



DOI: 10.5281/zenodo.22847678 · UDC: 616.62-008.87-06:616.61/.62-022.7-039.35

MICROBIOMUL URINAR ȘI INFECȚIILE DE TRACT URINAR RECURENTE

THE URINARY MICROBIOME AND RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS

Ludmila Lungu

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiective. Această revizuire sistematică și-a propus să analizeze legătura dintre diversitatea microbiomului urinar, compoziția bacteriană a urobiomului și predispoziția spre infecții urinare recurente (ITUr), urmărind totodată rolul axei intestin-vezică, interacțiunea dintre microbiomul vaginal și cel urinar, markerii urinari cu valoare diagnostică și opțiunile terapeutice bazate pe modularea microbiomului, pe baza literaturii publicate în perioada 2020–2025.

Metode. A fost efectuată o căutare sistematică în PubMed și Scopus pentru publicațiile din perioada 2020–2025, raportarea fiind ghidată de recomandările PRISMA 2020. Au fost selectate surse relevante pentru microbiomul urinar și ITUr, incluzând studii primare, studii metodologice și publicații secundare utilizate pentru contextualizarea dovezilor. Din cele 421 de înregistrări identificate inițial, 35 de surse au fost incluse în sinteza calitativă finală.

Rezultate. Femeile cu ITUr au o diversitate redusă a microbiotei urinare, cu scăderea speciilor de *Lactobacillus* și creșterea microorganismelor potențial patogene. *Escherichia coli* uropatogenă își are originea în microbiota intestinală, unde persistă și după tratament, explicând reinfectarea frecventă. Axa intestin-vezică și cea vagin-vezică au un rol important, iar biomarkerii urinari emergenți — inflamatori, metabolomici, lipidici — oferă noi perspective diagnostice. Intervențiile de modulare a microbiomului, inclusiv transplantul de microbiotă fecală și probioticele, arată rezultate preliminare promițătoare, bazate deocamdată pe studii mici și eterogene.

Concluzii. Microbiomul urinar are un rol activ în patogenizarea ITUr. Reducerea diversității microbiene, scăderea lactobacililor protectori și un microbiom intestinal sărac în bacterii producătoare de butirat se asociază cu risc crescut de recurență. Modularea microbiomului reprezintă o direcție terapeutică promițătoare, dar necesită validare suplimentară prin studii clinice randomizate de amploare.

Cuvinte-cheie: microbiom urinar, infecții ale tractului urinar recurente, diversitate microbiană, UPEC

ABSTRACT

Objectives. This systematic review aimed to examine the relationship between urinary microbiome diversity, the bacterial composition of the urobiome, and predisposition to recurrent urinary tract infections (rUTIs), while also addressing the gut-bladder axis, interactions between the vaginal and urinary microbiomes, urinary biomarkers of diagnostic value, and microbiome-modulating therapeutic options, based on literature published between 2020 and 2025.

Methods. A systematic search was performed in PubMed and Scopus for publications from 2020 to 2025, with reporting guided by the PRISMA 2020 recommendations. Relevant sources addressing the urinary microbiome and rUTIs were selected, including primary studies, methodological studies, and secondary publications used to contextualize the evidence. Of the 421 records initially identified, 35 sources were included in the final qualitative synthesis.

Results. Women with rUTIs show reduced urinary microbiota diversity, with decreased *Lactobacillus* species and an increase in potentially pathogenic microorganisms. Uropathogenic *Escherichia coli* originates from the gut microbiota, where it persists even after treatment, explaining frequent reinfection. The gut-bladder and vagina-bladder axes play an important role, while emerging urinary biomarkers — inflammatory, metabolomic, and lipidomic — offer new diagnostic perspectives. Microbiome-modulating interventions, including fecal microbiota transplantation and probiotics, show promising preliminary results, although so far based on small, heterogeneous studies.

Conclusions. The urinary microbiome plays an active role in rUTI pathogenesis. Reduced microbial diversity, decreased protective lactobacilli, and a gut microbiome poor in butyrate-producing bacteria are associated with an increased risk of recurrence. Microbiome modulation represents a promising therapeutic direction, but requires further validation through large randomized clinical trials.

Keywords: urinary microbiome, recurrent UTI, microbial diversity, UPEC

Introducere

Infecțiile de tract urinar (ITU) sunt printre cele mai frecvente infecții bacteriene la adulți, cu peste 400 de milioane de cazuri înregistrate anual în întreaga lume [1]. Un număr considerabil de infecții ale tractului urinar recidivează. Termenul de infecții urinare recurente se referă la apariția a două sau mai multe episoade în șase luni ori a minimum trei episoade pe parcursul unui an [2]. Datele recente indică faptul că aproximativ 14,5% dintre femeile diagnosticate cu cistită necomplicată dezvoltă episoade recurente, riscul fiind mai mare la femeile tinere, la cele vârstnice și la persoanele imunocompromise [2]. Indiferent de etiologie, infecțiile urinare rămân o problemă frecvent întâlnită în practica clinică ginecologică și de medicină de familie, cu impact considerabil asupra calității vieții pacientelor și asupra costurilor sistemelor de sănătate [3].

Mult timp, tractul urinar a fost considerat un mediu steril în condiții fiziologice. Totuși, dezvoltarea tehnicilor moderne de secvențiere și analiză moleculară a microorganismelor a demonstrat existența unei microbiote urinare, care contribuie la menținerea homeostaziei locale și poate influența sensibilitatea la infecții ale tractului urinar [4, 5]. De asemenea, studiile recente evidențiază existența unei interacțiuni complexe între microbiota urinară, vaginală și intestinală, modificările survenite la nivelul uneia dintre aceste nișe ecologice putând afecta riscul de apariție și recurență a infecțiilor urinare [6, 7].

Progresele realizate în perioada 2020–2025 au extins semnificativ cunoștințele privind implicarea microbiotei în infecțiile urinare recurente. Au fost descriși noi biomarkeri urinari cu valoare diagnostică și au fost raportate primele rezultate clinice privind intervențiile de modulare a microbiomului pentru prevenirea recurențelor [8, 9].

Material și metode

A fost realizată o căutare sistematică în bazele de date PubMed și Scopus, utilizând combinații ale termenilor „urinary microbiome”, „urobiome”, „recurrent UTI”, „gut-bladder axis” și „fecal microbiota transplantation”. Au fost urmărite publicațiile apărute între 1 ianuarie 2020 și 31 decembrie 2025; ultima căutare în cele două baze de date a fost efectuată la 30 mai 2026 pentru verificarea completitudinii identificării publicațiilor eligibile din intervalul prestabilit. Raportarea metodologică a fost ghidată de recomandările PRISMA 2020. Protocolul revizuirii nu a fost înregistrat prospectiv în PROSPERO, aspect considerat o limitare metodologică. Strategia de căutare a utilizat operatorii booleeni AND/OR și a fost adaptată sintaxei fiecărei baze de date; strategia PubMed este prezentată în Anexa 1, iar în Scopus au fost utilizate blocuri tematice echivalente, adaptate câmpurilor de indexare ale acestei baze de date.

