



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ROSALIE DE JESUS SPÍNOLA

O IMPACTO DO MICROBIOMA NAS PATOLOGIAS UROGENITAIS

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DR.^a FERNANDA PATRÍCIA ANTUNES DOS SANTOS

MARÇO/2024

Índice

Índice de Tabelas.....	i
Índice de Figuras	ii
Lista de abreviaturas.....	1
Resumo	2
Abstract	3
1. Introdução.....	4
2. Metodologia	5
3. Enquadramento	6
3.1. Microbioma	6
3.1.1. Microbioma vaginal.....	10
3.1.2. Microbioma urinário	13
3.2. Infecções sexualmente transmissíveis.....	14
3.3. Infecção do Trato Urinário.....	16
3.3.1. Infecção do Trato Urinário de Repetição.....	18
4. Microbioma na infecção por Papilomavírus Humano	19
5. Microbioma na infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i>	21
6. Microbioma nas infecções do trato urinário de repetição	22
7. Implicações para a prática clínica.....	25
8. Conclusão.....	27
Referências Bibliográficas	28

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Tipos de CST. Fonte: Ravel et al. (2011)	10
Tabela 2 - Fatores que definem uma ITU como complicada. Fonte: Dason et al. (2011)	17

Índice de Figuras

Figura 1 - A primeira (HMP1) e segunda fases (HMP2) do Projeto do Microbioma Humano dos NIH.	8
Figura 2 - Comparação de um microbioma urinário saudável com um microbioma urinário durante uma ITU	23

Lista de abreviaturas

CST - *Community State Type*

CT - *Chlamydia trachomatis*

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

HPV - Papilomavírus humano

ISTs - Infecções Sexualmente Transmissíveis

ITUs - Infecções do Trato Urinário

NGS - Sequenciação de Nova Geração

OMS - Organização Mundial de Saúde

VB - Vaginose Bacteriana

VMB - Microbioma Vaginal

Resumo

Enquadramento: O microbioma humano, composto por uma vasta comunidade de microrganismos, o seu genoma e o ambiente físico e químico onde se inserem, tem sido objeto de crescente interesse na pesquisa médica. O microbioma desempenha um papel importante na regulação do metabolismo e função imune. O microbioma vaginal é um microambiente dinâmico, que se pode alterar em resposta a diversos estímulos.

Objetivo: Avaliar o impacto do microbioma vaginal e urinário nas patologias urogenitais, nomeadamente as infeções por Papilomavírus humano (HPV), *Chlamydia trachomatis* e infeções do trato urinário de repetição.

Metodologia: Revisão narrativa da literatura com pesquisa realizada nas bases de dados *PubMed* e *Cochrane*.

Discussão e Conclusão: A maioria dos estudos parece ser consensual em atribuir importância ao microbioma na saúde da mulher. Com a leitura dos artigos, averiguou-se que a predominância de *Lactobacillus iners* está associada a patologia genital. Foi possível constatar que a infeção por Papilomavírus humano e por *Chlamydia trachomatis* se apresentam associadas frequentemente aos mesmos micróbios, como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*. As infeções por Papilomavírus humano, *Chlamydia trachomatis* e infeções do trato urinário de repetição têm em conjunto a associação com a presença de *Gardnerella spp.* Deste modo, é certo que as infeções por HPV, CT e ITUs estão associadas a uma alteração na microbiota do trato genital inferior. Contudo, os estudos não permitem tirar conclusões absolutas se a alteração do microbioma é causa ou apenas consequência destas infeções. Novas terapêuticas baseadas no microbioma têm sido sugeridas. A informação disponível sobre esta problemática não é muita e é aconselhado continuar a investigação para ganhar uma maior compreensão da influência do microbioma em quadros de infeção genito-urinária e poder conceber novas abordagens terapêuticas e profiláticas.

Palavras-Chave: Microbioma vaginal; Microbioma urinário; Papilomavírus Humano; *Chlamydia trachomatis*; ITUs recorrentes.

Abstract

Background: The human microbiome, composed of a vast community of microorganisms, their genome and the physical and chemical environment in which they are inserted, has been object of increasing interest in medical research. The microbiome plays an important role in regulating metabolism and immune function. The vaginal microbiome is a dynamic microenvironment, which can change in response to various stimuli.

Objective: Evaluate the impact of the microbiome on urogenital pathologies, in particular human papillomavirus (HPV) and *Chlamydia trachomatis* infections and recurrent urinary tract infections.

Methodology: Narrative review of the literature with research carried out in PubMed and Cochrane databases.

Discussion and Conclusion: Most studies seem to be consensual in attributing importance to the microbiome in women's health. With the reading of the articles, it was found that the predominance of *Lactobacillus iners* is associated with genital pathology. It was found that human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis* infections are often associated with the same microbes, such as *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae*. Human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis* and recurrent urinary tract infections are associated with the presence of *Gardnerella spp.* Thus, it is certain that infections by HPV, CT and UTIs are associated with a change in the microbiota of the lower genital tract. However, studies do not allow us to draw absolute conclusions as to whether microbiome alteration is the cause or only consequence of these infections. New microbiome-based therapies have been suggested. The available information about this problem is not much and it is advisable to continue the research to gain a greater understanding of the influence of the microbiome regarding genito-urinary infections and to be able to conceive new therapeutic and prophylactic approaches.

Keywords: Vaginal microbiome; Urinary microbiome; Human Papillomavirus; *Chlamydia trachomatis*; Recurrent UTI.

1. Introdução

O microbioma humano, que inclui uma vasta comunidade de microrganismos residentes no organismo, tem despertado o interesse da comunidade científica devido à sua relevância para a saúde [1, 2]. Inicialmente associado apenas a doenças gastrointestinais, o microbioma é crucial para uma série de funções fisiológicas e tem impacto em diversas patologias [3-5].

Um dos microbiomas mais complexos e em investigação crescente é o microbioma vaginal (VMB), que desempenha um papel crítico na saúde reprodutiva das mulheres. [6, 7] As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) representam um grave problema de saúde pública mundial. [8]. Diversos patógenos podem ser transmitidos através de relações sexuais, sendo alguns tratáveis, onde se incluem o Papilomavírus Humano (HPV) e clamídia, e outros mais desafiadores de controlar, como o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), a hepatite B e o vírus herpes simplex. [8] A infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT) pode provocar doença inflamatória pélvica e reduzir a fertilidade feminina. O HPV destaca-se como uma das ISTs mais frequentes, sendo que algumas estirpes estão associadas ao desenvolvimento de cancro do colo do útero. [8]. Diversos estudos apontam para uma correlação entre a disbiose vaginal e uma maior vulnerabilidade a ISTs, incentivando à busca por terapias para restaurar o equilíbrio saudável da microbiota vaginal [4].

As infecções do trato urinário (ITUs) são comuns e, quando recorrentes, representam um desafio clínico significativo, particularmente em mulheres jovens [9]. A microbiota do trato urinário desempenha um papel essencial na saúde urogenital, e controlá-la adequadamente pode prevenir episódios de ITUs recorrentes [10].

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar o impacto do microbioma em patologias urogenitais. Será abordado especificamente o impacto e qual o VMB envolvido na infecção por HPV e por CT, qual o microbioma urinário nas ITUs de repetição e a associação do microbioma vaginal e urinário nas ITU de repetição. Será feita uma breve referência às implicações do microbioma para a saúde e possíveis aplicações futuras.

2. Metodologia

Para a execução desta revisão narrativa da literatura foram consultados artigos disponibilizados nas plataformas PubMed/MEDLINE e Cochrane, publicados em língua portuguesa ou inglesa entre janeiro de 2001 até janeiro de 2024. Utilizaram-se os descritores MeSH (*Medical Subject Headings*): “*vaginal microbiome*”, “*urinary microbiome*”, “*recurrent urinary tract infections*”, “*sexually transmitted infections*”, “*papilloma virus*”, “*chlamydia trachomatis*” junto a operadores booleanos (AND; OR). Foram introduzidos para além dos anos de publicação mais alguns limitadores, nomeadamente texto integral gratuito.

A pesquisa incluiu artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas e estudos randomizados e controlados. A procura foi alargada com a consulta de referências bibliográficas, consideradas de interesse, dos artigos anteriormente selecionados. A escolha dos artigos baseou-se essencialmente numa leitura dos resumos para avaliar se o tema em estudo era alvo de discussão. Foram excluídos casos clínicos, artigos de opinião e estudos em população com idade inferior a 18 anos.

