



MICROBIOMA GASTROINTESTINAL E DOENÇAS NEURAIS: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

*Gut microbiome and neural diseases:
integrative literature review*

Adriana Zilly^{1*}; Rosane Meire Munhak da Silva¹; Ferando César-dos-Santos²;
João Paulo Assolini³; Isabel Fernandes de Souza⁴; Aline Preve da Silva⁴

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Foz do Iguaçu-PR, Brasil

² Universidade Federal da Integração Latino Americana, Foz do Iguaçu-PR, Brasil

³ Universidade Estadual de Londrina, Londrina-PR, Brasil

⁴ Centro Universitário de Foz do Iguaçu, Foz do Iguaçu-PR, Brasil

*Corresponding author. E-mail address: aazilly@hotmail.com

RESUMO

A existência do eixo intestino-micro bioma é atualmente um conceito bem estabelecido. Este eixo medeia uma comunicação bidirecional entre o intestino, o microbioma e o sistema nervoso. Assim, nós objetivamos realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a microbiota gastrointestinal e sua relação com doenças neurais. Os dados foram coletados a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico em 2019. Pesquisou-se os estudos científicos que responderam o objetivo no período de 2016 a 2018, na PUBMED, utilizando os descritores *guta micróbio*, *neural dissesse* (conector booleano AND), sendo os filtros: estudos em humanos e texto completo disponível. Na base de dados PUBMED, foram encontrados 15 artigos que atendiam aos critérios entre 2016 a 2018. Dentre eles, 08 foram selecionados e categorizados em: 01 artigo sobre a História pregressa da mãe/criança, 04 artigos sobre Probióticos e



alimentação saudável, 01 artigo sobre Microbiota como marcador laboratorial e 02 artigos sobre Prevenção por modulação da microbiota. Estes achados demonstram realmente existir relação entre microbiota e funcionamento neural, contudo, intervenções terapêuticas ainda não estão de fato indicadas e/ou consolidadas.

PALAVRAS-CHAVE: Microbioma Gastrointestinal. Doenças Neurais. Sistema Nervoso.

ABSTRACT

Existence of a brain-gut-microbiome is currently well established. This axis mediates bidirectional communication between the gut, its microbiome, and the nervous system. Thus, we aimed to perform an integrative literature review on the gastrointestinal microbiota and its relationship with neural diseases. Data were collected from secondary sources through a bibliographic survey in 2019. Scientific studies that answered the objective from 2016 to 2018 were searched, in PUBMED, using the descriptors gut microbiome, neural disease (Boolean AND connector), with filters: human studies and full text available. In PUBMED database, 15 articles that met the criteria from 2016 to 2018 were found. Among these, 08 were selected and categorized as: 01 article about the history of the mother/child, 04 articles about probiotics and healthy eating, 01 article on microbiota as a laboratory marker and 02 articles on prevention by microbiota modulation. These findings demonstrate a relationship between microbiota and neural functioning; however, therapeutic interventions are not yet indicated and/or consolidated.

Keywords: Gut Microbiome. Neural disease. Nervous system.

INTRODUÇÃO

O microbioma é constituído por mais de 100 trilhões de microrganismos pertencentes a mais de 1000 espécies que estão dentro do trato gastrointestinal (TGI).

