

CAPÍTULO 8

INTERAÇÕES SINÉRGICAS ENTRE SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

Data de aceite: 02/10/2023

Pablo Adelino Estevam Barbosa

Universidade Nilton Lins – Manaus – AM

Cristianne Confessor Castilho Lopes

Universidade da Região de Joinville –
Joinville – SC

Marlete Scremin

Universidade da Região de Joinville –
Joinville – SC

Isabella Tavares Rosa

FAPAC - ITPAC Porto Nacional - Porto
Nacional - TO

Lalesca Pimentel Santana dos Santos

Universidade Federal de Sergipe Campus
Lagarto – Antas – BA

Gustavo Veiga de Lara

Universidade Federal da Grande
Dourados - Dourados – MS

Isabella Ferlini Cieri

Faculdade de Medicina de Santo Amaro –
São Paulo – SP

Vitor Ohana Marques Azzini

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
- Rio de Janeiro - RJ

Antônio Vinícius Soares de Souza

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade Federal do Amazonas –
Manaus – AM

Kelly Ribeiro Moura Barboza

Universidade Vila Velha – Vila Velha – ES

João Batista de Almeida Neto

Universidade Nilton Lins – Manaus – AM

Yuri Ferreira Saba

Universidade Nilton Lins – Manaus – AM

Matheus de Alencar Arraes

Escola de Saúde de Pernambuco – Recife
– PE

Gabriel Neves Brandão

Universidade Federal do Amazonas –
Manaus – AM

Iasmim das Neves Brandão

Universidade Federal do Amazonas –
Manaus – AM

Bruna Pozzebon Peixoto

Universidade Iguazu - Nova Iguazu – RJ

Arthur Cesário de Castro Neto

Universidade de Uberaba – Uberlândia –
MG

Ana Carolina Montoro Rosado

Universidade de Uberaba – Uberaba – MG

Caio Hespagnol Ferreira

Universidade de Uberaba – Uberaba – MG

Fábio Herget Pitanga

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe - Caçador - SC

RESUMO: Introdução: A simpatia pelas ações sinérgicas entre substâncias bioativas tem aumentado nos últimos anos por conta de recentes mudanças no paradigma. A busca por moléculas seletivas com um único mecanismo de ação comportamento mais frequentemente almejado nas pesquisas de candidatos a novos fármacos, vem cedendo lugar ao desenvolvimento de múltiplas terapias, com o intuito de atuar simultânea e concomitantemente sobre variados alvos terapêuticos. **Objetivo:** Revisar a literatura para verificar a interações sinérgicas entre substâncias bioativas e sua importância. **Métodos:** Este estudo constitui-se em revisão sistemática, classificada como exploratória e descritiva. A elaboração da pesquisa foi pesquisa bibliográfica em bases de dados eletrônicas sobre métodos associados à RSL (Revisão Sistemática da Literatura) e às aplicações do SMARTER (*Simple Multi-Attribute Rating Technique using Exploiting Rankings*). **Resultados:** Uma busca sistemática abrangente da literatura rendeu um total de 772 artigos referentes a sinergia entre substâncias bioativa. Destes, 36 artigos se tornaram elegíveis para compor esta revisão sistemática. **Conclusão:** O estudo concluiu que a maioria dos esforços dispensados ao conhecimento dos produtos naturais são tipicamente dedicados à redução da complexidade e a identificação de componentes ativos únicos para o desenvolvimento de medicamentos. **PALAVRAS CHAVES:** Interações Sinérgicas; Substâncias Bioativas; Sinergia.

ABSTRACT: Introduction: Sympathy for synergistic actions between bioactive substances has increased in recent years due to recent paradigm shifts. The search for selective molecules with a single mechanism of action, the behavior most frequently sought in research on new drug candidates, has been giving way to the development of multiple therapies, with the aim of acting simultaneously and concomitantly on various therapeutic targets. **Objective:** Review the literature to verify synergistic interactions between bioactive substances and their importance. **Methods:** This study constitutes a systematic review, classified as exploratory and descriptive. The elaboration of the research was bibliographical research in electronic databases on methods associated with RSL (Systematic Literature Review) and SMARTER applications (*Simple Multi-Attribute Rating Technique using Exploiting Rankings*). **Results:** A comprehensive systematic literature search yielded a total of 772 articles referring to synergy between bioactive substances. Of these, 36 articles became eligible to compose this systematic review. **Conclusion:** The study concluded that most efforts devoted to natural product knowledge are typically devoted to reducing complexity and identifying unique active components for drug development.