3. Enquadramento

3.1. Microbioma

O microbioma humano é composto pela comunidade de microrganismos (bactérias, arqueobactérias, fungos, vírus e alguns protozoários), o seu genoma e o ambiente físico e químico onde se inserem. [2, 3] Com vinte e sete vezes mais genes do que o genoma humano, o microbioma desempenha um papel fundamental na nossa saúde e bem-estar. [1, 2]

A maior porção do microbioma humano corresponde a bactérias, as mais estudadas. [11] A abundância e a diversidade dessas bactérias variam de pessoa para pessoa e podem ser influenciadas por fatores vários como a dieta, idade, sexo e estilo de vida. [11, 12] Estudos estimam que o corpo humano abriga cerca de 100 triliões de bactérias, superando em número as próprias células humanas. [12]

Para compreender a complexidade do microbioma humano, é necessário reconhecer que não se trata de uma única comunidade de micróbios, mas sim de múltiplas comunidades que coexistem em diferentes partes do corpo. [13] O microbioma do trato gastrointestinal, por exemplo, é um dos mais estudados e conhecidos. Desempenha um papel vital na digestão de alimentos e absorção de nutrientes e na regulação do sistema imunitário, além de que pode afetar o humor e bem-estar geral. [14-16] O intestino é o habitat de uma grande quantidade de células imunes que estão em constante comunicação com as bactérias intestinais. Estas bactérias auxiliam na identificação e combate aos micróbios invasores, ajudando a prevenir a infeção. [15-17] Pelo contrário, no caso de doenças autoimunes, como a Doença de Crohn e a colite ulcerosa, em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo, a modulação do microbioma pode ser uma estratégia promissora. [18]

Além disso, o microbioma tem um impacto significativo na saúde mental e no funcionamento do cérebro. A ligação entre o intestino e o cérebro, muitas vezes chamada de eixo intestino-cérebro, é uma área de pesquisa em crescimento e estudos sugerem que o microbioma pode influenciar o humor, a ansiedade, a depressão e até a aprendizagem, abrindo novas perspectivas para o tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, como a anorexia nervosa e as Doenças de Parkinson e de Alzheimer. [14]

A relação entre o microbioma intestinal e a obesidade também tem sido investigada. A pesquisa indica que o microbioma pode desempenhar um papel na regulação do peso corporal. Em pessoas obesas, a composição do microbioma difere daquele das pessoas magras, o que sugere que as bactérias intestinais podem influenciar o metabolismo e o desenvolvimento de tecido adiposo. Isto abre possibilidades para intervenções que visam o microbioma como uma forma de combater a obesidade. [19, 20]

Recentemente, verificou-se uma ligação do microbioma intestinal com vários distúrbios ginecológicos, tais como a vaginose bacteriana (VB), cancro do endométrio, síndrome dos ovários poliquísticos, endometriose e miomas uterinos. Elkafas et al. sugerem que estas relações podem ser explicadas, em parte, pela forma como a microbiota do intestino metaboliza o estrogénio e a sua capacidade em desencadear reações inflamatórias. [4, 5]

O equilíbrio entre as diferentes espécies do microbioma, ou seja, a eubiose, é fundamental para a sua função. Um microbioma saudável é caracterizado pela presença de uma variedade de espécies bacterianas e cada uma com funções específicas. [21] Esta diversidade ajuda a manter uma homeostasia, prevenindo o crescimento excessivo de bactérias patogénicas. [21, 22] Quando este equilíbrio é perturbado, ao que se chama disbiose, devido a uma dieta pobre, uso indiscriminado de antibióticos ou outros fatores, podem ocorrer problemas de saúde. [22]

Os estudos sobre o microbioma humano também têm revelado a importância da individualidade. Cada pessoa possui um microbioma único, influenciado por fatores genéticos, ambientais e comportamentais. [12, 13] Esta variabilidade indica que as respostas do organismo a terapias baseadas no microbioma podem variar de pessoa para pessoa e uma abordagem personalizada deverá ser a mais adequada. [13] As bactérias têm formas de comunicação particulares para fazerem do microbioma uma comunidade harmoniosa, mas dinâmica. As bactérias interagem entre si através de pequenas moléculas conhecidas como autoindutoras e assim conseguem determinar o número de bactérias da sua espécie (comunicação intra-espécie) e se outras espécies bacterianas estão presentes na comunidade (comunicação inter-espécies) pelo processo conhecido como *quorum sensing*. Desta forma, várias espécies trabalham em uníssono para contribuir para a comunidade e formam um microbioma. [14]

O Projeto do Microbioma Humano dos NIH (*National Institutes of Health, USA*) teve início em 2007 e tem por objetivo avaliar as interações entre os microbiomas e os indivíduos numa perspetiva saúde-doença. É constituído por duas fases, ilustradas na Figura 1: a primeira fase debruçou-se sobre o microbioma saudável e a segunda sobre o microbioma vaginal durante a gravidez e no parto pré-termo, microbioma intestinal na doença inflamatória intestinal e microbioma nasal e intestinal no estado de pré-diabetes. [23]

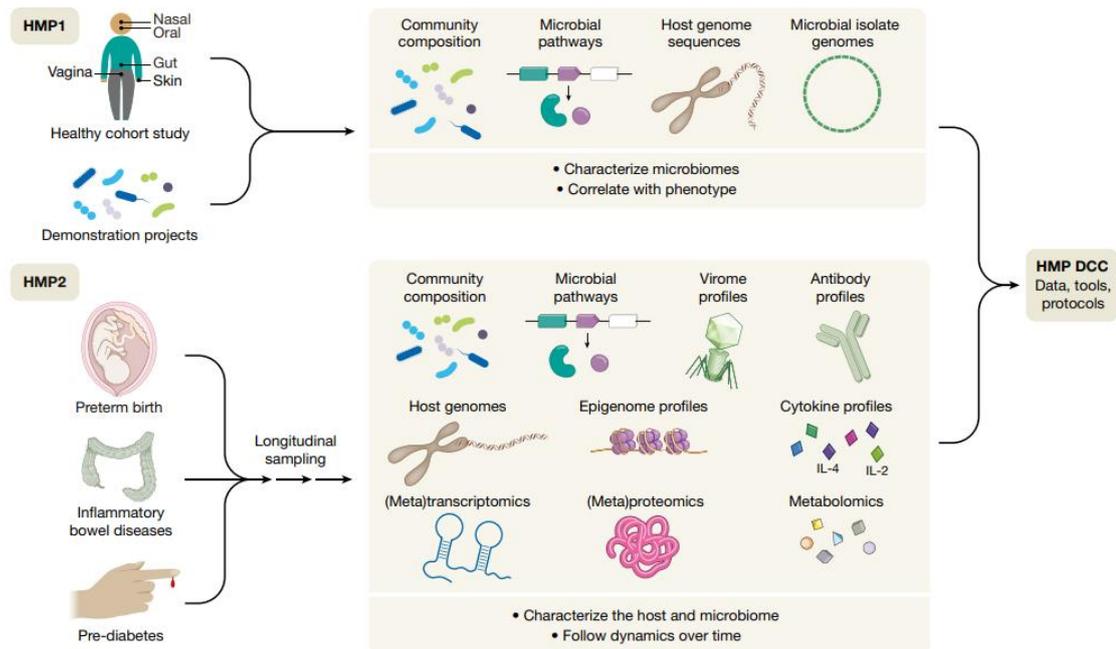


Figura 1 - A primeira (HMP1 – *Human Microbiome Project*) e segunda fases (HMP2) do Projeto do Microbioma Humano dos NIH. A HMP1 levou a cabo um estudo de base em indivíduos adultos saudáveis e caracterizou as comunidades microbianas de várias regiões do corpo e fez um cruzamento de dados com um conjunto de projetos demonstrativos de patologias específicas, a fim de fazer a correlação com o fenótipo do hospedeiro. Já na HMP2 foram levados a cabo três estudos de corte longitudinal de condições que particularmente se associam a mudanças no microbioma. Foi acompanhado o dinamismo das propriedades biológicas tanto do hospedeiro como do microbioma. Fonte: The Integrative HMP Research Network Consortium (2019) [23]

Uma das principais descobertas da primeira fase do projeto, grande incitadora para a segunda fase, foi o facto da composição taxonómica do microbioma não ter uma boa correlação com o fenótipo do hospedeiro e este ser melhor determinado pela função molecular dos micróbios mais prevalentes. [23]

Até o momento este projeto mostrou-se muito útil para a comunidade científica no que concerne aos conhecimentos sobre a microbiota e levou a conclusões inovadoras e interessantes. O microbioma é um componente fundamental da biologia humana com um papel importantíssimo na saúde e bem-estar. Graças ao projeto, a microbiologia humana agora é vista como relevante, além das clássicas doenças infecciosas e gastrointestinais, para o metabolismo, neoplasias, saúde materno-infantil e função neurológica. Criou bases de dados *multi-omic*, ferramentas computacionais e estatísticas e protocolos clínicos. Providenciou saber mais sobre a dinâmica do microbioma, as relações entre os diferentes microbiomas que vivem no indivíduo e as suas respostas como hospedeiro. Demonstrou que

as mudanças do microbioma são mais evidentes entre indivíduos do que dentro dum mesmo indivíduo, mesmo que em diferentes regiões do corpo. [23]

Contudo, também levantou algumas questões, que os cientistas aconselham a ser exploradas no futuro. Por exemplo, não foi investigada a primeira exposição aos micróbios do ser humano após o nascimento e o subsequente desenvolvimento do seu sistema imune, que será uma experiência-chave para a personalização do microbioma individual. Carece de um melhor esclarecimento a etiologia das diferenças inter-individuais do microbioma e como ele muda ao longo do tempo e não está claro se certas estirpes já associadas a determinadas respostas imunológicas e bioquímicas são de facto necessárias para os seus associados fenótipos de doenças. [23]

