

| CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO – TCC |               |                      |
|--------------------------------------|---------------|----------------------|
| ( ) PRÉ-PROJETO                      | ( X ) PROJETO | ANO/SEMESTRE: 2023/2 |

## ANÁLISE E RECOMENDAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS

Matheus Petters Bevilaqua

Prof. Aurélio Faustino Hoppe – Orientador

### 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (2021), os custos relacionados a erros de medicação representam 42 bilhões de dólares por ano e estima-se que eles causem pelo menos uma morte todos os dias. Já o Ministério da Saúde (2020?), estima que mais da metade de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou vendidos de forma inadequada e que metade de todos os pacientes não os utilizam corretamente.

Nesse contexto, de acordo com Secoli (2001), surgem as Interações Medicamentosas (IMs) que são respostas farmacológicas em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados através da interação com outros. Quando IMs acontecem, um medicamento pode potencializar ou enfraquecer o efeito de outro medicamento, ou ainda causar outros efeitos colaterais. Os efeitos colaterais destes remédios ou interações por vezes podem ser tratados através do uso de um outro medicamento, que por sua vez pode interagir novamente com os anteriores. Segundo Flores e Benvegnú (2007), esse problema de relação entre medicamentos afeta principalmente as pessoas idosas, um grupo que por suas limitações fisiológicas está mais vulnerável aos efeitos dessas interações pela grande quantidade de medicamentos que toma e também pela falta de racionalidade terapêutica.

Segundo o Ministério da Saúde (2012, p. 13), outra abordagem terapêutica para a descrição de medicamentos é a fitoterapia, que é um método terapêutico que utiliza os medicamentos cujos constituintes ativos são plantas ou derivados vegetais e que tem a sua origem no conhecimento e no uso popular. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que recursos da medicina tradicional, como a fitoterapia, são utilizados por 60% da população mundial e que em alguns países essas práticas estejam extensivamente integradas aos sistemas de saúde públicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Santos *et al.* (2011) destacam que a fitoterapia é uma prática regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e apresenta a oportunidade de ajudar o organismo de várias formas a partir de medicamentos mais naturais do que os sintéticos.

No Brasil, o uso de fitoterápicos começou a ser adotado nas últimas décadas pelo Ministério da Saúde através de políticas como a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006), a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015) e o caderno de Práticas Integrativas e Complementares (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012), que buscam integrar práticas da medicina tradicional à medicina convencional. Tais políticas, segundo o Ministério da Saúde (2015), visam garantir o acesso seguro e eficaz a esses recursos naturais, contribuindo para a diversificação terapêutica e o fortalecimento da produção de fitoterápicos no país.

Segundo Huang *et al.* (2013), aplicando o conhecimento e uso da fitoterapia ao problema das IMs vê-se que é possível utilizar medicamentos fitoterápicos para mitigar os efeitos colaterais de medicamentos ou interações medicamentosas ao invés de utilizar mais um medicamento sintético. Para isso, segundo os autores, é necessário conhecer e conseguir prever os possíveis sintomas e reações que um medicamento pode causar em um dado indivíduo, para então decidir se e com que medicamento fitoterápico o paciente pode ser tratado, ou ainda se algum dos seus medicamentos pode ser substituído por um fitoterápico.

Neste cenário, de acordo com Jia *et al.* (2017), o uso de redes complexas parece promissor na identificação das correlações presentes entre sintéticos e fitoterápicos e na identificação de onde eles podem servir para tratar esses sintomas no lugar de um outro medicamento químico. Ainda segundo os autores, o uso de redes complexas pode ser usado para analisar e estudar relações entre objetos de diversas classes, como domínios biológicos e redes sociais. Para Barabasi *et al.* (2002), o uso de redes complexas é cada vez mais recorrente para se modelar sistemas reais e artificiais, pois essas redes podem representar desde a análise de reações químicas até a dinâmica dos relacionamentos que permeiam a sociedade, por exemplo, as redes sociais e a internet. Além disso, a abordagem de redes complexas é utilizada para representação de conhecimento, tratamento de dados e modelagem de sistemas complexos, sistemas formados por muitas partes, sendo inter-relacionadas possivelmente de forma não linear, apresentando comportamentos emergentes e em multiescolhas (BARABASI, 2002).

Contudo, diante do exposto, esse trabalho é norteado pela seguinte pergunta: é possível estabelecer correlações entre medicamentos naturais e sintéticos, tendo em vista a recomendação de medicamentos fitoterápicos que possam mitigar efeitos colaterais da medicação química sem gerar novas interações?

## 1.1 OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho é desenvolver um modelo computacional capaz de recomendar medicamentos fitoterápicos visando diminuir os efeitos colaterais da terapia medicamentosa sintética.

Os objetivos específicos são:

- a) estabelecer correlações entre medicamentos fitoterápicos e seus equivalentes sintéticos;
- b) identificar e classificar os diferentes tipos de interações medicamentosas (IMs);
- c) avaliar a eficiência do modelo computacional em relação a recomendação de medicamentos fitoterápicos.

## 2 TRABALHOS CORRELATOS

Neste capítulo são apresentados trabalhos cujos objetivos e características se assemelham ao do trabalho proposto. Os trabalhos foram selecionados por terem relação com a área de saúde e da biologia através de redes complexas. A seção 2.1 discorre sobre a detecção da interação entre medicamentos através da aplicação de redes complexas (WESTARB, 2021). Já a seção 2.2 descreve o estudo sobre a representação de interações bioquímicas na forma de um grafo efetivo (GATES *et al.*, 2021). Por fim, a seção 2.3 aborda a correlação de sintomas em pacientes com esteatose hepática, comparando diagnósticos da medicina moderna com diagnósticos da medicina tradicional chinesa através de redes complexas (WANG *et al.* 2019).