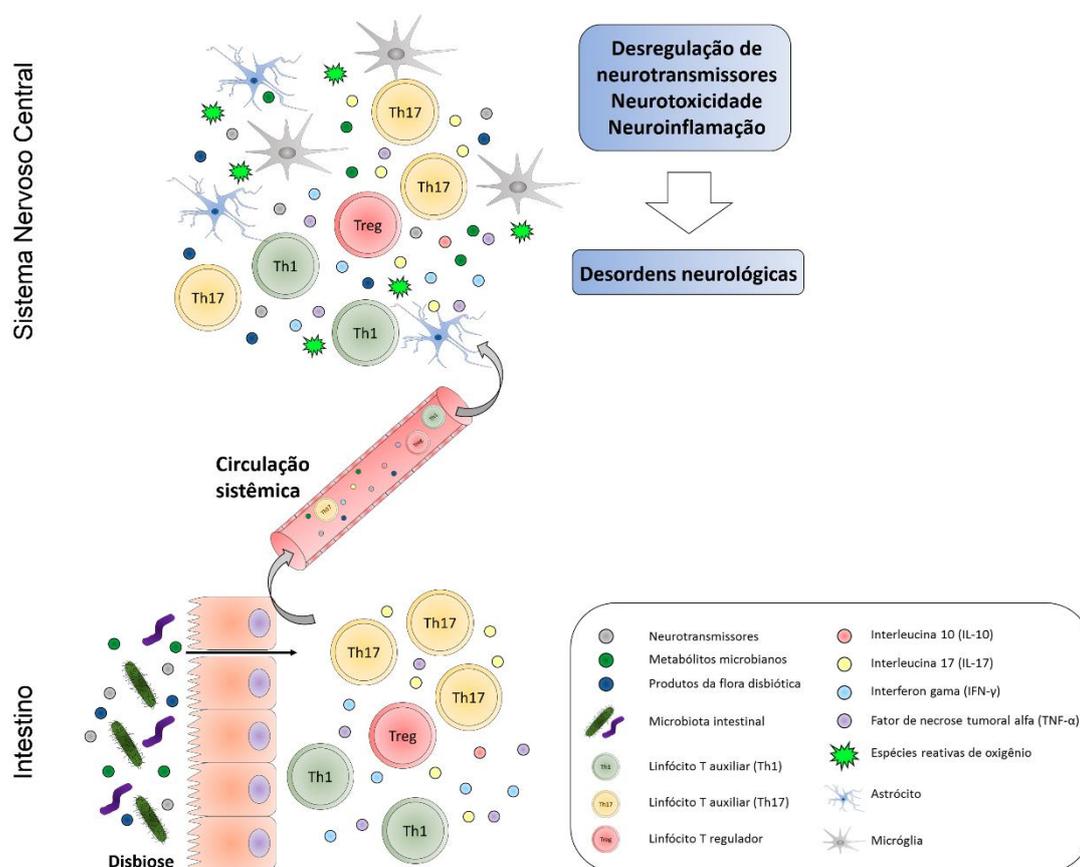


Essa microbiota intestinal (MI) convive simbioticamente com o ser humano, modulando a inflamação e o sistema imunológico, agindo na biotransformação de xenobióticos e na absorção de micronutrientes, sintetizando vitaminas, enzimas e proteínas usadas pelo hospedeiro, fermentando substratos energéticos, fornecendo resistência a patógenos e mudando a quantidade de energia disponível na dieta (LEE, HAZE, 2014; WAGNER et al., 2018).

Contudo, essa relação pode ir além das funções fisiológicas, tendo consequências sobre a função encefálica através da comunicação hormonal, nervosa e/ou imunológica entre o TGI e o Sistema Nervoso Central (SNC) (CRYAN, DINAN, 2012). É notório que havia interação entre esses sistemas, mas nos últimos anos, pesquisas têm demonstrado que essa interação vai além da regulação da fome e saciedade, e o fato de doenças (*e.g.*, síndrome do intestino irritável) ter uma alta taxa de sintomas extra intestinais, como sonolência, cefaleia, mal estar e comorbidades como a ansiedade, depressão e estresse, evidencia a importância da interação entre o TGI e SNC (RIBEIRO et al., 2011; RIDAURA, BELKAID, 2015; FOSTER et al., 2015).