Au fost selectate surse relevante pentru obiectivele revizuirii, incluzând studii primare observaționale sau intervenționale, studii metodologice privind caracterizarea

microbiomului, precum și revizuiți și meta-analize utilizate pentru contextualizarea rezultatelor. Au fost incluse publicații în limba engleză sau română, cu text integral disponibil. Au fost excluse modelele exclusiv animale, rapoartele de caz izolate și publicațiile fără relevanță directă pentru microbiomul urinar, axa intestin–vezică/vagin–vezică, biomarkerii asociați ITUr sau intervențiile de modulare a microbiomului. Pentru evitarea dublei contabilizări a dovezilor, rezultatele cantitative au fost extrase și interpretate prioritar din studiile primare; revizuirile, meta-analizele, comentariile și protocoalele au avut rol de contextualizare, fundamentare mecanistică sau identificare a direcțiilor de cercetare și nu au fost agregate cantitativ împreună cu studiile primare.

Căutarea inițială a generat 421 de înregistrări. După eliminarea a 63 de duplicate, 358 de înregistrări au fost examinate pe baza titlului și rezumatului; 282 au fost excluse în această etapă. Au fost evaluate în text integral 76 de articole, dintre care 41 au fost excluse pe baza criteriilor de eligibilitate (design/populație neeligibilă, eșantion <20 de participanți, lipsa unui grup de control adecvat sau alte criterii de excludere). În final, 35 de surse au fost incluse în sinteza calitativă. Procesul de selecție este prezentat în Figura 1. Selecția titlurilor și rezumatelor, urmată de evaluarea textului integral, a fost realizată de un singur evaluator (autoarea), fără verificare independentă de către un al doilea evaluator; această abordare poate crește riscul de eroare sau de selecție subiectivă și este recunoscută drept limitare a revizuirii. Riscul de bias a fost evaluat pentru studiile observaționale comparative pentru care scala Newcastle–Ottawa (NOS) a fost aplicabilă; pentru celelalte tipuri de publicații, neaplicabilitatea NOS este indicată explicit în Anexa 2. Caracteristicile celor 35 de surse incluse (autor, an, design, populație/eșantion și rezultat-cheie) sunt sintetizate în Tabelul 1. Fiind o analiză a literaturii publicate, lucrarea nu a implicat recrutarea de participanți, experimente pe animale sau colectarea directă de date individuale de către autoare și, prin urmare, nu a necesitat avizarea unui comitet de etică/IRB.

Rezultate

Conceptul tradițional conform căruia tractul urinar este steril a fost reevaluat în urma progreselor metodologice din ultimele decenii. Un moment important în această schimbare de paradigmă l-a reprezentat introducerea tehnicii de urocultură cantitativă îmbunătățită (Enhanced Quantitative Urine Culture, EQUC), care a demonstrat prezența unei microbiote urinare și stabilitatea relativă a acesteia în timp [4]. Cercetările ulterioare au confirmat existența unui urobiom complex, dominat de genuri bacteriene precum *Lactobacillus*, *Gardnerella*, *Prevotella*, *Corynebacterium* și *Streptococcus*, a cărui compoziție este influențată de factori precum vârsta, statusul hormonal și antecedentele de infecții urinare [5,10]. De asemenea, dezvoltarea tehnologiilor de secvențiere și a instrumentelor bioinformatică a permis caracterizarea microbiotei urinare cu o rezoluție taxonomică superioară. Astfel, Siddiqui et al. [11], printr-o reanaliză bioinformatică

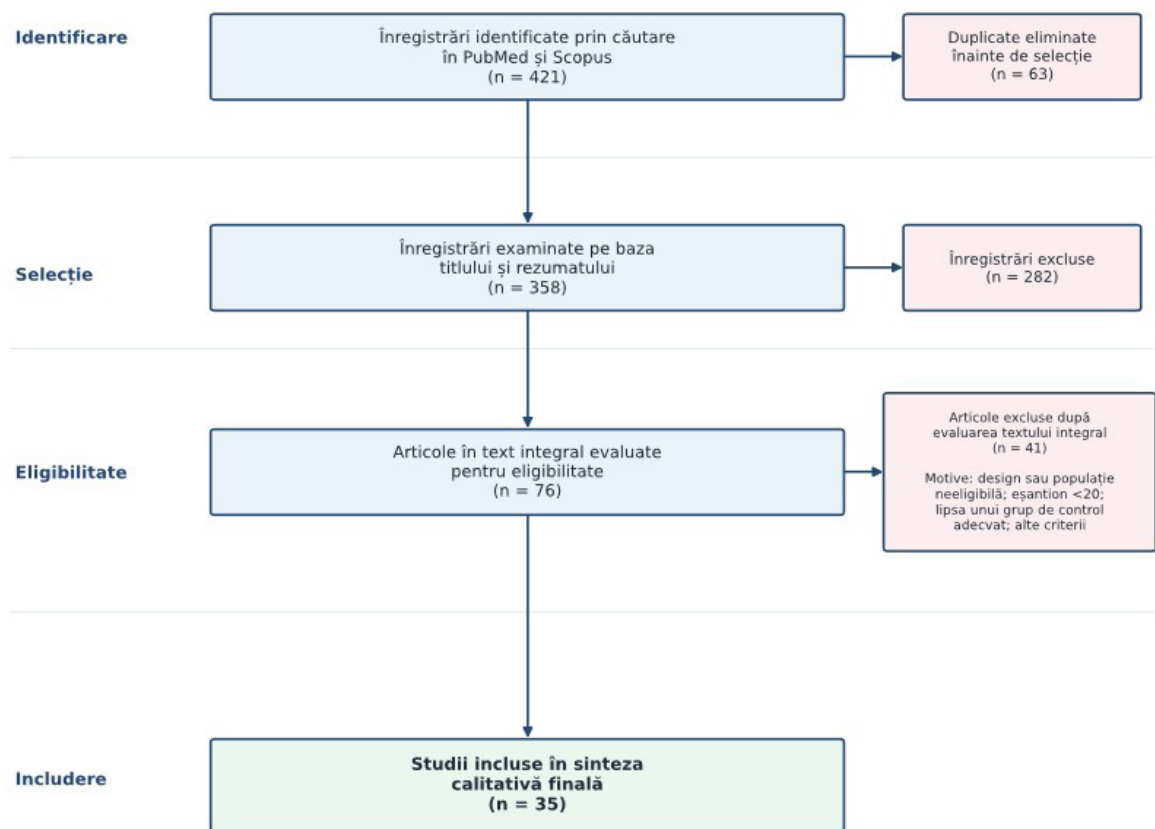


Figura 1. Diagrama de flux PRISMA a procesului de selecție

Tabelul 1. Caracteristicile principale ale surselor incluse (n = 35)

Nr.	Referință / an	Design	Populație / eșantion	Rezultat-cheie relevant
1	Klein & Hultgren, 2020	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; revizuire a literaturii; SUA.	Sinteză a patogenzei ITU, interacțiunilor gazdă-patogen și strategiilor terapeutice noi.
2	Ackerson et al., 2024	Cohortă retrospectivă (Kaiser Permanente Southern California, SUA)	374.171 femei (54.318 cu ITUr)	~14,5% dintre femeile cu cistită necomplicată dezvoltă recurențe; factori de risc pentru ITUr.
3	Czajkowski et al., 2021	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; revizuire a literaturii; Polonia.	Impactul clinic și economic al ITU la femei.
4	Deen et al., 2023	Mini-revizuire metodologică privind EQUC	Fără eșantion propriu; sintetizează studii EQUC; Bangladesh.	Demonstrează existența și stabilitatea relativă a microbiotei urinare.
5	Hoffman et al., 2021	Studiu metodologic / analiză in silico cu validare experimentală 16S ARNr	24 probe urinare pentru validarea experimentală; analiză in silico a setului Thomas-White; SUA.	Compoziția microbiotei vezicale la rezoluție de specie.
6	Worby et al., 2022	Editorial / viewpoint	Fără eșantion propriu; discută două studii longitudinale publicate în 2022	Nivel redus al bacteriilor intestinale producătoare de butirat la femeile cu ITUr.
7	Salazar et al., 2022	Articol de sinteză / comentariu	Fără eșantion propriu; articol conceptual despre axa intestin-vezică	Conceptualizarea axei intestin-vezică în ITUr.