### 2.1 APLICAÇÃO DE REDES COMPLEXAS PARA VERIFICAÇÃO DE INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

No contexto da interação entre medicamentos, Westarb (2021) desenvolveu uma aplicação que estabelece interações através do uso de redes complexas. Segundo o autor e conforme dados da OMS, mais de 50% dos medicamentos são incorretamente prescritos, dispensados e vendidos. Nesse contexto, de acordo com Westarb (2021), o uso de redes complexas mostra-se uma abordagem promissora para a identificação e análise das interações entre medicamentos, permitindo uma análise mais ampla e eficaz das possíveis interações medicamentosas.

Westarb (2021) utilizou o banco de dados disponibilizado pela DrugBank, de onde foram extraídas as informações de todas as drogas da base, além de informações sobre as proteínas alvo, proteínas de transporte, proteínas carreadoras e enzimas passíveis de interação. A partir desses dados, fez-se a modelagem da rede, onde cada droga e proteína era um vértice e as interações eram identificadas pelas arestas. Utilizando esse padrão, Westarb (2021) construiu quatro redes, uma para cada tipo de proteína e uma para enzimas, sendo destacado que essa divisão facilitaria a detecção das comunidades.

Depois disso, segundo Westarb (2021), iniciou-se a etapa de identificação das comunidades através dos algoritmos de Louvain e Girvan-Newman, ambos da biblioteca NetworkX, sendo o primeiro uma implementação da comunidade e o segundo nativo. Foram utilizados dois algoritmos diferentes para comparação e validação das saídas produzidas por cada um deles. Como saída, cada algoritmo gerou a relação de comunidades para cada um dos quatro tipos de proteína ou enzimas analisados, através do qual podia-se ver as interações entre drogas e proteínas.

Após a identificação das comunidades nas redes através de cada um dos algoritmos, Westarb (2021) realizou a validação, no qual os resultados das interações dos medicamentos eram comparados às interações registradas nos sites DrugBank e Drugs.com. Nos casos em que as interações da rede complexa constavam em pelo menos um dos dois sites e houvesse alguma referência bibliográfica sobre a interação, o resultado era considerado positivo. Nessa etapa não foram verificadas a validade de todos os resultados, mas apenas as substâncias com foco em diabetes tipo 2, que foram testadas com antibióticos e outros fármacos para ansiedade. A partir disso, foram formados dois grupos: diabetes e antibióticos; e diabetes e ansiedade. Segundo Westarb (2021), realizou-se essa redução de escopo para facilitar as validações das ligações identificadas pelas redes.

De acordo com Westarb (2021), as redes que utilizaram o algoritmo de Girvan-Newman identificaram mais interações em todas as quatro redes complexas, além de uma porcentagem maior de resultados positivos. Também foram apresentadas métricas obtidas sobre as proteínas analisadas, como popularidade, centralidade, influência e o grau de pontes entre comunidades. As proteínas e enzimas que apresentassem maiores valores nessas métricas podiam ser tomadas como mais importantes, dado que aparentavam ter mais relações com outras proteínas e drogas dentro da rede. Neste caso, segundo Westarb (2021), as métricas de popularidade e influência se mostraram especialmente importantes, visto que ter uma proteína com alto grau em alguma dessas métricas significava que essa proteína tinha ligações com muitos outros fármacos, ou com fármacos que também possuem muitas ligações.

Segundo Westarb (2021), os resultados foram satisfatórios, identificando 371 interações validadas nas comunidades detectadas pelo algoritmo Girvan-Newman e 58 interações validadas nas comunidades do algoritmo Louvain. O autor se concentrou na detecção e análise das comunidades das redes complexas, mas sugeriu futuras

extensões, como a utilização de mais métricas para identificar interações medicamentosas e a criação de uma interface gráfica para facilitar a visualização das interações e ferramentas de verificação dos resultados. Além disso, Westarb (2021) também sugeriu a inclusão de outras bases de dados, como interações de proteínas-proteínas, que aumentariam a apuração de alterações bioquímicas e fisiológicas, podendo assim identificar interações droga-proteína-proteína. Por fim, apontou-se também as limitações da base, que poderia ser melhorada ao integrar-se com mais bases com interações de droga-proteína, aumentando a amplitude dos resultados obtidos.

## 2.2 THE EFFECTIVE GRAPH REVEALS REDUNDANCY, CANALIZATION, AND CONTROL PATHWAYS IN BIOCHEMICAL REGULATION AND SIGNALING

Segundo Gates *et al.* (2021), no contexto de interações não lineares entre variáveis bioquímicas, nota-se a dificuldade de sistemas lineares em entender tais ligações. Em contrapartida, a utilização de sistemas dinâmicos discretos multivariados, mais especificamente as redes booleanas (*Boolean Networks - BNs*) mostram-se como uma abordagem valiosa para medir as transições de moléculas em sistemas bioquímicos, que, como apontado pelos autores, já foi usada para revelar novos conhecimentos sobre regulação bioquímica, metabolismo, resposta de fármacos anticâncer, entre outras coisas com sucesso. Esta abordagem possui três características: (i) os limites qualitativos para medir as transições bioquímicas nas moléculas sem precisar de uma estimativa precisa; (ii) grafos que sintetizam as dinâmicas complexas revelando os a topologia de organização causal dos sistemas biológicos; e (iii) as dinâmicas discretas que facilitam as previsões do comportamento.

Gates *et al.* (2021) ressaltam que a primeira característica torna as BNs úteis para estimar sistemas preditivos de modelos biológicos através de informações, dado que os processos na biologia são caracterizados por transições “booleanas” nas quais a presença ou ausência de um sinal ou molécula bioquímica pode alterar o resultado. As outras duas características, segundo Gates *et al.* (2021), tornam modelos ideais para identificar a interação entre a organização e dinâmica dos sistemas complexos. De acordo com Gates *et al.* (2021), isso acontece porque as interações são normalmente representadas como grafos direcionados com variáveis que possuem a mesma importância e, ao qual, as variáveis têm pesos diferentes sobre essas dinâmicas dos sistemas bioquímicos.

