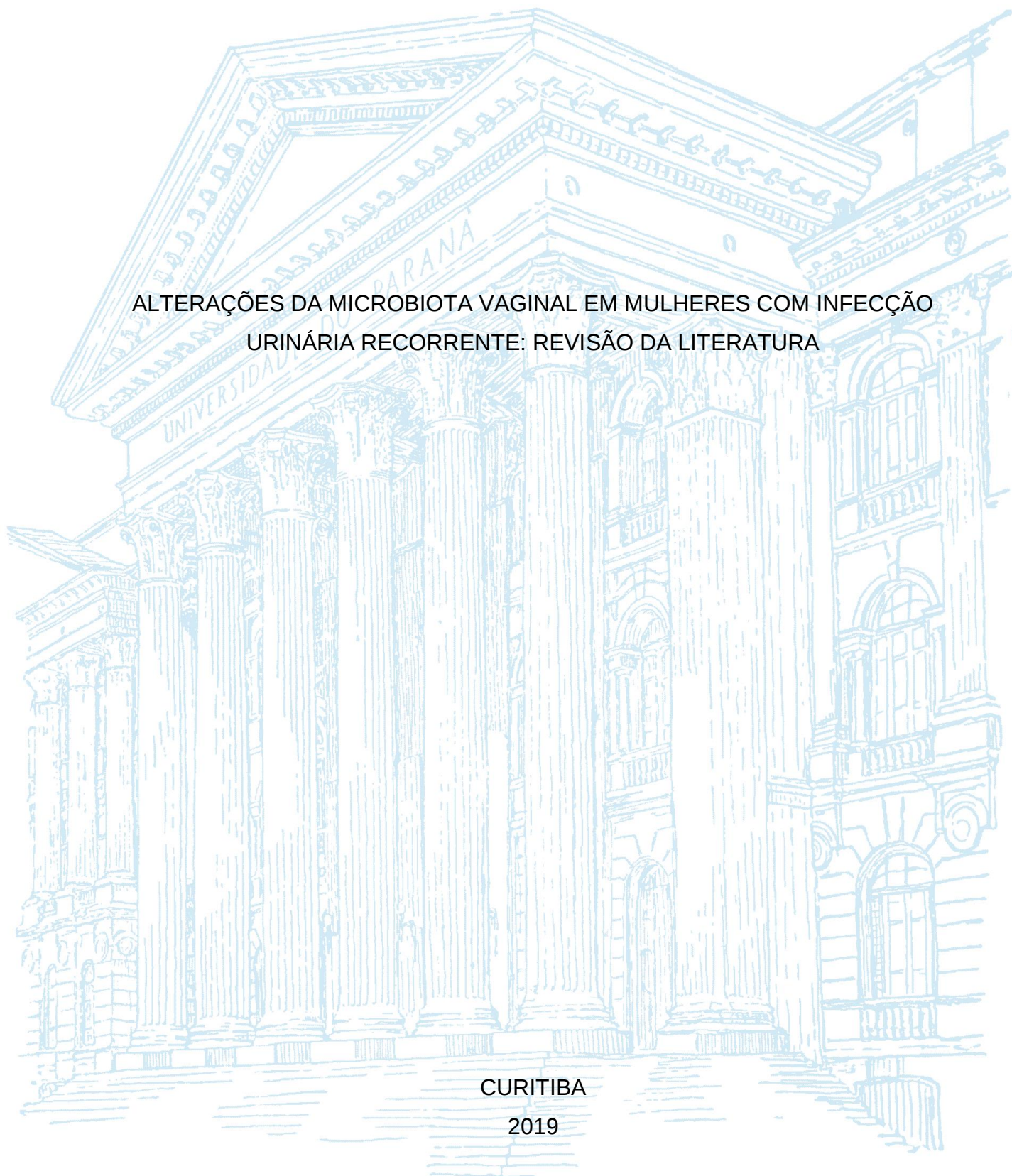
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIAN DUMITRU

ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA VAGINAL EM MULHERES COM INFECÇÃO
URINÁRIA RECORRENTE: REVISÃO DA LITERATURA

CURITIBA

2019



MARIAN DUMITRU

ALTERAÇÕES DA MICROBIOTA VAGINAL EM MULHERES COM INFECÇÃO
URINÁRIA RECORRENTE: REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à banca avaliadora como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Biomedicina, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Camila Marconi

CURITIBA

2019

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Claudete, pelo encorajamento e incentivo nas horas difíceis, e por ter sempre zelado pela minha educação.

À minha orientadora, Prof^a Camila, pelo suporte, paciência e tempo dedicado na elaboração deste trabalho, por me manter motivada durante todo o período e pelas vivências proporcionadas nos projetos de Iniciação Científica e Extensão.

Às minhas irmãs, Camila, Marina e Gabriela, por todo o apoio.

Ao meu querido amigo Nicholas, companheiro de graduação e de vida, por fazer com que esta caminhada fosse mais agradável e por ser luz mesmo nos momentos obscuros.

Ao meu namorado e porto seguro, Victor, pela parceria, confiança e paciência em todas as horas.

Às minhas amigas Ana e Nina, que estiveram comigo na árdua jornada de conclusão do curso.

À minha colega de graduação, e agora de profissão, Gabriela Bissoni, por ter contribuído gentilmente com parte importante deste trabalho.

À Universidade Federal do Paraná, pelo ensino de excelência, pela pluralidade e diversidade.

“Bran thought about it. 'Can a man still be brave if he's afraid?'
'That is the only time a man can be brave,' his father told him.”
George R.R. Martin.

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as infecções bacterianas de maior prevalência mundial, e apresentam alta propensão de recorrência. A parcela da população mais afetada pelas infecções do trato urinário são mulheres, que sofrem diversos prejuízos sociais e psicológicos, principalmente no que diz respeito a episódios recorrentes destas infecções. Embora os mecanismos desencadeadores das infecções recorrentes do trato urinário (IRTUs) ainda não sejam plenamente conhecidos, estudos apontam para a influência da microbiota vaginal na suscetibilidade a às IRTUs. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura para compilar os dados disponíveis na comunidade científica acerca da associação entre alterações de microbiota vaginal e IRTUs. Através de uma combinação de descritores e de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 artigos disponíveis na base de dados MEDLINE. Após leitura minuciosa destes estudos, as evidências compiladas demonstram que há de fato associação entre as duas condições. Contudo, mais estudos utilizando maior rigor estatístico ainda são necessários para esclarecer integralmente os mecanismos envolvidos nessa associação.

