



ANÁLISE *IN SILICO* DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ESPILANTOL NO MANEJO DE DOR E INFLAMAÇÃO NA DERMATITE PERIESTOMAL: UMA ABORDAGEM INTEGRADA

IN SILICO ANALYSIS OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF SPILANTHOL IN THE MANAGEMENT OF PAIN AND INFLAMMATION IN PERISTOMAL DERMATITIS: AN INTEGRATED APPROACH

Lívia Mardulce Fonseca Carvalhal  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Hellen Beatriz Monteiro Costa  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Lucas Raick Dutra Torres  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Luckian Emannuel Ferreira Melo  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Samantha de Jesus Roland Pires  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.
Saulo José Mendes Figueiredo  , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.

ANÁLISE *IN SILICO* DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DO ESPILANTOL NO MANEJO DA DOR E INFLAMAÇÃO NA DERMATITE PERIESTOMAL: UMA ABORDAGEM INTEGRADA

IN SILICO ANALYSIS OF THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF SPILANTHOL IN THE MANAGEMENT OF PAIN AND INFLAMMATION IN PERISTOMAL DERMATITIS: AN INTEGRATED APPROACH

Lívia Mardulce Fonseca Carvalhal , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.¹
 Hellen Beatriz Monteiro Costa , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.²
 Lucas Raick Dutra Torres , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.³
 Luckian Emannuel Ferreira Melo , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.⁴
 Samanda de Jesus Roland Pires , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.⁵
 Saulo José Mendes Figueiredo , Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão, Brasil.⁶

Resumo: Este estudo investigou, por meio de simulações computacionais (*in silico*), o potencial terapêutico do Espilantol, um composto extraído da planta jambu (*Spilanthes acmella*), para tratar a dor e a inflamação na dermatite periestomal. Utilizando farmacologia de rede, foram identificados 29 alvos moleculares comuns entre o Espilantol e a doença, com destaque para as proteínas NFKB1, PIK3CG, PIK3CA e CCR2, cruciais em processos inflamatórios. A análise de perfil farmacocinético (ADMET) indicou que o Espilantol tem características favoráveis como fármaco, apesar de potenciais riscos de sensibilização cutânea. A docagem molecular confirmou a alta afinidade de ligação do Espilantol com os alvos-chave PIK3CG e CCR2, validando seu mecanismo de ação. Os resultados posicionam o Espilantol como um promissor agente multialvo para o desenvolvimento de novas terapias para a dermatite periestomal, necessitando de validação experimental.

Palavras-chave: Dermatite Periestomal; Docagem Molecular; Espilantol; Farmacologia de Rede; Inflamação.

Abstract: This study investigated, through computational simulations (*in silico*), the therapeutic potential of Espilantol, a compound from the jambu plant (*Spilanthes acmella*), for treating pain and inflammation in peristomal dermatitis. Using network pharmacology, 29 common molecular targets were identified, highlighting the crucial inflammatory proteins NFKB1, PIK3CG, PIK3CA, and CCR2. The ADMET analysis indicated that Espilantol has favorable drug-like properties, despite potential risks of skin sensitization. Molecular docking confirmed high binding affinity to key targets PIK3CG and CCR2, validating its action mechanism. The results position Espilantol as a promising multi-target agent for developing new therapies for peristomal dermatitis, requiring experimental validation.

Keywords: Inflammation; Molecular Docking; Network Pharmacology; Peristomal Dermatitis; Espilantol.

¹ Discente da Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: liviamardulce@gmail.com

² Discente da Graduação em Farmácia, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: costahellen369@gmail.com

³ Discente do Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicado à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: lucasraick14@gmail.com

⁴ Discente do Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicado à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: luckianmelo10@gmail.com

⁵ Discente do Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicado à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. E-mail: rolandsamanda@gmail.com

⁶ Docente do Programa de Pós-Graduação em Biociências Aplicado à Saúde, Universidade Ceuma, São Luís, Maranhão. Email: saulo.mendes@ceuma.br

INTRODUÇÃO

A confecção de um estoma intestinal é um procedimento cirúrgico vital, mas que frequentemente resulta em complicações da pele periestomal (CPP), afetando até 70% dos pacientes (Giordano *et al.*, 2020; Pinto *et al.*, 2017). A principal delas é a dermatite periestomal, condição inflamatória causada pelo contato prolongado da pele com efluentes digestivos que rompem a barreira cutânea, comprometendo a adesão do dispositivo de ostomia e criando um ciclo vicioso de dano tecidual (Steinhagen; Colwell; Cannon, 2017).