A partir deste cenário, Gates *et al.* (2021) propuseram a utilização do “grafo efetivo”, um grafo que leva em consideração a canalização coletiva para revelar as interações mais importantes nas transições de estado, integrando a redundância dinâmica das BNs. Segundo os autores (2021), esse grafo proporciona uma visão probabilista das interações e dinâmicas assim como, garante a propagação pelos modelos bioquímicos e influencia a função biológica em nível macro. Por sintetizar estrutura e dinâmicas em um único grafo, o grafo efetivo aumenta a previsibilidade de modelos de regulação e sinalização bioquímicos. Os nós dos grafos são autômatos booleanos, permitindo a realização das operações tendo em vista todos os cenários iniciais.

Segundo Gates *et al.* (2021), a partir do grafo efetivo foram criadas duas equações, a primeira para calcular a redundância das entradas dos autômatos, utilizando o primeiro passo do algoritmo de minimização booleana de Quine-McCluskey e a segunda, um parâmetro complementar, para calcular a conectividade efetiva. De acordo com os autores, esses dois parâmetros revelaram que, em média, o grafo de interação superestima a quantidade de entradas necessárias para determinar as transições, embora não explicasse quais interações eram mais efetivas que outras e como elas se juntavam formando caminhos para transmissão de sinais pela rede. Para tal, os autores criaram duas novas métricas, a redundância e efetividade por entrada. No caso, a segunda seria usada futuramente para computar os pesos das arestas do grafo efetivo, proporcionando uma síntese probabilística das dinâmicas de canalização da rede booleana.

Partindo dessas novas métricas, segundo Gates *et al.* (2021), tornou-se possível definir o grafo efetivo de uma BN para capturar a influência variante de cada aresta de entrada nas dinâmicas dos nós autômatos. Os autores também ressaltam que no modelo podem existir nós totalmente redundantes (com eficácia = 0), o que em teoria não deveria existir em uma rede bem construída, mas que foram mantidos. Além disso, com a observação de outros modelos de biologia, constatou-se que eles são relativamente comuns. Gates *et al.* (2021) também observaram que o grafo efetivo modifica o sistema tendo em vista todos os possíveis estados iniciais.

Gates *et al.* (2021) utilizaram o coeficiente de Gini para analisar a desigualdade nas interações, comparando os resultados com modelos reais e aleatórios. Os resultados demonstraram que o coeficiente era maior em modelos reais, indicando que os conjuntos de entrada menores têm um papel mais importante em controlar as variáveis bioquímicas nos modelos reais do que nos por chance. Ainda, segundo os autores, constatou-se que a redundância estava distribuída desigualmente entre as entradas, reafirmando a ideia de que o sistema é controlado principalmente por poucas variáveis importantes enquanto boa parte das variáveis é redundante. Isso sugere que redes bioquímicas são altamente eficientes, tendo um pequeno número de interações que rege o comportamento geral do sistema. Conforme Gates *et al.* (2021), essa observação sugere que a evolução na regulação biológica favoreceu a redundância para garantir a robustez contra perturbações aleatórias necessárias para a evolução.

Através dessas análises, Gates *et al.* (2021) concluíram que o grafo efetivo é uma ferramenta poderosa para estudar sistemas biológicos complexos, permitindo uma caracterização probabilística das interações causais e dinâmicas em forma de grafo. Os autores reafirmam ainda a utilidade do grafo em prever como os sinais de

perturbação se propagam e como eles podem auxiliar na construção e refinamento de modelos de biologia de sistemas, simplificando modelos de redes bioquímicas para revelar suas vias regulatórias essenciais. Além disso, Gates *et al.* (2021) destacam que o "grafo efetivo" é útil para identificar estratégias de intervenção mais eficazes em sistemas biológicos e modelos de bioquímica, podendo aumentar a previsibilidade e o entendimento sobre tais modelos. Assim como, ele também oferece uma compreensão mais profunda de como as interações causais se integram para definir funções biológicas em níveis macro e micro, podendo contribuir para o desenvolvimento de terapias avançadas em doenças e biomedicina. Por fim, Gates *et al.* (2021) ressaltam que todas as simulações e dados utilizados para dar suporte a essas descobertas foram disponibilizadas no pacote `CANA` da linguagem Python ou no Cell Collective.

### 2.3 BRIDGING FATTY LIVER DISEASE AND TRADITIONAL CHINESE MEDICINE: A COMPLEX NETWORK APPROACH

Segundo Wang *et al.* (2019), um dos maiores desafios para se entender a relação entre os sintomas da medicina tradicional chinesa e da moderna está em decifrar a experiência da primeira, que depende em grande parte da acumulação de conhecimento implícito individual dos médicos. Para os autores, compreender a natureza científica e a credibilidade do diagnóstico da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) pode ajudar a promover o uso geral dela e um maior desenvolvimento da medicina integrativa. Para tal, Wang *et al.* (2019) propuseram o uso de redes complexas para explorar sistematicamente a correlação entre os sintomas. Ele considera medicamentos e seres humanos como sistemas complexos e utiliza a teoria de redes complexas como uma estrutura para incorporar os sintomas da MTC e da Medicina Moderna (MM), analisando as interações entre esses sintomas.

Wang *et al.* (2019) utilizaram como cenário a Esteatose Hepática (EH), também conhecida como doença hepática gordurosa. Segundo os autores, foram construídas redes com dados de exames físicos e de exames da MTC, de pacientes com a doença e de pacientes saudáveis de controle. Do total de 756 participantes, dos quais 521 foram diagnosticados com EH e 235 eram saudáveis, foram selecionados 100 participantes de cada grupo aleatoriamente, que serviriam como grupo de teste para validar a medição de importância dos nós da rede. Cada indivíduo passou por um exame físico da MM e um exame da MTC, que contavam respectivamente com 76 e 282 itens de teste. Para desambiguação, decidiu-se denominar os itens do exame físico e da MTC de sintomas da MM e sintomas da MTC, respectivamente.