Palavras-chave: Infecções do trato urinário. Infecções recorrentes do trato urinário. Microbiota vaginal. Vaginose bacteriana.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are one of the most prevalent bacterial infections worldwide, and are highly prone to recurrence. The most affected portion of population are women, which suffer numerous social and psychological injuries, particularly concerning recurrent episodes of those infections. Although the triggering mechanisms of recurrent urinary tract infections (RUTIs) have not been fully understood, studies point to the influence of vaginal microbiota on the susceptibility to IRTUs. Therefore, the objective of this study was to perform a systematic literature review in order to compile scientific data regarding the association between vaginal microbiota alterations and IRTUs. Through a combination of key-words and inclusion and exclusion criteria, 12 articles available on MEDLINE database were selected. Following a detailed analysis the compiled evidences show that there really is an association between both conditions. However, there is still a need for rigorous studies with greater statistical power to fully disclose the mechanisms responsible for this association.

Key-words: Urinary tract infections. Recurrent urinary tract infections. Vaginal microbiota. Bacterial vaginosis.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FATORES DE VIRULÊNCIA DA <i>ESCHERICHIA COLI</i> UROPATHOGENICA (UPEC)	8
--	---

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DESCRITORES UTILIZADOS PARA PESQUISA NA BASE DE DADOS MEDLINE.	12
TABELA 2 – DADOS EXTRAÍDOS DOS ARTIGOS SELECIONADOS PARA LEITURA.....	14

LISTA DE SIGLAS

ITU — Infecção do Trato Urinário.

IRTU — Infecção Recorrente do Trato Urinário.

UPEC — *Escherichia coli* Uropatogênica (do inglês *Uropathogenic E. coli*).

HIV — Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*).

PEO — População, Exposição, Desfecho (do inglês *People, Exposure, Outcome*).

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 JUSTIFICATIVA	10
1.2 OBJETIVOS	11
1.2.1 Objetivo geral	11
1.2.2 Objetivos específicos.....	11
2 METODOLOGIA	11
2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	12
2.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	12
2.3 EXTRAÇÃO DE DADOS	13
3 RESULTADOS.....	13
4 DISCUSSÃO	17
5 CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS.....	21

1 INTRODUÇÃO

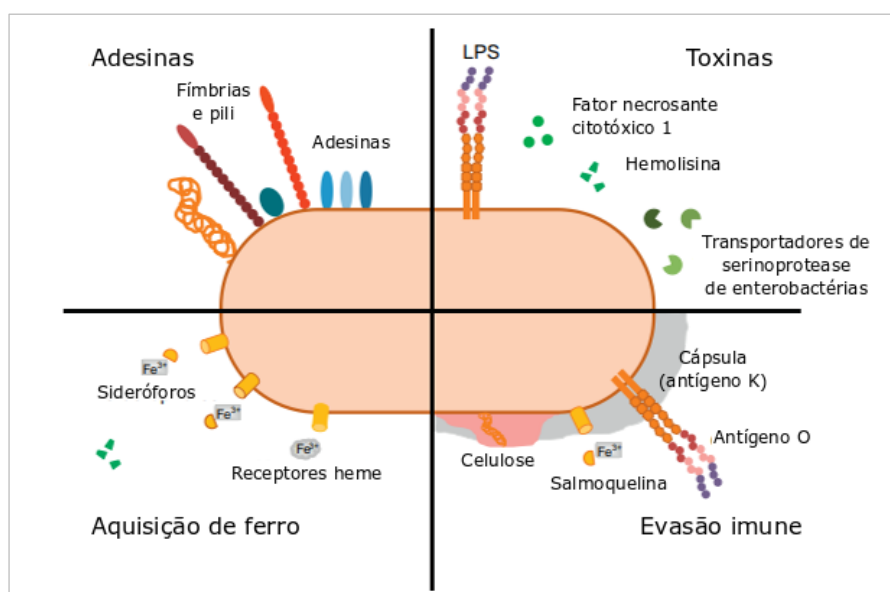
As infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as infecções bacterianas mais comuns em todo o mundo, e são definidas pela presença de micro-organismos patogênicos no trato urinário, resultando em resposta inflamatória (MILLNER & BECKNELL, 2019). Há duas maneiras de classificação das ITUs, quanto ao local de infecção e quanto ao grau de severidade. São classificadas em ITUs inferiores quando se limitam à uretra e bexiga, ou ITUs superiores quando os rins também são acometidos. Dessa forma, de acordo com o local da infecção, são denominadas de uretrite, cistite ou pielonefrite, respectivamente. As ITUs também podem ser classificadas em não complicadas quando acometem pessoas saudáveis e imunocompetentes. Já as ITUs complicadas são aquelas que ocorrem em pacientes acometidos por algumas características como: anormalidades funcionais ou estruturais do trato urinário, uso de cateter uretral, falência renal, realização de transplante renal, internamento hospitalar, estado de imunossupressão, gestação e sexo masculino. Além disso, são consideradas ITUs complicadas aquelas causadas por micro-organismos multirresistentes a drogas (FOXMAN, 2010; WANG et al, 2013).

Os sinais clínicos mais comumente associados às ITUs incluem bacteriúria, disúria, micção frequente e dolorosa e dor supra-púbica. Também pode ocorrer hematúria e piúria. Em casos de evolução para sepse, os sinais clínicos incluem febre alta, náuseas, fadiga, dificuldade respiratória, taquicardia e hipotensão, além de alterações neurológicas (EPP & LAROCHELLE, 2017).

