

Cistite Recorrente: Tratamento e Prevenção

*Autoria: Sociedade Brasileira de Infectologia
Federação Brasileira das Associações de Ginecologia
e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Nefrologia
Sociedade Brasileira de Urologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Tavares W, Lopes HV, Castro R, Poli M, Sartori M,
Girão M, Lorenzetti F, Simões R

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: *Urinary Tract Infections AND (Recurrences OR Relapse) AND Bacterial Vaccines AND Beverages AND Phytotherapy AND (Vaccinium macrocarpon OR Cranberries) AND Estriol AND Administration, Intravaginal AND Adjuvants, Immunologic AND Pregnancy AND Probiotics.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos (estudos não controlados).
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

- Padronizar a antibioticoprofilaxia da infecção do trato urinário inferior recorrente (ITUr) de acordo com os padrões de suscetibilidade e resistência dos antimicrobianos na realidade brasileira;
- Esclarecer as indicações de métodos alternativos na profilaxia da ITUr (Cranberry e lisado bacteriano de *E. Coli*);
- Padronizar esquemas terapêuticos em gestantes e na pós-menopausa.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário inferior recorrentes (ITUr) caracterizam-se pela presença de dois ou mais episódios de ITUr em seis meses ou três ou mais episódios ao ano após a cura da primeira infecção¹(D).

O tratamento clássico da ITUr envolve antibioticoprofilaxia em diferentes esquemas: contínua, pós-coito ou autotratamento. O antibiótico de escolha deve levar em consideração o antibiograma, custo e tolerabilidade do paciente²(D).

Entretanto, terapias profiláticas alternativas (Cranberry, probióticos e extrato de *E. Coli*) têm sido propostas, devido ao aumento da resistência bacteriana aos antibióticos e à diminuição da resposta do hospedeiro frente à infecção do trato urinário³(D).

Independentemente do método profilático adotado, o acompanhamento destes episódios deve ser feito por meio de cultura e testes de suscetibilidade (quando possíveis), para o ajuste terapêutico dos episódios sintomáticos iniciais e para guiar a seleção antibiótica de um episódio subsequente.

1. A ANTIBIOTICOPROFILAXIA CONTÍNUA É SUPERIOR A ANTIBIOTICOPROFILAXIA PÓS-COITO?

A antibioticoprofilaxia é o método mais efetivo na prevenção das ITUr. Consiste na administração de antibióticos em doses baixas, podendo ser feita de forma contínua ou pós-coito⁴(A).

Na antibioticoterapia contínua, as opções mais comuns, com menores efeitos colaterais e pouco onerosas, incluem a nitrofurantoína, na dose de 100 mg/dia, seguida do cotrimoxazol (associação sulfametoxazol+ trimetoprima) e de quinolonas (Quadro 1)⁵⁻⁷(B).

A duração da profilaxia deve ser de, no mínimo, seis meses e uma urocultura deve ser solicitada ao término da terapêutica⁶(B).

O sulfametoxazol+ trimetoprima (SMT-TRP), na dose de 400 mg + 80 mg/dia reduz efetivamente o risco de infecção do trato urinário em cinco anos. Entretanto, devido ao aumento da resistência bacteriana em até 70% na América Latina, esse fármaco deve ser reservado somente em pacientes reconhecidamente não-alérgicas, e com a prevalência local da resistência em urina isolada menor que 15% a 20%⁸(A).

Quadro 1

Antibióticos sugeridos para a profilaxia contínua da ITUr.	
Antibiótico	Dose diária recomendada
Nitrofurantoína	50-100 mg
Sulfametoxazol-trimetoprima	400 mg (em sulfametoxazol)
Norfloxacino	200-400 mg
Ciprofloxacino	250 mg
Ácido pipemídico	400 mg

A profilaxia pós-coito reduz a frequência de ITUr por meio de dose única de antimicrobiano antes ou depois do coito. Os antimicrobianos de escolha devem ser os mesmos da antibioticoprofilaxia contínua e indicados, sobretudo, nas pacientes em que a ocorrência da infecção do trato urinário está relacionada ao coito. Estudos mostram que este esquema é tão efetivo quanto o esquema contínuo, mas em doses menores^{9,10}(B). Pode-se utilizar cotrimoxazol (400 mg + 80 mg), norfloxacino (200-400 mg), nitrofurantoína (50-100 mg) ou ciprofloxacino

(125 mg)¹⁰(B). Contudo, deve-se preservar o uso de ciprofloxacino nessa indicação, considerando sua importância no tratamento de infecções sistêmicas graves, inclusive por *Pseudomonas aeruginosa*.