KEYWORDS: Synergistic Interactions; Bioactive Substances; *Synergy*.

INTRODUÇÃO

O termo sinergia advém da palavra grega “*synergos*” que significa trabalhar em conjunto (HRISTOVA; MILEVA; BUNDALESKA, 2022; YOUNUS et al., 2019), e como bem percebido e citado por Buckminster Fuller (1968), o “universo é sinérgico, a vida é sinérgica” (PERA ROCA, 2022). Sinergia é amplamente definida como a interação ou cooperação de duas ou mais substâncias, organizações ou outros elementos para produzir um efeito combinado superior à soma de suas partes separadas (DUARTE; VALE, 2022; PEZZANI et al., 2019).

Em anatomia, é a ação combinada de grupos musculares que resultam em uma força maior do que aquela que pode ser gerada pelos músculos individuais (FINNI; DE BRITO FONTANA; MAAS, 2023; HUG et al., 2022). Enquanto que na farmacologia o sinergismo é descrito como uma abordagem utilizada para o tratamento de infecções bacterianas multirresistentes, doenças cancerígenas e multifatoriais em que o uso de agentes farmacológicos e terapêuticos pode afetar diversas vias tornando o tratamento mais eficaz (BERENBAUM, 1977; PEZZANI et al., 2019). Além disso, o dicionário de medicina complementar e alternativa de Mosby define sinergismo ou sinergia farmacológica como sendo o efeito de componentes combinados que quando interagem entre si produzem efeitos novos melhorados (PEZZANI et al., 2019).

Por outro lado, as interações aditivas são aquelas na qual o efeito da mistura de duas ou mais substâncias é igual a simples somatória dos efeitos, isoladamente (BERENBAUM, 1977; HUANG et al., 2019; OLSZOWY-TOMCZYK, 2020).

A simpatia pelas ações sinérgicas entre substâncias bioativas tem aumentado nos últimos anos por conta de recentes mudanças no paradigma. A busca por moléculas seletivas com um único mecanismo de ação comportamento mais frequentemente almejado nas pesquisas de candidatos a novos fármacos, vem cedendo lugar ao desenvolvimento de múltiplas terapias, com o intuito de atuar simultânea e concomitantemente sobre variados alvos terapêuticos (GERRY, 2019).

Desta forma, os conceitos citados acima, mostram claramente que quando as substâncias interagem sinérgicamente ou potencialmente os efeitos de suas combinações em conjunto são superiores ao que se poderia esperar com base na contribuição individual de cada um de seus componentes, e é maior que o efeito aditivo esperado (PEMOVSKA; BIGENZAHN; SUPERTI-FURGA, 2018; PEZZANI et al., 2019).

Nesse contexto o objetivo deste estudo foi revisar a literatura para verificar a interações sinérgicas entre substâncias bioativas e sua importância.

MÉTODOS

Este estudo constitui-se em revisão sistemática, classificada como exploratória e descritiva. A elaboração da pesquisa foi pesquisa bibliográfica em bases de dados

eletrônicas sobre métodos associados à RSL (Revisão Sistemática da Literatura) e às aplicações do SMARTER (*Simple Multi-Attribute Rating Technique using Exploiting Rankings*). O trabalho realizado é de caráter quali-quantitativo. A análise qualitativa dos dados foi realizada de forma intuitiva e indutiva durante o levantamento do referencial teórico. É também quantitativo pelo emprego do método multicritério. Além disso, há também um estudo experimental numérico a fim de simular uma situação de seleção de artigos com base nos critérios observados.

