



FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA UTILIZADAS NAS PESQUISA EM MICROBIOMA INTESTINAL HUMANO: UMA REVISÃO CIENTOMÉTRICA

BIOINFORMATICS TOOLS IN HUMAN GUT MICROBIOME RESEARCH: A SCIENTOMETRIC REVIEW

Arthur Lima da Silva^{1*}, Anna Beatriz Machado Lima², João Gonçalves da Costa Neto², Lara Luisa Lopes Chrisóstomo², Márcio Fabrício Falcão de Paula Filho², Isaac Farias Cansanção³

¹ Doutorando em Ecologia pelo Programa de Pós-Graduação em Ecologia: Teoria, Aplicação, Valores, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA), Brasil; Docente do curso de Ciências da Natureza. Universidade Federal do Vale do São Francisco. São Raimundo Nonato (PI), Brasil,² Discente do Curso de Medicina. Universidade Federal do Vale do São Francisco. Paulo Afonso (BA), Brasil,³ Doutor em Biotecnologia pelo Programa RENORBIO, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza (CE), Brasil. Docente do curso de Medicina. Universidade Federal do Vale do São Francisco. Paulo Afonso (BA), Brasil.

*Autor correspondente: Arthur Lima da Silva – Email: arthur.limas@univasf.edu.br

Recebido: 30 dez. 2024

Aceito: 16 fev. 2025

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



RESUMO: A microbiota intestinal humana desempenha funções importantes no metabolismo e imunologia do hospedeiro associada a diversas doenças metabólicas, psiquiátricas e imunológicas. A impossibilidade de análise *in vitro* dos microbiomas, levaram à aplicação da bioinformática no conhecimento dessa área em plena expansão. Analisamos a dinâmica temporal/espacial dos estudos sobre MIH com a bioinformática através de uma revisão cientométrica, utilizando técnicas de revisão sistemática e bibliometria. Foram selecionados artigos e metanálises publicados entre janeiro de 2018 e agosto de 2023, usando os descritores “*gastrointestinal microbiome*”, “*gut microbiome*”, “*gut microbiota*”, “*human gut*”, “*metagenomics*”, “*meta-analysis*” and “*bioinformatics*”. Os resultados revelaram o crescimento das publicações, seu impacto e relevância e a articulação de parcerias entre países, instituições e autores. O panorama dos estudos sobre MIH com auxílio das técnicas de bioinformática indicam potencial de crescimento da área e a importância de estudos futuros para o melhor entendimento e aplicações clínicas e de prevenção à saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Bioinfo. Cientometria. Gastrointestinal. *Science mapping*. Revisão sistemática.

ABSTRACT: The human intestinal microbiota plays important roles in the metabolism and immunology of the host, associated with various metabolic, psychiatric and immunological diseases. The impossibility of analyzing microbiomes *in vitro* has led to the application of bioinformatics in the knowledge of this booming area. We analyzed the temporal/spatial dynamics of studies on MIH with bioinformatics through a scientometric review, using systematic review and bibliometric techniques. Articles and meta-analyses published between January 2018 and August 2023 were selected, using the descriptors “*gastrointestinal microbiome*”, “*gut microbiome*”, “*gut microbiota*”, “*human gut*”, “*metagenomics*”, “*meta-analysis*” and “*bioinformatics*”. The results revealed the growth of publications, their impact and relevance and the articulation of partnerships between countries, institutions and authors. The panorama of studies on MIH with the aid of bioinformatics techniques indicates the potential for growth in the area and the importance of future studies for better understanding and clinical and preventive health applications.

KEYWORDS: Bioinfo. Gastrointestinal. Scientometrics. *Science mapping*. Systematic review.

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal humana (HGM) é um ecossistema complexo e altamente diversificado que ainda não foi completamente compreendido. Estima-se que a microbiota intestinal seja composta por aproximadamente 100 trilhões de microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e protozoários. Desses, as bactérias representam o grupo predominante, compreendendo de 1.000 a 1.150 espécies diferentes^{1,2,3}. Os filos bacterianos mais abundantes são *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, representando coletivamente 97% da microbiota, com aproximadamente 70% residindo no intestino grosso. Esses microrganismos se envolvem em uma relação mutuamente benéfica com as células epiteliais do intestino, influenciando vários aspectos da saúde humana^{4,5,6}.

A composição da microbiota varia em diferentes regiões do corpo, estágios da vida e em resposta a fatores externos e internos, incluindo estresse, dieta, genética e doenças^{4,6,7}. Um desequilíbrio na microbiota, ou disbiose, pode afetar a regulação das funções gastrointestinais do hospedeiro e ter implicações nos processos gerais de saúde e doença^{10,11,12,13,14,15,16}. Portanto, um microbioma equilibrado desempenha um papel fundamental na prevenção de doenças crônicas, incluindo obesidade e diabetes tipo 2, ao melhorar os processos metabólicos e a absorção de nutrientes. Vários estudos demonstraram correlações entre a HGM e os processos fisiológicos, incluindo a ativação do sistema imunológico, a permeabilidade intestinal, as funções digestivas e as vias neurológicas. Isso levou à hipótese de que alterações no HGM podem contribuir para o desenvolvimento de várias condições de saúde, incluindo doença do intestino irritável, obesidade, diabetes e transtornos de saúde mental^{2,3,4,6,19,20,21,22,23}. Pesquisas indicam que o microbioma exerce uma influência significativa na saúde mental por meio do eixo intestino-cérebro, afetando assim o humor e o comportamento. Consequentemente, é imperativo manter um microbioma saudável, aderindo a uma dieta abundante em fibras, prebióticos e probióticos, pois isso é fundamental para melhorar o bem-estar geral e prevenir doenças^{24,25,26}.

O uso de novas ferramentas, como a bioinformática, ajuda a preencher lacunas na relação entre a HGM e outras doenças, além de contribuir para o desenvolvimento de tratamentos e estratégias preventivas¹⁰. O recente avanço das tecnologias de sequenciamento possibilitou um exame exaustivo das comunidades microbianas no intestino humano^{8,9}, o que, por sua vez, levou a uma compreensão mais abrangente de seu papel na saúde e na doença humana. O uso de ferramentas de bioinformática é de grande importância na identificação de espécies microbianas, na avaliação de seu potencial funcional e no estudo das interações micróbio-hospedeiro no microbioma intestinal²⁷. Para obter uma visão mais profunda sobre o uso de ferramentas de bioinformática em estudos sobre HGM, foi realizada uma análise bibliométrica. Essa abordagem nos permitiu identificar os principais *insights* estatísticos e estruturais importantes, como a observação da produção e da evolução do conhecimento científico, incluindo o progresso ou declínio histórico de alguns tópicos, as principais tendências, técnicas e oportunidades de pesquisa³⁹. Ao examinar a literatura científica e aplicar técnicas bibliométricas, o objetivo foi identificar tendências, tópicos de pesquisa, principais participantes e lacunas de conhecimento relacionadas à bioinformática no estudo da HGM³⁹.

O objetivo deste estudo foi o de fornecer uma visão geral e uma análise abrangentes da evolução da utilização de ferramentas de bioinformática na pesquisa de HGM por meio de uma análise bibliométrica^{28,29}. Essa análise contribuirá para definir o estado atual da pesquisa nesse campo e informará as futuras direções de pesquisa para pesquisadores mais jovens.

MÉTODOS

Esta é uma revisão cienciométrica que utiliza técnicas de revisão sistemática e bibliométrica e foi realizada em três fases: 1. levantamento bibliográfico; 2. revisão sistemática e 3. mapeamento científico (Figura 1). Na primeira fase, as palavras-chave foram extraídas do *MeSH* usando descritores relacionados ao tópico (Tabela 1). O conjunto de palavras-chave com potencial foi submetido à análise de especificidade e sensibilidade por meio de pesquisas exploratórias em bancos de dados.