De acordo com Wang *et al.* (2019), os dados das duas análises foram tratados, simplificando todos os registros para uma variável binária (saudável ou anormal), removendo sintomas com mais de 75% dos registros em branco ou em que todos os registros eram iguais. Após o tratamento e simplificação restaram 60 sintomas da MM e 199 sintomas da MTC. Além disso, todos os sintomas foram utilizados para formar uma rede valorada unidirecional constituída de 259 nós, que foi representada por uma matriz  $A = [a_{ij}]_{259 \times 259}$ , em que um elemento  $a_{ij}$  representa o peso da aresta entre os nós  $i$  e  $j$ . Foram construídas duas redes  $G_p$ , para pacientes com a doença, e  $G_c$ , para indivíduos de controle, com os dados de 421 pacientes doentes e 135 de controle. Os 135 saudáveis foram aumentados para 421 através da repetição dos dados e a adição de mais 16 entradas aleatórias. Por fim, considerando somente as arestas dos diferentes tipos de sintomas da rede  $G_p$ , tem-se a rede bipartida  $G_b$ .

Segundo Wang *et al.* (2019), as métricas usadas para caracterizar e comparar as redes  $G_p$  e  $G_c$  foram: grau médio, força, tamanho médio dos caminhos, coeficiente de *clustering* e assortatividade. Além disso, foram calculadas métricas relacionadas a centralidade dos nós, dado que ela influencia nos processos dinâmicos das redes, como o fluxo de informação. Nesse caso, foram utilizados os índices de *h-degree*, *c-index* e centralidade de autovetores. Para a correlação entre as três métricas, utilizou-se o coeficiente de correlação de postos de Spearman para encontrar potenciais biomarcadores da EH.

Para validar a efetividade da identificação dos sintomas principais por centralidade dos nós, Wang *et al.* (2019) criaram um conjunto de índices de discriminação (*Discrimination Index Set* - DIS), ao qual os sintomas principais eram adicionados em ordem decrescente de centralidade. A partir disso, foram considerados doentes com EH, os casos em que o paciente apresentasse ao menos três dos sintomas do DIS. Para avaliar a performance da classificação, mediu-se a precisão e sensibilidade. Segundo os autores, um segundo DIS de referência foi construído. Nesse conjunto de referência, adicionava-se inicialmente a combinação de três sintomas que tinha maior precisão e nos passos seguintes eram adicionados os sintomas que produzissem a maior precisão e sensibilidade.

Ao analisar a topologia das redes, Wang *et al.* (2019) perceberam que a correlação dos sintomas é mais complexa com o grupo doente. Observou-se também que sintomas principais tendiam a conectar-se com sintomas menores e que a alta variância dos graus dos nós da rede de sintomas dos pacientes doentes sugere que o grau dos nós dessa rede possa ser um indicativo de sintomas mais importantes. Sobre a relação entre os sintomas da MM e da MTC, Wang *et al.* (2019) constataram que nos maiores pesos da rede, sete sintomas da MM eram ligados a 18 sintomas diferentes da MTC, tendo quatro dos sete ligados a mais de 5 sintomas cada um, o que indica que são sintomas cruciais para refletir o estado de saúde do paciente. Ainda assim, a falta de conexões diretas entre os sintomas da MM e da MTC apontam a singularidade de cada uma das práticas. Além disso, segundo Wang *et al.*

(2019), a análise das medidas de centralidade e do coeficiente de Spearman demonstrou consistência no grau, força e centralidade dos nós dos sintomas principais. Já para a verificação da sensibilidade e precisão do modelo, os sintomas da MTC e da MM são analisados separadamente. Por fim, comparando os resultados de precisão e confiabilidade das duas, nota-se que embora os resultados da MTC sejam mais baixos que os da MM, a MTC ainda se mostra razoavelmente confiável.

### 3 PROPOSTA DE MODELO COMPUTACIONAL

Neste capítulo é apresentada a proposta de modelo computacional, a motivação para fazê-lo e a comparação do que foi apresentado nos trabalhos correlatos. É apresentada também a justificativa do projeto, indicando em que aspectos ele pode ser útil.

#### 3.1 JUSTIFICATIVA

No Quadro 1 é possível se observar um comparativo entre os trabalhos correlatos escolhidos, nos quais serão abordados as principais características consideradas e resolução de problemas propostos. As linhas contêm as características de cada trabalho e a coluna são os trabalhos correlatos.

Quadro 1 – Comparativo dos trabalhos correlatos

| Trabalhos correlatos<br>Características | Westarb (2021)  | Gates <i>et al.</i> (2021)  | Wang <i>et al.</i> (2019)   |
|---|---|---|---|
| Objetivo                                | Identificação de interações medicamentosas  | Análise de sistemas bioquímicos   | Correlação entre sintomas da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e Medicina Moderna (MM) |
| Base de dados                           | DrugBank  | Não especificado  | Dados de pacientes com Esteatose Hepática (EH) e pacientes saudáveis de controle        |
| Construção de redes                     | Utilização de informações de drogas, proteínas alvo, proteínas de transporte e enzimas para criar redes complexas | Utilização de redes booleanas (BNs) e análise de redundância e conectividade.   | Construção de redes valoradas unidirecionais com sintomas da MTC e MM.                  |
| Algoritmos utilizados                   | Algoritmos de Louvain e Girvan-Newman para identificar comunidades.   | Grafo efetivo para revelar interações importantes.  | Diversas métricas de rede para caracterizar e comparar as redes Gp e Gc.                |
| Métricas de rede                        | Popularidade, centralidade, influência, grau de pontes entre comunidades.   | Grau médio, força, tamanho médio dos caminhos, coeficiente de <i>clustering</i> , assortatividade, centralidade de autovetores. | Diversas métricas de centralidade dos nós.  |

Fonte: elaborado pelo autor.

A partir do Quadro 1, pode-se observar que Westarb (2021) concentra-se na identificação de interações medicamentosas, visando aprimorar a compreensão das possíveis combinações de medicamentos. Por outro lado, Gates *et al.* (2021) tinha como objetivo a análise de sistemas bioquímicos complexos, com ênfase na revelação de redundância, caminhos de controle e interações importantes. Enquanto isso, Wang *et al.* (2019) buscaram correlacionar sintomas da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) e da Medicina Moderna (MM) em pacientes com Esteatose Hepática (EH), explorando a interseção entre essas duas abordagens médicas.