A partir de pesquisa bibliográfica, localizados nas bases de dados: *US National Library of Medicine* (Pub Med), *Scientific Electronic Library on-line* (SCIELO), Sistema Latino-Americano do Caribe de informação em Ciências da Saúde (LILACS), Science Direct (Elsevier) e Embase. De forma complementar, foram realizadas buscas a partir de referências bibliográficas dos estudos que abordaram de maneira relevante o tema na plataforma de busca do *Google Scholar* (Google, EUA).

A busca nas bases de dados foi realizada utilizando às terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. O presente estudo procurou investigar a literatura a interações sinérgicas entre substâncias bioativas e sua importância. Para tanto, foram utilizados os descritores “*synergistic interactions and bioactive substances*”, inicialmente em inglês, e de forma complementar em espanhol e português. Para melhor atualização, foi adicionada a busca a palavra “*synergy*”.

Como ferramenta para apoio a decisão na seleção e a priorização de artigos, foram considerados um conjunto de critérios como essenciais para representar o estado da arte do tema objeto da pesquisa. Esse método possui as seguintes características: (i) lógica rigorosa permite a aceitação do método como ferramenta de apoio à decisão; (ii) simples de ser entendido e aplicado com resultados de fácil interpretação.

Também foram pesquisadas referências de trabalhos selecionados para outros documentos de interesse em potencial. Uma vez qualificado para texto completo avaliação, os artigos foram incluídos na revisão qualitativa se cumprissem os seguintes critérios de inclusão: a) continham dados sobre interações sinérgicas; b) substâncias bioativas. Os artigos foram excluídos se fossem relatórios, banners ou resumos de congressos. Não houve revisão de informações confidenciais de saúde e o estudo não foi intervencionista. Portanto, o comitê de ética a aprovação não foi necessário. Ao final, o resultado obtido totalizou 36 artigos que contemplavam as características desejadas para o estudo.

RESULTADOS

Uma busca sistemática abrangente da literatura rendeu um total de 772 artigos referentes a sinergia entre substâncias bioativa. A partir disso escolheu-se o método

SMARTER (*Simple Multi-Attribute Rating Technique using Exploiting Rankings*). Desses estudos, 64 artigos foram adequados para triagem de texto completo e 36 artigos foram incluídos para extração de dados. Destes, 2 estudos foram excluídos devido à sobreposição de dados. Aqui, 36 artigos foram incluídos para revisão sistemática. Na Figura 1, descrevemos a estratégia de seleção dos artigos sobre o tema em questão.