Foi realizada uma pesquisa abrangente da literatura em bancos de dados, incluindo *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* (Tabela 2). Os critérios de inclusão adotados foram: Artigos publicados em periódicos com os seguintes descritores *gastrointestinal microbiome*, *gut microbiome*, *gut microbiota*, *human gut*, *metagenomics*, *meta-analysis*, and *bioinformatics*. Foram excluídas revisões; bem como trabalhos com descritores como: *mice*, *animals*, *mouse*, *rats*, *murine*, *rodent*, *fishes*, *piglets*, *dogs*, *canine*, *porcine*, *broilers*, *equine*, *rabbit* e *birds*; e outros que não abordavam o tópico. Os artigos duplicados foram excluídos e os artigos restantes foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade previamente definidos (Tabela 3).

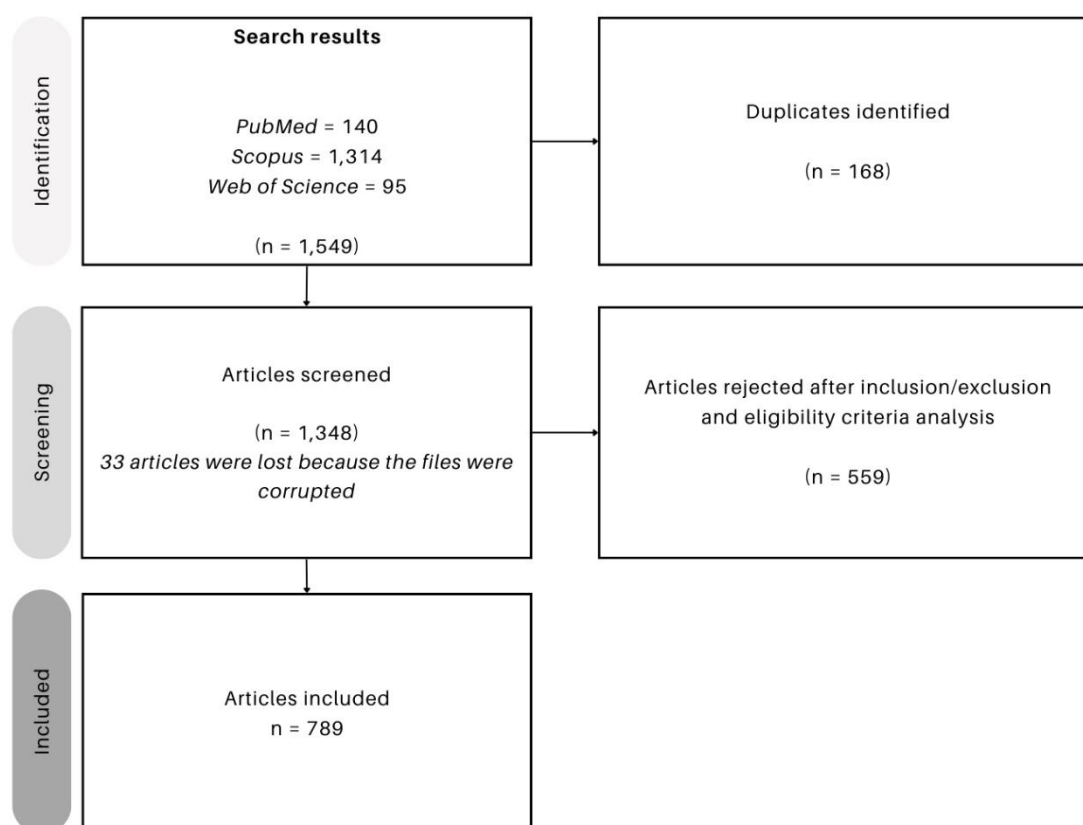


Figura 1. Fluxograma das etapas do estudo de revisão sistemática com os dados recuperados das bases de dados consultadas. Durante a etapa de exportação dos arquivos brutos da base de dados PubMed para o Rayyan, 32 artigos foram perdidos. Por isso, o total de arquivos avaliados foi 1.345 e não 1.377, como deveria ser (1.549 – 172 = 1.377 artigos).

Fonte: os autores, 2024.

Tabela 1. Estágio e etapas da metodologia.

Estágios	Etapas
1. Construção da estratégia de busca sistemática	1.1. Extração das palavras-chave do MesH 1.2. Condução de teste de análise de sensibilidade 1.3. Definição da estratégia de busca sistemática
2. Busca sistemática	2.1. Recuperação dos arquivos (<i>Scopus</i> , <i>WoS</i> and <i>PubMed</i>) 2.2. Identificação das duplicatas
3. <i>Science Mapping</i>	3.1. Seleção dos artigos a partir dos critérios de inclusão e exclusão 3.2. Condução da análise dos dados com o uso do pacote <i>bibliometrix</i> do software R

Fonte: os autores, 2024.

Com relação ao escopo temporal, a análise foi limitada a publicações dos últimos cinco anos (2018-2023). Esse período foi analisado porque as pesquisas sobre esse tópico aumentaram no final da última década do século XXI. Além disso, durante a pandemia da COVID-19, houve um crescimento de publicações sobre o assunto, com alguns tópicos relacionados à mudança. Os resultados das buscas às bases de dados foram exportados em formato **ris* (*Scopus* e *Web of Science*) e em **txt* (texto simples) (*PubMed*). Para análise no pacote *bibliometrix*, os resultados foram importados em formato de texto (**txt*, ou texto simples) (*PubMed* e *Web of Science*) e em formato de valores separados por vírgula (**csv*) (*Scopus*)²⁷. A relevância e a adequação dos resultados obtidos foram consideradas, e uma estratégia de pesquisa sistemática foi então empregada. A estratégia de pesquisa, a coleta de dados e a análise de dados foram conduzidas com o uso de software para gerenciamento de referências.

Tabela 2. Estratégia de pesquisa e quantidade de artigos obtidos em cada base de dados.

Base de dados	Strings	Resultados
<i>Scopus</i>	(TITLE-ABS-KEY ("gastrointestinal microbiome" OR "gut microbiome") AND TITLE-ABS-KEY ("computational biology" OR bioinformatics) AND TITLE-ABS-KEY (human)) AND PUBYEAR > 2017 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE "ar")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE, "j"))	1314
<i>PubMed</i>	((("gastrointestinal microbiome"[Title/Abstract] OR "gut microbiome"[Title/Abstract]) AND ("computational biology"[Title/Abstract] OR "bioinformatics"[Title/Abstract]) AND "human[Title/Abstract]")) AND (2018/1/1:2023/8/31[pdat]))	140
<i>Web of Science</i>	"gastrointestinal microbiome" OR "gut microbiome" (Topic) and "computational biology" OR bioinformatics (Topic) and human (Topic) and 2018 or 2019 or 2020 or 2021 or 2022 or 2023 (Publication Years) and Article (Document Types)	95

Fonte: os autores, 2024.

Tabela 3. Termos de referência para os critérios de inclusão, exclusão e elegibilidade utilizado para a seleção dos trabalhos.

Etapas	Metadados analisados	Termos selecionados
Inclusão/ Exclusão	Título, resumo, palavras-chave	Inclusão: <i>bioinformatics</i> , <i>gastrointestinal microbiome</i> , <i>gut microbiome</i> , <i>gut microbiota</i> , <i>human gut</i> , <i>meta-analysis</i> e <i>metagenomics</i> Exclusão: <i>review</i> , <i>mice</i> , <i>animals</i> , <i>birds</i> , <i>broilers</i> , <i>canine</i> , <i>dogs</i> , <i>equine</i> , <i>fishs</i> , <i>mouse</i> , <i>murine</i> , <i>piglets</i> , <i>porcine</i> , <i>rabbit</i> , <i>rats</i> e <i>rodent</i>
Elegibilidade	Título, resumo, palavras-chave, introdução, materiais e métodos	i) pesquisas que utilizaram ferramentas de bioinformática em pesquisas com MIH ii) Pesquisas conduzidas com grupos humanos iii) Pesquisas realizadas com dados de metanálise

Fonte: os autores, 2024.