Tem sido descrito que a composição da MI pode influenciar em diversos processos como desenvolvimento neuronal, mielinização, ativação da micróglia e neurogênese. Para isso, a comunicação entre a MI e o cérebro pode ocorrer por vias diretas, como por exemplo através do nervo vago, e vias indiretas por meio de citocinas, ácidos graxos de cadeia curta e aminoácidos. Além disso, a MI pode sintetizar neurotransmissores no intestino, e metabólitos bacterianos também podem ser neuroativos e modular as atividades cerebrais (CRYAN et al., 2020). Todavia, a disbiose intestinal (*i.e.*, desequilíbrio da MI caracterizado pelo aumento de microrganismos patogênicos em detrimento dos não patogênicos) está associada às doenças neurológicas por induzir neurotoxicidade através de biotransformações mediadas por bactérias intestinais, alteração na barreira intestinal e aumento de inflamação (DEMPSEY, LITTLE, CUI, 2019; KADOWAKI, QUINTANA, 2020; TYLER, GRANDHI, 2020). Estes mecanismos estão sumarizados na Figura 1.

Figura 1 – A influência da microbiota intestinal (MI) na patogênese de doenças neurológicas.



(Microorganismos presentes na MI desregulada, podem produzir metabólitos microbianos que são neurotóxicos e neurotransmissores (GABA, serotonina, melatonina, histamina, acetilcolina, entre outros) que influenciam na função neurológica. Durante a disbiose podem ocorrer perda da integridade de barreira e indução da polarização de linfócitos Th1, Th17 e Treg, e produção de citocinas (IL-10, IL-17, IFN-γ, TNF-α), sendo o perfil pró-inflamatório mais proeminente. Os metabólitos e produtos microbianos, células e mediadores imunológicos podem então migrar para o sistema nervoso central (SNC) principalmente através da circulação sistêmica. No SNC essas células e metabólitos microbianos podem também ativar células locais como astrócitos e micróglia e favorecer um microambiente inflamatório. Alteração e produção de neurotransmissores, metabólitos e produtos microbianos podem ter efeitos neurotóxicos e/ou ativar uma resposta inflamatória. Todos esses eventos deflagrados pela disbiose podem participar do desenvolvimento de doenças neurológicas).

Fonte: os autores.

Desequilíbrios nesta comunicação podem levar ao desenvolvimento de doenças psiquiátricas e neurodegenerativas como a ansiedade, depressão, autismo, esquizofrenia,



Mal de Alzheimer e Parkinson (SHARON et al., 2016; LACH et al., 2017). Logo, o objetivo foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a MI e sua relação com doenças do SNC.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujos dados foram coletados a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico em 2019. Pesquisou-se quais estudos científicos trataram da MI e sua relação com doenças psiquiátricas no período de 2016 a 2018, nos bancos de dados da PUBMED.

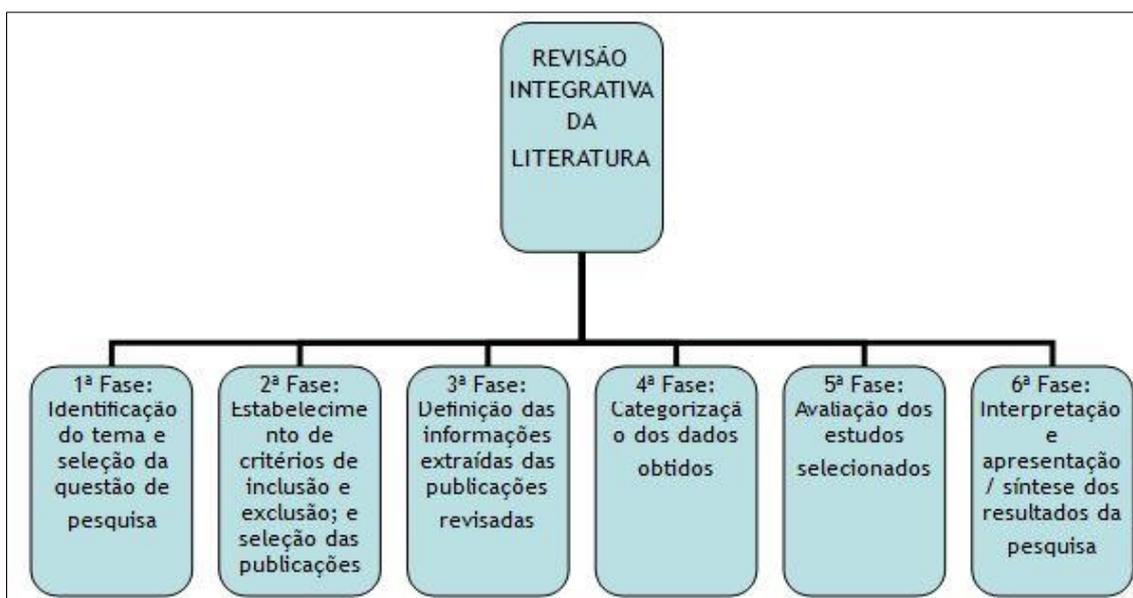
A revisão integrativa de literatura é um método que vem sendo usado desde 1980, é o conjunto de investigações de pesquisas relevantes que constituem a base para a definição e a melhoria da atividade clínica, proporcionando o resumo de determinado saber e assunto, apontando as lacunas do conhecimento que podem ser ocupadas com a consumação de novos estudos (MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, 2008). Ainda, o termo integrativa tem origem na integração de opiniões, conceitos ou ideias provenientes das pesquisas utilizadas no método (WHITEMORE, KNAFL, 2005).