Graças à Sequenciação de Nova Geração (NGS) tornou-se possível analisar e mapear o microbioma com uma precisão sem precedentes. Esta tecnologia permitiu avanços notáveis na compreensão do microbioma e suas aplicações clínicas. [24]

O uso de antibióticos é um exemplo de como o microbioma pode ser afetado de maneira negativa. Destroem não apenas as bactérias patogénicas, mas também muitas das bactérias benéficas do microbioma, podendo levar a desequilíbrios e disfunções no corpo, sendo este mais um reforço para aconselhar a um uso responsável de antibióticos. [25]

3.1.1. Microbioma vaginal

O VMB, em contraste com o intestino e outras mucosas, apresenta baixa diversidade microbiana. Existe uma dominância do gênero *Lactobacillus spp.*, que se correlaciona com a ausência de patologia. Esta associação entre a composição do VMB e a saúde é de suma importância para a compreensão da fisiologia feminina e tem então implicações significativas na prevenção de diversas patologias. [26-28]

O VMB é um microambiente dinâmico, sensível, que se pode alterar em resposta a estímulos internos ou externos. Dentro dos estímulos internos incluem-se etnia, alterações hormonais (fases do ciclo menstrual, gravidez, período fértil e menopausa), atividade sexual, uso de anticoncepcionais e medicamentos. Quanto aos fatores externos referem-se ambiente comunitário, higiene (inclusive duchas vaginais), dieta, obesidade, tabagismo ou estados de ansiedade/ stress. [3, 4, 26]

Em 2011, Ravel et al. criaram o conceito de tipos de estado comunitário (*community state types*, CSTs, em inglês) dividindo o microbioma vaginal em cinco grupos, quatro deles dominados pelo gênero *Lactobacillus*, como ilustrado na Tabela 1. [4, 26]

Tabela 1 – Tipos de CST. Fonte: Ravel et al. (2011) [4]

Grupo CST	Predomínio
CST I	<i>L. crispatus</i>
CST II	<i>L. gasseri</i>
CST III	<i>L. iners</i>
CST IV	Polimicrobiana, incluindo bactérias anaeróbias
CST V	<i>L. jensenii</i>

Os Lactobacilos mostram-se essenciais para a saúde vaginal. Produzem ácido láctico, um agente antimicrobiano, que inibe o crescimento de bactérias patogênicas na vagina, pois perturba as membranas celulares bacterianas e estimula a resposta imunológica diante da presença de lipopolissacarídeos, habitualmente presentes na membrana celular de bactérias gram negativas. Também promove a manutenção de um pH altamente ácido. [26, 29] Os isômeros derivados do ácido láctico podem ter funções distintas no ambiente vaginal. O

isómero ácido láctico-L é produzido tanto por bactérias como pelas células epiteliais da vagina e ativa determinadas células do sistema imune, além de que induz as células epiteliais a libertar citocinas pró-inflamatórias. [26] Contudo, as propriedades antimicrobianas do ácido láctico são sobretudo atribuídas ao isómero D, e os lactobacilos, com destaque para *L. crispatus* e excluindo *L. iners*, têm capacidade de o produzir. [29] A proporção entre os isómeros de ácido láctico L e D tem um papel significativo na modulação da expressão de moléculas de sinalização do organismo, podendo inclusive aumentar o risco de ocorrência de partos pré-termo associados a infeções do trato genito-urinário. [26] A presença do ácido láctico em todas as comunidades vaginais saudáveis sugere que é essencial para a manutenção da saúde vaginal. [26, 29]

Os lactobacilos têm efeitos citotóxicos e de anti-proliferação nas células tumorais. Produzem ainda peróxido de hidrogénio (que atua como desinfetante), moléculas com propriedades antimicrobianas e bacteriocinas. Em estudos *in vitro*, as bacteriocinas demonstraram eliminar patógenos do trato urogenital. [3, 26, 29]

A disbiose refere-se a um desequilíbrio na composição da microbiota vaginal, nomeadamente com uma diminuição de lactobacilos benéficos e um aumento de bactérias anaeróbias, tais como as que pertencem aos géneros *Sneathia*, *Parvimonas* e *Megasphaera*. [30, 31] Está a ela associada CST IV, uma comunidade heterogénea da qual fazem parte bactérias anaeróbias, como *Atopobium*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Bifidobacterium*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Finegoldia* e *Mobiluncus spp.* [26, 28, 32] A VB é um exemplo de patologia que ocorre na presença de disbiose, e nela verifica-se um aumento específico das taxas de *Gardnerella vaginalis* e do género *Prevotella*. [30, 32, 33] Esta condição está associada a um aumento do risco de adquirir várias ISTs, incluindo VIH. [26, 28, 33] Contudo, ainda não está esclarecido se a alteração do microbioma é causa ou consequência das ISTs. [3] Além disso, a VB é preditor de uma maior dificuldade no tratamento dessas infeções. Não se limitando a isso, a disbiose está igualmente relacionada à infeção por HPV, displasia cervical, doença inflamatória pélvica, falha na fertilização *in vitro*, aborto espontâneo e prematuridade. [26, 28, 33] A diversificação da microbiota vaginal aparenta causar uma menor resiliência a perturbações e mais suscetibilidade a patologia. [26]

A vagina é um ambiente onde ocorre uma relação de cooperação entre os micróbios e o hospedeiro. Essa relação simbiótica fornece a primeira linha de defesa contra a migração de patógenos oportunistas. Uma diminuição do nível de lactobacilos implica um prejuízo das características ideais do muco cervical para combater os agentes patogénicos, menor integridade celular com alterações do metabolismo e da proliferação celular, e promoção da integração viral. Outros microrganismos atuam tanto por exclusão por competição como eliminação direta. [3, 26, 34] Assim, a disbiose pode ter sérias implicações para a saúde

feminina e é notória a importância de manter um ambiente vaginal equilibrado e saudável para prevenir complicações médicas e promover o bem-estar reprodutivo [26, 28, 34].

Existe uma relação bidirecional entre a fisiologia reprodutiva da mulher e o VMB. Ocorrem mudanças reprodutivas fisiológicas desde o nascimento até à pós-menopausa, que afetam o VMB. [35, 36] Portanto, o VMB difere consoante a faixa etária: nas mulheres mais jovens é menos variado, pelo que um aumento da sua diversidade pode iniciar um estado de doença; enquanto nas mulheres mais idosas, que têm um microbioma mais diverso, um declínio nesta heterogeneidade representará disbiose. [37]

3.1.2. Microbioma urinário

A bexiga não é, mesmo em condições saudáveis, estéril. A urina abrange uma comunidade microbiana complexa, que tem um papel essencial na manutenção da homeostasia da bexiga, incluindo a preservação da integridade do urotélio, função imunológica e influência na neurotransmissão. [37] O microbioma urinário ou urobioma não é fixo e existem diferenças, quer intra-indivíduo (diferentes partes do corpo apresentam perfis microbianos específicos e diferentes), quer inter-indivíduos. [26, 29]

A maioria da microbiota urinária pertence a cinco divisões principais: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, Actinobactérias, *Fusobacteria* e *Proteobacteria* e frequentemente estão presentes no urobioma os gêneros *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Prevotella*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Vários estudos determinaram que os urobiomas femininos são frequentemente dominados pelo gênero *Lactobacillus*, com destaque para *L. iners* e *L. crispatus*. Assim, as microbiotas urinária e vaginal partilham comensais, e também agentes patogênicos, e isso sugere que os dois microbiomas estão interligados. [29, 30]

Lactobacillus e *Streptococcus* são os gêneros predominantes no urobioma feminino. Ambas as bactérias são produtoras de ácido lático, o que lhes confere uma função de proteção contra patógenos. Outras bactérias menos comuns encontradas no urobioma incluem *Aloscardovia*, *Burkholderia*, *Jonquetella*, *Klebsiella*, *Saccharofermentans*, *Rhodanobacter* e *Veillonella*. [30]

Além de bactérias, também fungos como *Candida spp.* e vírus fazem parte. Os bacteriófagos - vírus que matam bactérias - desempenham um papel essencial no urobioma, ao modular as comunidades bacterianas que habitam na bexiga. Esta interação com a microbiota bacteriana sugere um possível uso terapêutico, que já tem sido posto em prática como estratégia de tratamento para infecções complicadas do trato urinário e para a problemática da formação de biofilmes em dispositivos urinários. [37]

Devido a este panorama, a microbiota do trato urinário também se assume como um elemento essencial na manutenção da saúde do sistema urogenital. [10].