Durante a segunda fase, foram usados os softwares *Rayyan* e o pacote R *bibliometrix*. Os artigos foram selecionados com base na identificação de termos específicos após um exame minucioso do título, do resumo e das palavras-chave de cada artigo. Os artigos que atenderam a ambos os critérios foram rotulados como incluídos, enquanto aqueles que atenderam a apenas um critério foram classificados como talvez. Os artigos que não atenderam a nenhum dos critérios estabelecidos foram excluídos. Ao mesmo tempo, os artigos foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos.

O pacote *bibliometrix* só conseguiu identificar 168 artigos duplicados. Então, foi necessário fazer uma verificação manual e excluir os artigos duplicados. Posteriormente, como forma de comparação e verificação, os artigos que não atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos foram excluídos, resultando na mesma quantidade de artigos incluídos que foram sistematicamente organizados usando o software *Rayyan*. Todas as informações e dados apresentados foram gerados usando o pacote *bibliometrix* e o aplicativo *biblioshiny*²⁸ do kit de programação RStudio 2023.06.1, que faz parte do software R (versão 4.2.2)³⁰. Os dados brutos além de outros gráficos e tabelas complementares aos resultados apresentados estão disponibilizados através do link https://github.com/arthur-82/biblioanalysis_bioinfo_hgm_2024.git. Informações adicionais podem ser dirigidas ao autor correspondente.

RESULTADOS

O número absoluto de publicações apresentou uma tendência de aumento até 2021, seguida de um declínio nos anos seguintes (Figura 2A), até que 123 artigos foram publicados em agosto de 2023. A média anual de citações diminuiu, variando de 8,42 em 2018 a 1,28 em 2022. A tendência de queda foi confirmada para o ano de 2023, com uma média de 0,29 citações até agosto de 2023 (Figura 2B). Cerca de 322 periódicos publicaram artigos sobre esse tópico, 5 deles com mais de 20 artigos cada. O periódico *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* publicou o maior número de artigos sobre o tema (71), seguido por *Gut Microbes* (62), *Frontiers in Microbiology* (41), *Microbiome* (36), *Frontiers in Immunology* (26), *Nutrients* (19), *Scientific Reports* (16), *International Journal of Molecular Sciences* (15), *PLOS One* (15) e *Nature Communications* (14) (Figura 2C). As dez revistas mais relevantes, conforme determinado pelo índice h para medição do impacto (Figura 2D), foram *Microbiome* (h=17), *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* (h=16) e *Gut Microbes* (h=15). Em seguida, a lista é completada por *Nature Communications* (h=13), *Frontiers in Immunology* (h=12), *Frontiers in Microbiology* (h=12), *Nutrients* (h=10), *International Journal of Molecular Sciences* (h=9), *Plos ONE* (h=8) e *Scientific Reports* (h=8).

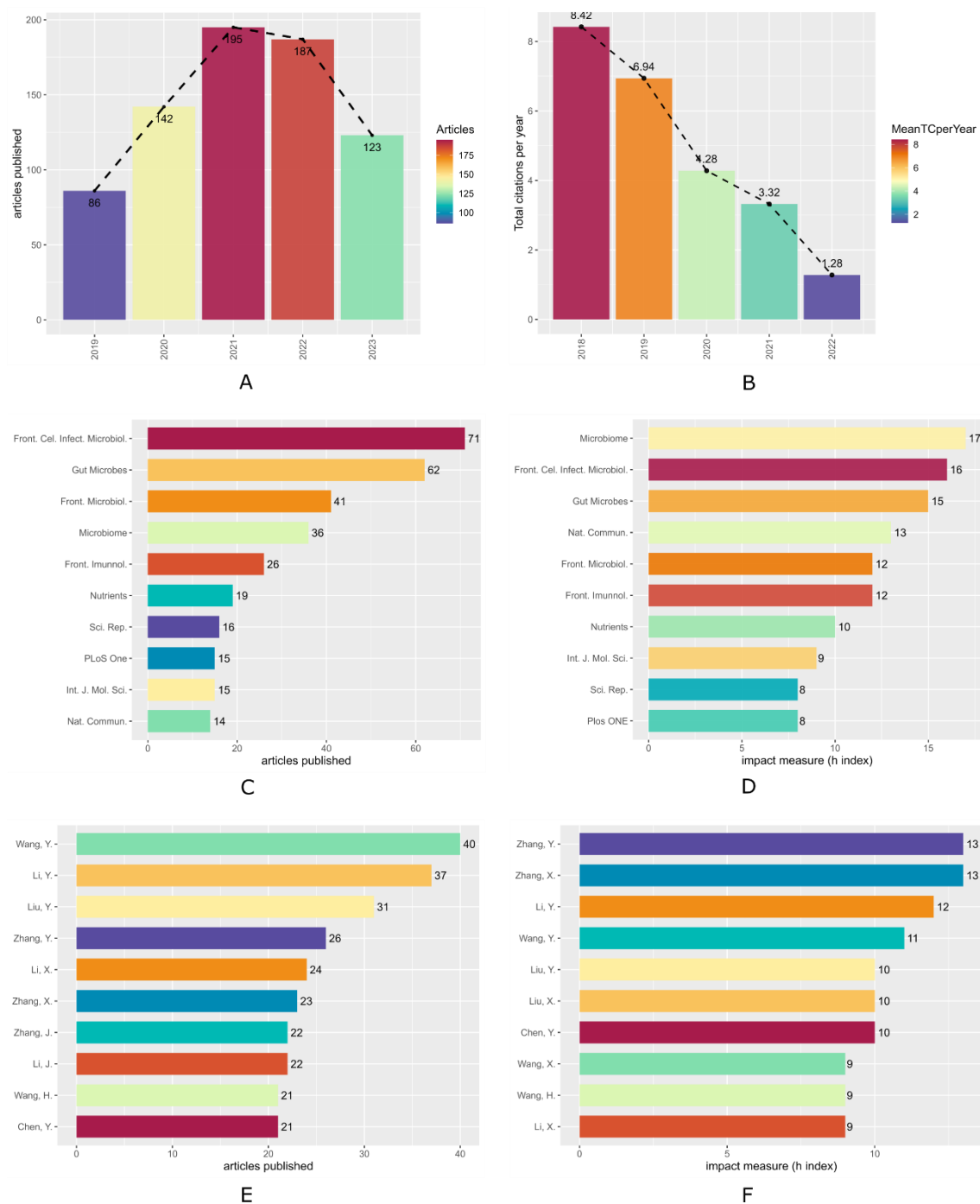


Figura 2. (A) Produtividade científica anual em números absolutos. (B) Média anual de citações. (C) Dez periódicos com maior quantidade de publicações. (D) Dez periódicos mais relevantes, ranqueados pelo impacto (índice h). (E) Número de artigos publicados por autor. (G) Medda do impacto de cada autor (índice h).
Fonte: os autores, 2024.

PRODUTIVIDADE DO AUTOR

Um total de 4.534 pesquisadores contribuiu para a geração de conhecimento nesse campo de estudo durante o período em análise (Tabela S7). Os dez pesquisadores que mais publicaram foram *Wang, Y.* (40), *Li, Y.* (37), *Liu, Y.* (31), *Zhang, Y.* (26), *Li, X.* (24), *Zhang, X.* (23), *Li, J.* (22), *Zhang, J.* (22), *Chen, Y.* (22) e *Wang, H.* (21) (Figura 2E). Os dez pesquisadores com o maior impacto, conforme medido pelo índice h, são mostrados na Figura 2F. É possível observar que os autores *Zhang, X.* e *Zhang, Y.* apresentaram valores comparáveis para os índices h, g e m. As listas dos dez autores mais prolíficos e

dos dez pesquisadores mais impactantes apresentam alto grau de sobreposição. É notável que todos os dez pesquisadores mais influentes e impactantes sejam de nacionalidade chinesa, o que serve para destacar a contribuição significativa da China para o campo de pesquisa sobre esse tópico.