A fisiopatologia da dermatite é impulsionada por uma cascata de mediadores pró-inflamatórios que não só perpetuam o dano, mas também ativam diretamente as terminações nervosas, resultando em dor crônica e prurido intensos (Kabashima *et al.*, 2019; Basbaum *et al.*, 2009). O manejo clínico atual, focado em produtos de barreira e corticosteroides tópicos, é muitas vezes insuficiente e pode levar a efeitos adversos como a atrofia da pele, evidenciando uma clara lacuna terapêutica (Coondoo *et al.*, 2014).

Nesse cenário, o Espilantol, N-alquilamida bioativa da planta amazônica *Spilanthes acmella* (jambu), surge como um candidato promissor. Estudos científicos validaram suas potentes propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, atribuídas à sua capacidade de modular múltiplas vias de sinalização (Spinozzi *et al.*, 2022). O composto atua inibindo mediadores-chave da inflamação, como a via do Fator Nuclear kappa B (NF-κB), e modulando canais iônicos e receptores canabinoides envolvidos na percepção da dor (Wu *et al.*, 2008; Yien *et al.*, 2023).

A natureza multifatorial da doença e o perfil multialvo do Espilantol tornam as abordagens de "um fármaco, um alvo" inadequadas, justificando uma visão de sistemas como a farmacologia de rede (Hopkins, 2008). Portanto, este estudo teve como objetivo empregar uma plataforma *in silico* integrada, combinando farmacologia de rede, análise de perfil farmacocinético (ADMET) e docagem molecular, para investigar o potencial terapêutico do Espilantol, prever seus principais alvos moleculares na dor e inflamação da dermatite periestomal e validar estruturalmente sua interação, a fim de fornecer uma base científica robusta para futuros estudos experimentais.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A investigação foi conduzida por meio de uma abordagem computacional integrada, alinhada aos princípios da farmacologia de rede, que busca entender a ação de fármacos em um contexto de sistemas biológicos complexos (Hopkins, 2008). O fluxo de trabalho foi dividido em três etapas sequenciais: (1) Farmacologia de rede para identificação de alvos e vias; (2) Análise do perfil ADMET para avaliação da fármaco-semelhança; e (3) Docagem molecular para validação da interação com alvos-chave.

FARMACOLOGIA DE REDE

OBTENÇÃO DE ALVOS DO COMPOSTO E DA DOENÇA

A estrutura do Espilantol, no formato SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System), foi obtida do banco de dados PubChem (CID: 5376563). Em seguida, esta estrutura foi submetida às plataformas de predição de alvos Super-PRED (Nickel *et al.*, 2020) e Similarity Ensemble Approach (SEA) (Keiser *et al.*, 2007) para identificar suas potenciais proteínas-alvo em humanos. Para garantir a relevância das predições, foi aplicado um limiar de probabilidade superior a 70% no Super-PRED. Os nomes dos genes correspondentes foram normalizados para o formato oficial utilizando o banco de dados UniProt.

Paralelamente, os alvos genéticos associados à patologia foram coletados dos bancos de dados GeneCards e OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), utilizando os termos de busca "peristomal pain", "peristomal dermatitis" e "skin inflammation". As listas de genes obtidas foram consolidadas e as duplicatas removidas para gerar um conjunto de dados final de alvos relacionados à doença.

1.2. Construção e Análise das Redes

Os alvos comuns entre o Espilantol e a dermatite periestomal foram identificados pela interseção das duas listas de genes, utilizando a ferramenta online Venny 2.1. Para elucidar as relações funcionais entre esses alvos comuns, uma rede de interação proteína-proteína (PPI) foi construída. Os dados de interação foram importados do banco de dados STRING (v.11.5) (Szklarczyk *et al.*, 2021) para o software Cytoscape (v. 3.10.2) (Shannon *et al.*, 2003), utilizando o plugin stringApp. A análise foi restrita a interações da espécie *Homo sapiens* com um escore de confiança mínimo de 0.4 (confiança média), sem a adição de interatores adicionais.

A análise topológica da rede PPI foi realizada com o plugin NetworkAnalyzer do Cytoscape para calcular métricas de centralidade, como o grau de conectividade (número de conexões de um nó). Proteínas com alto grau de conectividade, consideradas "hubs", são cruciais para a estabilidade e função da rede. Para identificar os hubs mais relevantes, utilizou-se também o plugin cytoHubba (Chin *et al.*, 2014), que ranqueia os nós com base em diversos algoritmos. Os 10 nós com maior grau foram selecionados como os alvos-chave do Espilantol na modulação da patologia.