Nr.	Referință / an	Design	Populație / eșantion	Rezultat-cheie relevant
8	Neugent et al., 2025	Cohortă observațională; analiză multi-omică secundară	75 femei postmenopauză (25 fără antecedente de ITU, 25 cu antecedente de ITUr fără ITU activă, 25 cu ITUr + ITU activă); SUA.	Asocieri metabolom urinar (Met-SO, TMAO) și lipide urinare (AUC = 0,987) cu urobiomul.
9	Hekker et al. (studiul UTIr), 2025	Protocol de cohortă prospectivă observațională (UTIr)	20 controale și aproximativ 30 femei cu ITUr; obiectiv de minimum 50 episoade ITU; Olanda.	Analiza integrativă a axei intestin–vagin–vezică.
10	Saenz et al., 2025	Mini-revizuire narativă	Fără eșantion propriu; sinteză a literaturii despre microbiomul urinar și ITU	Rolul potențial al microbiomului urinar în ITU.
11	Siddiqui et al., 2022	Re-analiză a unui set de date existent (16S ARNr)	123 femei cu incontinență urinară mixtă vs. 84 control (NU specific ITUr)	Metode bioinformatică actualizate — studiul original NU vizează ITUr, ci incontinența urinară.
12	Vaughan et al., 2021	Studiu transversal (cross-sectional)	64 femei postmenopauză: 17 ITUr cu profilaxie antibiotică + 24 ITUr fără profilaxie + 23 controale; SUA.	Lactobacillus nu a diferențiat semnificativ grupurile; unele bacterii anaerobe, în special Bacteroidales/Prevotellaceae, au fost asociate cu ITUr.
13	Zhang et al., 2025	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; revizuire a microbiomului urinar în vezica neurogenă	Microbiomul urinar în vezica neurogenă.
14	Huang et al., 2022	Studiu caz–control	90 femei cu ITUr vs. 62 asimptomatice	Diversitate alfa redusă (Chao1, $p=0,015$); beta-diversitate diferită (ANOSIM $R=0,209$; $p=0,001$); LEfSe: Ralstonia, Prevotella, Dialister, Corynebacterium crescute la ITUr.
15	Hughenoltz et al., 2022	Studiu transversal (cross-sectional), 4 subgrupuri	86 femei: 18 premenopauză control, 18 premenopauză ITUr, 30 postmenopauză control, 20 postmenopauză ITUr (unele cu transplant renal); Olanda	Scăderea Lactobacillus, creșterea gram-negativilor uropatogeni.
16	Johnson et al., 2022	Studiu in vitro	Tulpini de lactobacili urinari	Inhibiție directă a uropatogenilor (E. coli, K. pneumoniae, E. faecalis).
17	Perez et al., 2025	Studiu clinic prospectiv, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, 3 brațe	48 femei sănătoase 18–45 ani; 18 L. gasseri + L. crispatus, 18 L. gasseri, 12 placebo; Barcelona, Spania.	Colonizare vaginală eficientă cu L. gasseri CECT 30648 după administrare orală.
18	Zagaglia et al., 2022	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; sinteză a strategiilor împotriva UPEC	Strategii noi împotriva UPEC.
19	Li et al., 2024	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; sinteză a mecanismelor imune și lezării vezicale în infecția cu UPEC	Mecanisme imune înnăscute și leziuni vezicale în infecția cu UPEC.

Nr.	Referință / an	Design	Populație / eșantion	Rezultat-cheie relevant
20	Jiang et al., 2024	Analiză secundară metagenomică a unui set de date existent	75 probe urinare de la femei: 25 fără istoric ITU, 25 cu ITUr fără ITU activă, 25 cu ITUr + ITU activă; China.	Abundență crescută a genelor de virulență (adezine, toxine, sisteme de captare a fierului) la ITUr.
21	Zhou et al., 2023	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; sinteză a mecanismelor UPEC și opțiunilor terapeutice	Mecanisme de infecție și opțiuni de tratament pentru UPEC.
22	Liu et al., 2023	Mini-revizuire	Fără eșantion propriu; sinteză privind acizii grași cu lanț scurt și imunitatea	Rolul acizilor grași cu lanț scurt (inclusiv butirat) în reglarea imună.
23	Choi et al., 2024	Studiu multicentric longitudinal	125 pacienți cu ITU produsă de un microorganism rezistent la antibiotice; cohortă multicentrică prospectivă; SUA (St. Louis, Durham, Philadelphia, Chicago).	Recolonizare intestinală rapidă a E. coli (7–14 zile post-antibioterapie); încărcătură crescută a genelor de rezistență.
24	Dalby et al., 2025	Revizuire narativă focalizată	Fără eșantion propriu; revizuire a literaturii privind microbiomul vaginal și ITU recurente/cronice	Microbiomul vaginal și riscul de ITUr (sensibilitate 2–13× mai mare în disbioza vaginală).
25	Naji et al., 2024	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; sinteză a literaturii; 523 lucrări identificate, 40 studii incluse în analiza narativă	Rolul microbiomurilor intestinal, urinar și vaginal; terapii bazate pe microbiom; similaritate genomică E. coli vagin–urină ~99,72%.
26	Nasse et al., 2025	Studiu observațional comparativ transversal (nu revizuire)	104 femei cu probe de urină cateterizată, exsudat vaginal și perineal; SUA.	Similitudini și diferențe între microbiomul urinar, vaginal și perineal.
27	Barski et al., 2025	Protocol de cohortă prospectivă, monocentrică, non-randomizată (VaMirUTI)	Eșantion planificat: 100 femei (70 cu ITUr, 30 controale), urmărire până la 12 luni; Germania.	Evaluează probiotice orale + estriol vaginal asupra urobiomului.
28	Ebrahimzadeh et al., 2024	Studiu transversal, cohortă controlată	57 femei postmenopauză: 26 fără istoric de ITU și 31 cu antecedente de ITUr + ITU simptomatică activă; SUA.	Profil diferit al proteinelor inflamatorii urinare.
29	Neugent et al., 2023	Studiu transversal comparativ	75 femei postmenopauză: 25 fără istoric de ITU, 25 cu antecedente de ITUr fără ITU activă și 25 cu ITUr + ITU activă; SUA.	Glicozaminoglicani urinari asociați cu urobiomul și sensibilitatea la ITUr.
30	Rico-Caballero et al., 2025	Studiu proof-of-concept, prospectiv, fără grup de control	22 femei postmenopauză cu ITUr; două spitale universitare (Barcelona și Madrid), Spania.	Reducere de 68,1% a episoadelor infecțioase la 6 luni post-TMF oral.
31	Jeong et al., 2025	Studiu retrospectiv de cohortă / analiză a unei baze de date	11 pacienți cu ITUr în cei 2 ani anteriori FMT; Cleveland Clinic, SUA.	Reducere de până la 93% a frecvenței infecțiilor post-TMF.