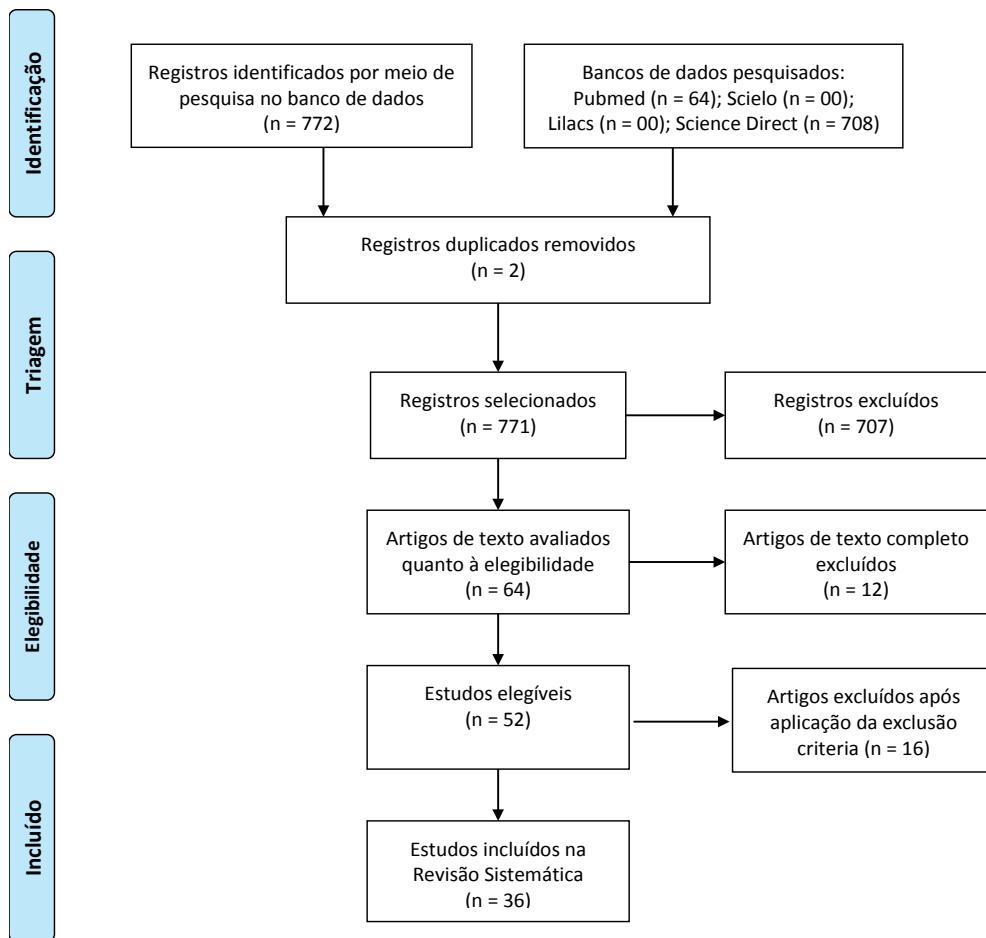


Figura 1. Estratégia de busca de artigos

DISCUSSÃO

Sinergismo Farmacodinâmico

A sinergia farmacodinâmica pode ocorrer por meio de ações complementares, nas quais as substâncias interagem com vários pontos de uma determinada via resultando na regulação positiva de um processo que afeta o alvo dos agentes ativos, ou na regulação negativa de mecanismos recorrente (BOUYAHYA et al., 2022). Além deste, envolve um

processo onde o composto sinérgico se liga a um anti-alvo (molécula ou substância que impede ação dos agentes ativos) inibindo efetivamente o alvo da doença de neutralizar o efeito terapêutico do componente ativo (CAESAR; CECH, 2019).

Como exemplo temos a *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae) que em diversos estudos mostrou ter efeito neuroprotetora sinérgica in vitro e in vivo, inibindo a formação de radicais livres, de EROs, regulando a expressão gênica de alvos mitocondriais e reduzindo a estimulação excessiva de células nervosas por neurotransmissores (NOOR-E-TABASSUM et al., 2022; ŠAMEC et al., 2022).

Além desta, outra importante ocorrência de sinergismo farmacodinâmico por componentes de uma espécie vegetal foi atestada entre os constituintes da artemisinina (*Artemisia annua* L.), aplicada no tratamento da malária resistente a cloroquina. Curiosamente, a concentração de artemisinina no extrato aquoso é baixa quando comparada a doses clínicas. Apesar disso, os extratos mostraram-se mais eficientes que a substância isolada (LIU et al., 2019). Tal fato ocorre pelo comportamento sinérgico entre seus flavonoides metoxilados que otimizam a ação da artemisinina, aumentando a velocidade da reação, levando a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) para a destruição do parasita, e até mesmo inibindo mecanismos de resistência (KISIRIKO et al., 2021).

Sinergismo farmacocinético

As plantas contêm compostos que não possuem efeitos farmacológicos específicos, todavia aumentam a solubilidade, absorção, distribuição ou metabolismo de seus constituintes ativos, que resultará em maior biodisponibilidade, permitindo maior eficácia do extrato em comparação com os constituintes individuais (DI SANTO et al., 2021).

Estudos evidenciaram que a hipericina quando combinada as substâncias (isorquercitrina, miquelianina, naftodiantrona hipericina, procianidina B2 e flavonoides hiperosídeos), de diferentes classes bioquímicas aumentam significativamente a solubilidade e biodisponibilidade oral da hipericina (MEYER, 2018).

Pesquisadores analisaram a função de carboidratos, aminoácidos, colina, e ácidos orgânicos altamente abundante em células vegetais. Verificou-se que essas moléculas provavelmente desempenham um papel de produção de “solventes eutéticos naturais”, que funcionam como uma terceira fase líquida, com polaridade intermediária entre lipídios e água favorecendo a solubilização da mistura das substâncias vegetal (HAE et al., 2016).