A rede colaborativa de autores (Figura S23) mostra quatro grupos. O tamanho de cada círculo mostra o número de artigos publicados por cada autor, enquanto a largura de cada linha é proporcional à frequência de colaboração entre os pesquisadores. As cores representam os grupos de autores que mais colaboraram uns com os outros.

PRODUTIVIDADE INSTITUCIONAL

A análise de autoria mostra que os autores dos artigos analisados estão associados a 1.365 instituições de pesquisa. Apenas dez instituições foram responsáveis por mais da metade do número total de publicações no período (Tabelas S11, S12). As dez universidades mais produtivas foram as seguintes: *Capital Medical University* (94), China; *Southern Medical University* (91), China; *University of Bologna* (74), Itália; *University of Ottawa* (71), Canadá; *Fudan University* (70), China; *Huazhong University of Science and Technology* (65), China; *Shanghai Jiao Tong University* (57), China; *Sichuan University* (56), China; *University College Cork* (54), Irlanda; e *Central South University* (53), China (Figura 3A). A rede de colaboração entre as instituições de pesquisa analisadas destaca percepções significativas, como parcerias e inter-relações entre instituições, representadas por grupos de cores, e a extensão da cooperação entre elas, representada pela largura da linha (Figura S24). Observou-se que algumas universidades, como a *Jiangnan University* e a Faculdade de Medicina da Universidade de *Zhejiang University School of Medicine*, demonstraram propensão para o desenvolvimento de pesquisas e artigos em colaboração com outras instituições. Em contrapartida, outras instituições, como o *Imperial College London* e a *Central South University*, demonstraram uma tendência a realizar pesquisas com colaboração institucional mínima ou até mesmo isoladas de outras instituições.

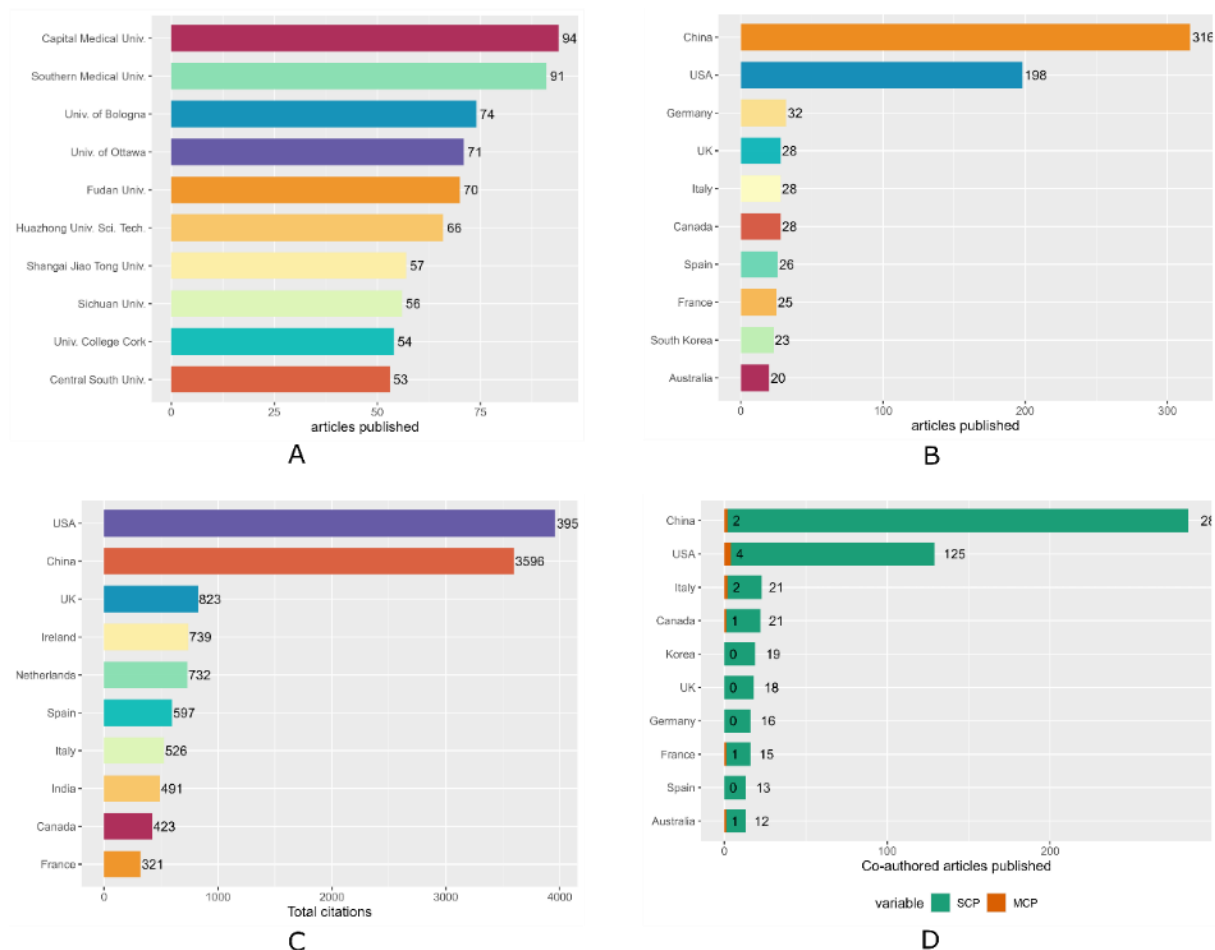


Figura 3. (A) Número de publicação das dez instituições de pesquisa mais produtivas. (B) Número de publicações dos dez países mais produtivos. (C) Número de citações dos artigos dos países mais produtivos. (D) Proporção dos artigos publicados em coautoria dos dez países mais produtivos. SCP = *Single Country Publication*. MCP = *Multiple Countries Publication*.

Fonte: os autores, 2024.

PRODUTIVIDADE POR PAÍS

Um total de 55 países foi representado entre os pesquisadores que publicaram artigos sobre o tema (Tabelas S14, S15). A China apresentou o maior número de artigos publicados (316), seguida pelos EUA (198), Alemanha (32), Reino Unido (28) e Itália (28) em ordem decrescente (Figura 3B). A Figura 3C apresenta um resumo dos resultados para os países mais citados. Os EUA são o país mais citado, com 3.959 citações, seguidos pela China (3.596), Reino Unido (823), Irlanda (739) e Holanda (732). No total, sete países tiveram artigos que foram citados em mais de 500 ocasiões. Em termos de número de citações, os países do norte da Europa, como a Noruega (95,00 citações por artigo), Holanda (73,20 citações por artigo), Irlanda (61,60) e Reino Unido (45,70 citações por artigo), apresentaram o maior número de citações. Em seguida, a Índia (49,10 citações por artigo), a Espanha (45,90 citações por artigo), o Paquistão (36,00 citações por artigo), o Equador (36,00 citações por artigo), os EUA (30,70 citações por artigo) e Portugal (30,00 citações por artigo) compõem a lista dos dez países mais citados (Tabela S16).

China, o país com o maior número de citações, ocupa a 28ª posição na lista de países que citam, com uma média de 12,60 citações por artigo. Isso se deve à grande quantidade de artigos publicados. Embora os artigos da Irlanda tenham sido citados em 739 ocasiões em outros artigos publicados, houve apenas 9 publicações desse país, o que resulta em uma média mais alta e, portanto, lhe confere a

primeira posição na lista. O papel da colaboração internacional nas relações entre os países em análise não foi um fator significativo, apresentando variabilidade limitada. A Figura 3D ilustra a extensão da colaboração internacional nas publicações dos dez países que mais publicaram. Ela demonstra que uma proporção significativa dessas publicações envolve autores do mesmo país. Entre os dez países que mais publicaram, apenas quatro (China, EUA, Itália e Canadá) publicaram artigos com colaboração internacional. Os EUA publicaram quatro artigos em uma amostra de 129 (16,3%), enquanto a China e a Itália publicaram dois artigos cada em uma amostra de 285 (36,10%) e 23 (2,9%), respectivamente. O Canadá publicou um artigo em uma amostra de 22 (2,8%) (Tabela S13).