Recomendação

A profilaxia pós-coito é tão eficaz quanto o uso contínuo de antimicrobianos na redução da infecção urinária, quando os episódios da infecção estão relacionados com a relação sexual, podendo ter a vantagem do emprego de doses menores dos antimicrobianos. Contudo, esse método é menos vantajoso quando as relações sexuais são realizadas com frequência diária ou, mesmo, quando o coito é realizado com maior frequência.

Considerando a ação sistêmica do ciprofloxacino e sua ação sobre microrganismos gram-negativos, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, é recomendável evitar o emprego dessa droga nos esquemas profiláticos, preservando sua ação antimicrobiana para o tratamento de infecções sistêmicas.

2. O AUTOTRATAMENTO PODE SER INDICADO PARA TODAS AS PACIENTES?

Esta modalidade de profilaxia é uma opção atrativa em pacientes nas quais a recorrência é infrequente e não associada ao coito. Deve ser considerada em pacientes motivadas, que tenham bom relacionamento com o médico e que sejam adequadamente orientadas por ele¹¹(D).

A paciente deve colher uma urocultura quando apresentar os sintomas e iniciar o tratamento de três dias. Nesta situação específica horas.

3. O SUCO DE CRANBERRY É EFICAZ NA PREVENÇÃO DA INFECÇÃO DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RECORRENTE?

O manejo atual das infecções recorrentes do trato urinário envolve o uso de antibióticos, tanto em repetidos cursos, quanto de maneira profilática em longo prazo com baixas doses⁴(A). Entretanto, uma crescente relutância com relação ao uso de antibióticos vem surgindo em virtude das preocupações referentes à resistência antimicrobiana e dos efeitos adversos sobre a flora bacteriana normal.

O Cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) é uma fruta vermelha, de sabor azedo, cultivada em alguns países da América do Norte. No início da década de 1980, estudos *in vitro* mostraram que o Cranberry era capaz de inibir cerca de 80% da aderência bacteriana no urotélio¹⁴(A). O Cranberry tem uma substância chamada protoacínidina tipo A, com poder antioxidante 20 vezes mais potente que a vitamina C e 50 vezes mais potente que a vitamina E. No Brasil, o Cranberry pode ser encontrado na forma de suco, comprimidos manipulados ou em cápsulas gelatinosas (400 mg de extrato de Cranberry/cápsula).

Avaliando-se mulheres com idade média de 62 anos, com dois ou mais episódios confirmados de infecção do trato urinário nos últimos 12 meses, submetidas à terapêutica com uso do extrato de Cranberry na dose de 500 mg/dia ou trimetoprima 100 mg/dia pelo período de 6 meses, observa-se que o tempo médio de recorrência de infecção urinária apresenta-se em torno de 84 dias mediante uso do extrato de Cranberry e 91 dias com uso do trimetoprima ($p=0,479$). Com relação ao risco de desenvolver ITU sintomática tratada com antibiótico, não se observa diferença significativa

entre os dois tratamentos (RR= 1,61 com IC95%: 0,93 a 2,79 e $p=0,084$)¹⁵(B). Por outro lado, demonstraram uma efetiva ação profilática do extrato de Cranberry em infecções urinárias de crianças¹⁶(A).

Relatos indicam uma possível associação entre o Cranberry e anticoagulantes derivados da 4-hidroxycumarina (varfarina), com aumento do INR, podendo levar a risco de sangramento. Assim, deve-se evitar este fitoterápico em pacientes que fazem uso destes medicamentos¹⁷(D).

Um elemento que diminui a importância do Cranberry na profilaxia das infecções urinárias é sua tolerabilidade por longo tempo, considerando que muitos pacientes abandonam ou interrompem o tratamento¹⁸(A).

