

Tratamento de infecções urinárias recorrentes em mulheres pós-menopausa Treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women Tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres posmenopáusicas

Carlos Augusto Cavalcante Filho¹, Mariana Pinho de Freitas Conrado², Jeanille Seixas Xavier Abrantes Diniz³, Lisandra Ianara Linhares Ferreira⁴, Bruno Magno de Souza Fernandes⁵, Ana Júlia de Melo Agustini⁶, Aline Meireles Melo⁷ e Ocelo Pinheiro Neto⁸

¹Graduado em Medicina pelo Universidade Ceuma, São Luis, Maranhão. ORCID: 0009-0007-2012-9644. E-mail: carlos10_f@hotmail.com;

²Graduada em Medicina pelo Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, Pernambuco. ORCID: 0000-0003-2450-7896. E-mail: mariiana.conrado@gmail.com;

³Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0003-1573-8203. E-mail: jeanille.seixas.js@gmail.com;

⁴Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0000-0003-3995-6758. E-mail: lisandraianara1@gmail.com;

⁵Graduado em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. ORCID: 0009-0002-8651-1022. E-mail: drbrunomagno@gmail.com;

⁶Graduada em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná. ORCID: 0009-0001-3248-1844. E-mail: anajuliaagustini@hotmail.com;

⁷Graduada em Medicina pelo Centro Universitário INTA, Itapipoca, Ceará. ORCID: 0009-0006-1218-9076. E-mail: alinemelomeireles@hotmail.com;

⁸Graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Minas Gerais. ORCID: 0009-0004-2061-5691. E-mail: ocelopn@gmail.com.

Resumo - As infecções recorrentes do trato urinário (ITUs) são definidas por três episódios em 12 meses ou dois episódios em seis meses, sendo muito mais comuns em mulheres devido a fatores anatômicos. O tratamento das ITUs nos EUA custa cerca de 3,5 bilhões de dólares anuais. Tradicionalmente, ITUs são diagnosticadas com base na presença de mais de 100.000 UFC/mL de urina e sintomas associados. Com o aumento da idade e da resistência a antibióticos, alternativas não antimicrobianas como estrogênio, probióticos e vitaminas têm sido propostas, mas faltam evidências robustas. Este estudo visa avaliar a eficácia de profilaxia antibiótica contínua e estrógenos vaginais na prevenção de ITUs em mulheres pós-menopausa, visando encontrar estratégias mais seguras e eficazes para essa população. trata-se de uma revisão da literatura focada no tratamento de infecções urinárias recorrentes em mulheres pós-menopausa, com uma abordagem qualitativa e descritiva. A revisão segue uma metodologia em seis etapas, desde a formulação da pergunta de pesquisa até a apresentação dos resultados. A questão central investigada foi a eficácia das intervenções farmacológicas para a prevenção dessas infecções. A coleta de dados, realizada em setembro de 2024, envolveu busca em bases de dados como PubMed e Scielo, utilizando descritores específicos. Foram incluídos artigos originais, disponíveis em português, inglês e espanhol, publicados nos últimos quinze anos, enquanto editoriais e estudos fora do escopo temporal foram excluídos. Os resultados mostraram que a profilaxia antibiótica com trimetoprima, sulfametoxazol e nitrofurantoina é eficaz na redução das infecções, conforme diretrizes internacionais. No entanto, o uso de estrogênios vaginais também apresentou benefícios significativos, especialmente para mulheres com sintomas de atrofia vaginal. Apesar desses avanços, o estudo tem limitações, como a falta de ensaios clínicos randomizados robustos que comparem diretamente estrogênio sistêmico e vaginal. Futuros estudos devem incluir ensaios clínicos bem desenhados para avaliar com precisão o papel do estrogênio sistêmico e explorar novas terapias e estratégias combinadas para o manejo das infecções urinárias em mulheres pós-menopausa.

Palavras-chave: Infecções Urinárias Recorrentes; Mulheres; Pós-Menopausa; Tratamento; Prevenção.