Neste estudo, a revisão integrativa da literatura passou pelas seguintes etapas:

- a) Identificação do tema de pesquisa: MI e sua relação com doenças neurais;
- b) Escolha do banco de dados: *U. S. National Library of Medicine* (PUBMED);
- c) Estabelecimento dos critérios de inclusão/exclusão: artigos completos e disponíveis online publicados em periódicos no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2018 sem distinção de idioma foram incluídos. Resumos em anais, teses e dissertações não apareceram para o período;
- d) Palavras-chave: *gut microbiome AND neural disease* (conector booleano utilizado apenas AND);
- e) Indicação dos filtros limite: humanos, texto completo disponível, ano;
- f) Pergunta: Qual a relação da MI com as doenças neurais?

Para selecionar os artigos do banco de dados, seguiu-se todas as etapas de uma revisão integrativa, esquematizadas na Figura 2, de forma a assegurar a totalidade dos dados relevantes, minimizando o risco de erros na transcrição e garantindo a precisão na checagem das informações. Em tempo, as seleções foram realizadas por pares.

Figura 2 - Etapas da revisão integrativa da literatura.



Fonte: MENDES, SILVEIRA, GALVÃO, (2008).

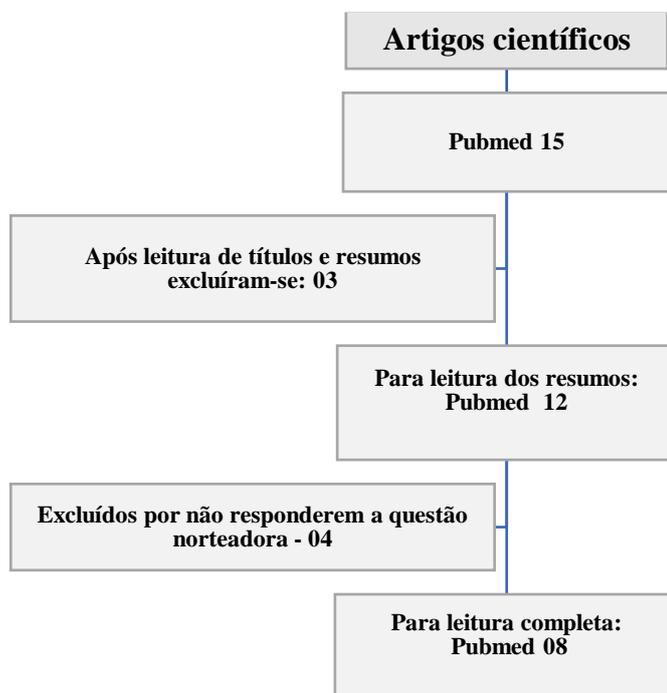
Para que haja evidência científica é necessário que a pesquisa seja realizada dentro de preceitos científicos, como obedecer aos critérios de viabilidade, adequação, significância (pertinência) e eficácia, conhecidos como critérios FAME (sigla na língua inglesa de *Feasibility* (F), *Appropriateness* (A), *Meaningfulness* (M) e *Effectiveness* (E) (DELA-TORRE-UGARTE-GUANILO, TAKAHASHI, BERTOLOZZI, 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseado no FAME e seguindo os critérios de inclusão, os artigos foram selecionados. Então, após a associação dos termos e exclusão dos artigos repetidos na busca na base de dados PUBMED, foram encontrados 15 artigos que atendiam aos