Recomendação

O extrato de Cranberry na dose de 500 mg/dia pelo período de 6 meses não demonstra eficácia significativa com relação ao risco de desenvolvimento ITU. Contudo, seu emprego por longo tempo pode não ser aceitável pelo paciente. Dessa maneira, a opção sobre o uso do extrato de Cranberry deve ser tomada em consenso entre o paciente e o médico, levando-se em consideração o fato de ser produto natural, eficaz, barato e de não estar relacionado ao risco de resistência antimicrobiana.

4. O USO DE ESTROGÊNIO TRANSVAGINAL EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA REDUZ A FREQUÊNCIA DE INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR RECORRENTE?

Em mulheres idosas, as infecções genitourinárias são a segunda forma de infecção

mais comum. A bacteriúria assintomática atinge cerca de 50% das mulheres nesse grupo etário¹⁹(A). Nas idosas institucionalizadas, o risco de ITU aumenta substancialmente com a idade e a debilidade.

Alterações hormonais introduzidas pela menopausa alteram a microbiota vaginal, tomando parte importante na patogênese da infecção urinária em mulheres idosas. As alterações atróficas urogenitais decorrentes da deficiência estrogênica contribuem para o aumento do risco, além da maior prevalência de outras condições, como distúrbios da micção, prolapso uterino e higiene perineal precária, que acompanham as doenças neuromusculares, a incontinência fecal, as demências e, ainda, o uso de sondas. Em mulheres na pré-menopausa, os estrogênios circulantes determinam colonização da vagina pelos lactobacilos, produtores de ácido láctico a partir do glicogênio, mantendo, por conseguinte, um baixo pH vaginal, o que inibe o crescimento de vários uropatógenos²⁰(B).

O uso de estrogênios por via oral não reduz a frequência de ITUr (RR= 1,08 com IC95%: 0,88 a 1,33). Entretanto, os estrogênios utilizados por via vaginal reduzem a frequência desta afecção (RR= 0,64, com IC95%: 0,47 a 0,86)²¹(B).

Avaliando-se mulheres com idade média de 64 anos, submetidas à terapêutica com uso de estriol 0,5 mg/dia (creme vaginal), pelo período de oito meses, observa-se uma incidência média de infecção do trato urinário em torno 0,5 comparando-se com incidência de 5,9 mediante ao não-tratamento ($p < 0,001$). Analisando-se a cultura vaginal, após mesmo período, observa-

se uma redução no número de culturas positivas para enterobactérias, levando-se em consideração o período anterior ao tratamento (67% *versus* 28%, respectivamente). Com relação ao pH vaginal, observa-se que após introdução da terapêutica com uso do estriol pelo período de oito meses, este torna-se mais ácido (5,5 *versus* 3,6)²²(B).

Os hormônios utilizados podem ser os estrogênios conjugados 0.625 mg, estriol ou promestriene. Não existem estudos que determinem qual é o melhor estrogênio vaginal a ser utilizado na profilaxia da ITUr²³(A).

Recomendação

O uso de estrogênio tópico está associado à diminuição na taxa de colonização vaginal pelas enterobactérias. A administração intravaginal de estriol previne a recorrência de infecção do trato urinário em mulheres na menopausa, provavelmente devido a modificações na flora vaginal. O uso de estrogênios por via oral não reduz a frequência de ITUr.

5. O LISADO BACTERIANO DE *E. COLI* É ÚTIL NA PROFILAXIA DA ITUR?

O Extrato de *E. coli* é um extrato purificado de 18 espécies de *E. coli* de administração oral. Este extrato destrói as moléculas lipopolissacarídeas e modifica os antígenos da bactéria, mantendo seu potencial antigênico, até mesmo após a administração oral⁸(A).

Estudos *in vitro* mostram que esse agente promove a indução de interleucinas (IL-2, IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e gama interferon dos monócitos do sangue periférico²⁴(D).

No urotélio, a administração do extrato de *E. coli* mostrou diminuição do edema, de infiltrado de leucócitos e índices de hemorragia.