Com relação aos agentes etiológicos, grande parte das ITUs são causadas por um único agente. A maioria dos patógenos isolados de ITUs são provenientes da microbiota intestinal, sendo a *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC, do inglês *uropathogenic E. coli*) a espécie mais comumente encontrada, responsável por 85% a 90% dos casos. Este patótipo de *E. coli* apresenta uma gama de fatores de virulência, como flagelos, fímbrias, pili, toxinas, adesinas, polissacarídeos capsulares e sistema de aquisição de ferro, que proporcionam sua adesão, colonização e patogenicidade no trato urinário (Figura 1). Além das UPECs, outras bactérias Gram-negativas de origem intestinal podem estar associadas à etiologia das ITUs, como *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* e *Citrobacter* spp. Embora as ITUs sejam majoritariamente causadas por bactérias Gram-negativas, alguns cocos Gram-positivos também podem ser causadores dessa condição como o *Staphylococcus*

saprophyticus, *Enterococcus* sp. e *Staphylococcus aureus*. MILLNER & BECKNELL, 2019). As potenciais complicações da infecção e o grau de severidade das mesmas dependem tanto das características da cepa do patógeno, como por exemplo fatores de virulência e perfil de sensibilidade a antimicrobianos, quanto das condições do hospedeiro, como por exemplo condição imunológica.

FIGURA 1 – FATORES DE VIRULÊNCIA DA *ESCHERICHIA COLI* UROPATOGÊNICA (UPEC)



FONTE: Adaptado de Lüthje & Brauner. (2014).

A parcela da população mais afetada pelas ITUs corresponde às mulheres. Estima-se que de 50% a 70% das mulheres terão algum episódio de ITU em algum momento de suas vidas e, dentre as afetadas, cerca de 30% terão episódios recorrentes (GEERLINGS, 2016). As ITUs apresentam alta propensão para recorrência, que segundo a *International Urogynecological Association* é caracterizada por, no mínimo, três ocorrências nos últimos 12 meses ou duas ocorrências nos últimos 6 meses. (HAYLEN et al., 2009; NOSSEIR et al., 2012). Dessa forma, os episódios recorrentes de ITUs, especialmente em mulheres, são responsáveis por um comprometimento psicológico e social, já que estão mais propensas a apresentar irritabilidade, menor produtividade no trabalho, perda de autoestima e comprometimento da função sexual (BOERI et al. 2017).

Embora uma parcela expressiva da população apresente infecções recorrentes do trato urinário (IRTUs), os fatores associados a essa condição ainda não foram totalmente elucidados. Entretanto, a literatura aponta para dois possíveis mecanismos

para as IRTUs: infecções ascendentes repetitivas e/ou infecção vesical crônica. A primeira hipótese, que caracteriza as reinfecções, sugere a rota fecal-perineal-uretral como fonte de infecção, visto que mulheres que sofrem de IRTUs apresentam alta frequência de infecções por bactérias da própria microbiota retal, da família *Enterobacteriaceae* (STAMEY & SEXTON, 1975). A segunda hipótese, mais recente, se baseia nos relapsos de ITU por algumas bactérias como *E. coli*, *S. saprophyticus* e *E. faecalis*, que são capazes de adentrar nas células do epitélio vesical e permanecer em um estado de quiescência intracelular assintomática, até que se tornem ativas novamente e causem um novo episódio de infecção sintomática (GLOVER et al., 2014). Ao que tudo indica, as reinfecções são causadas por cepas diferentes, ao passo que nos casos de relapso as cepas causadoras das infecções são comumente as mesmas.

Os fatores envolvidos com o retorno dos patógenos do reservatório vesical ao estado ativo e com a reativação da infecção ainda não foram plenamente esclarecidos pela comunidade científica, porém estudos sugerem que a microbiota vaginal tenha um papel importante na suscetibilidade às IRTUs, visto que um dos eventos importantes para a instalação de uma infecção urinária é a colonização vaginal por patógenos, e que o trato urinário é regularmente exposto a micro-organismos do trato genital (PFAU et al., 1981; WHITESIDE et al., 2015; XIE et al., 2006).

A microbiota vaginal normal em mulheres em idade reprodutiva é composta predominantemente por bactérias do gênero *Lactobacillus* spp., sendo *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* e *L. jensenii* as espécies mais comuns (RAVEL et al., 2011). Os *Lactobacillus* metabolizam o glicogênio das células epiteliais vaginais, que produzem o polissacarídeo em resposta ao hormônio estrogênio. A metabolização pelos *Lactobacillus* gera ácido lático, que auxilia na manutenção do pH ácido vaginal (BOSKEY et al., 2001). Além disso, estas bactérias são capazes de liberar peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e bacteriocinas, tornando o ambiente vaginal desfavorável ao crescimento de outros micro-organismos que não os próprios *Lactobacillus* da microbiota normal (MCLEAN & ROSENSTEIN, 2000). Outros mecanismos dos *Lactobacillus* contra patógenos incluem a formação de uma barreira física formada por microcolônias aderidas aos receptores celulares de células epiteliais e a estimulação da defesa imune do hospedeiro através da produção de imunoglobulinas (PETROVA et al., 2013; HUMEN et al., 2005).

Entretanto, cerca de 30% das mulheres em idade reprodutiva apresentam alterações de microbiota vaginal, das quais a mais comum é a vaginose bacteriana (MARCONI et al., 2015). Os sintomas da vaginose bacteriana incluem aumento do conteúdo vaginal, mau odor, prurido e ausência de inflamação local (KOUMANS et al., 2007). A literatura sugere que esse quadro disbiótico pode levar ao aumento do risco de complicações na gestação (DINGENS et al., 2016) e de aquisição de infecções sexualmente transmissíveis, como infecções por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* e até mesmo pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BROTMAN et al., 2013; SCHWEBKE, 2001; SEWANKAMBO et al., 1997; WIESENFELD et al., 2003).