Westarb (2021) utilizou a base de dados DrugBank, que contém informações abrangentes sobre drogas, proteínas-alvo, proteínas de transporte e enzimas. Em contraste, Gates *et al.* (2021) não especificaram uma base de dados, pois seu trabalho se concentra na construção de redes booleanas para representar sistemas bioquímicos. Wang *et al.* (2019) utilizaram dados de exames físicos e da MTC de pacientes com EH e pacientes saudáveis de controle para construir suas redes, incorporando informações clínicas reais.

Westarb (2021) criou redes complexas representando drogas e várias classes de proteínas, utilizando informações detalhadas da DrugBank. Gates *et al.* (2021), por sua vez, empregam redes booleanas (BNs) para

modelar sistemas bioquímicos, enfocando a dinâmica complexa e a identificação de interações importantes. Wang *et al.* (2019) construíram redes unidirecionais valoradas para representar sintomas da MTC e da MM em pacientes com EH, uma abordagem que integra dados clínicos reais.

Em relação aos algoritmos, Westarb (2021) faz uso dos algoritmos de Louvain e Girvan-Newman para identificar comunidades nas redes complexas, facilitando a análise das interações medicamentosas. Gates *et al.* (2021) introduziram o conceito de "grafo efetivo" e utilizam métricas relacionadas para revelar interações importantes, mas não mencionam algoritmos específicos. Wang *et al.* (2019) utilizaram diversos algoritmos e métricas de centralidade dos nós para caracterizar e comparar as redes de sintomas da MTC e da MM.

Quanto as métricas utilizadas, Westarb (2021) avaliou suas redes complexas com métricas como popularidade, centralidade, influência e grau de pontes entre comunidades, fornecendo uma visão abrangente das interações medicamentosas. Gates *et al.* (2021) empregam métricas como grau médio, força, tamanho médio dos caminhos, coeficiente de *clustering* e centralidade de autovetores em suas redes booleanas, destacando a importância da dinâmica das interações. Wang *et al.* (2019) utilizam diversas métricas de centralidade dos nós para caracterizar as redes de sintomas da MTC e da MM, evidenciando os sintomas mais cruciais.

Apesar das contribuições significativas de Westarb (2021), Gates *et al.* (2021) e Wang *et al.* (2019), algumas lacunas merecem atenção. Westarb (2021) limitou sua validação de interações medicamentosas a um conjunto específico de condições, carecendo de uma investigação abrangente em diferentes contextos médicos. Gates *et al.* (2021) não detalharam os algoritmos específicos usados em sua abordagem, dificultando sua replicação. Wang *et al.* (2019) focaram na correlação de sintomas da MTC e da MM em pacientes com EH, mas estudos adicionais são necessários para verificar a generalização desses resultados para outras condições médicas e populações de pacientes. Além disso, a integração prática da MTC no sistema de saúde convencional requer mais pesquisas de validação clínica e regulatória.

Diante deste contexto, este trabalho torna-se relevância no contexto tecnológico, pois irá disponibilizar um modelo computacional, utilizando redes complexas, capaz de recomendar medicamentos fitoterápicos como complemento à terapia medicamentosa sintética. Isso permitirá a exploração das vantagens das terapias naturais, que frequentemente possuem menos efeitos colaterais indesejados, oferecendo uma alternativa valiosa para pacientes que enfrentam dificuldades com medicamentos sintéticos.

Do ponto de vista social, esse trabalho aborda uma questão crucial de saúde pública, que é a principal motivação desse projeto. A terapia medicamentosa é amplamente utilizada em todo o mundo e os efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos podem ser debilitantes e custosos para pacientes e sistemas de saúde. Recomendar medicamentos fitoterápicos como complemento pode potencialmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes, reduzir os custos associados aos tratamentos médicos e minimizar os impactos negativos na saúde. Além disso, essa abordagem tem o potencial de promover a medicina integrativa, combinando as melhores práticas da medicina convencional com abordagens naturais e holísticas. Isso pode levar a uma compreensão mais completa da saúde e do bem-estar do paciente, atendendo às necessidades individuais e promovendo um cuidado mais personalizado. Portanto, o desenvolvimento desse modelo computacional não apenas representa um avanço tecnológico significativo, mas também tem o potencial de causar um impacto social positivo, melhorando os resultados de tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

### 3.2 REQUISITOS PRINCIPAIS DO PROBLEMA A SER TRABALHADO

O modelo computacional a ser desenvolvido deverá:

- a) permitir a leitura de arquivos de entrada contendo as informações sobre suas propriedades, interações e efeitos colaterais de medicamentos fitoterápicos (Requisito Funcional – RF);
- b) analisar a correlação entre os medicamentos sintéticos e os fitoterápicos, levando em consideração suas propriedades químicas e terapêuticas (RF);
- c) utilizar medidas de centralidade, complexidade, distâncias, estrutura de comunidades e distribuição de grau para identificar e estabelecer correlações entre medicamentos naturais e sintéticos (RF);
- d) recomendar fitoterápicos que possam ajudar a diminuir os efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos (RF);
- e) disponibilizar uma interface gráfica que possibilite ao usuário visualizar as correlações identificadas (RF);
- f) ser implementada utilizando a linguagem Python (Requisitos Não Funcional – RNF);
- g) ser modelada utilizando redes complexas (RNF).

### 3.3 METODOLOGIA

O trabalho será desenvolvido observando as seguintes etapas:

- a) levantamento bibliográfico: pesquisar e estudar sobre medicamentos fitoterápicos, interação medicamentosas, redes complexas e trabalhos correlatos;

- b) levantamento dos requisitos: baseando-se nas informações da etapa anterior, reavaliar os requisitos propostos para a aplicação;
- c) montagem e refinamento da base de dados: buscar bases de dados de fármacos contendo suas estruturas proteicas e enzimáticas. Para os dados dos fármacos químicos serão utilizados dados do DrugBank;
- d) definição das ferramentas para modelagem e armazenamento das redes: pesquisar e escolher as ferramentas mais apropriadas para a modelagem e armazenamento das redes;
- e) definição das técnicas de análise de redes: pesquisar e (re)definir as técnicas/algoritmos que serão utilizadas para analisar redes complexas;
- f) modelagem da rede: a partir do item (e) modelar a estrutura da rede de forma a facilitar a análise das correlações encontradas entre os medicamentos fitoterápicos e sintéticos;
- g) implementação da rede: implementar as funções de análise da rede e recomendação de medicamentos considerando os itens (d), (e) e (f), tendo a linguagem Python como base;
- h) testes: validar se as correlações medicamentosas encontradas podem de fato diminuir o efeito colateral prejudicial à saúde juntamente com profissionais da medicina ou farmácia. Além disso, as recomendações serão comparadas com referências de especialistas ou informações validadas sobre medicamentos fitoterápicos. Computacionalmente, a precisão do modelo será avaliada através das técnicas de precisão, recall, F1-score e validação cruzada.