As relações entre os países dependem de uma série de fatores. Uma análise dos dados revelou apenas 14 instâncias de colaboração entre países em um total de 789 artigos, o que serve para ilustrar a escassez de colaboração internacional. Um exame da rede de colaboração entre países revela que, entre os 55 países que publicaram sobre o tema, apenas 17 se envolveram em coautoria internacional (Figura S25). A China e os EUA demonstraram o maior grau de colaboração, publicando artigos em conjunto com oito países (Tabela S23). Isso resultou em um total de 12 colaborações entre a China e outros 8 países e 10 colaborações entre os EUA e outros 8 países. Uma amostra de 789 artigos revelou que apenas 50 (6,33%) foram publicados em colaboração internacional, indicando um baixo nível de colaboração. A China, o país com o maior número de publicações, autores e artigos de impacto, publicou sete artigos em colaboração com outros países (Canadá, França, Irã, Espanha, Suécia e Turquia), sendo um artigo com cada país. A colaboração entre a China e os EUA, que é a mais prolífica em termos de artigos publicados, resultou em apenas cinco artigos (0,006%) na amostra.

PALAVRAS-CHAVE MAIS FREQUENTES

As palavras-chave mais usadas pelos autores entre os artigos analisados foram *gut microbiota* (172) e *gut microbiome* (119), seguidas por *microbiome* (84) e *microbiota* (57). Cada um desses termos está relacionado ao microbioma intestinal (Figura 4A). As palavras-chave relacionadas à bioinformática também foram analisadas. As mais frequentemente usadas foram *bioinformatics* (40), *16S rRNA* (25) e *metagenomics* (25).

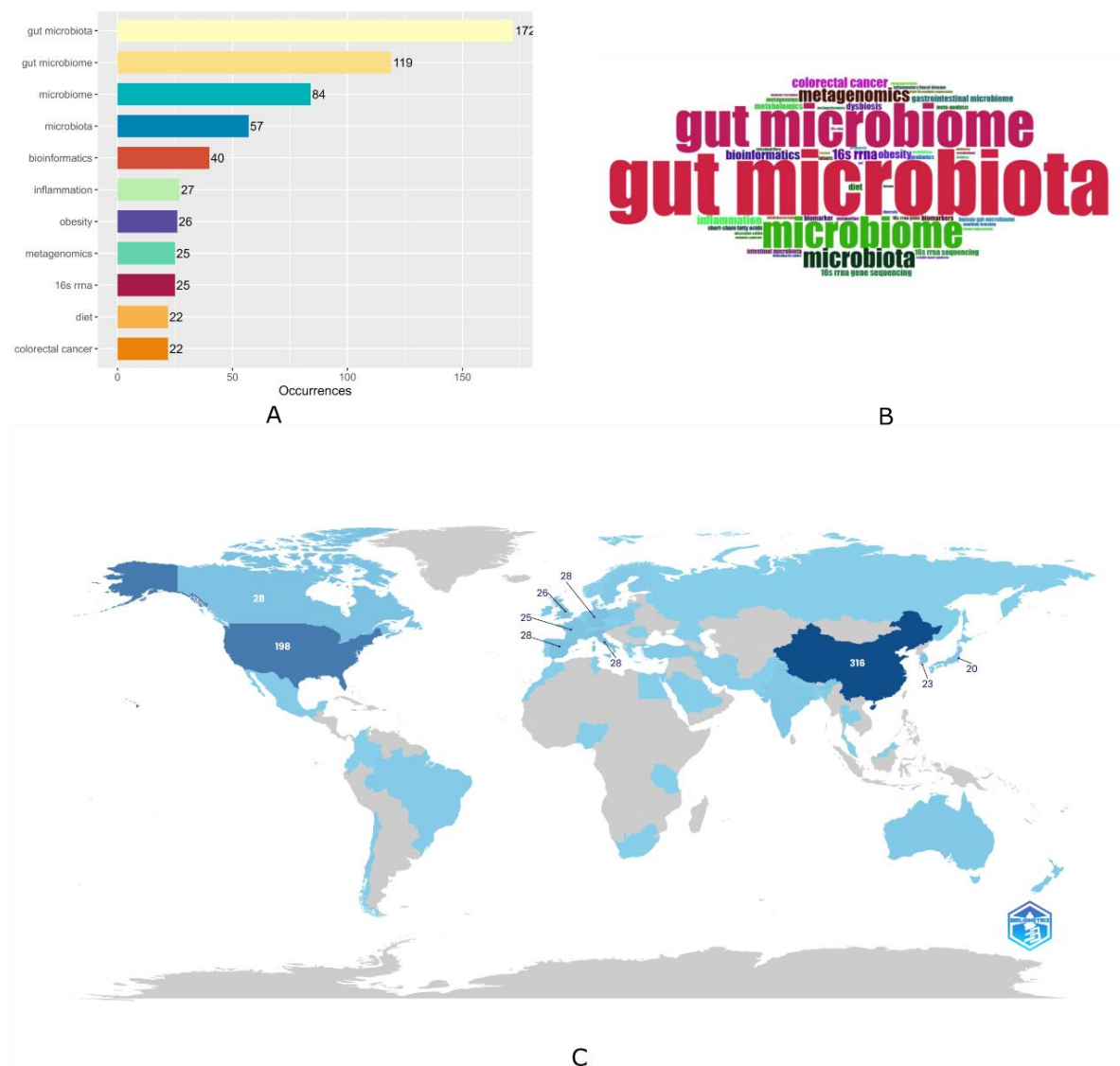


Figura 4. (A) Palavras-chave mais frequentes. (B) *Word Cloud*. (C) Mapa das relações de colaboração internacional (linhas em marrom) entre os países.
Fonte: os autores, 2024.

O mapa da nuvem de palavras ilustra as palavras-chave mais pertinentes empregadas pelos autores da amostra analisada (Figura 4B). As palavras-chave exibiram tópicos de tendências temporais ao longo do período, com os anos de 2020, 2021 e 2022 com a maior diversidade de palavras-chave (Figura S13). Em 2019, as palavras-chave mais frequentes foram *microbial diversity* e *rheumatoid arthritis*. Em 2021, os assuntos mais estudados foram associados ao termo *gut microbiome* (119), *microbiome* (84) e *bioinformatics* (40). Em 2023, o último ano do período analisado, o termo *mycobiota* apareceu cinco vezes, indicando um interesse em outro grupo de microrganismos que desempenham um papel essencial na regulação das funções gastrointestinais.

ASPECTOS QUALITATIVOS

O conceito de acoplamento bibliográfico é um princípio fundamental da bibliometria, denotando o ato de citar a mesma referência em dois ou mais artigos acadêmicos. Se dois artigos, designados como A e B, fizerem citações simultâneas a um terceiro artigo, diz-se que esses trabalhos estão vinculados bibliograficamente²⁵. Essa vinculação indica o grau de correlação entre os dois trabalhos, considerando

as referências em comum que são citadas por ambos. Essa abordagem permite a identificação não apenas de artigos frequentemente citados por autores em uma área de pesquisa, mas também de referências citadas que são bibliograficamente vinculadas. Além disso, é possível diferenciar entre grupos de artigos com base nas palavras-chave empregadas pelos autores. As métricas empregadas avaliam o impacto de cada agrupamento, quantificando o número de citações globais que contêm as palavras-chave especificadas e determinando a centralidade do agrupamento, que é definida como a recorrência das palavras-chave nos artigos analisados (Figuras S14-S19).