A vaginose bacteriana é caracterizada pela diminuição ou depleção dos *Lactobacillus* vaginais e pela substituição destes por outros micro-organismos anaeróbios, resultando em ausência de ácido lático e consequente aumento do pH vaginal. Apresenta composição bacteriana heterogênea, já que inúmeras espécies foram demonstradas como associadas a essa condição, como *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp., *Bacteroides fragilis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella* sp. e *Peptoniphilus anaerobius* (HILLIER et al., 1993; SPIEGEL et al., 1980). Dentre esses, o micro-organismo mais conhecido já associado à vaginose bacteriana é a *G. vaginalis*. Trata-se de espécie com morfologia cocobacilar e Gram-variável, com capacidade de produção de toxinas e enzimas, além de grande capacidade de adesão e formação de biofilme no epitélio genital (JANULAITIENE et al., 2017).

Conforme revisão da literatura realizada por Gilbert e colaboradores (2017) micro-organismos como *Lactobacillus* spp. e *G. vaginalis* já foram isolados de amostras de urina de mulheres com infecção urinária e incontinência urinária, indicando que o trato urinário está de fato exposto à microbiota vaginal. A literatura sugere, ainda através de poucos estudos, que mulheres com vaginose bacteriana apresentam maior risco de desenvolver ITU em comparação com aquelas cuja microbiota vaginal é normal (HARMANLI et al., 2000; HOOTON et al., 1989; SUMATI & SARITHA, 2009).

1.1 JUSTIFICATIVA

A exata relação entre as alterações da microbiota vaginal e infecções urinárias recorrentes ainda permanece por ser elucidada, dados os poucos estudos existentes.

Portanto, considerando as graves implicações das IRTUs para a saúde e qualidade de vida da mulher, o maior conhecimento acerca da relação entre as IRTUs e as disbioses vaginais são de fundamental importância para o desenvolvimento de estratégias efetivas de tratamento e prevenção.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura acerca da relação entre as IRTUs e a composição da microbiota vaginal, a fim de compilar o conhecimento atual disponível na comunidade científica e buscar melhor compreensão dos mecanismos envolvidos entre as infecções urinárias e as disbioses vaginais.

1.2.2 Objetivos específicos

- Identificar estudos observacionais e/ou experimentais referentes à associação de infecção do trato urinário com alterações de microbiota vaginal e compilar os resultados;
- Investigar a associação entre as ITUs e alterações de microbiota vaginal;
- Investigar a associação entre IRTUs e alterações de microbiota vaginal;
- Retratar os principais mecanismos já propostos para associação entre disbioses vaginais e ITUs.

2 METODOLOGIA

A questão norteadora do presente estudo foi: “Há relação entre a ocorrência de infecções urinárias recorrentes com a composição da microbiota vaginal?”. Para respondê-la, foi realizada uma pesquisa por artigos científicos publicados na base de dados MEDLINE, através do motor de busca PubMed. Foi utilizado o modelo PEO (população, exposição, desfecho - do inglês *population, exposure, outcome*), no qual, neste estudo, a variável população refere-se à mulheres, a exposição refere-se às

alterações de microbiota vaginal, e o desfecho refere-se à recorrência de infecções do trato urinário.

2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a pesquisa na base de dados, foram utilizados descritores relativos às três variáveis do modelo PEO, agrupados de acordo com estas variáveis, como consta na Tabela 1.

TABELA 1 – DESCRITORES UTILIZADOS PARA PESQUISA NA BASE DE DADOS MEDLINE.

AND	(woman[Title/Abstract] OR women[Title/Abstract] OR female[Title/Abstract] OR feminine[Title/Abstract])
	("vaginal infect*"[Title/Abstract] OR "vaginal flora" [Title/Abstract] OR "vaginal microbiota" [Title/Abstract] OR "vaginal microbiome"[Title/Abstract] OR "bacterial vaginosis" [Title/Abstract] OR "vaginal dysbiosis" [Title/Abstract] OR "vaginal diseases" [Title/Abstract] OR "Gardnerella vaginalis" [Title/Abstract] OR "G. vaginalis" [Title/Abstract])
	("urinary infect*"[MeSH Terms/Title/Abstract] OR "recurrent urinary infect*"[Title/Abstract] OR UTI[Title/Abstract] OR "recurrent UTI" [Title/Abstract] OR RUTI[Title/Abstract] OR urethritis[Title/Abstract] OR cystitis[Title/Abstract] OR pyelonefritis[Title/Abstract])
	hasabstract

FONTE: A autora (2019).

2.2 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Os resumos dos artigos resultados da busca com os descritores acima foram analisados, e os artigos considerados relevantes foram obtidos integralmente, caso disponíveis completos na internet. Após o *screening* inicial, foi verificado se obedeciam os seguintes critérios de inclusão:

1. População de estudo sendo mulheres em idade reprodutiva;
2. Análise de alterações de microbiota vaginal e ITU
3. Publicação nos idiomas inglês, português ou espanhol;

Não foram incluídos os artigos que apresentassem algum dos seguintes critérios de exclusão:

1. População de estudo exclusivamente composta por sexo masculino, crianças, adolescentes ou mulheres em menopausa, ou animais além de humanos;
2. Artigos que não contemplem tanto alterações de microbiota vaginal quanto ITUs;
3. Revisões de literatura, cartas ou editoriais;
4. Publicação em idiomas além de inglês, português e espanhol;
5. Publicação anterior ao ano de 2009;
6. Artigos não disponíveis integralmente na internet na base de dados institucional.

A seleção através dos critérios de inclusão e exclusão foi realizada por duas revisoras. Os artigos que atendessem a estes critérios foram obtidos na íntegra para leitura minuciosa.

2.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Foram extraídos os seguintes dados de cada artigo: autores, ano de publicação, tipo de estudo, população de estudo, tamanho amostral, método de classificação da microbiota vaginal, método de diagnóstico de ITU, além de avaliação de recorrência de ITU e se foram realizados testes de associação.

3 RESULTADOS

A pesquisa com a combinação de palavras-chave retornou 117 artigos, e destes apenas nove se encaixaram nos critérios de inclusão (Tabela 2). Dentre eles, dois são estudos de coorte (CIANCI et al., 2018; GAUTAM et al., 2015), quatro são estudos de caso-controle (DAS et al., 2015; KIRJAVAINEN et al., 2009; MISHRA et al., 2016; UYSAL et al., 2012), dois são estudos transversais (AMATYA et al., 2012; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ et al., 2015) e um é um estudo prospectivo duplo-cego (LATA et al., 2010). Embora a maioria dos trabalhos tenha se baseado em populações em idade reprodutiva, três também incluíram mulheres no período peri- e pós-menopausa (KIRJAVAINEN et al., 2009; MISHRA et al., 2016; UYSAL et al., 2012).