critérios para o período de 2016 a 2018. Destes, 08 foram selecionados para a análise final (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma dos artigos científicos selecionados para esta revisão integrativa. Foz do Iguaçu PR, 2019



Fonte: os autores

O Quadro 1 demonstra as principais características dos estudos selecionados nessa revisão integrativa.

Por serem todos artigos de revisão (sendo apenas um de revisão sistemática), os estudos selecionados nesta revisão foram categorizados:

- A) História pregressa da mãe/criança
- B) Probióticos e alimentação saudável
- C) Microbiota como marcador laboratorial
- D) Prevenção por modulação da microbiota

Este tipo de agrupamento evidencia o potencial para se construir a ciência e estudos de revisão integrativa são importantes para conhecer o assunto e identificar as

pesquisas que estão sendo desenvolvidas e discutidas no mundo (BOTELHO, CUNHA, MACEDO, 2011).

Quadro 1: Artigos selecionados (n=8) na base de dados PUBMED, no período de 2016 a 2018, apresentados em ordem cronológica do ano da publicação

Autores	Título/Ano	Desenho	Principais Resultados
Yang, I. et al.	The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. 2016	Revisão sobre microbiota e SNC e como a biota infantil modula o comportamento cognitivo.	Tipo de parto, exposição a antibióticos e padrão alimentar interferem na biota da criança e pode influenciar o desenvolvimento neurocognitivo na primeira infância.
Sarkar, A. et al.	Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. 2016	Revisão sobre efeitos dos psicobióticos na emoção, cognição e variações neurais importantes para a saúde e a doença.	<i>Utilização de Lactobacillus casei Shirota, Lactobacillus helveticus R0052, Bifidobacterium longum (como probióticos) e B-GOS*, FOS (como prebióticos) atuam na fisiologia da emoção e do estresse.</i>
Rogers, G. B.	From gut dysbiosis to altered brain	Revisão sobre disbiose e relação	Sugere a modificação do microbioma para



et al.	function and mental illness: mechanisms and pathways. 2016	com doenças psiquiátricas.	gerar benefícios clínicos nas funções cerebrais. Uso de triptofano, probióticos e prebióticos podem ser utilizados para reduzir/controlar as DN.
Obata, Y., Pachnis, V.	The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. 2016	Revisão sobre a ação da MI e o Sistema Nervoso Entérico.	Infere que o diagnóstico da doença de Parkinson deveria usar a alteração da microbiota do SGI como marcador, e não somente a presença dos sintomas motores.
Steindler, D. A., Reynolds, B. A.	Perspective: Neuroregenerative Nutrition. 2017	Revisão sobre nutrição/dieta com pesquisas terapêuticas relacionando idade, sistema imune, DN e câncer.	Dietas com altos teores de açúcar e gordura induzem a inflamação, o que gera sinalização negativa na via da inflamação do SGI e desenvolvimento de DN. Probióticos e dieta cetogênica inibem essa reposta inflamatória relacionada com biota