ANÁLISE DE PERFIL ADMET

O perfil de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) do Espilantol foi predito submetendo sua estrutura SMILES ao servidor web ADMETlab 3.0 (Xiong *et al.*, 2021). Foram avaliados múltiplos parâmetros, incluindo propriedades físico-químicas (peso molecular, logP, TPSA), química medicinal (violações das regras de Lipinski, Pfizer e GSK), parâmetros farmacocinéticos de absorção (permeabilidade em células Caco-2, absorção intestinal humana), distribuição (ligação a proteínas plasmáticas, penetração na barreira hematoencefálica), metabolismo (inibição e substrato de isoformas do citocromo P450) e toxicidade (mutagenicidade AMES, cardiotoxicidade hERG, hepatotoxicidade, sensibilização cutânea).

DOCKING MOLECULAR

Para investigar a interação estrutural do Espilantol com duas das proteínas-hub identificadas na análise de rede: o Receptor de Quimiocina CCR2 e a Fosfoinositídeo-3-quinase gama (PIK3CG).

PREPARAÇÃO DAS ESTRUTURAS

As estruturas cristalográficas das proteínas-alvo foram obtidas do Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). A estrutura do Espilantol foi desenhada no software Marvin Sketch, convertida para 3D e salva no formato PDB. Em seguida, a molécula foi importada para o software Avogadro (Hanwell *et al.*, 2012), onde hidrogênios foram adicionados e a sua geometria foi otimizada através de um processo de minimização de energia utilizando o campo de força MMFF94 para obter a conformação de menor energia.

As proteínas foram preparadas no software AutoDockTools (ADT) (Morris *et al.*, 2009), onde foram removidas moléculas de água e ligantes, adicionados hidrogênios polares e atribuídas cargas de Kollman, sendo a estrutura final salva no formato PDBQT. O ligante (Espilantol) também foi preparado no ADT, onde suas ligações rotacionáveis foram definidas e o arquivo final foi salvo no formato PDBQT (Morris *et al.*, 2009).

DOCKING MOLECULAR

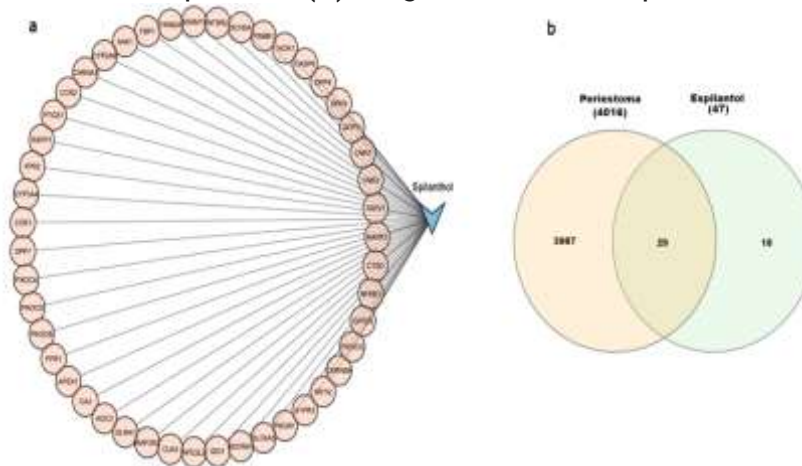
Para cada alvo, uma caixa de simulação tridimensional (grid box) foi definida em torno do sítio ativo de ligação conhecido da proteína, utilizando as coordenadas obtidas do ligante no complexo original, no Discovery Studio (Biovia, 2015). As simulações de docagem foram executadas, e o binding affinity foi calculado pelo Autodock Vina e mensurado em Kcal/mol a partir da melhor conformação apresentada pelo sistema analisado (Trott; Olson, 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

FARMACOLOGIA DE REDE REVELA MECANISMO MULTIALVO DO ESPILANTOL

A etapa inicial de farmacologia de rede estabeleceu uma conexão robusta entre o Espilantol e a fisiopatologia da dermatite periestomal. A predição de alvos resultou em 47 proteínas humanas potencialmente moduladas pelo Espilantol. A busca por genes associados à patologia gerou uma lista de 4.016 alvos. A interseção destes dois conjuntos de dados revelou 29 alvos comuns (Figura 1B), fornecendo uma base molecular para a ação terapêutica do composto. A rede composto-alvo (Figura 1A) ilustra a natureza pleiotrópica do Espilantol, capaz de interagir com uma diversidade de proteínas.