3.2. Infecções sexualmente transmissíveis

Em grande parte, as infecções genitais têm origem em ISTs. [38] As ISTs são transmitidas entre parceiros(as) durante o contato sexual, incluindo o oral, anal e vaginal. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de ISTs tem vindo a aumentar, apesar da educação para a sexualidade nas escolas, nomeadamente em Portugal e do maior acesso a cuidados de saúde e à informação (por exemplo, pela internet). Estima-se que ocorram 376 milhões de novas infecções anualmente, sendo que três em quatro casos são incuráveis. [38]

As ISTs abrangem uma gama de infecções que podem ser de natureza bacteriana, viral ou parasitária. Esses agentes patogénicos são passados de uma pessoa para outra através do contato íntimo sexual, que envolve a troca de fluidos corporais com um indivíduo infetado. Além do comportamento sexual, estas doenças podem ser disseminadas por meio da partilha de seringas durante o uso de drogas injetáveis, ou ainda, de mãe para filho durante a gestação, no momento do parto ou na fase de amamentação. Quanto ao mecanismo fisiopatológico, o agente infeccioso consegue penetrar no organismo através de soluções de continuidade encontradas nas membranas mucosas do pênis, vagina, ânus ou outras. Eles invadem e multiplicam-se dentro das células normais, desregulando o funcionamento do sistema imune, o que leva ao surgimento de diversos sinais e sintomas característicos. [38]

Os fatores de risco para contrair ISTs incluem praticar relações sexuais desprotegidas com vários(as) parceiros(as), história prévia de IST pessoal ou do(a) parceiro(a), ser vítima de violência sexual, consumo de álcool, envolvimento com prostituição e uso de drogas, principalmente endovenosas. [38]

Por outro lado, a circuncisão nos homens tem demonstrado ser eficaz em diminuir o risco de contrair várias ISTs, incluindo HPV, herpes genital e, de forma importante, o VIH. [38]

As oito ISTs mais frequentes podem ser divididas em dois grupos. São curáveis cinco delas: HPV, clamídia (infecção pela bactéria *Chlamydia trachomatis*), gonorreia (infecção pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae*), sífilis (infecção pela bactéria *Treponema pallidum*) e tricomoníase (infecção pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*). Às outras três, causadas por vírus, podemos oferecer tratamento para minimizar os sintomas e atrasar a evolução da doença, mas não têm cura conhecida, são elas: a hepatite B, o vírus Herpes simplex e o VIH. Além das referidas, são de destacar ainda: cancroide, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo e micoplasma genital. [38]

As ISTs têm uma localização primordial na região genital e perianal, mas não se restringem a estas áreas, podendo também provocar doença extragenital ou sistémica. [39] Uma das condições mais preocupantes em relação às ISTs é a infecção pelo VIH. Pessoas imunocomprometidas e que já possuem infecção por VIH, apresentam um risco

substancialmente maior de contrair uma segunda IST. Por um lado, a coexistência de várias patologias no organismo cria um ambiente favorável à transmissão de múltiplos agentes infecciosos; por outro, o uso de recetores celulares idênticos pelo VIH e por outros gérmens facilita a entrada desses patogénios no organismo, aproveitando-se das vulnerabilidades do sistema imunitário debilitado. Além do mais, ao serem mantidas as práticas sexuais, aumenta a probabilidade de outra IST. [40] Neste sentido, o uso de preservativo masculino é uma medida de proteção acessível e de baixo custo, que permite prevenir a maioria das ISTs. Com efeito, ao ser diagnosticada uma IST, o doente deve ser testado para as restantes mais comuns. [41]

Um ponto que merece destaque é a relação entre o VMB e a proteção contra microorganismos patogénicos. Quando o predomínio dos lactobacilos é comprometido e são substituídos por diferentes anaeróbios, o risco de aquisição de ISTs aumenta consideravelmente. [30, 42] É consensual na comunidade científica que a disbiose pode representar uma vulnerabilidade, tornando o organismo mais suscetível a ISTs. Portanto, compreender o papel do VMB alterado na aquisição de ISTs pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas estratégias preventivas. [26, 30]

3.3. Infecção do Trato Urinário

A ITU é uma das infecções mais comuns e acarreta custos significativos para a sociedade. Estima-se que mais de metade das mulheres terá, pelo menos, uma ITU durante a vida e um terço delas experimentará o primeiro episódio antes dos 24 anos de idade. [43] Nos Estados Unidos da América os custos relacionados ao tratamento das ITUs atingem 3,5 mil milhões de dólares anuais. [9] Desta forma, torna-se essencial que os episódios sejam devidamente diagnosticados, tratados e também prevenidos. [25]

Uma ITU caracteriza-se por mais de 100.000 unidades formadoras de colónias (UFC/ml) na urina, associada a sintomas típicos. [9] Esta condição afeta pessoas de todas as faixas etárias. De facto, é frequente durante o primeiro ano de vida devido ao uso de fralda e a algumas malformações congénitas, como a válvula de uretra posterior, e nesta idade tendem a afetar principalmente o sexo masculino. No ensino pré-escolar, as meninas são afetadas por ITUs 10 a 20 vezes mais do que os meninos. Na idade adulta, a incidência de ITU aumenta, e as mulheres continuam a ser as mais afetadas. Os picos de incidência são associados ao início da atividade sexual, gravidez ou menopausa. [44]

As mulheres são mais suscetíveis à ITU devido à sua uretra mais curta e à proximidade do ânus e vagina, o que facilita a sua colonização por bactérias de origem intestinal. [45] Nos homens, o comprimento maior da uretra, o fluxo urinário mais intenso e os fatores antibacterianos da próstata fornecem uma maior proteção. A relação entre a circuncisão e a ITU é debatida, mas pode haver uma menor aderência de bactérias à glândula, o que ajudaria a prevenir ITU. [46]

No que concerne à classificação das ITUs, de acordo com a Associação Europeia de Urologia existem várias classificações que podem ser aceites. As ITUs podem ser classificadas em função da localização, em ITU inferior, que abrange a bexiga (cistite) ou uretra (uretrite), e ITU superior, que envolve os ureteres ou o parênquima renal (pielonefrite). Podem ser classificadas ainda em função de potenciais complicações. As ITUs não complicadas são aquelas que ocorrem em doentes saudáveis, não grávidas e na ausência de anomalias estruturais ou funcionais do aparelho urinário. [47] Todas as outras são consideradas complicadas e podem ocorrer na presença de alguns dos fatores descritos na Tabela 2. [47, 48]

Tabela 2 - Fatores que definem uma ITU como complicada. Fonte: Dason et al. (2011) [48]

Complicação	Exemplos
Anomalia anatômica	Cistocele, divertículo, fístula
Iatrogenia	Algaliação, infecção nosocomial, cirurgia
Disfunção miccional	Doença neurológica, disfunção do pavimento pélvico, resíduo pós-miccional aumentado, incontinência
Obstrução urinária	Estenose uretral, estenose da junção pieloureteral
Outras	Gravidez, litíase, imunossupressão

Os sintomas mais comuns da ITU baixa ou cistite incluem disúria, polaquiúria, urgência miccional, alterações na cor e odor da urina, hematúria e dor no hipogastro. Febre, arrepios, dor lombar, náuseas e vômitos são mais observados nos casos de pielonefrite aguda (ITU alta). A intensidade e a prevalência destes sintomas podem variar de pessoa para pessoa. [9, 49] As bactérias causadoras de ITU podem provir de qualquer porção do sistema urinário, incluindo os rins, ureteres e bexiga, com exceção da uretra (que é colonizada de forma comensal por lactobacilos e Neisserias não patogênicas). [50] Os microrganismos podem alcançar o sistema urinário através de várias vias, como a circulação sanguínea ou linfática, mas a via mais comum é a ascensão pela uretra a partir do reservatório intestinal. Desta forma, os agentes mais comuns são as bactérias, e dentro delas, a família *Enterobacteriaceae*, com destaque para *Escherichia coli*, que representam entre 70% e 90% dos casos, seguidas por *Proteus mirabilis* e *Klebsiella spp.* Outros germens gram-positivos, como *Staphylococcus saprophyticus* e *Enterococcus faecalis*, são também causadores. [49] Além disso, colonização por fungos também pode estar na origem de ITU. A ITU não complicada é geralmente adquirida na comunidade. Já na ITU complicada existe uma ampla variedade de microrganismos causadores, que geralmente são multirresistentes e frequentemente associados aos cuidados de saúde. [47]

3.3.1. Infecção do Trato Urinário de Repetição

As ITUs de repetição são um subtipo desafiador de ITU caracterizado pela recorrência frequente de episódios infecciosos no trato urinário. [9] Para serem classificadas como ITUs de repetição ou recorrentes, devem ocorrer duas ou mais infecções num período de seis meses ou três ou mais infecções num ano. [9, 47, 51] É importante distinguir as ITUs recorrentes das recidivantes. As recidivantes são causadas pelos mesmos microrganismos e podem indicar uma origem infecciosa específica. [9]

As ITUs de repetição têm múltiplas causas, muitas vezes relacionadas a uma combinação de fatores. Alguns dos principais fatores são: a anatomia do trato urinário feminino, o comportamento sexual (incluindo frequência das relações sexuais superior a duas vezes por semana, o uso de espermicidas e parceiros sexuais novos ou múltiplos), história de 5 ou mais ITUs prévias, idade menor ou igual a 15 anos na primeira ITU, e menopausa e vaginite atrófica por deficiência de estrogênio. [9, 47]