A absorção pode ser melhorada por meio de uma variedade de mecanismos que incluem a inibição de bomba de efluxo, a otimização da permeabilidade, a inibição de enzimas que convertem agentes bioativos em formas excretáveis ou inativas, e na indução de enzimas que convertem pró-fármacos em fármacos ativos (SILVA et al., 2019). A presença de compostos que melhoram a solubilidade e biodisponibilidade dos constituintes bioativos, é um tipo de sinergismo particularmente importante que é subestimado pela

ciência (HEMAISWARYA; KRUTHIVENTI; DOBLE, 2008).

Hong et al., (2003) constataram que a substância genisteína aumentou os níveis de epigallocatequina-3-galato (EGCG) no intestino delgado e no plasma após suas administrações orais em camundongos. Da mesma forma, a combinação do ácido decosahexaenóico (DHA) (10 µM) com a curcumina (10 µM) aumentou significativamente a captação de curcumina nas células SK-BR-3 de câncer de mama humano, possivelmente por alteração da composição lipídica da membrana (ALTENBURG et al., 2011).

Um evento notável é o que foi descoberto na coadministração de piperina e curcumina por Shoba et al., (1998). Essa interação eleva os níveis plasmáticos de curcumina 2000% em humanos, e 154% em ratos. Isso pode ser resultado da inibição da glicuronidação da curcumina pela piperina, pois ela é fortemente metabolizada na forma de conjugados de glicuronídeos antes de atingir o plasma e a piperina é um inibidor bem conhecido da glicuronidação hepática (ZHANG; VIRGOUS; SI, 2019).

Sinergismos que reduzem os efeitos adversos

Um tipo singular de sinergia entre moléculas ativas é o que ocorre quando uma delas atua simplesmente na inibição ou minimização do efeito adverso da outra (VAN HASSELT; IYENGAR, 2019). Alguns autores não consideram este tipo de combinação como efeito sinérgico, pois apenas um de seus componentes pode produzir resposta, enquanto o outro meramente reduz o efeito adverso do primeiro sem afetar sua atividade no alvo (TANG; WENNERBERG; AITTOKALLIO, 2015).

Boa parte dos fármacos quimioterápicos, embora sejam bem-sucedidos no tratamento de células tumorais, exprimem elevados efeitos adversos contra células saudáveis. Em um estudo atual, um extrato de sumac staghorn (*Rhus hirta* (L.) Sudw. (Anacardiaceae)) foi combinado com o antineoplásico 5-fluorouracil (5-FU) comumente utilizado no câncer de mama e do cólon (WANG; ZHU; MARCONE, 2015).

Sinergismo contra os mecanismos de resistência aos fármacos

Doenças infecciosas como as causadas por fungos, vírus e bactérias estão tornando-se mais difíceis de serem tratadas devido o desenvolvimento a resistência a fármacos (MOTT et al., 2019; MUNDY; PENDRY; RAHMAN, 2016). A resistência bacteriana, a título de exemplo, pode se dar por três razões: modificação do sítio ativo resultando em ligação ineficiente ao fármaco, metabolização do antibiótico em formas inativas, e efluxo de antibióticos para fora da célula bacteriana (GETA, 2019).

As opções terapêuticas clínicas para infecções por patógenos altamente resistente, bem como novas doenças infecciosas emergentes permanecem limitadas devido à falta de medicamentos adequada. O desenvolvimento de novas terapias não consegue, em muitos casos, se adaptar a rápida evolução desses patógenos. Portanto, as terapias farmacológicas sinérgicas apresentam uma nova interpelação para identificar mais rapidamente novos medicamentos, e/ou combinações de fármacos aplicáveis a essas proeminentes infecções

(CHENG; WILLIAMSON; ZHENG, 2019).

Em um estudo recente foi descoberto que o extrato diclorometano das folhas da árvore de manteiga de karité (*Vitellera paradoxa* CF Gaertn. (Saptoaceae)) sinergizou a atividade da ampicilina, oxacilina e nafcilina contra *Staphilococcus aureus* resistente a metilina visando as enzimas beta-lactamases (CAESAR; CECH, 2019).