As palavras-chave *microbiome*, *microbiota* e *bioinformatics* foram usadas com maior frequência em artigos com um alto número de citações, enquanto as palavras-chave *microbioma intestinal* e *microbiota intestinal* foram empregadas em uma quantidade maior de artigos (Figura S14). O grupo que inclui os termos *gut microbiota*, *inflammation* e *16S rRNA* se distingue dos outros grupos por seu alto impacto e alta centralidade simultâneos. A Figura S14 também demonstra uma forte correlação entre os termos *obesity* e *inflammation* em artigos de impacto moderado ou alto, o que reforça uma possível relação entre os tópicos mais estudados nesse campo.

ESTRUTURA CONCEITUAL

A rede de co-ocorrência demonstra a extensão da correspondência entre palavras-chave específicas dentro do período especificado (Figura S20). A rede demonstra que os termos usados com mais frequência formam uma infinidade de combinações dentro e entre seus respectivos grupos, resultando em associações como *gut microbiota* e *Helicobacter pylori*. Essa abordagem permite a medição da relevância (centralidade) e do desenvolvimento (densidade) de diferentes temas em um estudo, conforme indicado pelas palavras-chave empregadas na pesquisa. A Figura S21 usa dois eixos para separar as palavras-chave em quatro grupos temáticos: *niche themes*, *motor themes*, *basic themes* e *emergente/declining themes*. Os temas de nicho, definidos por alta densidade e centralidade, são bem desenvolvidos, mas com poucas ligações externas, e podem ser exemplificados por termos relacionados a microrganismos, como *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Bacteroides*; os temas motores são aqueles com alta centralidade e alta densidade, o que os caracteriza como importantes e bem desenvolvidos, exemplificados pelas palavras-chave *obesity*, *intestinal flora* e *high-throughput sequencing*; Temas básicos possuem alta densidade e baixa centralidade, sendo pouco desenvolvidos, mas frequentemente usados em publicações; e Temas emergentes/declínio possuem, simultaneamente, baixa densidade e baixa centralidade, o que é explicado pela incerteza desses temas devido a poucos estudos sobre esses temas – indicando potencial para estudos futuros – ou devido à falta de interesse nesses temas.

ESTRUTURA INTELECTUAL

No contexto da bibliometria, a cocitação refere-se ao fenômeno de dois artigos ou autores (A e B) serem citados pelo mesmo documento ou autor (C). A recorrência da cocitação indica um alto nível de associação entre os dois artigos em questão, bem como sua relevância como referências entre autores em seus respectivos campos de conhecimento. Uma ferramenta particularmente útil para elucidar a maneira como autores diferentes podem contribuir para o avanço desse campo de estudo é a rede de cocitação (Figura S23). A rede de cocitação ilustra as citações mútuas entre grupos de autores, elucidando assim as interconexões entre os assuntos sob investigação.

DISCUSSÃO

Com base nos resultados encontrados, o estudo das características genéticas e das interações dos HGM's com o meio ambiente (microbioma) é extremamente importante para avançar em nossa compreensão das comunidades microbianas nos órgãos e sistemas do corpo humano. Dessa forma, o potencial significativo dos estudos da microbiota pode ser explorado no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e na detecção clínica de doenças. Desde sua criação, o estudo e a pesquisa de microbiomas passaram por mudanças rápidas e profundas, impulsionadas pelos avanços nas ferramentas e técnicas de sequenciamento. Um dos obstáculos nesse campo de estudo, a dificuldade de cultivo em laboratório de microrganismos do microbioma humano, juntamente com a perda de informações mesmo quando o cultivo era possível, levou pesquisadores e empresas a aperfeiçoar dispositivos e técnicas para sequenciar os dados genéticos desses microrganismos *in situ*, ou seja, diretamente em seu ambiente natural²⁷. Esses resultados apresentados podem ajudar pesquisadores e estudantes a avaliarem suas trajetórias de pesquisa, escolher possíveis tópicos e lacunas, planejar estudos em centros de pesquisa e definir redes de pesquisa para futuras colaborações.

Os avanços na tecnologia de sequenciamento permitiram que os pesquisadores obtivessem grandes quantidades de dados para processamento e extração de informações genéticas. Ao desenvolver os equipamentos necessários, as ferramentas computacionais e os métodos de extração e análise de dados genéticos, os pesquisadores empregam técnicas estatísticas que dão origem ao campo da bioinformática^{8,27}. O advento das tecnologias de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) no início dos anos 2000 possibilitou a detecção, a identificação e a análise de microrganismos, especialmente os pertencentes ao HGM. A combinação dessas tecnologias com ferramentas de bioinformática facilitou a pesquisa ao integrar a bioinformática e a NGS nas investigações de HGM³¹.

Devido a esses avanços tecnológicos, os dados do estudo mostram uma produção científica crescente e cumulativa sobre tópicos relacionados à HGM entre 2018 e 2021. Isso provavelmente se deve à maior acessibilidade das tecnologias de sequenciamento genético e ao aprimoramento progressivo dos softwares e ferramentas de bioinformática³¹. Apesar disso, houve um declínio persistente e gradual na produção científica sobre o tópico após 2022. A comparação das Figuras 2A e 2B revela um declínio notável no número de citações por ano durante o período. É possível que o declínio nas citações tenha sido um fator que contribuiu para a redução observada na produção científica sobre o tópico após 2022. Entretanto, é importante que outros fatores também possam estar em jogo, pois não houve uma relação causal clara entre o declínio das citações e a redução observada na produção científica nos períodos anteriores analisados. Outro motivo para o declínio da produção científica nessa área é a complexidade da análise e interpretação dos dados obtidos após o sequenciamento. Isso, aliado à necessidade de recursos computacionais adequados e tecnologias de informação para armazenar e processar dados, representa desafios significativos para os estudos na área³¹.

Dos cinco periódicos com o maior número de publicações sobre o assunto, a maioria também foi a mais relevante de acordo com seus índices *h* e *g* (Figuras 2C e 2D). Apesar de ter um fator de impacto menor que o *Microbiome*, que teve 36 publicações e o primeiro maior impacto (*h*=17) entre as revistas analisadas, o periódico *Frontiers in Microbiology* apresentou 71 publicações sobre o tema. Entretanto, em geral, o impacto de cada periódico foi relacionado ao tema.

A maioria dos autores incluídos (sendo também os que mais contribuíram) era de nacionalidade chinesa, incluindo os dez autores mais relevantes e prolíficos que apresentaram valores de índice *h* semelhantes. Por exemplo, *Li, Y.* e *Liu, Y.* estabeleceram claramente as relações e redes científicas mais centrais com outros autores. Por meio de uma análise comparativa dos autores, das instituições e dos

países mais importantes em termos de produção e impacto, foi possível identificar um padrão no qual a China, a América do Norte e a Europa se classificaram consistentemente entre os cinco primeiros em todas as categorias. Consequentemente, a China, o Canadá e a Itália foram identificados como os países mais prolíficos, o que foi diretamente correlacionado com as instituições situadas nesses países (as mais produtivas). Outro motivo (além da produção econômica) que é notável para a China é o crescente corpo de pesquisa que examina a função da microbiota intestinal em práticas médicas complementares e alternativas. Isso é conhecido coletivamente como “medicina tradicional chinesa” (MTC) e tem uma presença duradoura e generalizada no país³².

Consórcios científicos como o Human Microbiome Project (HMP), o European MetaHIT e o Integrative Human Microbiome Project (iHMP) estão interessados em estudos metagenômicos sobre o HGM. Essas iniciativas estão de acordo com as pesquisas realizadas em países como China, Canadá e Itália³³. Uma exceção a isso são os Estados Unidos (EUA), que ocupam o segundo lugar em produção acadêmica, mas também são membros desses consórcios de pesquisa, apesar de não abrigarem nenhuma das dez instituições mais produtivas.