As etapas serão realizadas nos períodos relacionados no Quadro 2.

Quadro 2 – Cronograma de atividades a serem realizadas

| etapas / quinzenas   | 2024 |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
|--|------|---|------|---|------|---|------|---|------|---|
|  | fev. |   | mar. |   | abr. |   | maio |   | jun. |   |
|  | 1    | 2 | 1    | 2 | 1    | 2 | 1    | 2 | 1    | 2 |
| levantamento bibliográfico   |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
| levantamento dos requisitos  |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
| montagem e refinamento da base de dados                            |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
| definição das ferramentas para modelagem e armazenamento das redes |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
| definição das técnicas de análise de redes                         |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
| modelagem da rede  |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
| implementação da rede  |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |
| testes   |      |   |      |   |      |   |      |   |      |   |

Fonte: elaborado pelo autor.

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta seção descreve brevemente sobre os assuntos que fundamentarão o estudo a ser realizado. A seção 4.1 discorre sobre medicamentos fitoterápicos. Na seção 4.2 detalha-se interação medicamentosas. Por fim, a seção 4.3 descreve redes complexas.

### 4.1 FITOTERAPIA

Segundo o Ministério da Saúde (2012, p. 13), fitoterapia é uma abordagem terapêutica que faz uso de medicamentos cujos componentes ativos são provenientes de plantas ou substâncias derivadas de vegetais. Além disso, a prática da fitoterapia, assim como outras práticas integrativas à medicina é antiga e foi observada em diversas culturas ao redor do mundo. No Brasil, esta prática foi incentivada pelo governo, sendo regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ainda de acordo com o Ministério da Saúde (2012, p. 13), as raízes da fitoterapia são antigas e a prática foi observada no começo de civilizações anciãs no continente asiático, em particular na Índia e na China. Nessas civilizações, há registros escritos do uso da técnica, indicando que conforme essas culturas se desenvolviam, o uso de plantas medicinais já era uma prática explorada e utilizada para tratar de enfermidades e sintomas diversos.

O Ministério da Saúde (2012, p. 13) destaca ainda que enquanto medicamentos ocidentais são utilizados para curar doenças graves ou agudas, a fitoterapia é usada especialmente em casos de doenças crônicas. Ainda de acordo com o órgão público, a disseminação da medicina tradicional chinesa através do mundo contribuiu para a popularização da prática em diversos países. Por isso, para a Organização Mundial da Saúde, o uso de plantas medicinais é o recurso de medicina tradicional mais utilizado ao redor do mundo, sendo extensivamente incorporado nos serviços de saúde pública da maioria dos países, sobretudo na atenção primária à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (2012, p. 9), o uso de fitoterápicos e derivados de plantas vem sendo usados pela população brasileira há muito tempo, sendo um dos principais recursos da medicina tradicional e da medicina complementar e alternativa.

De acordo com o Ministério da Saúde (2012, p. 13), registros afirmam que dada a escassez de medicamentos, igualmente usados na Europa, os médicos portugueses que vinham à colônia precisaram desde

cedo reconhecer a importância e entender como utilizar os remédios naturais nativos da cultura indígena. O órgão público ainda estima que pelo menos 25% dos medicamentos modernos são provenientes direta ou indiretamente de plantas fitoterápicas, através principalmente da utilização da tecnologia moderna sobre conhecimento tradicional. O Ministério da Saúde (2006, p. 9) também destaca que o Brasil é o país com maior biodiversidade no planeta e que detém um grande conhecimento tradicional associado ao uso de medicamentos naturais, tendo grande potencial para pesquisas e desenvolvimento de tecnologias acerca da terapêutica fitoterápica.

No contexto regulatório, segundo Oshiro *et al.* (2016), muitos países possuem diretrizes específicas para o registro e uso de medicamentos fitoterápicos. De fato, a caracterização e padronização das plantas utilizadas, a identificação das substâncias ativas, e a garantia de qualidade, segurança e eficácia são pontos cruciais nesse processo. Diferentemente dos medicamentos sintéticos, os fitoterápicos frequentemente envolvem uma abordagem mais holística, explorando os benefícios terapêuticos de compostos naturais presentes nas plantas. A utilização de plantas medicinais, fundamentada em saberes populares e na convicção de que, por serem de origem natural, não provocam efeitos indesejados, resultou em pouca avaliação por meio de estudos pré-clínicos e clínicos de plantas medicinais.

Tendo em vista a importância dessa regulamentação, de acordo Oshiro *et al.* (2016), o governo brasileiro publicou legislações específicas sobre o registro de fitoterápicos no Brasil. Como evidenciado por Oshiro *et al.* (2016), a normatização do registro de fitoterápicos é um tema antigo, sendo abordado pela primeira vez através da Portaria nº 22, de 30 de outubro de 1967, exigindo entre outras coisas as informações sobre a identificação botânica, caracterização da droga vegetal, características físico-químicas, fitoquímicas e fundamentação para o emprego terapêutico. Ainda segundo Oshiro *et al.* (2016), desde a publicação dessa portaria várias atualizações a essa legislação foram feitas, sendo a mais recente a Resolução nº 26 de 13 de maio de 2014. Nessas atualizações várias melhorias para comprovação de segurança e eficácia foram anexadas, como a apresentação de estudos de toxicologia e farmacologia pré-clínica e clínica, ou a comprovação bibliográfica de uso seguro por um período de pelo menos 20 anos. A legislação de 2014 ainda diferencia os medicamentos fitoterápicos de produtos tradicionais fitoterápicos, sendo estes os com eficácia comprovada por literatura técnico-científica e aqueles os comprovados por estudos científicos (OSHIRO *et al.*, 2016).