Nr.	Referință / an	Design	Populație / eșantion	Rezultat-cheie relevant
32	Cassir et al., 2025	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; revizuire a terapiilor non-antimicrobiene pentru ITUr, cu accent pe TMF	Tendință favorabilă a terapiilor non-antimicrobiene (inclusiv TMF) în ITUr.
33	Valentine-King et al., 2022	Studiu observațional retrospectiv de cohortă	214 femei adulte cu ITUr, 566 vizite ambulatorii; SUA.	Oportunități de optimizare a managementului antibiotic (stewardship).
34	Goebel et al., 2021	Revizuire narativă	Fără eșantion propriu; revizuire a strategiilor de antibioterapie și stewardship pentru ITU ambulatorie	Modelul „celor cinci D” pentru antibioprolaxia ambulatorie.
35	Jent et al., 2022	Revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor randomizate	23 RCT-uri (24 comparații); numărul total agregat de participanți nu este raportat ca un singur N în articol; studii din mai multe țări.	Eficacitatea profilaxiei antibiotice continue în reducerea recurențelor.

a unui set de date provenit dintr-o cohortă de femei cu incontinență urinară (nespecifică ITUr), au demonstrat că metodele moderne de analiză permit identificarea microorganismelor la nivel de specie, nu doar de gen — un progres metodologic aplicabil, prin extensie, caracterizării urobiomului în alte afecțiuni ale tractului urinar. Un studiu transversal la 64 de femei postmenopauză cu și fără infecții urinare recurente a evaluat microbiomul urinar prin urocultură cantitativă extinsă (EQUC) și secvențiere 16S ARNr. Studiul a arătat că abundența *Lactobacillus* nu a diferentiat semnificativ femeile cu ITUr de controale, în timp ce unii taxoni anaerobi, în special din ordinul *Bacteroidales* și familia *Prevotellaceae*, au fost asociați cu fenotipul ITUr [12]. Cercetări mai recente au extins aceste observații, subliniind relevanța clinică a microbiomului urinar și pentru managementul infecțiilor la pacienți cu vezică neurogenă și alte afecțiuni urologice complexe [13].

Diversitatea alfa și beta a urobiomului în infecțiile tractului urinar recurente

Unul dintre studiile clinice de referință în acest domeniu, realizat de Huang et al. [14], a comparat compoziția urobiomului la 90 de femei cu ITUr și 62 de femei asimptomatice, utilizând secvențierea regiunilor V3–V4 ale genei 16S ARNr pe platforma Illumina MiSeq. Rezultatele au evidențiat o reducere semnificativă a diversității alfa în grupul pacientelor cu ITUr, atât conform indicelui Chao1, cât și numărului de specii observate (Observed Species) ($p = 0,015$, respectiv $p = 0,028$). De asemenea, analiza diversității beta a demonstrat diferențe semnificative între structura comunităților microbiene din cele două grupuri (ANOSIM, $R = 0,209$; $p = 0,001$). Analiza LEfSe a identificat genurile *Ralstonia*, *Prevotella*, *Dialister* și *Corynebacterium* ca fiind semnificativ mai abundente la pacientele cu ITUr, sugerând o posibilă implicare a acestora în patogenезa și recurența infecțiilor urinare.

Rezultate similare au fost raportate de Hugenholtz et al. [15], într-un studiu transversal pe 86 de femei (18

premenopauză control, 18 premenopauză cu ITUr, 30 postmenopauză control și 20 postmenopauză cu ITUr, unele dintre acestea beneficiare de transplant renal). Autorii au evidențiat modificări importante ale compoziției urobiomului asociate menopauzei, caracterizate prin diminuarea semnificativă a abundenței speciilor din genul *Lactobacillus* și creșterea prevalenței bacteriilor gram-negative cu potențial uropatogen. Aceste modificări pot contribui la creșterea sensibilității la infecții urinare recurente în această categorie de pacienți.

Rolul protector al *Lactobacillus* și mecanismele de inhibiție a uropatogenilor

Speciile *Lactobacillus*, în special *L. crispatus*, *L. iners* și *L. gasseri*, sunt considerate componente esențiale ale unui urobiom sănătos, contribuind la menținerea echilibrului microbiologic al tractului urinar. Studiile in vitro au demonstrat că lactobacilii exercită un efect inhibitor direct asupra unor uropatogeni frecvent implicați în infecțiile urinare, precum *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* și *Enterococcus faecalis*, prin producerea de acid lactic, peroxid de hidrogen și diverse bacteriocine [16]. Aceste mecanisme acționează complementar, limitând colonizarea și proliferarea microorganismelor patogene. Rolul protector al lactobacililor este influențat de statusul hormonal al gazdei. La femeile aflate în postmenopauză, scăderea nivelului de estrogen determină reducerea progresivă a abundenței speciilor de *Lactobacillus* atât la nivel vaginal, cât și urinar, favorizând dezechilibrul microbiotei și creșterea sensibilității la ITUr. Acest fenomen poate explica, cel puțin parțial, prevalența crescută a ITUr, care poate atinge până la 50% în această categorie de pacienți [15]. Interesul pentru strategiile de restaurare a microbiotei protectoare este în continuă creștere. În acest context, Perez et al. [17] au demonstrat că tulpina *L. gasseri* CECT 30648 poate coloniza eficient mediul vaginal după administrare orală, sugerând că modularea microbiomului prin intervenții sistemice reprezintă o abordare promițătoare pentru restabilirea echilibrului microbiologic și prevenirea recurenței

infecțiilor urinare.

Escherichia coli uropatogenă — principalul agent etiologic și mecanismele recurenței infecțiilor urinare

Conform datelor epidemiologice disponibile, *Escherichia coli* uropatogenă (ECUP) este responsabilă de peste 80% dintre infecțiile tractului urinar necomplicate [1]. Capacitatea sa de a provoca infecții recurente este determinată de un ansamblu complex de factori de virulență care facilitează colonizarea, persistența și evaziunea mecanismelor de apărare ale gazdei. După pătrunderea în vezica urinară, ECUP aderă la suprafața uroteliului și invadează celulele epiteliale, unde formează comunități bacteriene intracelulare. Aceste structuri reprezintă nișe protejate împotriva răspunsului imun și a acțiunii antibioticelor, constituind un important rezervor bacterian implicat în apariția episoadelor recurente de infecție urinară [18]. La nivelul gazdei, ECUP determină și perturbarea răspunsului imun înăscut, cu lezare directă a uroteliului, mecanisme care contribuie suplimentar la persistența bacteriană intracelulară și la recurența infecției [19]. Datele obținute prin metode moderne de secvențiere și analiză metagenomică au evidențiat, de asemenea, diferențe funcționale între microbiota pacientelor cu și fără ITUr. Astfel, Jiang et al. [20] au raportat o abundență crescută a genelor asociate factorilor de virulență bacteriană, inclusiv a celor care codifică adevine, toxine și sisteme de captare a fierului, în probele urinare ale pacientelor cu infecții recurente. Aceste constatări sugerează că modificările funcționale ale microbiomului urinar pot contribui la persistența și recurența infecției. Opțiunile terapeutice actuale pentru infecțiile cu ECUP rămân, în mare parte, limitate la antibioterapie, deși sunt investigate tot mai activ strategii alternative de tratament [21]. În acest context, profilarea metagenomică a urinei se conturează ca o metodă promițătoare de diagnostic neinvaziv, capabilă să ofere informații atât despre compoziția microbiotei, cât și despre potențialul patogen al comunităților microbiene implicate în infecțiile tractului urinar recurente.