A concentração em uma única instituição, que desempenha um papel central na promoção da pesquisa nessa área, pode explicar esse resultado. Entre as universidades chinesas, a *Jiangnan University* e a *Zhejiang University School of Medicine* foram identificadas como as instituições mais colaborativas, embora somente quando comparadas com outras universidades chinesas. Entretanto, embora a China tenha produzido o maior número de artigos publicados, ela não se envolveu em esforços significativos de colaboração com outros países. Isso revela um cenário de isolamento científico que pode ser atribuído a fatores políticos e econômicos que moldam a maneira como os intelectuais chineses se envolvem com acadêmicos internacionais³⁴. É interessante notar que os colaboradores científicos mais importantes dos EUA são o Brasil, a Inglaterra e a Índia.

Com relação à produtividade acadêmica, a China foi identificada como a nação líder, tendo publicado mais de 200 artigos a mais do que os outros países incluídos na análise. Além disso, a China é a segunda nação com o maior número de citações. Esse é o resultado de dois fatores: sua alta produção de publicações e o foco na colaboração com universidades locais. Não obstante, as posições mais altas na classificação do número de citações são ocupadas pelo Reino Unido, Irlanda, Holanda e Espanha, nessa ordem (Figura 3B).

Uma análise das palavras-chave usadas com mais frequência revelou que a microbiota intestinal, o microbioma intestinal, a metagenômica e o câncer colorretal apresentaram correlações mais altas com a microbiota intestinal e a bioinformática (Figuras 4A e 4B). Isso representa uma das linhas de estudo no campo que aborda a importância da relação entre HGM e câncer colorretal, e depende não apenas da presença de microrganismos, mas também da microbiota fecal, que foi observada cientificamente pela primeira vez no início do século XX³⁵.

A análise de co-ocorrência demonstrou que, apesar da ausência de colaboração direta entre os autores, suas publicações são semelhantes em termos de palavras-chave e temas. Essa abordagem permite um exame da influência de palavras-chave específicas no contexto do tema analisado. Assim, a palavra-chave microbiota intestinal está entre as mais utilizadas, com associações que se estendem a outros temas, como *inflammation* e *16s rRNA*, que está ligada aos avanços tecnológicos no sequenciamento e moldada pelo HMP. A Figura S14 revela que a palavra-chave *microbiome* está intimamente relacionada a *bioinformatics*. Isso se deve a estudos que investigam a associação entre doenças e novas abordagens terapêuticas para condições como o câncer³⁷.

Além disso, de acordo com o mapeamento, a relevância e o desenvolvimento desses temas, bem como os estudos relacionados a bactérias da microbiota intestinal, estão aumentando, mas não são mais

considerados tão relevantes quanto outros temas. Desde o início do HMP em 2007, houve um aumento notável na atividade de pesquisa, com um foco especial na identificação das espécies e funções existentes da microbiota intestinal³⁵. A relação entre os estudos sobre obesidade e microbiota, bem como os estudos sobre sequenciamento de nova geração e microbiota continuam pertinentes. Isso, dada a descoberta contínua de novos fenômenos envolvendo o eixo cérebro-intestino.

A rede de cocitação demonstra que determinados autores são particularmente proeminentes no contexto dos temas analisados (Figura S17). Isso inclui *Zhang, J.*, *Zhang, X.* e *Li, Y.*, que foram os autores citados com mais frequência. A Figura S23 mostra quatro nós, com *Wang, Y.* e *Li, Y.*, representados pelo nó azul, pertencentes à biologia computacional em microbiomas. *Liu, Y.* é o autor mais citado no campo da bioinformática aplicada ao estudo da microbiota intestinal (nó vermelho). O tópico também é representado pelo nó roxo, que é liderado por *Turroni, S.* Por último, o nó verde representa os pesquisadores que publicaram no campo da genômica incorporando elementos computacionais. A rede demonstra que a maioria das colaborações é entre acadêmicos de universidades da China.

A análise dos dados revela que o número de estudos sobre a HGM diminuiu. No entanto, as pesquisas sobre a relação entre a HGM e outras doenças continuam, direta ou indiretamente. Além disso, tópicos anteriormente abandonados, como a microbiota fecal, ressurgiram, ajudando a entender a HGM e como modificá-la para melhorar a qualidade de vida. Por fim, este estudo contribui para a compreensão do comportamento da pesquisa científica nesse campo, analisando linhas de pesquisa potencialmente novas e em expansão e, à medida que o campo de pesquisa evolui, refletindo e promovendo a cooperação internacional.

CONCLUSÃO

Estudos bibliométricos combinados com buscas sistemáticas na literatura são uma maneira eficaz de analisar a produção científica. Essa é uma maneira fundamental de analisar e antecipar descobertas em um campo de estudo e contribuir para uma melhor compreensão da HGM em comparação com outras doenças. Nenhum estudo de mapeamento científico sobre o assunto foi publicado anteriormente, o que confere originalidade a este trabalho, mas nos impede de comparar os resultados obtidos com outros estudos. Os dados de 789 artigos publicados foram analisados levando-se em conta vários fatores, incluindo publicação em periódicos, impacto (índice h), produtividade e colaboração de instituições e países, impacto e colaborações entre autores, palavras-chave mais usadas e correspondência dentro da área de conhecimento. O período de 2018 a 2023 evidenciou um aumento notável na quantidade de publicações. A China demonstrou uma presença notável em todas as categorias analisadas, com a América do Norte e a Europa (apesar de um leve declínio nos números absolutos de publicações e citações) também exibindo uma produção científica robusta. Os artigos que incorporaram a bioinformática como um campo suplementar em diversos esforços de pesquisa desempenharam um papel fundamental no avanço da compreensão científica, com a maioria dos artigos analisados relacionando a fisiopatologia e o diagnóstico de doenças associadas à disbiose intestinal.

A amostra analisada, apesar de um número considerável de autores e de um número relativamente baixo de artigos de autoria de um único indivíduo, apresentou uma escassez de colaboração internacional. Isso sugere um cenário de colaboração interna elevada, mas de colaboração externa reduzida. Alguns dos artigos analisados apresentaram palavras-chave que indicam a utilização de ferramentas e técnicas de bioinformática, incluindo *metagenomics*, *shotgun* e *16S rRNA*. No entanto,

não foi possível realizar uma análise detalhada das técnicas e ferramentas específicas empregadas em cada um dos estudos. Portanto, as próximas pesquisas devem investigar mais a fundo o uso de técnicas de bioinformática, examinando os impactos e os objetivos para obter informações sobre esse fenômeno crescente.

Para obter uma compreensão mais abrangente e sólida da produção científica, os estudos devem considerar um período de tempo mais longo e incluir todas as publicações disponíveis nos bancos de dados. Embora este estudo tenha empregado os três bancos de dados mais utilizados para revisões e pesquisas bibliométricas, foi determinado que o banco de dados Scopus era inadequado para os fins desta investigação. Entretanto, para fornecer uma representação mais realista dos aplicativos de bioinformática nos estudos de HGM, pesquisas futuras devem incluir outros bancos de dados no domínio do conhecimento em saúde.