A dose recomendada é de um comprimido ao dia por três meses. Estudos mostram que com este esquema terapêutico ocorre diminuição do número de recorrência, disúria, bacteriúria e leucocitúria^{25,26}(A). O medicamento é disponível no Brasil em cápsulas com 6,0 mg do lisado bacteriano em pó liofilizado.

6. QUANDO SE DEVE REALIZAR PROFILAXIA DA INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE NA GESTAÇÃO?

A infecção do trato urinário é a infecção bacteriana mais comum durante a gestação. É explicada, sobretudo, pelas alterações fisiológicas dessa fase, tais como: efeito hormonal, dilatação ureteral, diminuição da peristaltase, refluxo vesicoureteral e compressão extrínseca do útero na bexiga. Cerca de 4% a 10% das gestantes têm bacteriúria assintomática e, destas, cerca de 20% a 60% terminam por desenvolver ITU posteriormente. Além disso, 1% a 4% das gestantes desenvolvem ITU aguda pela primeira vez durante a gravidez²⁷(B).

Na gestante, devido à frequência de 20% de ITUr após a pielonefrite, recomenda-se o uso diário, noturno, de antibioticoprofilaxia com nitrofurantoina na dose de 100 mg/dia, até o parto. Este esquema terapêutico reduz em 95% a recorrência e deve ser acompanhado com uroculturas mensais²⁸(B).

Embora pouco frequente, cuidado deve ser tomado no uso da nitrofurantoina nas últimas

semanas de gestação, em mulheres com deficiência da G6PD, pelo risco de anemia hemolítica.

Estudos demonstram que o uso de ácido ascórbico (vitamina C) na gestação, na dose de 100 mg, diminui a frequência de ITUr em cerca de 25%. No Brasil, existem compostos polivitamínicos com essa dosagem²⁹(B).

Com relação ao Cranberry, ainda não existem estudos de segurança ou danos para a mãe ou o feto. Estudos demonstram que esse fitoterápico não tem efeito adverso na gestação, podendo ser utilizado na forma de comprimido ou suco nas mesmas doses das não gestantes³⁰(D).

7. A SOLICITAÇÃO DE UROCULTURA É NECESSÁRIA NO MANEJO DA INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE?

Sabe-se que, apesar de a cistite representar uma frequente causa de disúria, outras desordens podem se apresentar com a mesma sintomatologia, como as uretrites gonocócicas e não gonocócicas e a vaginite causada por *Candida sp.* ou *Trichomonas vaginalis*. Em virtude desta similaridade, a presença de outros sintomas, tais como frequência urinária, disúria, urgência miccional e hematúria, aumenta a probabilidade de se estar frente a um caso de infecção do trato urinário baixo. Entretanto, as pacientes que se apresentam com quadro clínico de cistite complicada necessitam de avaliação adicional, realizada por meio de testes diagnósticos, incluindo a urocultura e o teste de sensibilidade antimicrobiana^{31,32}(D).

Independentemente do método profilático adotado, o acompanhamento destes episódios deve ser feito por meio de cultura e testes de suscetibilidade (quando possíveis), para o ajuste terapêutico dos episódios sintomáticos iniciais e para guiar a seleção antibiótica de um episódio subsequente. Especialmente, se foi instituída profilaxia antimicrobiana, que está associada com aumento de infecções por patógenos resistentes^{33,34}(B).

Recomendação

É recomendável a realização de uroculturas para o tratamento e acompanhamento de infecção urinária recorrente.

8. QUAL É O PAPEL DOS PROBIÓTICOS NA INFECÇÃO URINÁRIA RECORRENTE?

O uso de probióticos, especialmente lactobacilos, tem sido aventado para a profilaxia de infecções do trato urinário, considerando que

essas bactérias predominam na microbiota urogenital da mulher adulta sadia. Assim, o emprego de probióticos contendo lactobacilos poderia restaurar a microbiota vaginal e prevenir a ocorrência de infecções urinárias recorrentes. Igualmente, o uso desses produtos poderia exercer um papel no tratamento da infecção urinária na mulher³⁵(D).