## 4.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Segundo Secoli (2001), as interações medicamentosas são respostas farmacológicas em que os efeitos de um ou mais medicamentos são alterados através da interação com outros. Quando IMs acontecem, os efeitos de um medicamento podem ser potencializados ou enfraquecidos ou ainda resultar em outros efeitos colaterais. Ainda de acordo com Secoli (2001), interações medicamentosas podem ser classificadas em três grandes categorias: (i) Interações farmacêuticas; (ii) interações farmacocinéticas; e (iii) interações farmacodinâmicas.

As interações farmacêuticas compreendem as interações que ocorrem fora do corpo do paciente durante o preparo do medicamento, antes mesmo da ingestão. Essas interações físico-químicas podem ocorrer por exemplo quando ao menos dois medicamentos são aplicados na mesma solução ou misturados em um mesmo recipiente (SECOLI, 2001). Por outro lado, as interações farmacocinéticas são interações que interferem na magnitude e duração do efeito do medicamento, embora ainda mantenham a resposta final do medicamento. Segundo Secoli (2001), são difíceis de prever, pois ocorrem com fármacos cujos princípios ativos não estão relacionados. Essas interações afetam o padrão de absorção, distribuição, metabolização e excreção da droga.

Por fim, as interações farmacodinâmicas resultam, na alteração do efeito bioquímico ou fisiológico do medicamento, ocorrendo predominantemente no local de ação dos medicamentos, como os receptores farmacológicos, ou por meio de mecanismos bioquímicos específicos (SECOLI, 2001). Segundo o autor, essa interação pode provocar efeitos similares ou contrários, subdividindo essa categoria entre interações farmacodinâmicas sinérgicas e antagônicas. Além disso, no caso de sinergismo, a junção de dois medicamentos similares vai além da adição de seus efeitos isolados, podendo resultar em outros efeitos terapêuticos ou tóxicos para o paciente. Já no caso de antagonismo, o efeito de um medicamento inibe ou diminui a ação do outro, muitas vezes pela competição de um sítio receptor no corpo da pessoa. Vale ressaltar que ambos os tipos de interação podem ser benéficos ou prejudiciais para a saúde do paciente em questão, tudo dependerá do caso e de como os medicamentos são ministrados.

Jamra (2016) destaca que em algumas situações os medicamentos podem interagir também com outras coisas ingeridas pelo paciente, como comidas ou bebidas. Segundo o autor, em alguns casos, a ingestão de medicamentos logo após a refeição pode ser prejudicial para a absorção dos fármacos, e em outros, na presença de alimentos ricos em carboidratos e gorduras eles são mais bem absorvidos. Além disso, o consumo de álcool pode alterar a interação de enzimas no organismo, aumentar a dose de medicamentos no organismo e até potencializar a toxicidade de fármacos ao fígado. Já Flores e Benvegnú (2007) afirmam que alguns grupos de pessoas são mais vulneráveis as interações entre fármacos, como os portadores de doenças crônicas e os usuários de dispositivos para infusão de medicamentos intravenosos ou de sonda enteral. Da mesma forma, a população idosa está mais vulnerável aos efeitos dessas interações pela falta de racionalidade terapêutica nos medicamentos prescritos. Dentro deste contexto, o Ministério da Saúde (2020?) entende por racionalidade terapêutica quando os



pacientes recebem os remédios necessários para suas condições de saúde, nas quantidades adequadas para suas necessidades pessoais, durante o período necessário e com o menor impacto financeiro tanto para eles quanto para a sociedade.

#### 4.3 REDES COMPLEXAS

Segundo Nahal (2014), as redes complexas são estruturas topológicas que não seguem um padrão regular, são baseadas em grafos, formadas por elementos (vértices) e conexões (arestas). De modo simples, as redes complexas são representações de um domínio e da relação entre seus elementos através de ligações. Neste contexto, nota-se a importância de conhecimentos de teoria dos grafos para representar e entender as relações entre os elementos que constituem a rede. Mata (2020) ainda expande o conceito, afirmando que redes complexas são denominadas dessa forma pois o comportamento da rede como um todo não pode ser definido pelos seus componentes individuais.

Nahal (2014) ressalta que uma característica importante das redes complexas é a sua natureza dinâmica. A partir disso, entendendo que os objetos e relacionamentos dentro da rede são dinâmicos, torna-se necessário analisar o comportamento da rede não só em um instante, mas em uma janela temporal. A observação da rede através de um período de tempo possibilita observar o comportamento e o movimento das relações e, por consequência, da rede como um todo.

As redes complexas podem ser classificadas como redes aleatórias, redes livre de escalas, entre outras. As redes aleatórias têm suas conexões adicionadas com a mesma probabilidade para cada elemento, nas quais todos os elementos terão aproximadamente a mesma quantidade de conexões, com o avanço dos estudos, observou-se que redes do mundo real contêm propriedades bem distintas das redes aleatórias. De acordo com Ribeiro (2017), as redes livres de escala contêm uma distribuição de conectividade que segue a lei de potência que indica uma ausência de escala típica. Enquanto as redes aleatórias contêm um número fixo de vértices as redes livres de escala permitem a adição de vértices após a geração da rede.

Segundo Jia *et. al* (2017), redes complexas são ferramentas úteis para representação e estudo de sistemas complexos como redes sociais, sistemas biológicos, interações bioquímicas, a internet, entre outras coisas. De acordo com Mata (2020), as redes conseguem representar domínios muito diferentes encontrados na sociedade e na natureza graças ao fato de que todas elas são controladas pelos mesmos princípios. A capacidade dessas redes de representar esses sistemas torna possível o estudo de suas relações para a extração de diversas características e propriedades das redes, como identificação de comunidades e relacionamentos que auxiliam na simulação de sistemas reais.