4. Microbioma na infecção por Papilomavírus Humano

O HPV é a IST mais prevalente. Estima-se que, num determinado momento, até 80% das pessoas que são sexualmente ativas estejam infetadas, com cerca de 14 milhões de novos casos notificados todos os anos. O HPV é um vírus de DNA de cadeia dupla, que se replica na camada de células basais do epitélio escamoso estratificado. Muitas vezes a infecção por HPV não apresenta sintomas, mas os tipos 6 e 11 do HPV causam com relativa frequência lesões hiperplásicas, como verrugas anogenitais ou condilomas acuminados (que aparentam crescimentos similares à couve-flor), enquanto os tipos 16 e 18 são oncogénicos e estão especialmente relacionados com a transformação maligna. O HPV é um fator de risco comprovado para o desenvolvimento de cancro do colo do útero e carcinoma orofaríngeo, além de estar relacionado a outros tipos mais raros de doença oncológica, como do ânus, pénis, vagina e vulva. [38] O HPV pode originar ainda queixas de outros sistemas orgânicos, nomeadamente gastrointestinal e urinário. [38]

Quanto à prevenção primária, a utilização dos preservativos masculinos é fortemente recomendada, apesar de não serem completamente protetores pois não cobrem toda a área anogenital potencialmente infetada. [41] Desde 2008, foi implementada a principal forma de prevenção primária, a vacinação contra o HPV, a qual está incluída no Programa Nacional de Vacinação de Portugal. Foi inicialmente oferecida às meninas por meio da vacina Gardasil® 4. A partir de 2017, a versão nonavalente da mesma vacina começou a ser utilizada, sendo a primeira dose aplicada em meninas de 10 anos, seguindo um cronograma de duas doses (com a segunda dose administrada 6 meses após a primeira). Em 2019, Portugal introduziu a vacinação contra o HPV para meninos. [41, 52]

Nas medidas de prevenção secundária, o programa de rastreio do cancro do colo do útero destina-se à população do sexo feminino com idade igual ou superior a 25 anos e igual ou inferior a 60 anos. O teste principal é a pesquisa de ácidos nucleicos dos tipos de HPV oncogénicos, em citologia cervical. Realiza-se de 5 em 5 anos, se não houver alterações. [53]

Há evidências crescentes de que a alteração do VMB é considerada um cofator positivo para infecção pelo HPV. [6, 26, 30, 33] Em vários estudos, foi observada uma associação entre a presença de determinadas bactérias e a deteção do HPV. [33] Em particular, o HPV é frequentemente detetado concomitantemente na presença de bactérias como *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Candida albicans*, espécies do género Bacteroides e um crescimento excessivo de anaeróbios. [26, 30] Em contraste, uma dominância do VMB por lactobacilos está associado a um resultado negativo em teste de HPV. [30] Tanto um VMB pobre em lactobacilos, como um predomínio de *Lactobacillus iners* (CST III) está associado a uma maior prevalência de HPV, em oposição a microbiomas

dominados por *Lactobacillus crispatus* (CST I) e *L. gasseri* (CST II). [26, 30] Esta relação verifica-se tanto para os tipos de HPV de alto como baixo risco. [30]

De facto, o predomínio de determinadas espécies de Lactobacilos (como *Lactobacillus crispatus*) está fortemente associado a resultados negativos nos testes de HPV, porque através da produção de ácido láctico tornam o ambiente desfavorável para a sobrevivência do HPV. Por outro lado, uma diminuição das espécies de lactobacilos benéficas contribui para a integração do HPV na célula. [3, 28, 30] Espécies bacterianas como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae* têm sido sugeridas como marcadores moleculares para uma possível infecção pelo HPV. A formação de biofilme por essas bactérias pode contribuir para a persistência viral, tornando mais difícil o combate ao HPV pelo sistema imunitário. [26, 28, 30, 34, 54] Num desses estudos de coorte, o género *Gardnerella* foi quase nove vezes mais prevalente no grupo de mulheres com HPV-positivo em comparação com o grupo HPV-negativo, evidenciando a importância dessa bactéria na relação com a infecção pelo HPV. [34]

A incidência de infecção pelo HPV está aumentada na VB. [26, 30, 33] Além disso, tanto uma dominância por *L. iners* como uma substituição por bactérias anaeróbias está relacionada a lesões intraepiteliais escamosas e progressão para cancro do colo do útero. [30, 34] Neste cenário, a função protetora dos lactobacilos na vagina é comprometida, levando a uma redução da produção de peróxido de hidrogénio, das taxas de metabolismo dos açúcares e um aumento do pH vaginal. Isso resulta na diminuição das funções da imunidade local celular e na produção de imunoglobulinas, IgG e IgA, enfraquecendo ainda mais a capacidade do corpo de combater o HPV. [34]

Fusobacterium é uma bactéria exógena, que pode ter um papel no desenvolvimento de neoplasia intraepitelial cervical. Apesar de *Fusobacterium* fazer parte da flora comensal oral e intestinal, é um agente oportunista que se apresenta envolvido na patogénese de doenças inflamatórias nessas regiões, como na periodontite e doença inflamatória intestinal. Quando presente a nível vaginal este microrganismo atua elevando os níveis de IL-4, dando origem a um ambiente imunossuprimido marcado por níveis altos de citocinas anti-inflamatórias. Esta capacidade de deprimir o sistema de defesa imunitário é crucial para impedir a resposta celular do organismo, beneficiando a evolução da infecção por HPV para cancro cervical. [30]

Quanto à existência de relação com outras ISTs, diversos estudos apontam para uma associação entre a infecção por CT e um risco aumentado de infecção prolongada por HPV. [32, 33] Uma das razões para tal, é a produção de biofilmes por *G. vaginalis*. [32] Igualmente, foi observada uma maior prevalência de infecção por Herpes Simplex tipo 2 e *Mycoplasma* em indivíduos com teste positivo para HPV. [33]

5. Microbioma na infecção por *Chlamydia trachomatis*

A infecção por CT é a segunda IST mais comum. A sua prevalência torna-a numa importante preocupação de saúde pública em Portugal, assim como em todo o mundo. [31] A CT é uma bactéria intracelular Gram-negativa. [38, 55] Apesar de na maioria dos casos a sua infecção ser assintomática, quando presentes, os sinais e sintomas podem incluir leucorreia, hemorragias intermenstruais, coitorragias e dor pélvica. [31, 38]. Em casos de infecção sistémica, pode apresentar febre, dor abdominal, náuseas e vômitos e astenia. [38] É responsável assim por uma variedade de síndromes, incluindo ITU, infecção perinatal e doença inflamatória pélvica. [31, 38, 56]

Estudos demonstraram que o VMB das mulheres com infecção por CT está empobrecido em Lactobacilos e ocorre um aumento significativo das bactérias anaeróbias e associadas à disbiose, que caracterizam CST IV. [31, 32, 57] Uma colonização por *L. crispatus* previne a infecção por CT, enquanto um predomínio de *L. iners* foi associado à infecção. Tais achados apontam um efeito protetor por parte do *L. crispatus* e sugerem vantagens que são distintas consoante a espécie de *Lactobacillus*. [29, 31, 32, 57]

A infecção por CT correlaciona-se positivamente com a presença de bactérias associadas à disbiose e à VB, como *Sneathia*, *Parvimonas* e *Megasphaera* e ainda *Metamycoplasma*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Dialister spp.* e *Prevotella spp.* Além dessas, está documentada a presença de *Ezakiella spp.*, uma bactéria Gram-positiva anaeróbia. [31] A elevada abundância de *G. vaginalis* e *Prevotella spp.* levam à produção de biofilmes, que promovem a infecção por CT. [32]

A clamídia está associada a uma maior probabilidade de aquisição da infecção por VIH. [31]

6. Microbioma nas infecções do trato urinário de repetição

Quanto ao papel de prevenção de ITUs, estudos sugerem que determinadas espécies comensais do sistema urogenital, particularmente *Lactobacillus crispatus* e *L. jensenii*, previnem a colonização por microrganismos causadores, como *E. coli*. [29, 30]

Os elementos que influenciam a colonização microbiana abrangem fatores ambientais, como o pH, níveis de oxigênio (consoante a bactéria é aeróbia ou anaeróbia estrita), osmolaridade, disponibilidade de nutrientes, locais de adesão bacteriana e interações com o sistema imune. Quanto à fonte de nutrientes, que deve ser contínua, esta é maioritariamente obtida pelo fluxo constante de nova urina. [29] Além disso, o urotélio é revestido por uma camada de glicosaminoglicanos e muitos comensais, incluindo os gêneros *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* e *Streptococcus spp.*, expressam enzimas que fragmentam esses glicosaminoglicanos extracelulares em açúcares metabolizáveis. Estes processos fornecerão os nutrientes necessários para suportar os micróbios residentes. [29]

Uma disbiose vaginal aumenta o risco de ITU, não apenas pelos micróbios em si, mas também pela depressão do estado imune e, portanto, diminuição da resistência à infecção. [30] A incidência de ITUs é elevada em mulheres em pós-menopausa. Tal ocorre devido à redução dos níveis de estrogênio, que origina uma diminuição de lactobacilos e atrofia do epitélio urogenital. Estudos comprovam que mulheres pós-menopáusicas que fazem tratamento hormonal, sistêmico ou tópico, conseguem manter níveis elevados de lactobacilos e apresentam menores taxas de ITUs recorrentes. [30]