Abstract - Recurrent urinary tract infections (UTIs) are defined by three episodes in 12 months or two episodes in six months, and are much more common in women due to anatomical factors. Treating UTIs in the United States costs about \$3.5 billion annually. Traditionally, UTIs are diagnosed based on the presence of more than 100,000 CFU/mL of urine and associated symptoms. With increasing age and antibiotic resistance, non-antimicrobial alternatives such as estrogen, probiotics, and vitamins have been proposed, but strong evidence is lacking. This study aims to evaluate the efficacy of continuous antibiotic prophylaxis and vaginal estrogens in the prevention of UTIs in postmenopausal women, with the aim of finding safer and more effective strategies for this population. This is a literature review focused on the treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women, with a qualitative and descriptive approach. The review follows



a six-step methodology, from the formulation of the research question to the presentation of the results. The central question investigated was the efficacy of pharmacological interventions for the prevention of these infections. The data collection, carried out in September 2024, involved searching databases such as PubMed and Scielo, using specific descriptors. Original articles, available in Portuguese, English and Spanish, published in the last fifteen years were included, while editorials and studies outside the temporal scope were excluded. The results showed that antibiotic prophylaxis with trimethoprim, sulfamethoxazole and nitrofurantoin is effective in reducing infections, according to international guidelines. However, the use of vaginal estrogen has also shown significant benefits, especially for women with symptoms of vaginal atrophy. Despite these advances, the study has limitations, such as the lack of robust randomized controlled trials directly comparing systemic and vaginal estrogen. Future studies should include well-designed clinical trials to accurately assess the role of systemic estrogen and explore new therapies and combination strategies for the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women.

Key words: Recurrent urinary tract infections; Women; Postmenopausal; Treatment; Prevention.

Resumen - Las infecciones urinarias recurrentes (ITU) se definen por tres episodios en 12 meses o dos episodios en seis meses, y son mucho más comunes en mujeres debido a factores anatómicos. El tratamiento de las infecciones urinarias en Estados Unidos cuesta alrededor de 3.500 millones de dólares anuales. Tradicionalmente, las infecciones urinarias se diagnostican en función de la presencia de más de 100,000 UFC/ml de orina y los síntomas asociados. Con el aumento de la edad y la resistencia a los antibióticos, se han propuesto alternativas no antimicrobianas como el estrógeno, los probióticos y las vitaminas, pero faltan pruebas sólidas. Este estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica continua y los estrógenos vaginales en la prevención de infecciones urinarias en mujeres posmenopáusicas, con el objetivo de encontrar estrategias más seguras y efectivas para esta población. Se trata de una revisión bibliográfica centrada en el tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes en mujeres postmenopáusicas, con un enfoque cualitativo y descriptivo. La revisión sigue una metodología de seis pasos, desde la formulación de la pregunta de investigación hasta la presentación de los resultados. La cuestión central investigada fue la eficacia de las intervenciones farmacológicas para la prevención de estas infecciones. La recolección de datos, realizada en septiembre de 2024, implicó la búsqueda en bases de datos como PubMed y Scielo, utilizando descriptores específicos. Se incluyeron artículos originales, disponibles en portugués, inglés y español, publicados en los últimos quince años, mientras que se excluyeron editoriales y estudios fuera del ámbito temporal. Los resultados mostraron que la profilaxis antibiótica con trimetoprim, sulfametoazol y nitrofurantoína es efectiva para reducir las infecciones, según las guías internacionales. Sin embargo, el uso de estrógenos vaginales también ha demostrado beneficios significativos, especialmente para las mujeres con síntomas de atrofia vaginal. A pesar de estos avances, el estudio tiene limitaciones, como la falta de ensayos controlados aleatorios sólidos que comparen directamente el estrógeno sistémico y vaginal. Los estudios futuros deben incluir ensayos clínicos bien diseñados para evaluar con precisión el papel del estrógeno sistémico y explorar nuevas terapias y estrategias combinadas para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en mujeres posmenopáusicas.

Palabras clave: Infecciones urinarias recurrentes; Mujeres; Posmenopáusico; Tratamiento; Prevención.