Enquanto sete trabalhos foram realizados exclusivamente com casos de ITU (AMATYA et al., 2013; CIANCI et al., 2008; DAS et al., 2015; GAUTAM et al., 2015; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ et al., 2015; LATA et al., 2010; UYSAL et al., 2012), dois também incluíram as IRTUs (KIRJAVAINEN et al., 2009; MISHRA et al., 2016). Nem todos os estudos incluídos tiveram como objetivo principal avaliar a associação entre ITUs e alterações de microbiota vaginal. Contudo, todos apresentaram dados de prevalência destas condições na população estudada, e dessa forma foi possível verificar a prevalência concomitante de ambas.

TABELA 2– DADOS EXTRAÍDOS DOS TRABALHOS ORIGINAIS SELECIONADOS

(continua)

Tamanho amostral	Método de classificação da microbiota vaginal	Método de detecção de ITU	Avaliação de recorrência de ITU	Teste de associação
306	Crítérios de Amsel e Nugent	Cultura de urina	Não	Sim
124	Crítérios de Amsel modificado e cultura de secreção vaginal	Exame parcial de urina. Cultura de urina em ITUs complicadas	Não	Sim
486	Crítérios de Amsel	Cultura de urina	Não	Não
198	Crítérios de Amsel, critérios de Nugent e <i>microarray</i> do gene bacteriano 16S RNAr	Presença de leucócitos detectada por tira reativa	Não	Sim
213	Crítérios de Nugent	Exame parcial de urina	Não	Sim
39	Crítérios de Nugent	Cultura de urina	Sim	Sim
200	Crítérios de Amsel, Nugent e Spiegel	Cultura de urina	Não	Sim
479	Presença de corrimento vaginal anormal	Cultura de urina e bacterioscopia	Sim	Sim
192	Crítérios de Nugent	Cultura de urina	Não	Sim

TABELA 2– DADOS EXTRAÍDOS DOS TRABALHOS ORIGINAIS SELECIONADOS

Autores	Ano	Tipo de estudo	(conclusão)	
			População	
Amatya et al.	2013	Transversal	Sem dados sociodemográficos e status gestacional	
Cianci et al.	2018	Coorte	Mulheres em idade reprodutiva	
Das et al.	2015	Caso-controle	Mulheres em idade reprodutiva	
Gautam et al.	2015	Coorte	Adolescentes e mulheres em idade reprodutiva, inclusive gestantes	
González-fernández et al.	2015	Transversal	Gestantes e lactantes	
Kirjavainen et al.	2009	Caso-controle	Mulheres em idade reprodutiva, peri- e pós-menopausa	
Lata et al.	2010	Prospectivo duplo-cego	Gestantes	
Mishra et al.	2016	Caso-controle	Mulheres em idade reprodutiva, peri- e pós-menopausa	
Uysal et al.	2012	Caso-controle	Mulheres com idade acima de 40 anos	

FONTE: A autora (2019).

Legenda: ITU - Infecção do Trato Urinário.

Dos dois estudos realizados com mulheres em idade reprodutiva (CIANCI et al., 2018; DAS et al., 2015), apenas aquele realizado por Cianci et al. testou a associação entre ITUs e alterações de microbiota vaginal. Neste estudo, foi observada maior ocorrência percentual de ITUs em mulheres que receberam tratamento para restauração da microbiota vaginal, anteriormente alterada, do que em mulheres sem alterações de microbiota. Essa diferença, porém, não foi estatisticamente significativa. Por outro lado, Das e colaboradores encontraram dados que apontam para maior ocorrência de vaginose bacteriana em mulheres com ITU quando comparadas à mulheres sem infecção. Neste estudo não foi realizado teste de associação entre os dois parâmetros, visto que este não era o objetivo principal da pesquisa. Porém, com

base nas prevalências reportadas no estudo foi possível o cálculo da associação utilizando teste de qui-quadrado, que não revelou significância estatística ($p > 0.05$).

Os estudos realizados com gestantes (GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ et al., 2015; LATA et al., 2010) demonstraram que a ocorrência de ITU durante esse período de vida da mulher é maior nas gestantes com vaginose bacteriana quando comparadas àquelas com microbiota vaginal normal. Ademais, no estudo de González-Fernández e colaboradores foi encontrada associação negativa entre a quantidade de *Lactobacillus* na microbiota vaginal e o desenvolvimento de ITUs. Nesse sentido, quanto maior a quantidade de *Lactobacillus* vaginais, menor a chance do desenvolvimento de ITUs, fato que demonstra o caráter protetor da microbiota vaginal contra infecções genitourinárias. Mulheres lactantes também foram incluídas neste estudo, e foi observado que estas apresentaram maior chance de desenvolvimento de ITUs quando colonizadas por *Mobiluncus* sp., microrganismo conhecido associado à vaginose bacteriana. Por outro lado, embora Lata e colaboradores não tenham encontrado associação estatisticamente significativa entre ITUs e alterações de microbiota vaginal, os dados percentuais das prevalências das duas condições apontam para a existência de associação, visto que a ocorrência de ITU foi maior nas gestantes com vaginose bacteriana em relação às gestantes com microbiota vaginal normal.

De maneira semelhante, estudos com população heterogênea também vão de encontro a indicativos de associação entre ITUs e alterações de microbiota vaginal (AMATYA et al., 2013; GAUTAM et al., 2015). O estudo publicado por Gautam e colaboradores revelou que a abundância no ambiente vaginal de microrganismos conhecidos associados à vaginose bacteriana incita maior propensão à ocorrência de ITUs. Neste estudo foram analisadas tanto mulheres em idade reprodutiva quanto gestantes e adolescentes, que tiveram seus microbiomas caracterizados e foram agrupadas de acordo com os mesmos. A incidência de ITUs foi maior nos grupos cujos microbiomas apresentavam abundância de *G. vaginalis*, *Prevotella* spp. e *Atopobium vaginae* em relação a *Lactobacillus* spp., podendo ou não haver predomínio deste gênero. Entretanto, a diferença entre estes grupos e o grupo com predomínio de *L. crispatus* não foi estatisticamente significativa, possivelmente devido à heterogeneidade da população do estudo.