Axa intestin–vezică urinară în infecțiile urinare recurente

Un aspect esențial în înțelegerea patogenzei ITUr îl reprezintă axa intestin–vezică urinară, având în vedere că *Escherichia coli* uropatogenă își are originea, în majoritatea cazurilor, în microbiota intestinală. Colonizarea tractului gastrointestinal constituie un rezervor persistent, de la nivelul căruia bacteria poate migra ulterior pe cale ascendentă către tractul urinar. În acest context, Worby et al. [6], într-un articol de tip comentariu (viewpoint), au discutat dovezi provenite din studii longitudinale ale altor grupuri de cercetare, care au evidențiat că femeile cu ITUr prezintă un număr redus de bacterii intestinale producătoare de butir, în special *Faecalibacterium prausnitzii* și *Eubacterium hallii*, comparativ cu persoanele sănătoase. Butiratul, un acid gras cu lanț scurt produs de microbiota intestinală, are un rol important în menținerea integrității barierei intestinale și în modularea răspunsului imun local, inclusiv prin reglarea funcției limfocitelor T reglatorii și a producției de citokine [22]. Reducerea producției de butir poate favoriza

dezechilibre ale ecosistemului intestinal și poate crea condiții favorabile pentru persistența și proliferarea ECUP. Rezultate complementare au fost raportate de Choi et al. [23], într-un studiu multicentric realizat pe 125 de pacienți, care a arătat că *E. coli* își reface rapid populația intestinală la 7–14 zile după tratamentul cu antimicrobiene. Această capacitate de recolonizare poate explica, cel puțin parțial, frecvența ridicată a recurențelor infecțioase. În acest context, studiul UTIr [9] propune o abordare integrativă a axei intestin–vagin–vezică, prin analiza simultană a microbiomului intestinal, vaginal și urinar la femeile aflate în postmenopauză. Această perspectivă oferă o înțelegere mai completă a interacțiunilor microbiene implicate în sensibilitatea la infecții urinare recurente și deschide noi direcții pentru cercetarea și prevenirea acestora.

Microbiomul vaginal și interacțiunea sa cu urobiomul

Interacțiunea dintre microbiomul vaginal și cel urinar este bine documentată și are o relevanță clinică majoră în contextul ITUr. Un dezechilibru al florei vaginale, caracterizat în special prin reducerea speciilor de *Lactobacillus*, este asociat cu o creștere semnificativă a riscului de ITU. Astfel, femeile cu disbioză vaginală prezintă o sensibilitate de aproximativ 2 până la 13 ori mai mare de a dezvolta ITUr comparativ cu cele care au o floră vaginală eubiotică [24]. Dovezi suplimentare susțin ipoteza transmiterii bacteriene între aceste două ecosisteme. Studiile genetice au arătat că tulpinile de *Escherichia coli* izolate concomitent din vagin și din urină prezintă o similaritate genomică foarte ridicată, de aproximativ 99,72%, sugerând o origine comună și o posibilă migrare a bacteriilor din mediul vaginal către tractul urinar [25]. Studii comparative recente au caracterizat, de altfel, similitudinile și diferențele dintre microbiomul urinar, vaginal și perineal, confirmând gradul important de suprapunere ecologică dintre aceste nișe la femei [26]. În acest sens, vaginul este considerat un rezervor important pentru uropatogeni, contribuind la colonizarea ascendentă a vezicii urinare. Aceste observații sunt susținute și de datele publicate de Hugenholz et al. [15], care au evidențiat o convergență a compoziției microbiotei vaginale și urinare, în special la femeile aflate în postmenopauză, unde scăderea estrogenilor influențează negativ ambele ecosisteme microbiene. În prezent, studiul Barski et al. [27] investighează pe o perioadă de 12 luni efectele administrării de probiotice orale în combinație cu estriol vaginal asupra restaurării microbiomului urogenital la femeile aflate în perioada de tranziție spre menopauză, cu ITUr. Această abordare integrativă ar putea oferi noi perspective terapeutice pentru prevenirea recurențelor infecțiilor urinare.

Markeri inflamatori și metabolici urinari

Ebrahimzadeh et al. [28] au demonstrat că femeile aflate în postmenopauză cu infecții urinare recurente simptomatice prezintă un profil diferit de proteine inflamatorii urinare comparativ cu femeile sănătoase. Aceste diferențe sugerează existența unor semnaturi biologice specifice, care ar putea fi utilizate în viitor pentru îmbunătățirea acurateței diagnosticului neinvaziv al ITUr. Extinzând această abordare, Neugent et al. [8] au analizat concomitent compoziția microbiomului urinar și profilul metabolomic al urinei la un

grup de 75 de femei aflate în postmenopauză. Rezultatele au evidențiat asocieri între anumiți metaboliți, precum metionin-sulfoxidul (Met-SO) și trimetilamin-N-oxidul (TMAO), și structura microbiomului urinar, sugerând o interdependență între statutul metabolic al gazdei și compoziția comunităților bacteriene urinare. În același studiu, un panel de lipide urinare a permis diferențierea episoadelor active de ITUr de stările fără infecție cu o acuratețe foarte ridicată (AUC = 0,987), ceea ce indică un potențial important pentru dezvoltarea unor teste diagnostice neinvazive bazate pe biomarkeri urinari. De asemenea, nivelurile de acizi deoxicolici urinari s-au dovedit utile în estimarea timpului până la următoarea recurență, sugerând un rol prognostic. Totodată, același grup de cercetare a arătat anterior [29] că glicozaminoglicanii urinari, componente ale stratului protector al uroteliului, sunt asociați cu compoziția urobiomului și cu sensibilitatea la ITUr, având un rol potențial în facilitarea aderenței bacteriene la nivelul vezicii urinare.

Transplantul de microbiotă fecală în ITUr

O abordare terapeutică aflată în plină dezvoltare în ultimii ani este transplantul de microbiotă fecală (TMF), o procedură prin care microbiota intestinală provenită de la un donator sănătos este transferată unui pacient cu disbioză, cu scopul de a restabili echilibrul ecosistemului intestinal. În contextul ITUr, această strategie a atras interesul cercetătorilor, în special în cazurile care nu răspund la profilaxia cu antimicrobiene. Rezultatele preliminare sunt promițătoare, însă trebuie interpretate cu prudență, fiind derivate deocamdată din studii mici, eterogene ca design și metodologie, cu urmări pe termen scurt și, în majoritate, fără grup de control. Rico-Caballero et al. [30], într-un studiu de tip proof-of-concept, fără grup de control, efectuat pe doar 22 de femei aflate în postmenopauză cu ITUr, au raportat o reducere de 68,1% a episoadelor infecțioase în primele 6 luni după administrarea unui singur TMF pe cale orală, asociată cu o diminuare a încărcăturii de ECUP rezistente la antibiotice — rezultat ce necesită confirmare pe eșantioane mai mari, cu grup de control. Rezultate și mai marcante, provenite dintr-un studiu de amploare și design similar de limitate, au fost descrise de Jeong et al. [31], unde frecvența infecțiilor a scăzut cu până la 93% după procedură. O analiză sistematică recentă a literaturii până în mai 2025 [32] a confirmat o tendință generală favorabilă, evidențiind faptul că TMF poate reduce recurențele infecțiilor urinare, scădea încărcătura bacteriană rezistentă la antibiotice și crește diversitatea microbiomului intestinal; aceiași autori subliniază însă nivelul redus al dovezilor și eterogenitatea metodologică marcată a studiilor disponibile. Dat fiind numărul mic de participanți, absența grupurilor de control adecvate în majoritatea studiilor și eterogenitatea protocolurilor de administrare, aceste rezultate trebuie considerate în acest stadiu drept ipoteze generatoare de cercetare, și nu dovezi suficiente pentru recomandarea TMF în practica clinică curentă. Siguranța pe termen lung și posibilele riscuri biologice asociate acestei intervenții nu sunt încă pe deplin clarificate. Prin urmare, înainte ca TMF să fie integrat în practica clinică standard, sunt necesare studii