INTRODUÇÃO

As infecções recorrentes do trato urinário (ITUs) são definidas como a ocorrência de três episódios de infecção urinária nos últimos 12 meses ou dois episódios em um período de seis meses. Essas infecções são significativamente mais comuns em mulheres do que em homens, sendo 30 vezes mais frequentes devido a fatores anatómicos como a uretra mais curta e ampla, que está em proximidade com a vagina (Aydin et al., 2015; Cueto et al., 2017).

O custo anual do tratamento das ITUs nos Estados Unidos é de aproximadamente 3,5 bilhões de dólares (Foxman, 2002). Uma ITU é tradicionalmente caracterizada pela presença de mais de 100.000 unidades formadoras de colônias (UFC/mL) de urina associadas a sintomas agudos como disúria, urgência, frequência ou dor suprapúbica. No entanto, a detecção de mais de 100 UFCs de *Escherichia coli* com sintomas urinários agudos específicos possui um valor preditivo positivo de cerca de 90%, o que sugere que um limite mais baixo de UFC pode ser mais adequado para o diagnóstico de ITUs simples e recorrentes (Hooton et al., 2013).

O aumento da prevalência de ITUs com a idade é

um problema de saúde particularmente relevante para mulheres após a menopausa. O tratamento contínuo com antibióticos de baixa dosagem tem sido uma estratégia comum para prevenir ITUs recorrentes, mas pode levar ao aumento das taxas de resistência aos medicamentos, criando um novo desafio de saúde (Wawrysiuk et al., 2019).

Consequentemente, o desenvolvimento e a implementação de abordagens não antimicrobianas para a profilaxia de ITUs têm ganhado importância. Entre os tratamentos não antimicrobianos propostos estão o uso de estrogênio, probióticos e vitaminas. No entanto, ainda são necessários mais dados baseados em evidências para confirmar a eficácia dessas opções como profilaxia para ITUs recorrentes em mulheres pós-menopausa (Caretto et al., 2017; Wawrysiuk et al., 2019).

A justificativa para esta pesquisa reside na alta prevalência de infecções urinárias recorrentes em mulheres pós-menopausa, uma condição que se agrava pela crescente resistência aos antibióticos e pelos efeitos adversos associados ao seu uso prolongado. Dada a necessidade premente de alternativas eficazes e seguras, torna-se imperativo explorar e analisar abordagens alternativas. A carência de evidências robustas sobre essas opções sublinha a importância de novos estudos que visem ao



desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes para esta população específica.

O objetivo principal deste artigo é analisar a eficácia das intervenções farmacológicas na profilaxia de infecções urinárias recorrentes em mulheres pós-menopausa. Em particular, o estudo focará em avaliar o impacto de duas abordagens terapêuticas: a profilaxia antibiótica contínua e a administração de estrógenos vaginais. A pesquisa busca responder à pergunta central sobre a efetividade dessas intervenções no manejo e prevenção de infecções urinárias frequentes, especificamente em mulheres que apresentam um histórico relevante dessas condições após a menopausa. A população alvo compreende mulheres pós-menopausa que enfrentam recorrências frequentes de infecções urinárias, proporcionando uma análise aprofundada da resposta clínica a essas estratégias terapêuticas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura sobre o tratamento de infecções urinárias recorrentes em mulheres pós-menopausa. A abordagem é descritiva e exploratória, utilizando uma metodologia qualitativa. A revisão é uma das ferramentas utilizadas na Prática Baseada em Evidências (PBE), que visa fornecer suporte à tomada de decisão clínica (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

A revisão foi realizada em seis etapas, conforme descrito por Souza, Silva e Carvalho (2010), a saber: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados encontrados e, por fim, apresentação da revisão. A pergunta norteadora foi: “Qual é a eficácia das intervenções farmacológicas na prevenção de infecções urinárias recorrentes em mulheres pós-menopausa?”

A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2024, nas seguintes bases de dados: National Institute of Health (PubMed), Scielo (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Para a busca foram utilizados descritores sistematizados através de operadores booleanos com a seguinte estratégia: “Infecções Urinárias” AND “Pós-Menopausa” AND “Tratamento”.