Embora alguns estudos mostrem efeito benéfico na infecção urinária dos probióticos contendo *Lactobacillus*, a documentação sobre a estabilidade de tais produtos, bem como sua real eficácia, é limitada e inconclusiva³⁶(A)³⁷(D).

Recomendação

O conhecimento insuficiente da ação de probióticos na infecção urinária impede sua recomendação para a terapia e a profilaxia dessas infecções.

REFERÊNCIAS

1. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary tract infections. *Prim Care Clin Office Prat* 2008;35:345-67.
2. Rahn DD. Urinary tract infections: contemporary management. *Urol Nurs* 2008;28:333-40.
3. Head KA. Natural approaches to prevention and treatment of infections of the lower urinary tract. *Altern Med Rev* 2008;13:227-34.
4. Albert X, Huertas I, Pereiró II, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD001209.
5. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42: 363-71.
6. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF, Martin D, Gregory D, McKeivitt M, et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1980;92:770-5.
7. Schulman C, Chantrier M, Mattelaer J, de Wilde T, Frens PH, Cabri C, et al. L'acide pipemidique dans la prophylaxie des cystites récidivantes chez la femme. *Ann Urol (Paris)* 1987;21:438-42.
8. Naber KG, Cho YH, Matsumoto T, Schaeffer AJ. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:111-9.
9. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, -controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-6.
10. Chew L, Fihn SD. Recurrent cystitis in nonpregnant women. *West J Med* 1999;170:274-7.
11. Pill R, O'Dowd TC. Management of cystitis: the patient's viewpoint. *Fam Pract* 1988;5:24-8.
12. Valiquette L. Urinary tract infections in women. *Can J Urol* 2001;8:6-12.
13. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164-75.
14. Jepson RG, Craig JC. A systematic review of the evidence for cranberries and blueberries in UTI prevention. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:738-45.
15. 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;63:389-95.

16. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: A randomized controlled trial in children. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:369-72.
17. Suvarna R, Pirmohamed M, Henderson L. Possible interaction between warfarin and cranberry Juice. *BMJ* 2003;327:1454.
18. Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD001321.
19. Lutters M, Vogt N. Antibiotic duration for treating uncomplicated, symptomatic lower urinary tract infections in elderly women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001535.
20. Molander U, Milsom I, Ekelund P, Mellström D, Eriksson O. Effect of oral oestriol on vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the post-menopause. *Maturitas* 1990;12:113-20.
21. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2008;112:689-90.
22. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329:753-6.
23. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15-20.
24. Lee SJ, Kim SW, Cho YH, Yoon MS. Anti-inflammatory effect of an *Escherichia coli* extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis. *World J Urol* 2006;24:33-8.
25. Ha US, Cho YH. Immunostimulation with *Escherichia coli* extract: prevention of recurrent urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31(Suppl 1):63-7.
26. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group. *Br J Urol* 1990;65:6-9.
27. Mittal P, Wing D. Urinary tract infection in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005;35:749-64.
28. Wing DA, Rumney PJ, Preslicka CW, Chung JH. Daily cranberry juice for the prevention of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a randomized, controlled pilot study. *J Urol* 2008;180:1367-72.
29. Ochoa-Brust GJ, Fernández AR, Villanueva-Ruiz GJ, Velasco R, Trujillo-Hernández B, Vásquez C. Daily intake of 100 mg ascorbic acid as urinary tract infection prophylactic agent during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:783-7.

30. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of cranberry (vaccinium macrocarpon) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:80-6.
31. Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with acute uncomplicated cystitis. *Dis Mon* 2003;49:83-98.
32. Norris DL, Young JD. Urinary Tract Infections: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *Emerg Med Clin N Amer* 2008;26:413-30.
33. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 2007;298:179-86.
34. Narchi H, Al-Hamdani M. First and recurrent pediatric urinary tract infections: do they have different antibiotic susceptibilities? *J Chemother* 2008;20:472-7.
35. Falagas ME, Betsi GI, Tokas T, Athanasiou S. Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. *Drugs* 2006;66:1253-61.
36. Abad CL, Safdar N. The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections: a systematic review. *J Chemother* 2009;21:243-52.
37. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008;30:453-68.