Há evidência de que doentes que sofrem de incontinência de urgência refratária associada a ITU de repetição possuem um microbioma urinário diferente e diversificado, o que indica que a colonização contínua da bexiga pode intensificar esta patologia. [30]

Diversos microrganismos colaboram entre si de forma a prolongar as ITUs por eles causadas. Como exemplos, estudos em murinos com ITUs polimicrobianas revelaram que *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus saprophyticus* atuam de forma sinérgica na coinfeção para aumentar o risco de pielonefrite aguda. De forma similar, a interação entre *P. mirabilis* e *E. coli* uropatogénica na coinfeção em ratos, através de interações metabólicas recíprocas amplifica a persistência das bactérias. Foi igualmente constatada uma relação sinérgica entre *E. coli* uropatogénica e *E. faecalis*, este último comensal do intestino, quando em situação de ferropenia. Nessas circunstâncias, *E. faecalis* secreta um metabolito, L-ornitina, que estimula a biossíntese da maquinaria de captação de ferro pela *E. coli* uropatogénica. [29]

A maioria das ITU de repetição é causada por bactérias, sendo a *Escherichia coli* a bactéria mais comumente envolvida. [58-61] A *E. coli* faz parte da flora comensal intestinal, mas pode causar infecções quando atinge o trato urinário. [59, 60] Contudo, a detecção de uropatogénios emergentes tem feito diminuir a representação até então centrada em *E. coli*.

[62, 63] Várias espécies, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aerococcus urinae*, *Proteus mirabilis* e *Streptococcus anginosus* são cada vez mais identificadas por NGS como agentes causadores de ITUs. [62-64] A Figura 2 representa uma comparação do urobioma num estado saudável com o urobioma durante uma ITU. Estas bactérias geralmente ganham acesso ao trato urinário através da uretra e ascendem para a bexiga. Uma vez na bexiga, podem aderir às suas paredes ou formar biofilmes, o que as protege do sistema imunitário e dos efeitos dos antibióticos. Tal torna o tratamento destas infeções mais desafiador. [60]

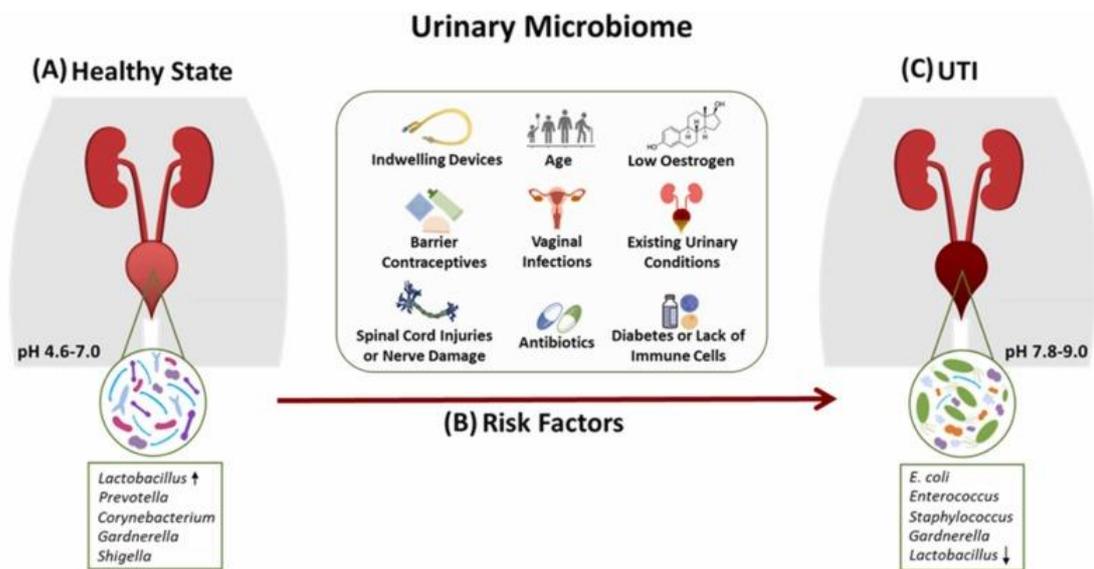


Figura 2 - Comparação de um microbioma urinário saudável com um microbioma urinário durante uma ITU. Fonte: Kenneally et al. (2022) [59]

O urobioma existe numa relação de simbiose com o VMB. Foi demonstrado que a existência de bacteriúria assintomática é benéfica na proteção contra ITU de repetição, ao diminuir a virulência e assim, inibir a colonização por grupos patogénicos de *E. coli*. Num estudo com modelos animais com ITU recorrentes devido a colonização crónica por *E. coli*, a inoculação uretral de *Gardnerella vaginalis* em ratos momentaneamente saudáveis, levava a recorrência de ITU, por ativação de reservatórios quiescentes de *E. coli* e sua reinoculação, com esfoliação e morte de células epiteliais e até lesão renal. [29, 37] Apesar disso, *G. vaginalis* não é classicamente considerada uropatogénica. [30] Estes resultados reforçam a importância da microbiota vaginal na ocorrência de ITU repetidas. [29, 37]

Assim, o microbioma do trato urinário desempenha um papel fundamental nas ITUs de repetição. Um microbioma saudável atua como uma barreira protetora, competindo com bactérias patogênicas e limitando seu crescimento, reduzindo o risco de ITU. [37] Também alterações na composição do microbioma devido ao uso excessivo de antibióticos podem criar um ambiente propício ao crescimento de bactérias patogênicas. [1] Além disso, o microbioma influencia a resposta imunológica local, modulando o sistema imunitário. [1, 2] Assim, uma eubiose fortalece a capacidade do sistema imune de combater infecções, enquanto a disbiose enfraquece a resposta imunológica. [1] A resistência a antibióticos é uma preocupação crescente, em que as bactérias patogênicas podem desenvolver resistência após exposição repetida a antibióticos. [65]

Compreender o papel do microbioma em relação às ITU de repetição tem potencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e preventivas. Por exemplo, terapias com probióticos e modificações dietéticas específicas podem ser exploradas para promover um microbioma saudável e, assim, reduzir o risco de ITUs de repetição. [65-69] A eficácia das “bactérias protetoras”, como os Lactobacilos, no reforço dos mecanismos de defesa do trato urinário tem sido amplamente avaliada. [65] Há estudos que afirmam que, estes probióticos, quando administrados em quantidades adequadas, beneficiam o hospedeiro através de componentes antimicrobianos, tais como bacteriocinas, biosurfactantes e ácidos lácticos. [70] Por outro lado, há estudos que consideram não haver benefícios significativos no uso de probióticos na prevenção de ITU de repetição. [71]

7. Implicações para a prática clínica

O estudo do microbioma humano, inclusive do microbioma urogenital, e das suas implicações para a prática clínica tem se expandido de forma promissora nas últimas décadas. [10, 72] À medida que a compreensão avança, são apontadas vantagens práticas significativas na prevenção, diagnóstico e tratamento de patologias urogenitais. [10, 72, 73]

A presença de bactérias benéficas no trato urogenital desempenha um papel fundamental na prevenção de infecções, pois competem com os patogénios, dificultando a sua colonização e crescimento. [2, 11, 15, 74] Neste contexto, os prebióticos e probióticos urogenitais têm ganho destaque. Os prebióticos são substâncias que promovem o crescimento de bactérias benéficas no intestino. Os probióticos são suplementos que contêm estirpes de bactérias benéficas vivas, como lactobacilos, que podem ser administrados por via oral ou vaginal, e quando ingeridos em quantidades adequadas, podem conferir benefícios à saúde. O seu objetivo é restaurar e manter a eubiose, fortalecendo a barreira protetora contra patogénios. [27, 75, 76] Estudos demonstraram que probióticos contendo lactobacilos são promissores na prevenção e tratamento de ITUs baixas. [73, 75] Outra abordagem inovadora é o transplante de microbioma. Esta técnica, anteriormente mais associada ao intestino, está a ser adaptada ao microbioma urogenital. [77, 78] Envolve a transferência de microrganismos benéficos de um dador saudável para um recetor com disbiose. Isto pode ser particularmente relevante para pacientes que sofrem de infecções recorrentes e VB, e oferece uma abordagem terapêutica altamente personalizada. [79] Cada indivíduo possui um microbioma único e abordar essa diversidade de forma personalizada leva a terapias mais eficazes. [29, 73]

Compreender o microbioma urogenital permite o desenvolvimento de antibióticos que visam eliminar patogénios específicos, minimizando o impacto negativo sobre as bactérias benéficas. [25, 80] Isto pode ser particularmente relevante no tratamento de infecções agudas, como as ITUs, onde uma ação rápida é necessária. [60, 70] Além disso, a modulação da dieta é uma estratégia promissora que envolve a modificação da alimentação para promover o crescimento de bactérias benéficas no trato urogenital. Alimentos ricos em fibras, prebióticos e probióticos podem ser incorporados na dieta para nutrir as bactérias benéficas, criando um ambiente mais favorável à manutenção da eubiose. Esta abordagem pode ser especialmente valiosa na prevenção de doenças crónicas. [81] Alguns distúrbios inflamatórios urogenitais, como a VB recorrente, são influenciados pelo microbioma a longo prazo. Portanto, a manutenção de um microbioma urogenital saudável ao longo da vida pode reduzir o risco de desenvolvimento destas patologias. [26, 73, 79]