Foram incluídos nesta pesquisa materiais que atenderam aos seguintes parâmetros: artigos originais, gratuitos, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nos últimos quinze anos (2009 – 2024). Em contrapartida, foram excluídos: editoriais, teses, narrativas e estudos fora da margem temporal; estudos duplicados, com margem temporal superior a dez anos e aqueles sem correlação com a pergunta de pesquisa.

RESULTADO E DISCUSSÕES

O aumento da prevalência de ITUs em mulheres na pré e pós-menopausa pode ser atribuído principalmente a alterações hormonais, como a deficiência de estrogênio, e ao

envelhecimento do tecido conjuntivo, que inclui condições como incontinência urinária e prolapso dos órgãos pélvicos. Na pré-menopausa, fatores como a incontinência urinária (que dificulta a higiene adequada), a atrofia das membranas mucosas vaginais (que aumenta o risco de infecções vaginais que podem se espalhar para o trato urinário) e o prolapso vaginal anterior (que compromete a micção completa) contribuem para o surgimento das ITUs (Czajkowski; Broś-Konopielko; Teliga-Czajkowska, 2021).

A prevalência de bacteriúria assintomática também aumenta significativamente em mulheres na pré e pós-menopausa, variando entre 4% e 19%, em comparação com 1,5% observada em mulheres na pré-menopausa. A deficiência de estrogênio, comum em ambas as fases, pode levar a incontinência urinária e a um maior risco de infecções do trato urinário (Bonkat et al., 2020).

Estudos demonstraram que a aplicação tópica de estrogênios na região vaginal reduz significativamente o risco de bacteriúria (OR = 0,3; IC 95%: 0,13–0,68) (Cody et al., 2012). Além disso, a recomendação para o uso tópico de estrogênios em mulheres na pré e pós-menopausa para prevenir ITUs está incluída em diretrizes publicadas por associações de pesquisa (Anger et al., 2019).

De acordo com Anger et al. (2019), os autores realizaram um apanhado das diretrizes publicadas pela American Urological Association, Canadian Urological Association, Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction e European Urological Society, que servem de base para as dosagens de antibióticos recomendadas por associações internacionais. Essas recomendações variam conforme a indicação e o tipo de infecção.

Para a profilaxia na bacteriúria assintomática com tratamento contínuo, a Trimetoprima deve ser administrada em uma dose de 100 mg uma vez ao dia. Alternativamente, a combinação de Trimetoprima + sulfametoxazol pode ser utilizada em doses de 40–200 mg uma vez por dia ou 40–200 mg três vezes por semana. Outros antibióticos recomendados para essa indicação incluem a Nitrofurantoína, administrada em 50–100 mg por dia, a Cefalexina em 125–250 mg uma vez ao dia e a Fosfomicina em 3 g a cada 10 dias (Anger et al., 2019).

No caso de profilaxia com tratamento periódico para bacteriúria assintomática, a combinação de Trimetoprima + sulfametoxazol deve ser administrada em doses de 40/200 mg ou 80/400 mg. A Nitrofurantoína e a Cefalexina devem ser usadas em doses de 50–100 mg e 250 mg, respectivamente. Para a cistite não complicada, o tratamento recomendado inclui a Fosfomicina em 3 g por um dia, a Nitrofurantoína em 50–100 mg por dia durante 5 dias ou 100 mg duas vezes ao dia durante 5 dias, a Pivampicilina em 400 mg três vezes ao dia durante 3–5 dias, as Cefalosporinas em 500 mg duas vezes ao dia durante 3 dias, a combinação de Trimetoprima + sulfametoxazol em 80/400 mg duas vezes ao dia durante 3 dias, e a Trimetoprima em 100 mg duas vezes ao dia durante 3–5 dias (Anger et al., 2019).