			e desenvolvimento de DN.
Panduro, A. et al.	Genes, emotions and gut microbiota : The next frontier for the gastroenterologist. 2017	Mini-revisão sobre relação da MI e equilíbrio na saúde-doença.	Indica a importância da biota ideal na relação com os genes e o aspecto emocional do indivíduo e saúde, com orientações sobre alimentação saudável e felicidade para evitar depressão.
Cox, L. M., Weiner, H. L.	Microbiota Signaling Pathways that Influence Neurologic Disease - 2018	Revisão relacionando MI e seu efeito nas doenças psiquiátricas.	O efeito bidirecional entre a sinalização neural-endócrina-imune com o SGI determinam padrões de comunicação da homeostase entre biota e SNC, o que determina regras importantes para o desenvolvimento da depressão, ansiedade, autismo, esclerose múltipla e doença de Parkinson.



Ticinesi, A. et al. (23)	Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. 2018	Revisão Sistemática sobre flora do SGI e relação com demência	A modulação da microbiota é uma área em desenvolvimento para estratégias preventivas ou curativas para doença de Alzheimer, contudo recomendações clínicas práticas ainda não podem ser feitas.
-----------------------------	--	---	---

* MI: Microbiota Intestinal, SNC: Sistema Nervoso Central, SGI: Sistema Gastrointestinal, B-GOS: Fórmula não digerível de galacto oligossacarídeos, DN: Doenças Neurodegenerativas.

Fonte: os autores.

A categoria História pregressa da mãe/criança (Yang et al., 2016) evidencia que até o tipo de parto e exposição a antibióticos podem provocar alterações na MI da criança e isso pode trazer alterações no desenvolvimento cognitivo.

Sharon et al. (2016) corroboram que o histórico de saúde materna é importante para o desenvolvimento neural, visto que a neurogênese do feto é influenciada pela presença de microrganismos desde a vida intrauterina.

A categorização Probióticos e Alimentação Saudável (Sarkar et al., 2016; Rogers et al., 2016; Steindler, Reynolds, 2017; Panduro et al., 2017) indica a utilização de prébióticos, próbióticos e alimentação saudável com redução de açúcares e gorduras na dieta para melhorar o equilíbrio da microbiota gastrointestinal, diminuindo assim a inflamação e podendo evitar as doenças neurodegenerativas e psiquiátricas.

A nutrição tem impacto no desenvolvimento neural, cognitivo e comportamental, podendo ter relação também com doenças neurais, e isso foi percebido pelo conceito de restrição de um grupo alimentar (semelhante ao que já é realizado para detecção de



alergias), quando a alimentação é isenta de algum composto. Melhoras foram vistas, por exemplo, nos quadros sintomáticos de Transtorno do Espectro Autista (TEA) e Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), mostrando uma relação direta entre alimentação saudável e prevenção/controla da doença neural (VERENA et al., 2017).

A terceira temática (Obata, Pachnis, 2016) refere-se ao potencial uso da microbiota como marcador precoce de doença neurodegenerativa, especificamente para doença de Parkinson.

Contudo, é necessário que as pesquisas sejam mais diretas para entender as contribuições imunológicas, neuronais e endócrinas na comunicação do eixo TGI e SNC, para então desenvolver ferramentas funcionais para diagnóstico (LACH et al., 2017). Ainda segundo os mesmos autores, espera-se que o conhecimento sobre a MI possa ajudar no desenvolvimento de terapias farmacológicas para o tratamento das doenças neurais.

E a última categoria refere-se à Prevenção por Modulação da microbiota (COX, WEINER, 2018; TICINESI et al., 2018). Por meio de ampla revisão, esses autores indicam as sinalizações que ocorrem e conectam TGI com o SNC, e que modulação do primeiro seria primordial para a prevenção/controla de doenças neurais, contudo ainda sem um desfecho factível.

Sherwin et al. (2016) também ressaltam que as condições de equilíbrio na homeostase celular estão relacionadas com as bactérias da microbiota gastrointestinal e estas atuam na sinalização celular do SNC por uma variedade de mecanismos que influenciam os processos de neurotransmissão, ativação de células neuronais e modulação do comportamento, portanto, atingir o equilíbrio entre TGI e o SNC pode ser uma estratégia terapêutica potencial.