REFERÊNCIAS

1. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 1];2012:1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459241/>. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/872716>.
2. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A Systematic Review of Gut Microbiota Composition in Observational Studies of Major Depressive disorder, Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Feb 7];27(4):1920–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01456-3>. doi: <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01456-3>.
3. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota–Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Sep 24 [cited 2025 Feb 7];23(19):11245. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570195/>. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms231911245>.
4. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The Mutual Interplay of Gut microbiota, Diet and Human Disease. *FEBS J* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Feb 7];287(5):833–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955527/>. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.15217>
5. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function after a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Feb 18 [cited 2025 Feb 1];65(3):695–705. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-020-06118-4>. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06118-4>
6. Quaglio AEV, Grillo TG, Oliveira ECSD, Stasi LCD, Sasaki LY. Gut microbiota, Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2022 Aug 14 [cited 2025 Feb 7];28(30):4053–60. Available from: <https://www.wjnet.com/1007-9327/full/v28/i30/4053.htm>. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i30.4053>
7. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The Gut Microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Aug 21 [cited 2025 Feb 1];9(10):599–608. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2012.152>. doi: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.152>
8. Lepage P, Leclerc MC, Joossens M, Mondot S, Blottière HM, Raes J, et al. A Metagenomic Insight into Our gut's Microbiome. *Gut* [Internet]. 2012 Apr 23 [cited 2025 Feb 1];62(1):146–58. Available from: <https://gut.bmj.com/content/62/1/146>. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301805>
9. Aguiar-Pulido V, Huang W, Suarez-Ulloa V, Cickovski T, Mathee K, Narasimhan G. Metagenomics, Metatranscriptomics, and Metabolomics Approaches for Microbiome Analysis. *Evol Bioinf* [Internet]. 2016 Jan [cited 2025 Feb 1];12(Suppl 1):EBO.S36436. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4869604/>. doi: <https://doi.org/10.4137/EBO.S36436>
10. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021 Mar 17 [cited 2025 Feb 7];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8010197/#:~:text=Hypertension%20is%20associated%20with%20altered%20gut%20function%2C%20altered>. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.625913>
 11. Adak A, Khan MR. An Insight into Gut Microbiota and Its Functionalities. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2018 Oct 13 [cited 2025 Feb 1];76(3):473–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-018-2943-4>. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
 12. Zhu L, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Bard JE, Quigley EM, et al. Structural Changes in the Gut Microbiome of Constipated Patients. *Physiol Genomics* [Internet]. 2014 Sep 15 [cited 2025 Feb 1];46(18):679–86. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiolgenomics.00082.2014>. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00082.2014>
 13. Jandhyala SM. Role of the Normal Gut Microbiota. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Aug 7 [cited 2025 Feb 1];21(29):8787. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i29/8787.htm>. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
 14. Chang C, Lin H. Dysbiosis in Gastrointestinal Disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2025 Feb 1];30(1):3–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691816000056>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.02.001>
 15. Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering* [Internet]. 2017 Feb [cited 2025 Feb 1];3(1):71–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809917301492>. doi: <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
 16. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and Consequences of Intestinal Dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017 [cited 2025 Feb 1];74(16):2959–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352996>. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>
 17. Foster J, Zhou L (Linda). Psychobiotics and the Gut–brain axis: in the Pursuit of Happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2015 Mar [cited 2025 Feb 1];11:715. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4370913/>. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S61997>
 18. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, Oxidative Stress and Intestinal dysbiosis: Influence of Diet on Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2016 [cited 2025 Feb 1];160(4):461–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27812084>. doi: <https://doi.org/10.5507/bp.2016.052>
 19. Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship between Diet and Human Health. *Ann Rev Physiol* [Internet]. 2022 Nov 14 [cited 2025 Feb 7];85(1). Available from: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-physiol-031522-092054>. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031522-092054>
 20. Carroll IM, Ringel-Kulka T, Siddle JP, Ringel Y. Alterations in Composition and Diversity of the Intestinal Microbiota in Patients with diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2012 Feb 20 [cited 2025 Feb 1];24(6):521–e248. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x>. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01891.x>
 21. Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes and Related Diseases. *Metabolism* [Internet]. 2021 Apr [cited 2025 Feb 7];117:154712. Available

- from: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(21\)00012-3/abstract](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(21)00012-3/abstract). doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154712>.
22. Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 Feb 22 [cited 2025 Feb 7];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.733992/full>. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>.
 23. Tap J, Derrien M, Törnblom H, Brazeilles R, Cools-Portier S, Doré J, et al. Identification of an Intestinal Microbiota Signature Associated with Severity of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jan [cited 2025 Feb 1];152(1):111-123.e8. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)35174-5/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)35174-5/fulltext). doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.049>
 24. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human Gut Microbiota in Health and disease: Unveiling the Relationship. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2025 Feb 16];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.999001/full>
 25. Khalil M, Agostino DC, Mahdi L, Jaber N, Maria D, Graziani A, et al. Unraveling the Role of the Human Gut Microbiome in Health and Diseases. *Microorganisms* [Internet]. 2024 Nov [cited 2025 Feb 16];12(11):2333. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/12/11/2333>
 26. Lee JY, Bays DJ, Savage HP, Bäumlér AJ. The Human Gut Microbiome in Health and disease: Time for a New chapter? *Infection and Immunity* [Internet]. 2024 Sep 30 [cited 2025 Feb 16];92(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39347570/>
 27. Kuczynski J, Lauber CL, Walters WA, Parfrey LW, Clemente JC, Gevers D, et al. Experimental and Analytical Tools for Studying the Human Microbiome. *Nat Rev Genet*. 2012 Jan;13(1):47–58. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg3129>
 28. Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix : an R-tool for Comprehensive Science Mapping Analysis. *J Informetr*. [Internet]. 2017 Nov [cited 2025 Feb 1];11(4):959–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751157717300500?via%3Dihub>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joi.2017.08.007>
 29. D’Aniello L, Spano M, Cuccurullo C, Aria M. Academic Health Centers’ configurations, Scientific productivity, and impact: Insights from the Italian Setting. *Health Policy* [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Oct 18];126(12). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168851022002512?via%3Dihub>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.09.007>
 30. R Core Team. R: a Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. R Foundation for Statistical Computing. 2024 [cited 2025 Feb 1]. Available from: <https://www.r-project.org/>
 31. Maljkovic Berry I, Melendrez MC, Bishop-Lilly KA, Rutvisuttinunt W, Pollett S, Talundzic E, et al. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Methodologies for Infectious Disease Research and Public Health: Approaches, Applications, and Considerations for Development of Laboratory Capacity. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2025 Feb 1];221(Supplement_3):S292–307. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/221/Supplement_3/S292/5586940. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz286>
 32. Feng W, Ao H, Peng C, Yan D. Gut microbiota, a New Frontier to Understand Traditional Chinese Medicines. *Pharmacol Res* [Internet]. 2019 Apr [cited 2025 Feb 1];142:176–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661818318346?via%3Dihub>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.02.024>
 33. Galloway-Peña J, Hanson B. Tools for Analysis of the Microbiome. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2020 Jan 31 [cited 2025 Feb 1];65(3):674–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-020-06091-y>. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06091-y>

34. Leite ACC, Máximo JCR. Através dos Olhos do dragão: Um Estudo Sobre o Campo das Relações Internacionais na China. *Contexto Int* [Internet]. 2013 Jun [cited 2025 Feb 1];35(1):231–59. Available from: <https://www.scielo.br/j/cint/a/GgNy5mvbGYxwxcPTxxyMqtk/?lang=pt>. doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-85292013000100008>
35. Lewandowska-Pietruszka Z, Figlerowicz M, Mazur-Melewska K. The History of the Intestinal Microbiota and the Gut-Brain Axis. *Pathogens* [Internet]. 2022 Dec 15 [cited 2025 Feb 1];11(12):1540. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9786924/>. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens11121540>
36. Mendes N, Innocentini L. Colaboração Científica intraorganizacional: Análise de Redes por Co-ocorrência de palavras-chave. *Em Questão* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Mar 14];25(1):87–110. Available from: <https://seer.ufrgs.br/EmQuestao/article/view/79906>. doi: <http://dx.doi.org/10.19132/1808-5245251.87-110>
37. Wang J, Maniruzzaman M. A Global Bibliometric and Visualized Analysis of Bacteria-mediated Cancer Therapy. *Drug Discov Today* [Internet]. 2022 May [cited 2022 Jun 27];27(10). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644622002148?via%3Dihub>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.023>
38. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota Axis in Depression: A Historical Overview and Future Directions. *Brain Res Bull* [Internet]. 2022 May [cited 2025 Feb 1];182:44–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923022000375?via%3Dihub>. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004v>
39. Nunes M, Pereira E, Luiz A. Bibliometrics: What Is it? What Is It Used for? and How to Do it? *Cuad Ed Desar* [Internet]. 2024 Feb 9 [cited 2025 Feb 7];16(2):e3042–2. Available from: <https://ojs.cuadernoseducacion.com/ojs/index.php/ced/article/view/3042>. doi: <https://doi.org/10.55905/cuadv16n2-021>