Embora não tenha apresentado os dados sociodemográficos e *status* gestacional da população de estudo, o trabalho publicado por Amatya et al. encontrou

associação estatisticamente significativa entre ITUs e vaginose bacteriana. 75% das mulheres participantes do estudo apresentaram as duas condições simultaneamente.

Em relação à população feminina com idade superior a 40 anos, um estudo demonstrou associação positiva entre microbiota vaginal alterada e ITUs (UYSAL et al., 2012). Foi constatado com significância estatística que a incidência de ITUs é maior em mulheres de idade entre 40 e 56 anos cuja microbiota vaginal encontra-se alterada em relação à mulheres desta faixa etária com microbiota normal.

Os dois artigos incluídos que analisaram as IRTUs evidenciam, com significância estatística, que há associação entre IRTUS e alterações de microbiota vaginal (KIRJAVAINEN et al., 2009; MISHRA et al. 2016). No estudo de Kirjavainen e colaboradores, por exemplo, foi observado que mulheres com histórico de recorrência de ITUs, segundo os critérios da *International Urogynecological Association*, apresentaram *scores* de Nugent significativamente maiores aos das mulheres saudáveis do grupo controle, sem histórico de ITUs. Os resultados encontrados por Mishra e colaboradores corroboram com estes achados, revelando que mulheres com IRTUs apresentam ocorrência de corrimento vaginal anormal – um dos sinais clínicos de alteração de microbiota – em relação ao grupo controle. Ambos os estudos foram conduzidos com população composta por mulheres em idade reprodutiva e no período peri- e pós-menopausa.

4 DISCUSSÃO

A composição da microbiota vaginal pode ser influenciada por diversos fatores hormonais, ambientais, comportamentais e genéticos (GAJER et al., 2012; HUANG et al., 2014). Dessa forma, o presente trabalho apresentou os resultados dos trabalhos selecionados de acordo com a população do estudo, levando em consideração idade e *status* gestacional.

A microbiota vaginal normal de mulheres em idade reprodutiva é composta majoritariamente por *Lactobacillus*, que metabolizam o glicogênio produzido pelas células do epitélio vaginal e o transformam em ácido lático, mantendo assim o pH vaginal entre 3,8 e 4,5, faixa em que poucos patógenos são capazes de se desenvolver (DOVER et al., 2008; HAY, 2005). A produção de glicogênio pelo epitélio vaginal é estimulada por estrógenos e varia de acordo com as oscilações do ciclo menstrual.

Mulheres de maior idade, nos períodos peri- e pós-menopausa, passam a apresentar menores níveis circulantes de estrógenos devido à diminuição da função ovariana. Em decorrência disso, ocorrem mudanças significativas no microambiente vaginal e na microbiota local. A prevalência de *Lactobacillus* diminui, e o pH vaginal consequentemente aumenta (BROTMAN et al., 2014).

Apesar de nesse estudo terem sido selecionados apenas trabalhos publicados a partir de 2009, houve grande quantidade de pesquisas a respeito da relação entre microbiota vaginal e infecções do trato geniturinário anteriormente. Com o avanço dos métodos moleculares, a composição da microbiota vaginal e suas alterações foram sendo melhor elucidadas no início dos anos 2000, e o caráter protetor da microbiota contra patógenos já estava sendo descrito há 20 anos através de estudos *in vitro* (REID et al., 2009).

No princípio de restaurar e manter a microbiota vaginal normal baseou-se a terapia com probióticos, a fim de tratar infecções já estabelecidas e, principalmente, prevenir infecções futuras. O presente trabalho identificou três estudos de revisão a respeito da terapia com probióticos em ITUs (GUPTA et al., 2017; STAPLETON, 2016; REID et al., 2009). Os probióticos mostram-se uma opção à antibioticoterapia, preconizada para tratamento e profilaxia de ITUs e IRTUs, cuja desvantagem é o desenvolvimento cada vez mais frequente de resistência a uma ampla gama de drogas antimicrobianas.

A revisão de literatura publicada por Reid e colaboradores atesta a eficácia da probioticoterapia no tratamento e prevenção de infecções genitourinárias, incluindo vaginose bacteriana e ITUs, o que vai de encontro aos achados de Cianci et al. (2018). A primeira tentativa de diminuição dos episódios de recorrência de IRTUS pelo uso de probióticos ocorreu em 1988, pelo mesmo grupo de pesquisadores. Foi relatado neste estudo e em estudos posteriores que os probióticos podem interferir na ascensão dos patógenos genitourinários. Isso foi confirmado em um estudo com crianças, cujos resultados demonstraram que a aplicação intravaginal de *L. acidophilus* foi capaz de diminuir a recorrência de ITUs de modo similar à terapia com trimetopim/sulfametoxazol, constituindo, portanto, uma alternativa ao uso de antibióticos profiláticos em IRTUs (BRUCE & REID, 1988).

Mais recentemente, em 2017, a revisão de literatura de Gupta et al. compilou ensaios clínicos com probioticoterapia, demonstrando que a aplicação exógena de probióticos contendo *Lactobacillus* spp. pode ser promissora na prevenção a longo

prazo de IRTUs. Todavia, estudos clínicos com metodologia rígida e grande poder estatístico ainda não foram realizados, portanto ainda são necessárias evidências clínicas mais fortes a respeito da eficácia e dos possíveis efeitos colaterais da utilização de probióticos para profilaxia e tratamento de IRTUS.