suplimentare, randomizate și controlate, cu eșantioane mai mari, protocoale standardizate și urmări pe termen lung, care să ofere dovezi robuste privind eficacitatea și siguranța sa.

Discuții

Rolul rezistenței la antimicrobiene în contextul urobiomului

Un aspect important în interpretarea relației dintre urobiom și ITUr este impactul biologic al utilizării repetate a antibioticelor. Administrarea prelungită sau frecventă de antibiotice nu doar tratează episodul infecțios, ci poate produce perturbări ale microbiotei urinare și intestinale, favorizând selecția bacteriilor rezistente și accentuând disbioza microbiană [33]. În acest context, Choi et al. [23] au raportat o încărcătură crescută de gene de rezistență la antibiotice în microbiota intestinală a pacienților cu ITUr. Aceste observații susțin ipoteza că expunerea repetată la antimicrobiene poate induce modificări persistente ale structurii și funcționalității microbiomului. Principiile de stewardship antimicrobian, sintetizate prin modelul celor „cinci D” (diagnostic corect, medicament adecvat, doză corectă, durată corectă și de-escaladare atunci când este indicată), sunt relevante pentru limitarea presiunii selective [34]. O meta-analiză a confirmat eficacitatea profilaxiei antibiotice continue în reducerea recurențelor, însă beneficiul trebuie evaluat în raport cu riscul selecției rezistenței [35]. În ansamblu, dovezile analizate susțin dezvoltarea și evaluarea riguroasă a strategiilor complementare antibioterapiei, capabile să protejeze sau să restaureze echilibrul microbiotei.

Limitări

Principalele limitări sunt absența înregistrării prospective a protocolului, realizarea selecției de către un singur evaluator, eterogenitatea designurilor și a populațiilor analizate, precum și includerea unor publicații secundare și protocoale exclusiv pentru contextualizarea dovezilor. În plus, pentru unele categorii de publicații nu a fost posibilă aplicarea unui instrument unic de evaluare a riscului de bias. Aceste aspecte limitează comparabilitatea directă a rezultatelor și impun interpretarea prudentă a concluziilor.

Concluzii

- Datele analizate în această lucrare indică faptul că microbiomul urinar are un rol activ în patogeniza ITUr, depășind statutul de simplu observator pasiv al procesului infecțios. Reducerea diversității microbiene, scăderea abundenței bacteriilor protectoare din genul *Lactobacillus* și un microbiom intestinal sărac în bacterii producătoare de butirat reprezintă factori asociați cu un risc crescut de recurență. Interacțiunile complexe dintre microbiomul intestinal, vaginal și urinar contribuie la o înțelegere mai profundă a mecanismelor de apariție a bolii și deschid noi perspective terapeutice.

• Studiile publicate în perioada 2020–2025 susțin ideea că modularea microbiomului ar putea reprezenta, în perspectivă, o direcție terapeutică complementară antibioterapiei de lungă durată, deși — în special în cazul transplantului de microbiotă fecală — dovezile actuale provin din studii mici și eterogene și nu permit încă recomandări terapeutice ferme. În plus, o serie de biomarkeri urinari prezintă potențial pentru detectarea precoce a recurențelor și monitorizarea neinvazivă a pacienților.

• Cu toate acestea, dovezile disponibile rămân încă limitate, iar intervențiile bazate pe modularea microbiomului, inclusiv transplantul de microbiotă fecală și administrarea de probiotice, necesită validare suplimentară prin studii clinice randomizate, de amploare. În pofida acestor limite, direcția de cercetare este una promițătoare, cu potențial de a reduce utilizarea antibioticelor, de a diminua rezistența antimicrobiană și de a îmbunătăți semnificativ calitatea vieții pacienților cu ITUr.

Bibliografie

1. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):211–226. doi:10.1038/s41579-020-0324-0
2. Ackerson BK, Tartof SY, Chen LH, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infections Among Women in a Large Integrated Health Care Organization in the United States. *J Infect Dis.* 2024;230(5):e1101–e1111. doi:10.1093/infdis/jiae331
3. Czajkowski K, Broś-Konopielko M, Teliga-Czajkowska J. Urinary tract infection in women. *Menopause Rev.* 2021;20(1):40–47. doi:10.5114/pm.2021.105382
4. Deen NS, Ahmed A, Tasnim NT, Khan N. Clinical relevance of expanded quantitative urine culture in health and disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1210161. doi:10.3389/fcimb.2023.1210161
5. Hoffman C, Siddiqui NY, Fields I, et al. Species-Level Resolution of Female Bladder Microbiota from 16S rRNA Amplicon Sequencing. *mSystems.* 2021;6(5):e0051821. doi:10.1128/mSystems.00518-21
6. Worby C, Olson B, Dodson K, Earl A, Hultgren S. Establishing the role of the gut microbiota in susceptibility to recurrent urinary tract infections. *J Clin Invest.* 2022;132(5):e158497. doi:10.1172/JCI158497
7. Salazar AM, Neugent ML, De Nisco NJ, Mysorekar IU. Gut-bladder axis enters the stage: Implication for recurrent urinary tract infections. *Cell Host Microbe.* 2022;30(8):1066–1069. doi:10.1016/j.chom.2022.07.008
8. Neugent M, Hulyalkar N, Ghosh D, et al. Urinary biochemical ecology reveals microbiome-metabolite interactions and metabolic markers of recurrent urinary tract infection. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2025;11(1):216. doi:10.1038/s41522-025-00844-1
9. Hekker MD, Platteel TN, Venekamp RP, et al. Urinary tract infections in postmenopausal women revisited (UTIr): a prospective observational cohort study to explore the urobiomes of postmenopausal women with and without recurrent urinary tract infections. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):822. doi:10.1186/s12879-025-11269-8
10. Saenz C, Neugent M, De Nisco N. The human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infections. *Eur Urol Focus.* 2025;10(6):889–892. doi:10.1016/j.euf.2024.12.005
11. Siddiqui NY, Ma L, Brubaker L, et al. Updating Urinary Microbiome Analyses to Enhance Biologic Interpretation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:789439. doi:10.3389/fcimb.2022.789439
12. Vaughan MH, Mao J, Karstens LA, et al. The Urinary Microbiome in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *J Urol.* 2021;206(5):1222–1231. doi:10.1097/JU.0000000000001940
13. Zhang J, Lei Y, Du H, et al. Exploring urinary microbiome: insights into neurogenic bladder and improving management of urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:12891. doi:10.3389/fcimb.2025.1512891
14. Huang L, Li X, Zheng B, et al. Differential urinary microbiota composition between women with and without recurrent urinary tract infection. *Front Microbiol.* 2022;13:888681. doi:10.3389/fmicb.2022.888681
15. Hugenholtz F, van der Veer C, Terpstra ML, et al. Urine and vaginal microbiota compositions of postmenopausal and premenopausal women differ regardless of recurrent urinary tract infection and renal transplant status. *Sci Rep.* 2022;12(1):2698. doi:10.1038/s41598-022-06646-1
16. Johnson JA, Delaney LF, Ojha V, Rudraraju M, Hintze KR, Siddiqui NY. Commensal urinary lactobacilli inhibit major uropathogens in vitro with heterogeneity at species and strain level. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:870603. doi:10.3389/fcimb.2022.870603
17. Perez M, Armengol E, Del Casale A, et al. Lactobacillus gasseri CECT 30648 shows probiotic characteristics and colonizes the vagina of healthy women after oral administration. *Microbiol Spectr.* 2025;13(9):e0021125. doi:10.1128/spectrum.00211-25
18. Zagaglia C, Ammendolia MG, Maurizi L, Nicoletti M, Longhi C. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic Escherichia coli Strains—New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms.* 2022;10(7):1425. doi:10.3390/microorganisms10071425
19. Li ZP, Li J, Li TL, Song ZY, Gong XZ. Uropathogenic Escherichia coli infection: innate immune disorder, bladder damage, and Tailin Fang II. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024;14:1322119. doi:10.3389/fcimb.2024.1322119
20. Jiang L, Wang H, Luo L, Pang X, Liu T, Sun L, et al. Urogenital microbiota-driven virulence factor genes associated with