Sinergismo entre extratos vegetais

Na fitoterapia chinesa, a mistura de extratos vegetais tem sido usada há mais de 1000 anos para promover saúde e tratar várias doenças na China e em outros países asiáticos. Os chineses combinam várias ervas a fim de melhorarem a eficácia dos constituintes ativos e/ou minimizarem os efeitos adversos associados ao tratamento. A complexidade de tais formulações, representa um grande desafio para pesquisadores que tentam validar a eficácia de preparações a base de plantas (ZHOU et al., 2019).

Sinergismo entre compostos isolados

Por meio de métodos in vitro, a curcumina (*Curcuma longa*) combinada à piperina (*Piper nigrum* L.) obtiveram atividade neuroprotetora significativa. Elas foram capazes de proteger as células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) contra citotoxicidade induzida β -amiloide (A β), um peptídeo responsável pela propagação da doença de Alzheimer. Também impediram a fibrilação e danos oxidativos, atenuando os efeitos tóxicos nas células neurais, inibindo e desagregando as fibrilas, bem como suprimindo a geração de ERO (ABDUL MANAP et al., 2019).

A atividade estrogênica de dois flavonoides, baicaleína (1 μ M) + daidzeína (5 μ M) ou baicaleína (5 μ M) + daidseína (1 μ M) in vitro, foi demonstrada por suas fortes habilidades em estimular a fosforilação do receptor de estrogênio e a ativação transcricional do elemento responsivo ao estrogênio nas células da mana (MCF-7) (CHOI et al., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A investigação científica de produtos naturais é desafiadora devido a sua imensa complexidade e variabilidade. A maioria dos esforços dispensados ao conhecimento dos produtos naturais são tipicamente dedicados à redução da complexidade e a identificação de componentes ativos únicos para o desenvolvimento de medicamentos. Contudo, dado que extratos vegetais brutos, e não moléculas exclusivas, são administradas para fins medicinais, as interações entre os constituintes podem ser de grande importância para estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- ABDUL MANAP, A. S.; WEI TAN, A. C.; LEONG, W. H.; YIN CHIA, A. Y.; VIJAYABALAN, S.; ARYA, A.; WONG, E. H.; RIZWAN, F.; BINDAL, U.; KOSHY, S.; MADHAVAN, P. Synergistic Effects of Curcumin and Piperine as Potent Acetylcholine and Amyloidogenic Inhibitors With Significant Neuroprotective Activity in SH-SY5Y Cells via Computational Molecular Modeling and in vitro Assay. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 11, 2019.
- ALTENBURG, J. D.; BIEBERICH, A. A.; TERRY, C.; HARVEY, K. A.; VANHORN, J. F.; XU, Z.; JO DAVISSON, V.; SIDDIQUI, R. A. A synergistic antiproliferation effect of curcumin and docosahexaenoic acid in SK-BR-3 breast cancer cells: Unique signaling not explained by the effects of either compound alone. **BMC Cancer**, v. 11, p. 1–16, 2011.
- BERENBAUM, M. C. Synergy, additivism and antagonism in immunosuppression. A critical review. **Clinical and experimental immunology**, v. 28, n. 1, p. 1–18, 1977.
- BOUYAHYA, A.; MECHCHATE, H.; OUMESLAKHT, L.; ZEOUK, I.; ABOULAGHRAS, S.; BALAHBIB, A.; ZENGIN, G.; KAMAL, M. A.; GALLO, M.; MONTESANO, D.; EL OMARI, N. The Role of Epigenetic Modifications in Human Cancers and the Use of Natural Compounds as Epidrugs: Mechanistic Pathways and Pharmacodynamic Actions. **Biomolecules**, v. 12, n. 3, p. 367, 25 fev. 2022.
- CAESAR, L. K.; CECH, N. B. Synergy and antagonism in natural product extracts: When 1 + 1 does not equal 2. **Natural Product Reports**, v. 36, n. 6, p. 869–888, 2019.
- CHENG, Y.-S.; WILLIAMSON, P. R.; ZHENG, W. Improving therapy of severe infections through drug repurposing of synergistic combinations. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 48, p. 92–98, 2019.
- CHOI, R. C. Y.; ZHU, J. T. T.; YUNG, A. W. Y.; LEE, P. S. C.; XU, S. L.; GUO, A. J. Y.; ZHU, K. Y.; DONG, T. T. X.; TSIM, K. W. K. Synergistic action of flavonoids, baicalein, and daidzein in estrogenic and neuroprotective effects: A development of potential health products and therapeutic drugs against alzheimer's disease. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013.
- DI SANTO, M. C.; D'ANTONI, C. L.; DOMÍNGUEZ RUBIO, A. P.; ALAIMO, A.; PÉREZ, O. E. Chitosan-tripolyphosphate nanoparticles designed to encapsulate polyphenolic compounds for biomedical and pharmaceutical applications – A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 142, p. 111970, out. 2021.
- DUARTE, D.; VALE, N. Evaluation of synergism in drug combinations and reference models for future orientations in oncology. **Current Research in Pharmacology and Drug Discovery**, v. 3, p. 100110, 2022.
- FINNI, T.; DE BRITO FONTANA, H.; MAAS, H. Force transmission and interactions between synergistic muscles. **Journal of Biomechanics**, p. 111575, 2023.
- GERRY, C. J. **New Approaches to Discover Biologically Active Small Molecules I. Diversity-Oriented Synthesis Encoded by DNA Oligonucleotides II. Synergistic Coupling of Organic Synthesis and Biological Annotation** Harvard University, , 2019.
- GETA, K. Factors , impacts and possible solutions of antibiotic resistance : Review article. v. 138, n. November, p. 225–247, 2019.