Por fim, a engenharia do microbioma é uma abordagem ainda em fase experimental, mas que parece ser uma terapia promissora para o futuro. A ideia é modular seletivamente o

microbioma para tratar ou prevenir doenças. Pode incluir a introdução de bactérias benéficas, a eliminação de bactérias patogênicas ou a alteração da composição do microbioma de maneira favorável. [82, 83]

Em suma, a pesquisa do microbioma urogenital tem o potencial de revolucionar a medicina preventiva. [79]

Apesar das promissoras utilizações práticas, a diversidade do microbioma é um dos principais desafios. Como varia consideravelmente entre indivíduos, torna difícil estabelecer um "padrão normal." Compreender essa variação é essencial para identificar desequilíbrios que levam a patologias e desenvolver tratamentos personalizados. [84]

8. Conclusão

O microbioma humano desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo e na função imune dos seres humanos. [1, 2, 12, 14]

Conclui-se que as infecções por HPV, CT e ITUs estão associadas a uma alteração na microbiota do trato genital inferior, que é muito semelhante entre elas. Contudo, ainda não está esclarecido se a alteração do microbioma precede ou deriva das ISTs, nomeadamente nas infecções por CT e HPV. [3, 30-33, 55, 57] Os estudos que figuram neste trabalho reforçam a importância da manutenção de uma eubiose como estratégia chave na prevenção e no combate às infecções urogenitais e na redução do risco de desenvolvimento de complicações associadas, inclusive doenças oncológicas como o cancro do colo do útero. [30, 33]

A compreensão da relação entre o microbioma e as patologias urogenitais traz implicações no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e profiláticas, oferecendo uma modulação do microbioma em benefício da saúde e tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. [25, 27, 29] Estão a ser evidenciadas como estratégias promissoras: a manipulação do microbioma, os probióticos (particularmente contendo lactobacilos) e prebióticos, os antibióticos dirigidos, o transplante de microbioma e a modificação dietética. [25, 30, 77-79, 81, 85, 86]

No entanto, mantêm-se desafios. As diferenças inter-individuais do microbioma tornam difícil estabelecer um perfil "normal/ padrão". [50] Questões éticas em torno da manipulação do microbioma precisam ser reguladas. [78, 84, 86] Apesar de muitos estudos se concentrarem sobre as patologias agudas, é útil entender os efeitos no microbioma urogenital também no contexto de doenças crónicas, e para tal mais pesquisas são necessárias. [81]

A revisão bibliográfica efetuada, apesar de pertinente, deparou-se com uma clara escassez de literatura. Alguns estudos tinham uma pequena amostragem. Com efeito, ainda há muito a ser esclarecido e é essencial continuar a investigar, pois o progresso no campo do microbioma urogenital pode trazer benefícios substanciais para a saúde pública mundial, ainda com a diminuição dos encargos financeiros que estas infeções acarretam.

Referências Bibliográficas

- 1 - Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering* [Internet]. 2017 Feb;3(1):71–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eng.2017.01.008>
- 2 - Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics* [Internet]. 2012 Mar 13;13(4):260–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3182>
- 3 - Mitra A, Gultekin M, Burney Ellis L, Bizzari N, Bowden S, Taumberger N, et al. Genital tract microbiota composition profiles and use of prebiotics and probiotics in gynaecological cancer prevention: review of the current evidence, the European Society of Gynaecological Oncology prevention committee statement. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2023 Dec 20;S2666-5247(23)002574. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38141634/>
- 4 - Santos FP, Carvalhos CA, Figueiredo-Dias M. New Insights into Photobiomodulation of the Vaginal Microbiome-A Critical Review. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Aug 31 [cited 2024 Mar 22];24(17):13507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686314/>
- 5 - Elkafas H, Wall M, Al-Hendy A, Ismail N. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2022;12:1059825. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36590579/>
- 6 - Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2021 Apr 7;11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
- 7 - Fettweis JM, Brooks JP, Serrano MG, Sheth NU, Girerd PH, Edwards DJ, et al. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry. *Microbiology* [Internet]. 2014 Oct 1;160(10):2272–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1099/mic.0.081034-0>
- 8 - Starrs AM, Ezeh AC, Barker G, Basu A, Bertrand JT, Blum R, et al. Accelerate progress—sexual and reproductive health and rights for all: report of the Guttmacher–Lancet Commission. *The Lancet* [Internet]. 2018 Jun;391(10140):2642–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30293-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30293-9)

9 - Aggarwal N, Lotfollahzadeh S, organizers. Recurrent Urinary Tract Infections. StatPearls Publishing; 2022

10 - Perez-Carrasco V, Soriano-Lerma A, Soriano M, Gutiérrez-Fernández J, Garcia-Salcedo JA. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2021 May 18;11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2021.617002>

11 - Li X, Liu L, Cao Z, Li W, Li H, Lu C, et al. Gut microbiota as an “invisible organ” that modulates the function of drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2020 Jan;121:109653. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109653>

12 - Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464:59–65

13 - Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012 Aug;70 Suppl 1(Suppl 1):S38-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2012.00493.x>.

14 – Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS* [Internet]. 2022 May 6;130(12):690–705. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/apm.13225>

15 - Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>.

16 - Yoo J, Groer M, Dutra S, Sarkar A, McSkimming D. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms* [Internet]. 2020 Oct 15;8(10):1587. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8101587>

17 - Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*. 2017 Oct 2;5(4):e1373208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21688370.2017.1373208>.

18 - De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019 Jan;195(1):74-85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13158>

19 - Davis CD. The Gut Microbiome and Its Role in Obesity. *Nutr Today*. 2016 Jul-Aug;51(4):167-174. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/NT.000000000000167>

- 20 - Aoun A, Darwish F, Hamod N. The Influence of the Gut Microbiome on Obesity in Adults and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for Weight Loss. *Prev Nutr Food Sci*. 2020 Jun 30;25(2):113-123. Available from: <http://dx.doi.org/10.3746/pnf.2020.25.2.113>
- 21 - Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016 Apr 27;8(1):51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>.
- 22 - Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* [Internet]. 2012 Jun;486(7402):207–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11234>
- 23 – The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature* [Internet]. 2019 May;569(7758):641–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1238-8>
- 24 - Noecker C, McNally CP, Eng A, Borenstein E. High-resolution characterization of the human microbiome. *Transl Res*. 2017 Jan;179:7-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.012>.
- 25 - Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022 Feb;11(1):e1260. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/mbo3.1260>
- 26 - Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2017 Apr;129(4):643–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000001932>
- 27 - Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends in Microbiology* [Internet]. 2021 Aug;29(8):667–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2021.01.003>
- 28 - Pruski P, Correia GDS, Lewis HV, Capuccini K, Inglese P, Chan D, et al. Direct on-swab metabolic profiling of vaginal microbiome host interactions during pregnancy and preterm birth. *Nature Communications* [Internet]. 2021 Oct 13;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-26215-w>
- 29 - Neugent ML, Hulyalkar NV, Nguyen VH, Zimmern PE, De Nisco NJ. Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. Garsin DA, editor. *mBio* [Internet]. 2020 Apr 28;11(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mbio.00218-20>

- 30 - De Seta F, Lonnee-Hoffmann R, Campisciano G, Comar M, Verstraelen H, Vieira-Baptista P, et al. The Vaginal Microbiome: III. The Vaginal Microbiome in Various Urogenital Disorders. *Journal of Lower Genital Tract Disease* [Internet]. 2022 Jan;26(1):85–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000645>
- 31 - Raimondi S, Candelieri F, Amaretti A, Foschi C, Morselli S, Gaspari V, et al. Vaginal and Anal Microbiome during *Chlamydia trachomatis* Infections. *Pathogens* [Internet]. 2021 Oct 19;10(10):1347. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10101347>
- 32 - Bommana S, Hu YJ, Kama M, Wang R, Kodimerla R, Jijakli K, et al. Unique microbial diversity, community composition, and networks among Pacific Islander endocervical and vaginal microbiomes with and without *Chlamydia trachomatis* infection in Fiji. *mBio* [Internet]. 2024 Jan 16;15(1):e0306323. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38117091/>
- 33 - A D, Bi H, Zhang D, Xiao B. Association between human papillomavirus infection and common sexually transmitted infections, and the clinical significance of different *Mycoplasma* subtypes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2023 Mar 16;13. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1145215>
- 34 - Rokos T, Holubekova V, Kolkova Z, Hornakova A, Pribulova T, Kozubik E, et al. Is the Physiological Composition of the Vaginal Microbiome Altered in High-Risk HPV Infection of the Uterine Cervix? *Viruses* [Internet]. 2022 Sep 27;14(10):2130. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v14102130>
- 35 - Lewis FMT, Bernstein KT, Aral SO. Vaginal Microbiome and Its Relationship to Behavior, Sexual Health, and Sexually Transmitted Diseases. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2017 Apr;129(4):643–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000001932>
- 36 - Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [Internet]. 2020 Jan 28;19(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4>
- 37 - Ackerman A.L., Chai T.C. The Bladder is Not Sterile: An Update on the Urinary Microbiome. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2019;14:331–341. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11884-019-00543-6>.
- 38- Michael Ray Garcia; Stephen W. Leslie; Anton A. Wray. *Sexually Transmitted Infections*. StatPearls Publishing; 2023