Stapleton reuniu estudos a respeito de alterações de microbiota vaginal relacionadas à antibioticoterapia sistêmica, ao uso de métodos contraceptivos e à diminuição de hormônios estrogênicos e sua relação com a ocorrência de ITUs. Os achados desta revisão corroboram com os resultados compilados no presente trabalho. Alterações de microbiota vaginal resultantes dos fatores citados acima têm influência na maior suscetibilidade ao desenvolvimento de ITUs, inclusive de episódios recorrentes. As terapias para reestabelecimento lactobacilar da microbiota vaginal, tanto através de probióticos quanto através de reposição hormonal na menopausa, levam à diminuição dos episódios de ITUs.

Apesar das dificuldades de realização e condução de estudos clínicos, as evidências encontradas até o momento apontam para a presença de associação entre ITUs e alterações de microbiota vaginal. Os possíveis obstáculos para realização de estudos com seres humanos incluem viés de seleção, tamanho amostral adequado, homogeneidade da população, comprometimento dos pacientes (caso longitudinal), validade interna e externa, entre outros. Em contrapartida, ensaios com modelos animais possibilitam maior rigor metodológico.

O único estudo original realizado com animais experimentais a respeito da associação entre ITUs e alterações de microbiota vaginal recuperado neste trabalho demonstrou que essa associação existe de fato (GILBERT et al., 2017). Foi estabelecido um modelo animal de camundongos com reservatórios vesicais quiescentes de *E. coli*. Após exposição transuretral à *G. vaginalis*, o agente patogênico que até então encontrava-se latente e indetectável na urina passou a ser detectável, juntamente com infiltrados neutrofílicos, constituindo dessa forma uma IRTU ativa. Foi demonstrado através de microscopia eletrônica de varredura e sedimentoscopia de urina que a *G. vaginalis* é capaz de induzir apoptose e exfoliação do urotélio, sendo estes os mecanismos reativadores dos reservatórios vesicais e, consequentemente, desencadeadores das IRTUs.

5 CONCLUSÃO

As ITUs constituem um importante problema de saúde pública, e o conhecimento a respeito da patogênese e fatores de risco relacionados à essas infecções são de fundamental importância para o desenvolvimento de estratégias efetivas de tratamento e profilaxia. Um dos fatores possivelmente associados à ocorrência de ITUs é a microbiota vaginal, que quando saudável apresenta um importante papel protetor contra infecções do trato genitourinário. Nesse sentido, pode-se presumir que alterações de microbiota vaginal têm influência na ocorrência de ITUs e na suscetibilidade a episódios recorrentes das mesmas.

O presente trabalho reuniu estudos observacionais e experimentais referentes à associação entre alterações de microbiota vaginal e ocorrência de ITUs. Apesar das evidências compiladas apontarem para a existência de associação entre essas duas condições, ainda há a necessidade de estudos mais rígidos e esclarecedores, principalmente no que diz respeito às IRTUs, que são um problema de impacto significativo sobre a qualidade de vida da mulher.

REFERÊNCIAS

- AMATYA, R.; BHATTARAI, S.; MANDAL, P. K. et al. Urinary tract infection in vaginitis: a condition often overlooked. **Nepal Medical College Journal**, v. 15, n. 1, p. 65-67, 2013.
- BOERI, L.; CAPOGROSSO, P.; VENTIMIGLIA, E. et al. Six out of ten women with recurrent urinary tract infections complain of distressful sexual dysfunction – A case-control study. **Scientific Reports**, v. 7, n. 44380, 2017.
- BOSKEY, E. R.; CONE, R. A.; WHALEY, K. J.; MOENCH, T. R. Origins of vaginal acidity: high D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source. **Human Reproduction**, v. 16, n. 9, p. 1809-1813, 2001.
- BROTMAN, R. M.; BRADFORD, L. L.; CONRAD, M. et al. Association between *Trichomonas vaginalis* and vaginal bacterial community composition among reproductive-age women. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 39, n. 10, p. 807-812, 2012.
- BROTMAN, R. M., SHARDELL, M. D., GAJER, P. et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status and signs of vulvovaginal atrophy. **The Journal of the North American Menopause Society**, v. 21, n 5, p. 450-458, 2014.
- BRUCE, A. W.; REID, G. Intravaginal instillation of lactobacilli for prevention of recurrent urinary tract infections. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 34, p. 339-343, 1988.
- CIANCI, A.; CICINELLI, E.; DE LEO, V. et al. Observational prospective study on *Lactobacillus plantarum* P 17630 in the prevention of vaginal infections, during and after systemic antibiotic therapy or in women with recurrent vaginal or genitourinary infections. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 38, n. 5, p. 1-4, 2018.
- DAS, P., BAKER, K. K.; DUTTA, A. et al. Menstrual hygiene practices, WASH access and the risk of urogenital infection in women from Odisha, India. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1-16, 2015.
- DINGENS, A. S.; FAIRFORTUNE, T. S.; REED, S.; MITCHELL, C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full term infants: a cohort study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, p. 278, 2016.
- DOVER, S.E.; AROUTCHEVA, A. A.; FARO, S.; CHIKINDAS, M. L. Natural antimicrobials and their role in vaginal health: A short review. **International Journal of Probiotics & Prebiotics**, v. 3, n. 4, p. 219-230, 2008.
- EPP, A.; LAROCHELLE, A. Recurrent urinary tract infection. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 39, n. 10, p. 422-431, 2017.
- FOXMAN, B. The epidemiology of urinary tract infection. **Nature Reviews Urology**, v. 7, n. 1, p. 653-660, 2010.

GAJER, P.; BROTMAN, R. M.; BAI, G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. **Science Translational Medicine**, v. 4, n. 132, p. 132-152, 2012.

GAUTAM, R.; BORGDORFF, H.; JESPER, V. et al. Correlates of the molecular vaginal composition of African women. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, n. 1, 2015.

GEERLINGS, S. E. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 5, 2016.

GILBERT, N. M.; O'BRIEN, V. P.; LEWIS, A. L. Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. **PLOS Pathogens**, v. 13, n. 3, 2017.

GLOVER, M.; MOREIRA, C. G.; SPERANDIO, V.; ZIMMERN, P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. **Urological Science**, n. 25, v. 1, p. 1-8, 2014.

GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, D.; KOSKI, K. G.; SINISTERRA, O. T. et al. Interactions among urogenital, intestinal, skin and oral infections in pregnant and lactating Panamanian Ngabe women: A neglected public health challenge. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 92, n. 6, p. 1100-1110, 2015.

HAY, P. Life in the littoral zone: lactobacilli losing the plot. **Sexually Transmitted Infections**, v. 81, n. 2, p. 100-102, 2005.

HARMANLI, O. H.; CHENG, G. Y.; NYRJESY, P. et al. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 95, n. 5, p. 710-712, 2000.

HAYLEN, B. T.; DE RIDDER, D.; FREEMAN, R. M. et al. An international urogynecological association (IUGA)/international continence society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. **International Urogynecology Journal**, n. 21, v. 1, p. 5-26, 2009.

HILLIER, S. L.; KROHN, M. A.; RABE, L. K. et al. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. **Clinical Infectious Diseases**, v. 16 (Suppl 4), p. S273–S281, 1993.

HOOTON, T. M.; FIHN, S. D.; JOHNSON, C. et al. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. **Archives of Internal Medicine**, n. 149, v. 9, p. 1932-1936, 1989.

HUANG, B.; FETTWEIS, J. M.; BROOKS, J. P. et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. **Clinics in Laboratory Medicine**, v. 34, n. 4, p. 747-761, 2014.

HUMEN, M. A.; DE ANTONI, G. L.; BENYACOU, J. et al. *Lactobacillus johnsonii* La1 antagonizes *Giardia intestinalis* in vivo. **Infection and Immunity**, v. 73, p. 1265-1269, 2005.

JANULAITIENE, M.; PALIULYTE, V.; GRINCEVICIENE, S. et al. Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 394, 2017.

KIRJAVAINEN, P. V.; PAUTLER, S.; BAROJA, M. L. et al. Abnormal immunological profile and vaginal microbiota in women prone to urinary tract infections. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 16, n. 1, p. 29-36, 2009.

KOUMANS, E. H.; STERNBERG, M.; BRUCE, C. et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001-2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 34, n. 11, p. 864-869, 2007.

LATA, I.; PRADEEP, Y.; JAIN, A. Estimation of the incidence of bacterial vaginosis and other vaginal infections and its consequences on maternal/fetal outcome in pregnant women attending an antenatal clinic in a tertiary care hospital in North India. **Indian Journal of Community Medicine**, v. 35, n. 2, 2010.

LÜTHJE, P.; BRAUNER, A. Chapter Seven - Virulence factors of Uropathogenic *E. coli* and their interaction with the host. **Advances in Microbial Physiology**, v. 65, p. 337-372, 2014.

MCLEAN, N. W.; ROSENSTEIN, I. J. Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to recolonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. **Journal of Medical Microbiology**, v. 49, n. 6, p. 543-552, 2000.

MILLNER, R.; BECKNELL, B. Urinary tract infections. **Pediatric Clinics of North America**, v. 66, n. 1, p. 1-13, 2019.

MISHRA, B.; SRIVASTAVA, R.; AGARWAL, J. et al. Behavioral and psychosocial risk factors associated with first and recurrent cystitis in Indian women: A case-control study. **Indian Journal of Community Medicine**, v. 41, n. 1, p. 27-33, 2016.

NOSSEIR, S. B.; LIND, L.R.; WINKLER, H. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: a review. **Journal of Women's Health**, v. 21, n. 3, 2012.

PETROVA, M. I.; VAN DEN BROEK, M.; BALZARINI, J. et al. Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 37, n. 5, p. 762-792, 2013.

PFAU, A.; SACKS, T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections. **The Journal of Urology**, v. 126, n. 5, p. 630-634, 1981.

RAVEL, J.; GAJER, P.; ABDO, Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108 (Suppl 1), p. 4680-4687, 2011.

RAZ, R.; STAMM, W. E. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. **New England Journal of Medicine**, n. 329, v. 11, p. 753-756, 1993.

SCHWEBKE, J. R. Role of vaginal flora as a barrier to HIV acquisition. **Current Infectious Disease Reports**, v. 3, n. 2, p. 152-155, 2001.

SEWANKAMBO, N.; GRAY, R. H.; WAWER, M. J. et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. **The Lancet**, v. 350, n. 9077, p.546-550, 1997.

SPIEGEL, C. A.; AMSEL, R.; ESCHENBACH, D. et al. Anaerobic bacteria in nonspecific vaginitis. **The New England Journal of Medicine**, v. 303, n. 11, p. 601-607, 1980.

STAMEY, T. A.; SEXTON, C. C. The role of vaginal colonization with *Enterobacteriaceae* in recurrent urinary infections. **The Journal of Urology**, n. 113, v. 2, p. 214-217, 1975.

STAPLETON, A. E.; AU-YEUNG, M.; HOOTN, T. M. 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. 52, n. 10, p. 1212-1217, 2011.

SUMATI, A. H.; SARITHA, N. K. Association of urinary tract infection in women with bacterial vaginosis. **Journal of Global Infectious Diseases**, v. 1, n. 2, p. 151-152, 2009.

UYSAL, A.; TANER, C. E.; MUN, S.; AYDEMIR, S. Prevention of infectious morbidity after elective abdominal hysterectomy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 2816, n. 4, p. 959-963, 2012.

WANG, A.; NIZRAN, P.; MALONE, M. A.; RILEY, T. Urinary tract infections. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v.40, n. 3, p. 687-706, 2013.

WHITESIDE, S. A.; RAZVI, H.; DAVE, S. et al. The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection. **Nature Reviews Urology**, v. 12, n. 2, p. 81-90, 2015.

WIESENFELD, H. C.; HILLIER, S. L.; KROHN, M.A et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. **Clinical Infectious Diseases**, v. 36, n. 5, p. 663-668, 2003.

XIE, J.; FOXMAN, B.; ZHANG, L.; MARRS, C. F. Molecular epidemiologic identification of *Escherichia coli* genes that are potentially involved in movement of the organism from the intestinal tract to the vagina and bladder. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 7, p. 2434- 2441, 2006.