- recurrent urinary tract infection. *Front Microbiol.* 2024;15:1344716. doi:10.3389/fmicb.2024.1344716
21. Zhou Y, Zhou Z, Zheng L, et al. Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of Infection and Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10537. doi:10.3390/ijms241310537
 22. Liu XF, Shao J, Liao L, et al. Regulation of short-chain fatty acids in the immune system. *Front Immunol.* 2023;14:1186892. doi:10.3389/fimmu.2023.1186892
 23. Choi J, Thänert R, Reske KA, et al. Gut microbiome correlates of recurrent urinary tract infection: a longitudinal, multi-center study. *EClinicalMedicine.* 2024;71:102490. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102490
 24. Dalby KL, Horsley H, Spratt D, et al. The vaginal microbiome and recurrent and chronic urinary tract infection. *Int Urogynecol J.* 2025. doi:10.1007/s00192-025-06434-1
 25. Naji A, Siskin D, Woodworth M, et al. Role of the gut, urine, and vaginal microbiomes in the pathogenesis of urinary tract infection in women and consideration of microbiome therapeutics. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(9):ofae471. doi:10.1093/ofid/ofae471
 26. Nasse A, Noronha M, Brubaker L, Wolfe A. The urinary, vaginal, and perineal microbiome: commonalities and differences. *Int Urogynecol J.* 2025;36(6):1173–1186. doi:10.1007/s00192-025-06144-8
 27. Barski D, Finzer P, Golka K, et al. Role of Vaginal Microbiota and Oral *Lactobacillus* Supplementation in Recurrent Urinary Tract Infections of Menopausal Women: Protocol for the VaMirUTI Cohort Study. *Bioengineering (Basel).* 2025;12(11):1134. doi:10.3390/bioengineering12111134
 28. Ebrahimzadeh T, Basu U, Lutz KC, et al. Inflammatory markers for improved recurrent UTI diagnosis in postmenopausal women. *Life Sci Alliance.* 2024;7(4):e202302323. doi:10.26508/lsa.202302323
 29. Neugent M, Hulyalkar N, Kumar A, et al. Urinary glycosaminoglycans are associated with recurrent UTI and urobiome ecology in postmenopausal women. *ACS Infect Dis.* 2023;9(4):1022–1032. doi:10.1021/acsinfectdis.3c00027
 30. Rico-Caballero V, Romero-Rivera M, Moreno-Blanco A, et al. Fecal microbiota transplant as treatment for recurrent urinary tract infections: a proof-of-concept study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2025. doi:10.1007/s10096-025-05202-9
 31. Jeong SH, Vasavada SP, Lashner B, Werneburg GT. Fecal microbiota transplant is associated with resolution of recurrent urinary tract infection. *Urology.* 2025. doi:10.1016/j.urology.2025.05.052
 32. Cassir N, Ghani R, Biehl LM, et al. Nonantimicrobial therapies for recurrent urinary tract infection in women: is there a place for faecal microbiota transfer?. *Clin Microbiol Infect.* 2025;31(12):1985–1992. doi:10.1016/j.cmi.2025.07.022
 33. Valentine-King M, Trautner B, Zoorob R, et al. Analysis of recurrent urinary tract infection management in women seen in outpatient settings reveals opportunities for antibiotic stewardship interventions. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2022;2(1):e23. doi:10.1017/ash.2021.224
 34. Goebel M, Trautner B, Grigoryan L. The five Ds of outpatient antibiotic stewardship for urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(4):e0000320. doi:10.1128/CMR.00003-20
 35. Jent P, Berger J, Kuhn A, Trautner B, Atkinson A, Marschall J. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection: systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac327. doi:10.1093/ofid/ofac327

Anexa I. Strategia integrală de căutare

Strategia de mai jos operaționalizează termenii menționați în secțiunea Metode (urinary microbiome, urobiome, recurrent UTI, gut-bladder axis, fecal microbiota transplantation), structurați pe blocuri logice combinate cu operatori booleani, aplicate pe intervalul 2020–2025.

PubMed

Bloc A — Infecția urinară / populația

"Urinary Tract Infections"[Mesh] OR "urinary tract infection"[tiab] OR "UTI"[tiab] OR "recurrent urinary tract infection"[tiab] OR "recurrent UTI"[tiab] OR "rUTI"[tiab] OR cystitis[tiab] OR pyelonephritis[tiab]

Bloc B — Microbiom / urobiom

"Microbiota"[Mesh] OR "Microbiome"[tiab] OR "microbiota"[tiab] OR "urobiome"[tiab] OR "urinary microbiome"[tiab] OR "urinary microbiota"[tiab] OR "bladder microbiome"[tiab] OR "bladder microbiota"[tiab] OR "gut microbiome"[tiab] OR "gut microbiota"[tiab] OR "gut-bladder axis"[tiab] OR "vaginal microbiome"[tiab] OR "vaginal microbiota"[tiab] OR dysbiosis[tiab]

Bloc C — Intervenții bazate pe microbiom

"Fecal Microbiota Transplantation"[Mesh] OR "fecal microbiota transplant"[tiab] OR "faecal microbiota transplant"[tiab] OR "FMT"[tiab] OR probiotic*[tiab] OR "Lactobacillus"[tiab]

În Scopus au fost utilizate aceleași trei blocuri conceptuale (infecție urinară/ITUr; microbiom/urobiom; intervenții bazate pe microbiom), adaptate sintaxei și câmpurilor de căutare ale bazei de date.