- 39 - Rawre J, Agrawal S, Dhawan B. Sexually Transmitted Infections: Need for Extragenital Screening. *Indian Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2018 Jan;36(1):1–7. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/ijmm.ijmm_18_46
- 40 - Wihlfahrt K, Günther V, Mendling W, Westermann A, Willer D, Gitas G, et al. Sexually Transmitted Diseases—An Update and Overview of Current Research. *Diagnostics* [Internet]. 2023 May 8;13(9):1656. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13091656>
- 41 – Margarida Figueiredo Dias. *Lições de Ginecologia*. Imprensa da Universidade de Coimbra / Coimbra University Press; 2020.
- 42 - Redelinghuys MJ, Geldenhuys J, Jung H, Kock MM. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 Aug 11;10. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>
- 43 - Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-Month* [Internet]. 2003 Feb;49(2):53–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/mda.2003.7>
- 44 - Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infection. *Infect Med* 2001; 18:153-62
- 45 - Akram M, Shahid M, Khan AU. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in J N M C Hospital Aligarh, India. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* [Internet]. 2007 Jan;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-6-4>
- 46 - Chen H, Chiu AP, Lam PS, Poon WK, Chow SM, Ng WP, et al. Prevalence of infections in residential care homes for the elderly in Hong Kong. *Hong Kong Medical Journal*. 2008;14(6):444-50.
- 47 - Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Koves B, Kranz J, Schubert S, Pilatz A, Veeratterapillay R, Wagenlehner F. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology, 2023
- 48 - Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *Can Urol Assoc J*. 2011 October; 5(5): 316–322
- 49 - Pereira S. Prevenção das Infecções Urinárias Recorrentes. *Urologia em Medicina Familiar: Associação Portuguesa de Urologia*; 2012 [28 de Julho 2014]. Available from: http://www.apurologia.pt/medicina_familiar/prev-infec-urin-recorr.pdf

- 50 - Rodrigues FJ, Barroso AP. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do tracto urinário. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2011;29(2):123-31.
- 51 - Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. Recurrent urinary tract infections in women. *Int Urogynecol J*. 2015 Jun;26(6):795-804
- 52 - Ramos V. WORKSHOP -SAÚDE REPRODUTIVA DAS ADOLESCENTES [Internet]. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/anova-vacina-contra-o-hpv.pdf>
- 53 - Despacho n.º 8254/2017, Diário da República n.º 183/2017, Série II de 2017-09-21
- 54 - Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *ArcVHes of Microbiology* [Internet]. 2021 Jun 13;203(7):3793–802. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00203-021-02414-3>
- 55 - Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM. Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen. *Clin Vaccine Immunol*. 2017 Oct 5;24(10):e00203-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00203-17>
- 56 - O'Connell CM, Ferone ME. *Chlamydia trachomatis* Genital Infections. *Microb Cell*. 2016 Sep 5;3(9):390-403. DOI: 10.15698/mic2016.09.525
- 57 - Di Pietro M, Filardo S, Simonelli I, Pasqualetti P, Sessa R. Cervicovaginal Microbiota Composition in Chlamydia trachomatis Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Aug 23;23(17):9554. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36076948/>
- 58 - Asadi Karam MR, Habibi M, Bouzari S. Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli. *Mol Immunol*. 2019 Apr;108:56-67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2019.02.007>.
- 59 - Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2015 Apr 8;13(5):269–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3432>
- 60 - Mann R, Mediati DG, Duggin IG, Harry EJ, Bottomley AL. Metabolic Adaptations of Uropathogenic E. coli in the Urinary Tract. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2017 Jun 8;7. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00241>

- 61 - Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host–pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. 2020 Feb 18;18(4):211–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>
- 62 - Price TK, Hilt EE, Dune TJ, Mueller ER, Wolfe AJ, Brubaker L. Urine trouble: should we think differently about UTI? *International Urogynecology Journal* [Internet]. 2017 Dec 26;29(2):205–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-017-3528-8>
- 63 - Hochstedler BR, Burnett L, Price TK, Jung C, Wolfe AJ, Brubaker L. Urinary microbiota of women with recurrent urinary tract infection: collection and culture methods. *International Urogynecology Journal* [Internet]. 2021 Apr 14;33(3):563–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00192-021-04780-4>
- 64 - Price TK, Dune T, Hilt EE, Thomas-White KJ, Kliethermes S, Brincat C, et al. The Clinical Urine Culture: Enhanced Techniques Improve Detection of Clinically Relevant Microorganisms. Forbes BA, editor. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2016 May;54(5):1216–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00044-16>
- 65 - Jones J, Murphy CP, Sleator RD, Culligan EP. The urobiome, urinary tract infections, and the need for alternative therapeutics. *Microbial Pathogenesis* [Internet]. 2021 Dec;161:105295. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105295>
- 66 - Garofalo L, Nakama C, Hanes D, Zwickey H, Whole-Person, Urobiome-Centric Therapy for Uncomplicated Urinary Tract Infection. *Antibiotics*. 2022;11:218. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics11020218>.
- 67 - Toh S-L, Boswell-Ruys CL, Lee BSB, Simpson JM, Clezy KR. Probiotics for preventing urinary tract infection in people with neuropathic bladder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Sep 8;2017(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd010723.pub2>
- 68 - Sturov NV, Popov SV, Zhukov VA, Lyapunova TV, Rusanova EI, Kobyljanu GN. Intestinal Microbiota Correction in the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infection. *Turk. J. Urol.* 2022;48:406–414. Available from: <http://dx.doi.org/10.5152/tud.2022.22119>.
- 69 - Akgul T, Karakan T. The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections. *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology* [Internet]. 2018 Sep 7;44(5):377–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.5152/tud.2018.48742>

70 - Kenneally C, Murphy CP, Sleator RD, Culligan EP. The urinary microbiome and biological therapeutics: Novel therapies for urinary tract infections. *Microbiological Research* [Internet]. 2022 Jun;259:127010. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2022.127010>

71 - Schwenger EM, Tejani AM, Loewen PS. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Dec 23;2015(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008772.pub2>

72 - Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *ArcVHes of Microbiology* [Internet]. 2020 Jun 10;202(8):2147–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00203-020-01931-x>

73 - Čepnija M, Hadžić E, Oros D, Melvan E, Starcevic A, Zucko J. Current Viewpoint on Female Urogenital Microbiome—The Cause or the Consequence? *Microorganisms* [Internet]. 2023 May 4;11(5):1207. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms11051207>

74 - Hou K, Wu Z-X, Chen X-Y, Wang J-Q, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2022 Apr 23;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>

75 - Mei Z, Li D. The role of probiotics in vaginal health. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2022 Jul 28;12. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.963868>

76 - Liu P, Lu Y, Li R, Chen X. Use of probiotic lactobacilli in the treatment of vaginal infections: In vitro and in vivo investigations. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2023 Apr 3;13. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1153894>.

77 - Gupta A, Saha S, Khanna S. Therapies to modulate gut microbiota: Past, present and future. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2020 Feb 28;26(8):777–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i8.777>

78 - Nigam M, Panwar AS, Singh RK. Orchestrating the fecal microbiota transplantation: Current technological advancements and potential biomedical application. *Frontiers in Medical Technology* [Internet]. 2022 Sep 22;4. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmedt.2022.961569>

79 - Meštrović T, Matijašić M, Perić M, Čipčić Paljetak H, Barešić A, Verbanac D. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside.

Diagnostics [Internet]. 2020 Dec 22;11(1):7. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11010007>

80 - Shah T, Baloch Z, Shah Z, Cui X, Xia X. The Intestinal Microbiota: Impacts of Antibiotics Therapy, Colonization Resistance, and Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Jun 20;22(12):6597. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22126597>

81 - Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep 15;9(9):1021. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9091021>

82 - Foo JL, Ling H, Lee YS, Chang MW. Microbiome engineering: Current applications and its future. *Biotechnology Journal* [Internet]. 2017 Jan 30;12(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/biot.201600099>

83 - Yadav M, Chauhan NS. Microbiome therapeutics: exploring the present scenario and challenges. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021 Nov 15;10:goab046. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/gastro/goab046>

84 - Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2022 Mar 7;20(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9>

85 - Colautti A, Orecchia E, Comi G, Iacumin L. Lactobacilli, a Weapon to Counteract Pathogens through the Inhibition of Their Virulence Factors. Comstock LE, editor. *Journal of Bacteriology* [Internet]. 2022 Nov 15;204(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jb.00272-22>

86 - Gulliver EL, Young RB, Chonwerawong M, D'Adamo GL, Thomason T, Widdop JT, et al. Review article: the future of microbiome-based therapeutics. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [Internet]. 2022 May 24;56(2):192–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.17049>