HAE, Y.; SPRONSEN, J. VAN; DAI, Y.; VERBERNE, M.; HOLLMANN, F.; ARENDS, I. W. C. E.; WITKAMP, G.; VERPOORTE, R.; PHYSIOLOGY, S. P.; AUGUST, N. Plant Physiology. v. 156, n. 4, p. 1701–1705, 2016.

HEMAISWARYA, S.; KRUTHIVENTI, A. K.; DOBLE, M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. **Phytomedicine**, v. 15, n. 8, p. 639–652, 2008.

HRISTOVA, S.; MILEVA, I.; BUNDALESKA, E. SYNERGY EFFECT: HOW TO CAPTURE VALUE IN THE BUSINESS STRATEGY? A CASE OF IT BUSINESSES IN NORTH MACEDONIA. **Studia Universitatis Babes-Bolyai, Negotia**, v. 67, n. 4, 2022.

HUANG, R.; PEI, L.; LIU, Q.; CHEN, S.; DOU, H.; SHU, G.; YUAN, Z.; LIN, J.; PENG, G.; ZHANG, W. Isobologram analysis: a comprehensive review of methodology and current research. **Frontiers in pharmacology**, v. 10, p. 1222, 2019.

HUG, F.; AVRILLON, S.; SARCHER, A.; DEL VECCHIO, A.; FARINA, D. Correlation networks of spinal motor neurons that innervate lower limb muscles during a multi-joint isometric task. **The Journal of Physiology**, 2022.

KISIRIKO, M.; ANASTASIADI, M.; TERRY, L. A.; YASRI, A.; BEALE, M. H.; WARD, J. L. Phenolics from Medicinal and Aromatic Plants: Characterisation and Potential as Biostimulants and Bioprotectants. **Molecules**, v. 26, n. 21, p. 6343, 20 out. 2021.

LIU, X.; CAO, J.; HUANG, G.; ZHAO, Q.; SHEN, J. Biological Activities of Artemisinin Derivatives Beyond Malaria. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 3, p. 205–222, 28 mar. 2019.

MEYER, C. A. List of references supporting the assessment of Panax. v. 29, n. March, p. 143–150, 2018.