Anexa 2. Evaluarea riscului de bias (Newcastle-Ottawa Scale)

Metodă de evaluare. Aplicabilitatea scalei Newcastle–Ottawa (NOS) a fost examinată pentru sursele din Tabelul 1. NOS standard a fost aplicată studiilor observaționale de cohortă și caz–control, iar pentru studiile transversale analitice a fost utilizată o versiune adaptată, deoarece instrumentul original a fost conceput pentru studii de cohortă și caz–control. Pentru studiile transversale, scorul maxim utilizat a fost de 8 stele. Pentru tipurile de publicații pentru care NOS nu este adecvată, rezultatul a fost marcat „N/A”, cu justificarea corespunzătoare. Evaluarea reprezintă judecata metodologică a recenzorului pe baza informațiilor raportate în publicațiile incluse și nu un scor atribuit de autorii studiilor originale.

Interpretarea. Pentru NOS standard: 7–9 stele = risc scăzut, 5–6 = risc moderat, ≤4 = risc ridicat. Pentru NOS adaptat transversal: 7–8 = risc scăzut, 5–6 = risc moderat, ≤4 = risc ridicat. Aceste praguri sunt utilizate ca regulă de lucru pentru această revizuire și trebuie interpretate împreună cu observațiile calitative.

Aplicabilitate. NOS a fost aplicată numai studiilor observaționale comparative pentru care instrumentul a fost metodologic adecvat. Revizuirile, studiile metodologice, protocoalele, studiile in vitro, studiile randomizate și studiile fără grup comparativ nu au fost scorate prin NOS; acestea au fost utilizate, după caz, pentru contextualizare și nu sunt incluse în tabelul de scoruri de mai jos.

Nr.	Studiu	Design și instrument	Selecție	Comparabilitate	Evaluarea rezultatului	Scor	Interpretare
1	Ackerson et al., 2024 [2]	Cohortă retrospectivă — NOS standard	★★★★ (4/4): cohortă foarte mare din KPSC; grupurile provin din aceeași bază; definiții EHR clare	★★ (2/2): ajustare multivariabilă pentru factori clinici și demografici	★★★ (3/3): outcome EHR; ferestre 180/365 zile; urmărire bazată pe datele sistemului	9/9	Risc SCĂZUT
2	Neugent et al., 2025 [8]	Analiză secundară a cohortei transversale — NOS adaptat	★★★★ (3/4): cohortă sursă bine definită, 75 femei, 25/grup, criterii stricte	★★ (2/2): aceleași criterii de selecție și grupuri clinic definite	★★ (2/2): statusul rUTI/UTI activ și probele sunt documentate; aceeași platformă multi-omică	7/8	Risc SCĂZUT
3	Vaughan et al., 2021 [12]	Studiu transversal — NOS adaptat	★★★★ (4/4): 64 femei; 3 grupuri; controale age-matched; definiții clare ale rUTI	★★ (2/2): potrivire după vârstă și criterii comune relevante	★★ (2/2): recoltare standardizată, EQUIC + 16S; fără follow-up longitudinal	8/8	Risc SCĂZUT
4	Huang et al., 2022 [14]	Caz–control — NOS standard	★★★★ (4/4): cazuri clinic definite; controale asimptomatice age-matched; aceeași perioadă; criterii clare	★ (1/2): potrivire după vârstă; ajustare suplimentară limitată/nesigură	★★ (2/3): aceeași procedură 16S/NGS; non-răspunsul nu este raportat	7/9	Risc MODERAT
5	Hughenoltz et al., 2022 [15]	Studiu transversal — NOS adaptat	★★★★ (3/4): grupuri clar definite; recrutare clinică/biobancă; selecție limitată	★★ (2/2): stratificare menopauzală și potrivire/echilibrare pentru factori relevanți	★★ (2/2): metode comparabile de recoltare și procesare; follow-up N/A	7/8	Risc SCĂZUT

Nr.	Studiu	Design și instrument	Selecție	Comparabilitate	Evaluarea rezultatului	Scor	Interpretare
6	Jiang et al., 2024 [20]	Analiză secundară metagenomică transversală — NOS adaptat	★★★ (3/4): 75 probe, 25/grup, grupuri provenite din cohortă clinică bine definită	★★ (2/2): grupuri clinic definite și comparabile la nivel de sursă	★★ (2/2): shotgun metagenomics și clasificare clinică documentate; follow-up N/A	7/8	Risc SCĂZUT
7	Choi et al., 2024 [23]	Cohortă prospectivă multicentrică — NOS standard	★★★★ (4/4): 4 centre, 125 participanți finali; recrutare prospectivă; comparație internă rUTI/non-rUTI	★★ (2/2): modele multivariabile pentru caracteristici clinice	★★★ (3/3): follow-up longitudinal; 6 luni; pierderile sunt raportate; outcome rUTI definit clinic	9/9	Risc SCĂZUT
8	Nasse et al., 2025 [26]	Studiu transversal descriptiv/comparativ — NOS adaptat	★★★ (3/4): 104 femei; probe pereche din 3 situri anatomice; cohortă bine caracterizată, dar recrutare clinică	★ (1/2): caracteristici clinice raportate; nu există un contrast principal rUTI vs non-rUTI pentru estimarea efectului	★★ (2/2): probe standardizate, 16S V4 și analiză microbiomică; fără follow-up	6/8	Risc MODERAT; util mai ales pentru caracterizarea microbiomului, nu pentru estimarea riscului de rUTI.
9	Ebrahimzadeh et al., 2024 [28]	Studiu transversal controlat — NOS adaptat	★★★ (3/4): 245 probe screening, 57 incluse; criterii explicite; grupuri clare	★ (1/2): diferențe de vârstă/BMI între grupuri și ajustare incompletă	★★ (2/2): clasificare rUTI + simptome + cultură; metodă standardizată de imunodozare	6/8	Risc MODERAT
10	Neugent et al., 2023 [29]	Studiu transversal comparativ — NOS adaptat	★★★ (3/4): 75 femei, 25/grup; clinică unică; criterii stricte	★★ (2/2): recrutare/excludere comune; grupuri clinic bine definite	★★ (2/2): status clinic/cultural documentat; aceeași recoltare și analiză	7/8	Risc SCĂZUT

Recepcionat – 01.08.2026, Acceptat pentru publicare – 19.09.2026
Autor corespondent: *Ludmila Lungu*, ludmila.lungu@usmf.md
Declarația de conflict de interese: *Autorul declară că nu există conflicte de interese.*
Declarația de finanțare: *Această cercetare nu a beneficiat de finanțare externă.*
Declarația de etică: *Reviul literaturii nu a implicat participanți umani, animale sau date individuale.*
Declarația privind utilizarea instrumentelor de inteligență artificială: *Autoarea a utilizat instrumentul de inteligență artificială Claude (Anthropic) pentru asistență în structurarea manuscrisului, îmbunătățirea clarității lingvistice și corectarea gramaticală a textului. Conținutul științific, datele, interpretările și concluziile au fost verificate și aprobate integral de autoare.*
Contribuția autorilor: *Ludmila Lungu – conceptualizare, metodologie, investigație, analiză formală, gestionarea datelor, redactare – versiunea inițială, redactare – revizuire și editare. Autorul a citit și a aprobat versiunea finală a manuscrisului.*
Citare: *Lungu L. Microbiomul urinar și infecțiile de tract urinar recurente [The urinary microbiome and recurrent urinary tract infections]. Arta Medica. 2026;100(3):e2026355 doi: 10.5281/zenodo.22847678*