Para a cistite complicada, o tratamento recomendado varia entre antibióticos de amplo espectro. A Ciprofloxacina deve ser administrada em doses de 500–750



mg duas vezes ao dia durante 7 dias, enquanto a Levofloxacina deve ser administrada em 750 mg por dia durante 5 dias. Outras opções incluem a combinação de Trimetoprima + sulfametoxazol em 160/800 mg duas vezes ao dia durante 14 dias, a Cefpodoxima em 200 mg duas vezes ao dia durante 10 dias e o Cefbuteno em 400 mg por dia durante 10 dias (Anger et al., 2019).

Para o tratamento de pielonefrite com terapia parenteral de primeira linha, são recomendadas a Ciprofloxacina em 400 mg duas vezes ao dia, a Levofloxacina em 750 mg por dia, a Cefotaxima em 2 g três vezes ao dia e a Ceftriaxona em 1–2 g por dia. Em casos de segunda linha de tratamento para pielonefrite, as opções incluem Cefepima em 1–2 g duas vezes ao dia, Piperacilina/tazobactam em 2,5–4,5 g três vezes ao dia, Gentamicina em 5 mg/kg por dia e Amicacina em 15 mg/kg por dia. É importante observar que nem todos esses antibióticos estão disponíveis em todos os países, o que pode influenciar as opções de tratamento na prática clínica local (Anger et al., 2019).

Além do uso de antibióticos, a administração de estrogênios exógenos tem sido proposta como uma estratégia preventiva para ITU em mulheres na pós-menopausa. Diversos métodos de administração de estrogênio foram testados, incluindo terapias vaginais, sistêmicas (orais e transdérmicas) e locais (cremes, comprimidos e anéis). As diretrizes atuais de várias sociedades profissionais de urologia recomendam o uso de estrogênios vaginais tópicos, mas desaconselham o uso de estrogênios sistêmicos (Brubaker et al., 2018; Anger et al., 2019).

Estudos mostram que o estrogênio vaginal pode reduzir o risco de ITUs, enquanto a eficácia do estrogênio sistêmico, como o estrogênio oral, é menos convincente (Brubaker et al., 2018; Pigrau; Escolà-Vergé, 2020). Na prática clínica, tanto o estrogênio sistêmico quanto o vaginal são usados para tratar a síndrome geniturinária da menopausa, pois o estrogênio altera a mucosa vaginal e melhora a barreira contra infecções (Wira et al., 2010). Ambos os tipos de estrogênio parecem melhorar a saúde vaginal, a dispareunia e os sintomas urinários como disúria, urgência, frequência e noctúria. No entanto, os dados sobre a frequência de ITUs com o uso de estrogênio são menos claros (Rahn et al., 2014).

As diretrizes atuais recomendam especificamente que o estrogênio sistêmico não seja utilizado para a prevenção de ITUs: "o estrogênio sistêmico não deve ser recomendado para o tratamento de ITUs" e "o estrogênio oral não demonstrou ser eficaz e não deve ser usado para prevenção de ITUs" (Brubaker et al., 2018; Anger et al., 2019).

Portanto, para reduzir o risco de ITUs recorrentes em mulheres sem sintomas sistêmicos da menopausa, o estrogênio vaginal é o tratamento preferencial. Para mulheres que já utilizam estrogênio sistêmico para sintomas da menopausa, ainda não está claro se o estrogênio vaginal oferece um benefício adicional na prevenção de ITUs recorrentes. Até o momento, nenhum ensaio clínico randomizado e controlado avaliou adequadamente o papel do estrogênio sistêmico na redução de ITUs recorrentes (Fox

et al., 2021).

Idealmente, um estudo futuro deveria incluir apenas mulheres na pós-menopausa com ITUs recorrentes, com um número suficiente de participantes para detectar diferenças significativas entre estrogênio sistêmico e placebo (ou estrogênio vaginal), administrar estrogênio sistêmico em doses adequadas para níveis terapêuticos no tecido vaginal e monitorar as infecções por pelo menos 6 meses. A frequência de ITUs tende a aumentar com a idade, afetando desproporcionalmente mulheres na pós-menopausa, que são mais suscetíveis a complicações graves.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo analisou a eficácia das intervenções farmacológicas na profilaxia de infecções urinárias recorrentes em mulheres pós-menopausa, com foco em duas abordagens principais: a profilaxia antibiótica contínua e a administração de estrógenos vaginais. A análise revelou que a profilaxia antibiótica, incluindo o uso de trimetoprima, sulfametoxazol e nitrofurantoína, mostrou eficácia na redução das infecções urinárias, conforme recomendado pelas diretrizes internacionais.

No entanto, o tratamento com estrogênios vaginais também demonstrou benefícios significativos, reduzindo o risco de bacteriúria e, conseqüentemente, das infecções urinárias. Estes achados corroboram a recomendação atual de uso de estrogênios vaginais como a abordagem preferencial para mulheres na pós-menopausa, especialmente para aquelas com sintomas de atrofia vaginal.

Apesar dos avanços nas terapias, é importante reconhecer algumas limitações deste estudo. A principal limitação é a ausência de ensaios clínicos randomizados e controlados suficientemente robustos que comparem diretamente a eficácia do estrogênio sistêmico e do estrogênio vaginal na prevenção de infecções urinárias recorrentes. Além disso, a variabilidade nos protocolos de tratamento e nas diretrizes entre diferentes associações e países pode influenciar a aplicação prática das recomendações e a comparação de resultados entre estudos.

Para futuros estudos, é crucial realizar ensaios clínicos bem projetados que incluam um número significativo de participantes para avaliar com precisão o papel do estrogênio sistêmico na prevenção de ITUs recorrentes. Esses estudos devem comparar diretamente o estrogênio sistêmico com placebo e estrogênio vaginal, e considerar a administração de estrogênio em doses terapêuticas adequadas, monitorando as infecções por um período prolongado. Além disso, investigar a eficácia e segurança de novas terapias e estratégias combinadas pode fornecer insights valiosos para o manejo das ITUs em mulheres pós-menopausa, ajudando a definir abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

REFERÊNCIAS

ANGER, Jennifer et al. Recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU guideline. *The Journal of urology*, v. 202, n. 2, p. 282-289, 2019.



- AYDIN, Abdullatif et al. Recurrent urinary tract infections in women. **International urogynecology journal**, v. 26, p. 795-804, 2015.
- BONKAT, G. et al. EAU guidelines on urological infections. **European Association of Urology**, 2020.
- BRUBAKER, Linda et al. American Urogynecologic Society best-practice statement: recurrent urinary tract infection in adult women. **Urogynecology**, v. 24, n. 5, p. 321-335, 2018.
- CARETTO, Marta et al. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. **Maturitas**, v. 99, p. 43-46, 2017.
- CODY, June D. et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2012.
- CUETO, Marina et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). **Enfermedades infecciosas y microbiología clinica**, v. 35, n. 5, p. 314-320, 2017.
- CZAJKOWSKI, Krzysztof; BROŚ-KONOPIELKO, Magdalena; TELIGA-CZAJKOWSKA, Justyna. Urinary tract infection in women. **Menopause Review/Przegląd Menopauzalny**, v. 20, n. 1, p. 40-47, 2021.
- FERRANTE, Kimberly L. et al. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women: a randomized clinical trial. **Urogynecology**, v. 27, n. 2, p. 112-117, 2021.
- FOX, Kate A. et al. Evaluation of systemic estrogen for preventing urinary tract infections in postmenopausal women. **Menopause**, v. 28, n. 7, p. 836-844, 2021.
- FOXMAN, Betsy. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. **The American journal of medicine**, v. 113, n. 1, p. 5-13, 2002.
- HOOTON, Thomas M. et al. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 20, p. 1883-1891, 2013.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.
- PIGRAU, Carlos; ESCOLÀ-VERGÉ, Laura. Recurrent urinary tract infections: from pathogenesis to prevention. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 155, n. 4, p. 171-177, 2020.
- RAHN, David D. et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124, n. 6, p. 1147-1156, 2014.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.
- WAWRYSIUK, Sara et al. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance—non-antibiotic approaches: a systemic review. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 300, p. 821-828, 2019.
- WIRA, Charles R. et al. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens. **American journal of reproductive immunology**, v. 63, n. 6, p. 544-565, 2010.