CONCLUSÕES

A estratégia terapêutica adotada no tratamento dos distúrbios psiquiátricos vai depender da natureza e gravidade dos sintomas, e talvez a maneira mais adequada de



tratar o paciente seja por abordagem individualizada, tentando identificar os fatores desencadeantes ou agravantes da sintomatologia, como alterações da MI inerentes a cada paciente.

Embora o embasamento sobre as conexões entre TGI e SNC seja cada vez mais discutido na literatura científica, intervenções práticas para prevenção e controle ainda não são efetivas.

Contudo, o que ainda é ressaltado na ciência e deve ser a linha guia para uma vida saudável, ainda é a premissa de uma vida regrada, com alimentação saudável, práticas de exercícios para o corpo e para a mente, para que assim, talvez, a MI esteja em equilíbrio e as doenças neurais sejam menos incidentes na população.

REFERÊNCIAS

BOTELHO, L. L. R., CUNHA, C. C. A., MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*. v. 5, n. 11, p. 121-36, 2011. DOI: [10.21171/ges.v5i11.1220](https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220).

COX, L. M., WEINER, H. L. Microbiota Signaling Pathways that Influence Neurologic Disease. *Neurotherapeutics*. v. 5, n. 1, p. 135-45, 2018. DOI: [10.1007/s13311-017-0598-8](https://doi.org/10.1007/s13311-017-0598-8).

CRYAN, J. F., DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. v. 13, n. 10, p. 701-12, 2012. DOI: [10.1038/nrn3346](https://doi.org/10.1038/nrn3346).

CRYAN, J. F., O'RIORDAN, K. J., SANDHU, K., PETERSON, V., DINAN, T. G. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. v. 19, n. 2, p. 179-94, 2020. DOI: [10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)

DE-LA-TORRE-UGARTE-GUANILO, M. C., TAKAHASHI, R. F., BERTOLOZZI, M. R. Revisão sistemática: noções gerais. *Rev. esc. enferm*. v. 45, n. 5, p. 1260-66, 2011. DOI: [10.1590/S0080-62342011000500033](https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000500033).

DEMPSEY, J. L., LITTLE, M., CUI, J. Y. Gut microbiome: An intermediary to neurotoxicity. *Neurotoxicology*. v. 75, p. 41-69, 2019. DOI: [10.1016/j.neuro.2019.08.005](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.005)



FOSTER, J. A., LYTE, M., MEYER, E., CRYAN, J. F. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol.* v. 19, n. 5, pyv114, 2015. DOI: [10.1093/ijnp/pyv114](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv114).

KADOWAKI, A., QUINTANA, F. J. The Gut-CNS Axis in Multiple Sclerosis. *Trends Neurosci.* v. 43, n. 8, p. 622-34, 2020. DOI:[10.1016/j.tins.2020.06.002](https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.06.002)

LACH, G., MORAIS, L. H., COSTA, A. P.R., HOELLER, A. A. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde.* v. 29, n. 1, p. 64-82, 2017. DOI: [10.14295/vittalle.v29i1.6413](https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6413).

LEE, WJ, HAZE, K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nat Chem Biol.* v. 10, n. 6, p. 416-24, 2014. DOI: [10.1038/nchembio.1535](https://doi.org/10.1038/nchembio.1535).

MENDES, K. D. S., SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Rev Texto Contexto Enferm.* v. 17, n. 4, p. 758-64, 2008. DOI: [10.1590/S0104-07072008000400018](https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018).

OBATA, Y., PACHNIS, V. The Effect of Microbiota and the Immune System on the Development and Organization of the Enteric Nervous System. *Gastroenterology.* v. 151, n. 5, p. 836-44, 2016. DOI: [10.1053/j.gastro.2016.07.044](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.07.044).

