

## KAEMPFEROL COMO AGENTE TERAPÊUTICO: AVALIAÇÃO IN SILICO DO POTENCIAL ANALGÉSICO E ANTI-INFLAMATÓRIO VIA COX-2 E RECEPTORES $\mu$ E $\kappa$ -OPIOIDES

Rian Talles Azevedo Castro<sup>1</sup>, Wagner Rodrigues de Assis Soares<sup>2</sup>

### RESUMO

A anemia falciforme (AF), doença hereditária monogênica mais prevalente no Brasil, resulta da mutação na hemoglobina S, que causa deformação das hemácias, hemólise crônica e eventos vaso-oclusivos (EVO). A dor, aguda e crônica, é a complicação mais relevante, frequentemente ligada a danos ósseos e articulares, como necrose avascular. O manejo atual com opioides e anti-inflamatórios apresenta limitações como dependência, hiperalgesia e hepatotoxicidade, reforçando a necessidade de terapias inovadoras. Os produtos naturais, especialmente flavonoides como o Kaempferol, surgem como alternativa promissora devido ao seu perfil anti-inflamatório e analgésico. Estudos in silico mostram sua afinidade por receptores  $\mu$  e  $\kappa$ -opioide e pela COX-2, com resultados competitivos frente a morfina, diclofenaco e buprenorfina, mas com maior segurança, sem evidências de mutagenicidade, hepatotoxicidade ou sensibilização cutânea. Além disso, apresenta boa absorção e ação central adequada para analgesia. A via transdérmica, por adesivos cutâneos, amplia seu potencial, oferecendo liberação sustentada, níveis plasmáticos estáveis, menores doses, menos efeitos adversos e maior adesão do paciente. Assim, a integração entre bioprospecção, ferramentas in silico e sistemas transdérmicos configura-se como estratégia inovadora para o tratamento da dor crônica na AF. O Kaempferol, portanto, desponta como candidato seguro e eficaz para formulações transdérmicas no manejo da dor articular crônica associada à doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Adesivo transdérmico, Anemia falciforme, Bioprospecção, Dor crônica, In silico, Kaempferol.

### POTENTIAL OF KAEMPFEROL: IN SILICO STUDY AND TRANSDERMAL PREFORMULATION FOR ANALGESIC/ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN SICKLE CELL ANEMIA – COX-2 AND $\mu$ OR $\kappa$ OPIOID RECEPTOR.

### ABSTRACT

Sickle cell anemia (SCA), the most prevalent monogenic hereditary disease in Brazil, results from a mutation in hemoglobin S, which causes red blood cell deformation, chronic hemolysis, and vaso-occlusive events (VOE). Pain, both acute and chronic, is the most significant complication, often associated with bone and joint damage such as avascular necrosis. Current management with opioids and anti-inflammatory drugs has major limitations, including dependence, hyperalgesia, and hepatotoxicity, highlighting the urgent need for innovative therapies. Natural products, especially flavonoids such as Kaempferol, emerge as promising alternatives due to their anti-inflammatory and analgesic properties. In silico studies have shown Kaempferol's affinity for  $\mu$ - and  $\kappa$ -opioid receptors and the COX-2 enzyme, with competitive results compared to morphine, diclofenac, and buprenorphine, but with a superior safety profile, with no evidence of mutagenicity, hepatotoxicity, or skin sensitization. In addition, Kaempferol demonstrates good absorption and sufficient central action for analgesia, reinforcing its therapeutic applicability. The transdermal route, through skin patches, enhances

its potential by providing sustained release, stable plasma levels, lower doses, fewer adverse effects, and improved patient adherence. Thus, the integration of natural product bioprospecting, in silico tools, and transdermal delivery systems represents an innovative strategy for the treatment of chronic pain in SCA. Kaempferol, therefore, stands out as a safe and effective candidate for transdermal formulations targeting chronic joint pain associated with the disease.