MOTT, D. J.; HAMPSON, G.; LLEWELYN, M. J.; MESTRE-FERRANDIZ, J.; HOPKINS, M. M. A Multinational European Study of Patient Preferences for Novel Diagnostics to Manage Antimicrobial Resistance. **Applied Health Economics and Health Policy**, n. 0123456789, 2019.

MUNDY, L.; PENDRY, B.; RAHMAN, M. Antimicrobial resistance and synergy in herbal medicine. **Journal of Herbal Medicine**, v. 6, n. 2, p. 53–58, 2016.

NOOR-E-TABASSUM; DAS, R.; LAMI, M. S.; CHAKRABORTY, A. J.; MITRA, S.; TALLEI, T. E.; IDROES, R.; MOHAMED, A. A.-R.; HOSSAIN, M. J.; DHAMA, K.; MOSTAFA-HEDEAB, G.; EMRAN, T. BIN. Ginkgo biloba: A Treasure of Functional Phytochemicals with Multimedicinal Applications. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, p. 1–30, 28 fev. 2022.

OLSZOWY-TOMCZYK, M. Synergistic, antagonistic and additive antioxidant effects in the binary mixtures. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, p. 63–103, 2020.

PEMOVSKA, T.; BIGENZAHN, J. W.; SUPERTI-FURGA, G. Recent advances in combinatorial drug screening and synergy scoring. **Current opinion in pharmacology**, v. 42, p. 102–110, 2018.

PERA ROCA, R. La noción de ‘imaginación radical’ para cambiar el mundo. Conexiones y disparidades con la visión de Buckminster Fuller. **Revista Anales**, n. 61, p. 33–49, 26 dez. 2022.

PEZZANI, R.; SALEHI, B.; VITALINI, S.; IRITI, M.; ZUÑIGA, F. A.; SHARIFI-RAD, J.; MARTORELL, M.; MARTINS, N. Synergistic effects of plant derivatives and conventional chemotherapeutic agents: an update on the cancer perspective. **Medicina**, v. 55, n. 4, p. 110, 2019.

ŠAMEC, D.; KARALIJA, E.; DAHIJA, S.; HASSAN, S. T. S. Biflavonoids: Important Contributions to the Health Benefits of Ginkgo (Ginkgo biloba L.). **Plants**, v. 11, n. 10, p. 1381, 23 maio 2022.

SILVA, D. M.; COSTA, P. A. D.; RIBON, A. O. B.; PURGATO, G. A.; GASPAR, D. M.; DIAZ, M. A. N. Plant Extracts Display Synergism with Different Classes of Antibiotics. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 91, n. 2, p. e20180117, 2019.

TANG, J.; WENNERBERG, K.; AITTOKALLIO, T. What is synergy? The Saariselkä agreement revisited. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. SEP, p. 1–5, 2015.

VAN HASSELT, J. G. C.; IYENGAR, R. Systems Pharmacology: Defining the Interactions of Drug Combinations. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 59, n. 1, p. 21–40, 2019.

WANG, S.; ZHU, F.; MARCONE, M. F. Staghorn Sumac Reduces 5-Fluorouracil-Induced Toxicity in Normal Cells. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n. 8, p. 938–940, 2015.

YOUNUS, S.; AL-ALUSI, A.; AHMAD, R.; OBAIDAT, M. Synergism Paradigm and Effective Teamwork Mechanism. **International Journal of Innovative Technology and Exploring Engineering (IJITEE)**, v. 8, n. 1, 2019.

ZHANG, L.; VIRGOUS, C.; SI, H. Synergistic anti-inflammatory effects and mechanisms of combined phytochemicals. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 69, p. 19–30, 2019.

ZHOU, W.; CAI, B.; SHAN, J.; WANG, S.; DI, L. Discovery and current status of evaluation system of bioavailability and related pharmaceutical technologies for traditional Chinese medicines—flos Ionicerae Japonicae—fructus forsythiae herb couples as an example. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12, p. 28812–28840, 2015.

ZHOU, X.; LI, C.-G.; CHANG, D.; BENSOUSSAN, A. Current Status and Major Challenges to the Safety and Efficacy Presented by Chinese Herbal Medicine. **Medicines**, v. 6, n. 1, p. 14, 2019.