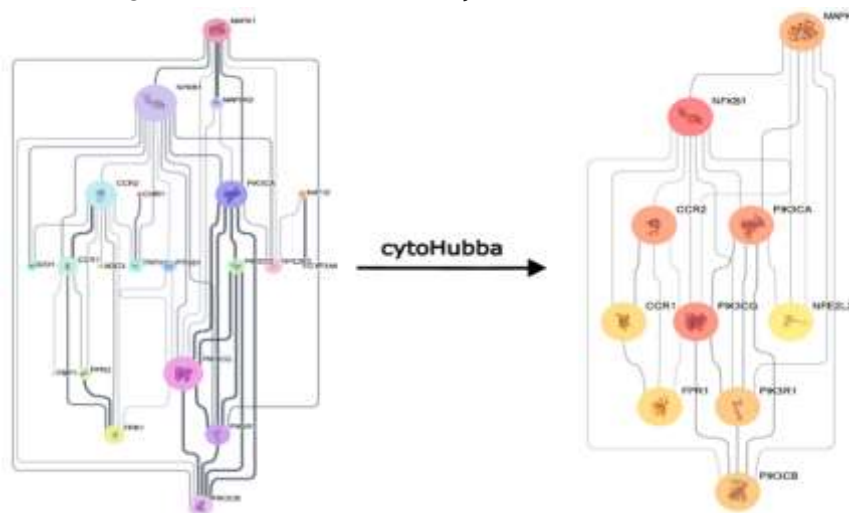
Figura 1 - Rede de interações do Espilantol e alvos relacionados ao Periestoma. (A) Rede composto-alvo do Espilantol. (B) Diagrama de Venn aplicado entre alvos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

A análise da rede PPI construída com esses 29 alvos comuns foi crucial para identificar os nós mais influentes. A rede final, contendo 21 nós e 47 arestas (Figura 2), destacou quatro proteínas como hubs centrais devido à sua alta conectividade: NFKB1 (grau=11), PIK3CG (grau=10), PIK3CA (grau=8) e CCR2 (grau=8).

Figura 2 – Rede de Interação Proteína-Proteína



Fonte: Elaborado pelos autores (2025).

A centralidade dessas quatro proteínas na rede sugere que elas são pontos de convergência críticos nas vias de sinalização da doença, tornando-as alvos terapêuticos de alto impacto.

NFKB1 (Fator Nuclear kappa B, subunidade p50): É um fator de transcrição mestre que regula a expressão de genes envolvidos na resposta imune e inflamatória (LIU *et al.*, 2017). Sua ativação persistente em condições como a dermatite periestomal leva à

produção contínua de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), quimiocinas e moléculas de adesão, orquestrando o processo inflamatório crônico e a sensibilização de nociceptores. A modulação do NFkB1 pelo Espilantol, como já sugerido na literatura (Wu *et al.*, 2008), representa um mecanismo de ação primário para seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos (Wu *et al.*, 2008; Liu *et al.*, 2017).

PIK3CG e PIK3CA (Fosfoinositídeo-3-quinases): São enzimas lipídicas quinases que desempenham papéis cruciais na via de sinalização PI3K/Akt/mTOR. Esta via regula processos celulares vitais, como proliferação, sobrevivência e resposta imune. A isoforma gama (PIK3CG) é expressa predominantemente em leucócitos e está diretamente envolvida na quimiotaxia e ativação de neutrófilos e macrófagos. A isoforma alfa (PIK3CA) está mais associada à proliferação celular. A hiperativação da via PI3K é uma característica comum em doenças inflamatórias da pele, contribuindo para a inflamação e a dor crônica (Okkenhaug, 2013). A predição de que o Espilantol interage com essas quinases sugere sua capacidade de modular a resposta imune e a transmissão de sinais de dor.

CCR2 (Receptor de Quimiocina C-C do tipo 2): É o principal receptor para a quimiocina CCL2 (também conhecida como MCP-1). A interação CCL2/CCR2 é um eixo fundamental no recrutamento de monócitos da corrente sanguínea para os tecidos inflamados, onde se diferenciam em macrófagos (Deshmane *et al.*, 2009). Na dermatite periestomal, os macrófagos são uma fonte importante de mediadores inflamatórios. Ao interagir com o CCR2, o Espilantol pode inibir este eixo, reduzindo a infiltração de células imunes e, consequentemente, atenuando a inflamação e a dor local.

A capacidade do Espilantol de atuar simultaneamente nesses quatro hubs estratégicos evidencia um mecanismo de ação multialvo, que é particularmente vantajoso para o tratamento de doenças complexas e multifatoriais como a dermatite periestomal. Além disso, a seleção de PIK3CG e CCR2 para a etapa de docagem molecular foi estratégica, baseada em suas funções biológicas diretamente implicadas na patogênese de doenças inflamatórias da pele.

PERFIL ADMET DO ESPILANTOL: PROMISSOR, MAS COM PONTOS DE CAUTELA

A avaliação do perfil de Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade (ADMET) é um passo crítico para determinar a viabilidade de uma molécula como candidata a fármaco. Para o Espilantol, os resultados revelam um perfil geral favorável, mas com pontos específicos que demandam cautela. Para visualizar este perfil multifacetado, foi gerado um gráfico de radar que compara as principais propriedades físico-químicas do Espilantol com os intervalos ideais estabelecidos por regras de fármaco-semelhança, como a Regra de Lipinski (Figura 3).

Tabela 1 - Parâmetros de Toxicidade do Espilantol.

Ligante	Regras de Benigni	Teste de	Sensibilização
Hepatotoxicidade		AMES	Cutânea
	Carcinogenicidade	Mutagenicidade	

Espilantol Não Sim Positivo Sim Sim

Fonte: adaptado de ADMETlab 3.0 (2025).

Tabela 2 - Parâmetros de Biodisponibilidade e Fármaco-semelhança do Espilantol.

Critério	Propriedades	Resultados	Valores de referência
Regras de Lipinski	LogP	3.422	≤ 5
	Peso Molecular	221.18 g/mol	<500 g/mol
	TPSA	29.1 Å²	<140 Å²
	Nº de aceptores de H	2	≤ 10
	Nº de doadores de H	1	≤ 5
Outros	Solubilidade aquosa	-3.658	Ideal: > -4
	Regra da Pfizer	Sim (1)	Não (0)

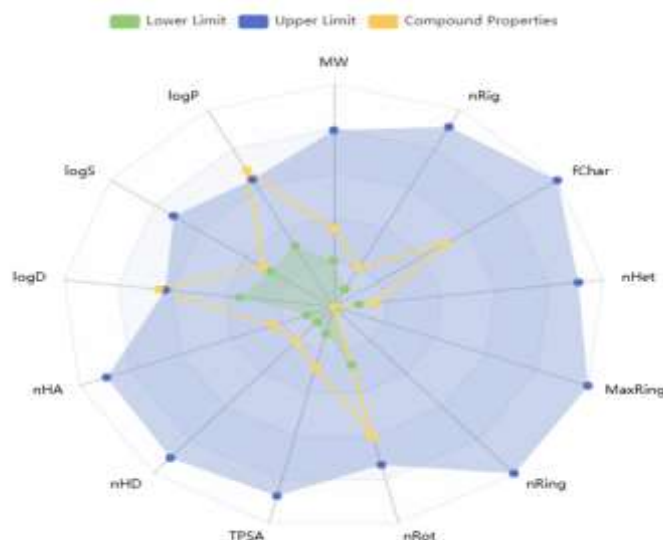
Fonte: adaptado de ADMETlab 3.0 (2025).

Tabela 3 - Parâmetros Farmacocinéticos (ADME) do Espilantol.

Fase	Descritor para avaliação	Resultado	Valores de referência
Absorção	Substrato da P-gp	Não	
	Absorção Intestinal (HIA)	Baixa	Alta
Distribuição	Penetração na BHE	Não	
	Ligação à proteína Plasmática (PPB)	95.72%	<90%
Metabolismo	Inibidor de CYP2C9	Sim	
	Inibidor de CYP2C19	Sim	
	Inibidor de CYP2B6	Sim	
	Inibidor de CYP2C8	Sim	
	Instabilidade microssomal Hepática (HLM)	Não	Sim
Excreção	Clearance plasmático (CL)	9.576 mL/min/kg	5 – 15
	Meia-vida (T ½)	0.752 h	4h – 8h

Fonte: adaptado de ADMETlab 3.0 (2025).

Figura 3 - Gráfico de radar comparando as propriedades do Espilantol (linha amarela) com os limites ideais para um fármaco (área azul).



Fonte: ADMETlab 3.0 (2025).

A análise do gráfico evidencia que o Espilantol exhibe excelentes propriedades fármaco-semelhantes. Com baixo peso molecular (221.18 g/mol), lipofilicidade moderada ($\log P = 3.422$), e números adequados de doadores (1) e aceptores (2) de ligações de hidrogênio, a molécula se encaixa confortavelmente dentro dos limites da Regra de Lipinski (Lipinski *et al.*, 2001), (representada pelo contorno vermelho). Isso sugere um bom potencial para absorção e permeabilidade passiva através de membranas biológicas, o que é corroborado pela alta permeabilidade predita em células Caco-2 (-4.51 log unit), um indicador positivo tanto para administração oral quanto tópica.

Apesar do bom perfil físico-químico, a análise acende alguns sinais de alerta. A combinação de $\log P > 3$ e Área de Superfície Polar Topológica (TPSA) < 75 ($29.1 \text{ \AA}^2$) viola a "Regra da Pfizer", um filtro empírico que correlaciona estas características a um risco aumentado de toxicidade ou metabolismo desfavorável.

No quesito segurança, o perfil é misto. O Espilantol mostra um sinal verde para o baixo risco de cardiotoxicidade (baixo potencial de bloqueio do canal hERG) e um sinal amarelo para mutagenicidade (risco moderado no teste de Ames). No entanto, dois pontos críticos recebem um sinal vermelho, sendo eles, o metabolismo, já que a predição aponta um alto potencial de inibição de múltiplas isoformas do citocromo P450 (CYP2C19, CYP2C9, entre outras), indicando um risco significativo de interações medicamentosas (Zanger; Schwab, 2013) e Toxicidade Tópica, pois talvez o achado mais relevante para a aplicação pretendida seja a alta probabilidade (0.981) de causar sensibilização cutânea. Dado que o tratamento visa uma pele já inflamada, este risco é uma bandeira vermelha que necessita de rigorosa avaliação experimental.

DOCAGEM MOLECULAR VALIDA E DETALHA A INTERAÇÃO COM ALVOS INFLAMATÓRIOS-CHAVE

Para fornecer uma base estrutural aos achados da farmacologia de rede, a interação do Espilantol com duas das principais proteínas-hub, a quinase PIK3CG (PDB ID: 3TL5) e o

receptor CCR2 (PDB ID: 5T1A), foi investigada por docagem molecular. Os resultados quantitativos e qualitativos não apenas validaram a predição de interação, mas também elucidaram os mecanismos moleculares subjacentes à potencial ação inibitória do composto.

A simulação de docagem entre o Espilantol e a proteína PIK3CG (3TL5) revelou uma afinidade de ligação altamente favorável, com uma energia livre de ligação de -7.3 kcal/mol para a pose mais estável, indicando a formação de um complexo termodinamicamente espontâneo. De forma igualmente significativa, a simulação com o receptor de quimiocinas CCR2 (5T1A) resultou em uma energia de afinidade de -7.2 kcal/mol, indicando uma forte e estável interação.

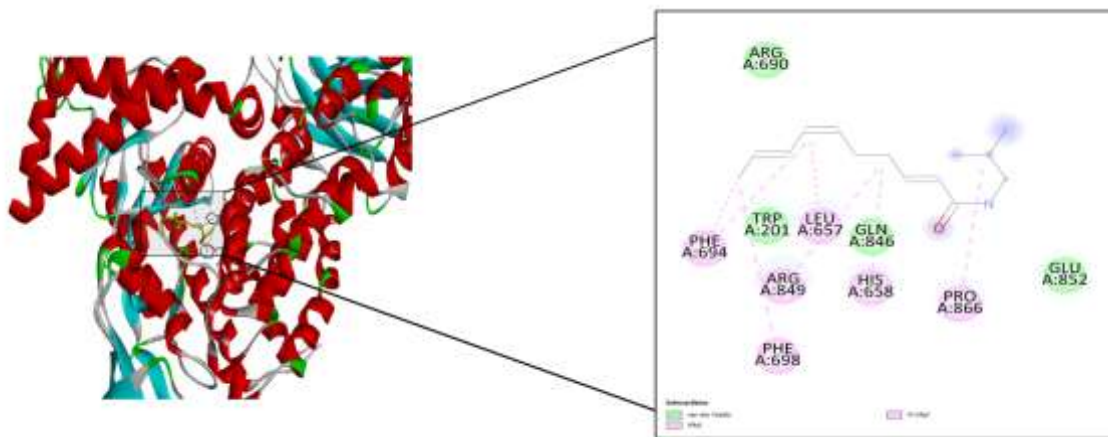
Tabela 4 - Energia de afinidade de ligação do Espilantol com as proteínas-alvo.

Ligante	Proteína Alvo	Energia de Ligação (kcal/mol)
Espilantol	PIK3CG (3TL5)	-7.2
	CCR2 (5T1A)	-7.2

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

A análise detalhada do modo de ligação (Figura 4) demonstra que o Espilantol se acopla precisamente dentro do sítio de ligação de ATP da quinase. A estabilidade do complexo é governada por uma extensa rede de interações não covalentes: a longa cadeia alifática do Espilantol maximiza os contatos de van der Waals com resíduos como GLN A:846, GLU A:852 e ARG A:690, além de interações hidrofóbicas (Alquil e Pi-Alquil) com um conjunto de resíduos apolares cruciais, incluindo LEU A:657, PHE A:694, PHE A:698, HIS A:658, PRO A:866 e ARG A:849. Destaca-se também a interação Pi-Alquil com o anel aromático do resíduo TRP A:201.

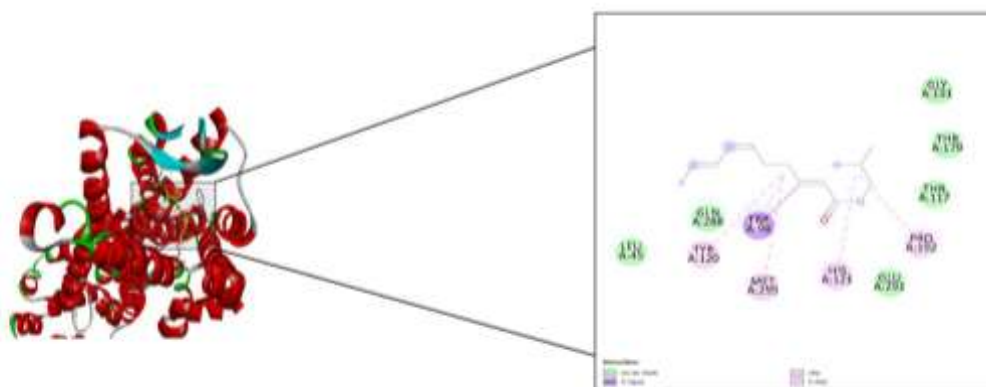
Figura 4 - Análise da docagem molecular do Espilantol com a proteína PIK3CG (PDB ID: 3TL5)



Fonte: elaborado pelos autores (2025).

A análise do modo de ligação (Figura 5) revelou que o Espilantol se posiciona em um bolso alostérico dentro do feixe de sete hélices transmembrana do receptor. A ancoragem da molécula é assegurada por múltiplas interações, incluindo van der Waals com resíduos como GLN A:846 e GLU A:852, e um forte componente de interações hidrofóbicas (Alquil e Pi-Alquil) com os resíduos TRP A:201, LEU A:657, PHE A:694, ARG A:849, HIS A:658, PRO A:866 e PHE A:698.

Figura 5 - Análise da docagem molecular do Espilantol com o receptor CCR2 (PDB ID: 5T1A).



Fonte: elaborado pelos autores (2025).

Em conjunto, os resultados da docagem molecular fornecem uma validação estrutural robusta para as interações previstas. Eles não apenas confirmam que o Espilantol pode se ligar com alta afinidade a dois alvos mecanisticamente distintos, mas cruciais na cascata inflamatória, como também elucidam os mecanismos moleculares de inibição. Ao ocupar fisicamente o sítio catalítico da PIK3CG, o Espilantol atua como um

inibidor competitivo, bloqueando o acesso do substrato endógeno (ATP) e, consequentemente, interrompendo a cascata de sinalização PI3K/Akt. Para o CCR2, a ligação em um sítio alostérico caracteriza uma modulação alostérica negativa. Este tipo de ligação não compete diretamente com o ligante endógeno (a quimiocina CCL2), mas estabiliza o receptor em uma conformação inativa, bloqueando efetivamente a via CCL2/CCR2, o que pode diminuir a infiltração de macrófagos na pele periestomal e, consequentemente, reduzir a fonte de citocinas e mediadores da dor. Esta versatilidade mecânica reforça o potencial do Espilantol como um agente multialvo eficaz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente investigação *in silico* demonstrou, por meio de uma abordagem integrada, o robusto potencial do Espilantol como um agente multialvo para o manejo da dermatite periestomal. A farmacologia de rede identificou alvos-chave na cascata inflamatória, como NF- κ B1, PI3K e CCR2, cuja interação foi validada estruturalmente por docagem molecular, que revelou alta afinidade de ligação e elucidou os mecanismos de inibição. A análise ADMET corroborou o perfil fármaco-semelhante do composto, mas alertou para a necessidade de investigação experimental do risco de sensibilização cutânea e interações medicamentosas.

Conclui-se que o Espilantol representa uma molécula líder promissora com um mecanismo de ação inovador. Os achados deste estudo fornecem uma base teórica sólida para os próximos passos, que devem focar na validação experimental *in vitro* e *ex vivo* de sua eficácia e, crucialmente, de sua segurança, antes de progredir para estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

- BASBAUM, A. I. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of pain. **Cell**, v. 139, n. 2, p. 267–284, 2009.
- BIOVIA. **Discovery Studio**. Versão 4.5. San Diego: Dassault Systèmes, 2015. 1 software.
- CHIN, C.-H. *et al.* cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. **BMC Systems Biology**, v. 8, n. Suppl 4, p. S11, 2014.
- COONDOO, A. *et al.* Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 5, n. 4, p. 416–425, 2014.
- DESHMANE, S. L. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 29, n. 6, p. 313–326, 2009.
- GIORDANO, V. *et al.* Describing self-care and its associated variables in ostomy patients. **Journal of Advanced Nursing**, v. 76, n. 11, p. 2982–2992, nov. 2020.
- HANWELL, M. D. *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, Berlin, v. 4, n. 17, 2012.

HILL, R. H.; SMITH, S. L. Peristomal Moisture-Associated Skin Damage Treatment: Use of Cyanoacrylate Liquid Skin Protectant: A Case Series. **Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing**, v. 50, n. 6, p. 521, dez. 2023.

HOPKINS, A. L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. **Nature Chemical Biology**, v. 4, n. 11, p. 682–690, 2008.

KABASHIMA, K. *et al.* The immunological anatomy of the skin. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 1, p. 19–30, 2019.

KEISER, M. J. *et al.* Relating protein pharmacology by ligand chemistry. **Nature Biotechnology**, v. 25, n. 2, p. 197–206, 2007.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3–26, 2001.

LIU, T. *et al.* NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, p. 17023, 2017.

MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with improved accuracy using a new scoring function and a user-friendly graphical interface. **Journal of Computational Chemistry**, Hoboken, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009.

NICKEL, J. *et al.* SuperPred: update on the web server for predicting protein functions and generating comprehensive PDB-based annotations. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. W1, p. W549–W555, 2020.

OKKENHAUG, K. Signaling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells. **Annual Review of Immunology**, v. 31, p. 675–704, 2013.

PINTO, I. E. S. *et al.* Fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações do estoma de eliminação e da pele periestomal. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 4, n. 15, p. 155–166, 12 dez. 2017.

RIVET, E. B. Ostomy Management: A Model of Interdisciplinary Care. **The Surgical Clinics of North America**, v. 99, n. 5, p. 885–898, out. 2019.

SHANNON, P. *et al.* Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, v. 13, n. 11, p. 2498–2504, 2003.

SPINOZZI, E. *et al.* *Spilanthes acmella* (L.) Murray extract and Espilantol decrease the inflammatory response and MMP-1 and MMP-3 expression in IL-1 β -stimulated human dermal fibroblasts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 282, p. 114594, jan. 2022.

STEINHAGEN, E.; COLWELL, J.; CANNON, L. M. Intestinal Stomas—Postoperative Stoma Care and Peristomal Skin Complications. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 30, n. 3, p. 184–188, maio 2017.

SZKLARCZYK, D. *et al.* The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. D1, p. D605–D612, 2021.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455-461, 30 jan. 2010.

WU, L.-C. *et al.* Anti-inflammatory effect of Espilantol from *Spilanthes acmella* on murine macrophage by down-regulating LPS-induced inflammatory mediators. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 7, p. 2341–2349, abr. 2008.

XIONG, G. *et al.* ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. **Nucleic Acids Research**, v. 49, n. W1, p. W5–W14, 2021.

YIEN, Y.-L. *et al.* Espilantol's potential in managing inflammatory skin diseases. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 1, p. 39-47, jan. 2023.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 138, n. 1, p. 103–141, 2013.