PANDURO, A., RIVERA-INIGUEZ, I., SEPULVEDA-VILLEGAS, M., ROMAN, S. Genes, emotions and gut microbiota: The next frontier for the gastroenterologist. *World J Gastroenterol.* v. 23, n. 17, p. 3030-42, 2017. DOI: [10.3748/wjg.v23.i17.3030](https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3030).

RIBEIRO, L. M., ALVES, N. G., SILVA-FONSECA, V. A., NEMER, A. S. A. Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. *Rev Psiq Clín.* v. 38, n. 2, p. 77-83, 2011. DOI: [10.1590/S0101-60832011000200007](https://doi.org/10.1590/S0101-60832011000200007).

RIDAURA, V., BELKAID, Y. Gut microbiota: the link to your second brain. *Cell.* v. 161, n. 2, p. 193-94, 2015. DOI: [10.1016/j.cell.2015.03.033](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.033).

ROGERS, G. B., KEATING, D. J., YOUNG, R. L., WONG, M. L., LICINIO, J., WESSELINGH, S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry.* v. 21, n. 6, p. 738-48, 2016. DOI: [10.1038/mp.2016.50](https://doi.org/10.1038/mp.2016.50).

SARKAR, A., LEHTO, S. M., HARTY, S., DINAN, T. G., CRYAN, J. F., BURNET, P. W. J. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* v. 39, n. 11, p. 763-81, 2016. DOI: [10.1016/j.tins.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002).



SHARON, G., SAMPSON, T. R., GESCHWIND, D. H., MAZMANIAN, S. K. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*. v. 167, n. 4, p. 915-32, 2016. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.027.

SHERWIN, E., REA, K., DINAN, T. G., CRYAN, J. F. A gut (microbiome) feeling about the brain. *Curr Opin Gastroenterol*. v. 32, n. 2, p. 96-102, 2016. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000244.

STEINDLER, D. A., REYNOLDS, B. A. Perspective: Neuroregenerative Nutrition. *Advances in Nutrition*, v. 8, n. 4, p. 546-57, 2017. DOI: [10.3945/an.117.015388](https://doi.org/10.3945/an.117.015388).

TICINESI, A., TANA, C., NOUVENNE, A., PRATI, B., LAURETANI, F., MESCHI, T. Gut microbiota, cognitive frailty and dementia in older individuals: a systematic review. *Clinical Interventions in Aging*. v. 13, p. 1497-1511, 2018. DOI: [10.2147/CIA.S139163](https://doi.org/10.2147/CIA.S139163).

TYLER, P. T., GRANDHI, R. Gut Microbiota and Neurologic Diseases and Injuries. *Adv Exp Med Biol*. v. 1238, p. 73-91, 2020. DOI:10.1007/978-981-15-2385-4_6

VERENA, L., BOTTELIER, M., HOEKSTRA, P. J., VASQUEZ, A.A., BUITELAAR, J. K., ROMMELSE, N. N. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. v. 43, n. 26, n. 9, p. 1067-79, 2017. DOI: 10.1007/s00787-017-0959-1.

WAGNER, N. R. F., ZAPAROLLI, M. R., CRUZ, M. R. R., SCHIEDERDECKER, M. E. M., CAMPOS, A. C. L. Mudanças na microbiota intestinal e uso de probióticos no pós-operatório de Bypass gástrico em Y-de-ROUX e gastrectomia vertical Sleeve: uma revisão integrativa. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. v. 31, n. 4, :e1400, 2018. DOI: [10.1590/0102-672020180001e1400](https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1400).

WHITEMORE, R., KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*. v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005. DOI: [10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x).

YANG, I., CORWIN, E. J., BRENNAN, P. A., JORDAN, S., MURPHY, J. R., Dunlop A. Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res*. v. 65, n. 1, p. 76-88, 2016. DOI: [10.1097/NNR.0000000000000133](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000133).

Received: 10 September 2020

Accepted: 20 September 2020

Published: 02 April 2021