**KEYWORDS:** Transdermal patch, Sickle cell anemia, Bioprospection, Chronic pain, In silico, Kaempferol.

## INTRODUÇÃO

A anemia falciforme (AF), doença hereditária monogênica mais prevalente no Brasil, é causada pela hemoglobina S (HbS), que deforma hemácias e leva a eventos vaso-oclusivos (EVO) e hemólise crônica. A dor, aguda e crônica, é uma complicação central, decorrente de isquemia e danos a órgãos, especialmente ossos e articulações. O tratamento deve ir além do alívio sintomático, abordando processos isquêmicos e inflamatórios. O manejo atual com analgésicos e anti-inflamatórios enfrenta limitações, como dependência de opióides e hiperalgesia. Cresce, assim, a busca por terapias individualizadas. Produtos naturais e seus bioativos despontam como fonte promissora, graças à diversidade química e propriedades farmacocinéticas. Flavonoides como o Kaempferol apresentam potencial anti-inflamatório. A via transdérmica oferece vantagens: evita metabolismo de primeira passagem, mantém níveis constantes, reduz doses, efeitos gastrointestinais e melhora adesão. A associação entre bioativos naturais e administração transdérmica otimiza a eficácia do Kaempferol, supera desafios de biodisponibilidade e representa alternativa inovadora para dor crônica articular na AF.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho investigou a bioprospecção de compostos naturais por ferramentas computacionais (in silico) e a pré-formulação de sistemas transdérmicos, com foco em adesivos cutâneos para terapias analgésicas e anti-inflamatórias em dores crônicas articulares da anemia falciforme. A metodologia baseou-se em revisão crítica de literatura científica e documentos oficiais, sem experimentos práticos ou coleta de dados primários. Para análise in silico, utilizaram-se o AutoDockTools (docking molecular) e o Discovery Studio (visualização e identificação de interações ligante-receptor). Foram consultados artigos e revisões em bases como PubMed, ResearchGate, Frontiers in Chemistry, MDPI, IJPS Journal, Pharmaceutics e Phytother Res, selecionados por sua pertinência à fisiopatologia da AF, mecanismos da dor crônica, bioprospecção, farmacologia de produtos naturais (como o Kaempferol) e desenvolvimento de sistemas transdérmicos. Normativas e diretrizes de

órgãos como Ministério da Saúde, ANVISA e American Society of Hematology também foram incluídas, oferecendo contextualização epidemiológica, clínica e regulatória. Informações complementares do NIH e da ARXPHERMA sobre doença falciforme e tecnologia transdérmica foram utilizadas. A análise foi crítica e integrativa, avaliando relevância, credibilidade e atualidade das fontes, visando identificar tendências e lacunas em bioprospecção, farmacologia e sistemas transdérmicos. A síntese dos dados, aliada às simulações de docking, fundamentou as conclusões sobre a viabilidade de adesivos transdérmicos com compostos naturais, como alternativa inovadora para o manejo da dor crônica articular na AF.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A anemia falciforme (AF) causa dor crônica e danos articulares, como necrose avascular. O tratamento atual, baseado em opioides e anti-inflamatórios como o diclofenaco, apresenta riscos de hepatotoxicidade e sensibilização cutânea, exigindo alternativas mais seguras. O Kaempferol, flavonol natural com potente ação anti-inflamatória, inibe citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6), enzimas (COX-2, iNOS) e modula NF- $\kappa$ B, mostrando eficácia na dor da AF. Possui boa absorção oral, ligação a proteínas plasmáticas e ação central, além de afinidade *in silico* por receptores  $\mu$  e  $\kappa$ -opioide e pela COX-2, competindo com morfina, diclofenaco e buprenorfina, mas com menor risco de efeitos adversos. A via transdérmica potencializa seu uso, evitando metabolismo hepático, mantendo níveis estáveis e apresentando permeabilidade superior à morfina e próxima ao diclofenaco. Seu perfil toxicológico é favorável, sem hepatotoxicidade, mutagenicidade ou sensibilização cutânea, o que reforça a segurança em uso prolongado. Já a buprenorfina, opioide potente, tem alta absorção oral e ligação a proteínas plasmáticas, mas baixa permeabilidade dérmica, exigindo adesivos específicos. É metabolizada por CYP3A4 e CYP2D6, com risco de hepatotoxicidade e interações medicamentosas, embora não provoque sensibilização cutânea. Assim, o Kaempferol desponta como alternativa inovadora e segura para adesivos transdérmicos no tratamento da dor crônica da AF, enquanto a buprenorfina permanece eficaz, mas requer formulações adequadas e monitoramento clínico.

## CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES

A anemia falciforme (AF), prevalente no Brasil, impõe desafios clínicos marcados pela dor crônica articular, cujo manejo atual é limitado e associado à dependência de opioides e efeitos adversos. Nesse contexto, cresce a busca por terapias mais seguras e eficazes. A bioprospecção de compostos naturais, aliada a ferramentas *in silico* como triagem virtual e modelagem molecular, possibilita identificar candidatos analgésicos e anti-inflamatórios de forma rápida e econômica. O Kaempferol, flavonol natural com ação anti-inflamatória e

neuroprotetora, destaca-se como candidato promissor para a dor complexa da AF. A via transdérmica, por meio de adesivos, oferece vantagens como liberação controlada, redução de efeitos colaterais, bypass do metabolismo hepático e maior adesão terapêutica. Apesar dos desafios de permeação cutânea, tecnologias de pré-formulação podem otimizar a absorção e garantir eficácia. Assim, a integração entre bioprospecção natural, métodos in silico e sistemas transdérmicos configura-se como abordagem inovadora e promissora para o tratamento da dor crônica articular na AF. Essa estratégia pode transformar a qualidade de vida dos pacientes, embora ainda dependa de pesquisas para validação plena de sua eficácia e segurança.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY. **American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain**. 2020. Disponível em: (<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/12/2656/460974/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>).
2. ARXPHARMA. **Transdermal Patches 101: What They Are, How They Work, Why Patients Like Them**. [s.d.]. Disponível em: <https://arxpharma.com/transdermal-patches-101-what-they-are-how-they-work-why-patients-like-them/>.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme**. Portaria Conjunta nº 05, de 19 de fevereiro de 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>.
4. Cançado, R. D., & Jesus, J. A.. (2007). **A doença falciforme no Brasil**. *Revista Brasileira De Hematologia E Hemoterapia*, 29(3), 204–206. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300002>
5. DRUG DELIV TRANSL RES. **Natural polysaccharide-based biodegradable polymeric platforms for transdermal drug delivery system: a critical analysis**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35499715/>.
6. FRONTIERS IN CHEMISTRY. **Applications of Virtual Screening in Bioprospecting: Facts, Shifts, and Perspectives to Explore the Chemo-Structural Diversity of Natural Products**. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/chemistry/articles/10.3389/fchem.2021.662688/full>.

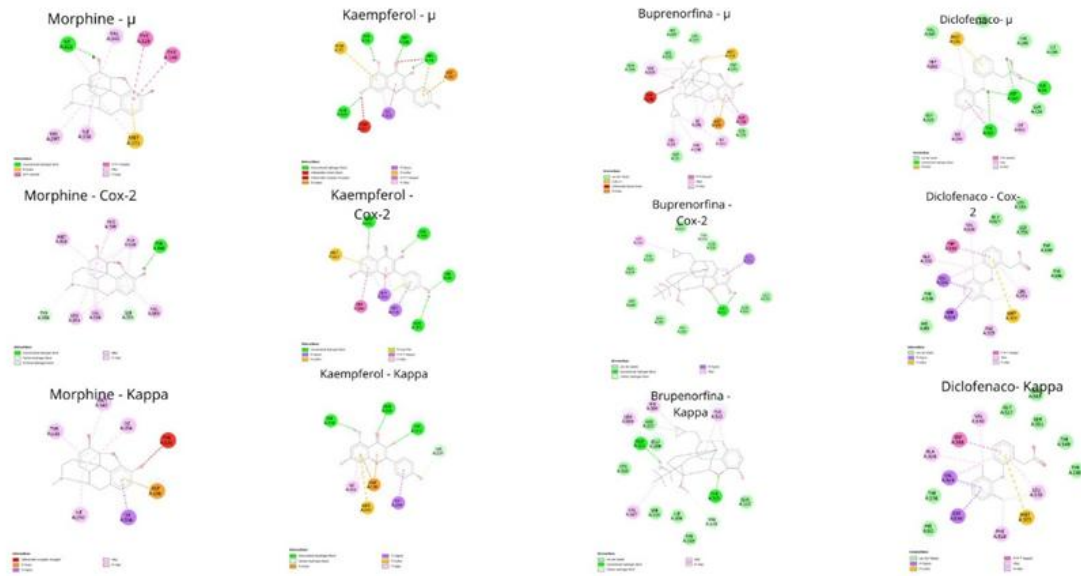
7. GUALANDRO, S. F. M. **Fisiopatologia das doenças falciformes**. In: BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes**. Brasília: ANVISA, 2002. p. 13-19.
8. Al-Khayri, J. M.; Sahana, G. R.; Nagella, P.; Joseph, B. V.; Alessa, F. M.; Al-Mssallem, M. Q. **Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review**. *Molecules*, Basel, v. 27, n. 9, p. 2901, 2022. DOI: 10.3390/molecules27092901. PMID: PMC9100260. PMid: 35566252.
9. PERIFERAKIS, A. et al. **Kaempferol: Antimicrobial Properties, Sources, Clinical, and Traditional Applications**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 23, p. 15054, 2022.
10. PHYTOTHER RES. **Kaempferol exerts a neuroprotective effect to reduce neuropathic pain through TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35234314/>.
11. PREPRINTS.ORG. **Meta-Analysis and Review of in silico Methods in Drug Discovery – Part 1: Technological Evolution and Trends from Big Data to Chemical Space**. 2024. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202405.0601/v1>.
12. PUBMED. **Kaempferol: Unveiling its anti-inflammatory properties for therapeutic innovation**. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39754793/>.
13. PUBMED CENTRAL. **Mechanisms of pain in sickle cell disease**. 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8138616/>.

**TABELA 1: Avaliação da afinidade dos ligantes morfina e kaempferol frente aos receptores  $\mu$ -opioide (MI),  $\kappa$ -opioide (Kappa) e COX-2, por meio de cálculos de energia de ligação obtidos no docking.**

Ligante	Energia de afinidade (ligante + receptor)		
	MI	KAPPA	COX2
Morfina	-7.98	-5.86	-8.31
Kaempferol	-7.48	-4.47	-8.60
Buprenorfina	-7,08	-7,50	-5,89
Diclofenaco	-7,03	-6,45	-6,88

Fonte: Elaboração do autor (2025)

**TABELA 2: Perfil de Interações Moleculares em Complexos Ligante-Proteína**



Fonte: Elaboração do autor (2025)