Além disso, segundo Ribeiro (2017), a aplicação de técnicas de análise de comunidades em redes complexas revela agrupamentos naturais de nós que compartilham propriedades ou funções semelhantes. A identificação dessas comunidades contribui para uma compreensão mais refinada das estruturas subjacentes e dos padrões de interconexão na rede. A análise de comunidades não apenas fornece informações sobre a modularidade da rede, mas também destaca a importância de determinados grupos de elementos em relação ao funcionamento global. Ribeiro (2017) ainda destaca que essa abordagem é particularmente valiosa na identificação de subconjuntos de interações em sistemas complexos, como redes biológicas, no qual grupos de proteínas podem formar módulos funcionais que desempenham papéis específicos e coordenados no contexto mais amplo do organismo.

De acordo com Mata (2020), a representação de fitoterápicos e interações medicamentosas em redes complexas oferece uma perspectiva rica sobre a complexidade desses sistemas. Nesse contexto, os fitoterápicos e medicamentos são modelados como nós, enquanto as interações entre eles são expressas por meio de arestas na rede. A identificação de grupos densamente interconectados pode indicar a presença de compostos químicos compartilhados ou mecanismos de ação similares, evidenciando a formação de comunidades que refletem agrupamentos naturais de substâncias. Essa abordagem proporciona uma compreensão mais detalhada de como diferentes elementos interagem e potencialmente influenciam a eficácia terapêutica.

Além disso, a análise de comunidades na rede destaca módulos funcionais, revelando conjuntos de fitoterápicos e medicamentos que atuam sinergicamente ou compartilham vias biológicas similares. Essa identificação é crucial para compreender padrões específicos de interações que podem impactar a eficácia ou a segurança do tratamento. A centralidade dos nós na rede indica a importância relativa de diferentes substâncias, destacando aquelas que desempenham papéis significativos nas interações globais ou possuem ampla influência na rede. Portanto, a análise de redes complexas oferece uma visão abrangente e integrada das complexas interações entre fitoterápicos e medicamentos, fornecendo bases valiosas para abordagens terapêuticas mais refinadas e personalizadas (MATA, 2020).

#### REFERÊNCIAS

BARABASI, Albert-Laszlo. *et al.* Evolution of the social network of scientific collaborations. **Physica A: Statistical mechanics and its applications**, Elsevier, v. 311, n. 3, p. 590–614, 2002.

FLORES, Vanessa B.; BENVENÚ Lúis A. Perfil de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 2, n. 6, jun. 2008.

GATES, Alexander J. *et al.* The effective graph reveals redundancy, canalization, and control pathways in biochemical regulation and signaling. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 118, n. 12, 2021.

HUANG, Jialiang *et al.* **Systematic Prediction of Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions through Protein-Protein-Interaction Network**. Plos Computational Biology, [S.l.], v. 9, n. 3, p. 1-9, 21 mar. 2013. Public Library of Science (PLOS). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002998>>. Acesso em: 04 out. 2023.

JAMRA, Ana P. A. **Você sabe o que é interação medicamentosa?**. [2016]. Disponível em: <https://spdm.org.br/blogs/farmacia/voce-sabe-o-que-e-interacao-medicamentosa/>. Acesso em: 26 nov. 2023.

JIA, Caiyan *et al.* Node attribute-enhanced community detection in complex networks. **Scientific Reports**, v. 7, 2017.

MATA, Angélica S. da. Complex Networks: a Mini-review. **Brazilian Journal of Physics**. v. 50, n. 5, p. 658–672, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos**. 1. ed. Brasília, 2006. 60 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_fitoterapicos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf). Acesso em: 26 set. 2023.

\_\_\_\_\_. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS**. 2. ed. Brasília, 2015. 95 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_praticas\\_integrativas\\_complementares\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_praticas_integrativas_complementares_2ed.pdf). Acesso em: 28 set. 2023.

\_\_\_\_\_. **Práticas integrativas e complementares: Plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica**. 1. ed. Brasília, 2012. 154 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas\\_integrativas\\_complementares\\_plantas\\_medicinais\\_cab31.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/praticas_integrativas_complementares_plantas_medicinais_cab31.pdf). Acesso em: 25 set. 2023.

\_\_\_\_\_. **Uso racional de medicamentos**. [S.l.], [2020?]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/uso-racional-de-medicamentos>>. Acesso em: 25 setembro 2023.

NAHAL, Jessica. **Introdução a redes complexas**. [2014]. Disponível em: <https://blog.dp6.com.br/introdução-a-redes-complexas-df73b623d67f>. Acesso em: 2 out. 2023.

OSHIRO, Mariana C. *et al.* A evolução do registro e prescrição de fitoterápicos no Brasil sob a perspectiva legal e sanitária. **Revista Visa em Debate: Ciência, sociedade e tecnologia**. v. 4, n. 4, p. 116–122, 2016.

RIBEIRO, Larissa F. **Redes sem Escala Típica: Visão Geral, Modelos Alternativos e Técnicas Computacionais**. 2017. 93f. Dissertação (Mestrado em Física) - Curso de Pós-Graduação em Física, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **OPAS/OMS apresenta iniciativa para reduzir erros de medicação**. [S.l.], [2021]. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/18-8-2021-opasoms-apresenta-iniciativa-para-reduzir-erros-medicacao>>. Acesso em: 25 setembro 2023.

SANTOS, R. L. *et al.* Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, Maringá, v. 13, n. 4, p. 486-491, 2011.

SECOLI, Silvia R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 28-34, mar. 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Biodiversity and Health**. [S.l.], [2015]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/biodiversity-and-health>>. Acesso em: 25 setembro 2023.

WANG, Wenjing *et al.* Bridging fatty liver disease and traditional chinese medicine: A complex network approach. **2019 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS)**, Sapporo, Japão, p. 1-5 2019.

WESTARB, Gustavo. **Aplicação de redes complexas para verificação de interação medicamentosa**. 2021. 16 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Ciência da Computação) - Centro de Ciências Exatas e Naturais, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau.