



**Prospecção *in silico* da farmacocinética, toxicidade e atividade biológica da cafeína, istradefilina e SCH58261 no sistema nervoso central**

*In silico* prospecting of the pharmacokinetics, toxicity and biological activity of caffeine, istradefylline and sch58261 in the central nervous system

Prospección *in silico* de la farmacocinética, toxicidad y actividad biológica de la cafeína, istradefilina y SCH58261 en el sistema nervioso central

Rosevane Barbosa Rosendo Tavares<sup>1</sup>, Samara Victoria Bandeira Vieira<sup>1</sup>, Tainá Patrícia Sousa Cupidon<sup>1</sup>, Andressa Santa Brigida da Silva<sup>1</sup>, Bruno José Martins da Silva<sup>1</sup>, Tais Vanessa Gabbay Alves<sup>1</sup>, Bruno Gonçalves Pinheiro<sup>1</sup>.

**RESUMO**

**Objetivo:** Realizar uma predição teórica das propriedades farmacocinéticas, toxicológicas e da atividade biológica da cafeína, istradefilina e SCH58261, moléculas com potencial terapêutico para distúrbios neurológicos. **Métodos:** Trata-se de um estudo teórico realizado por simulação computacional (*in silico*), utilizando ferramentas como o PreADMET e o PASS para prever propriedades de concentração, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), além de avaliar o perfil toxicológico e a interação com o sistema nervoso central (SNC). **Resultados:** A cafeína apresentou alta absorção e rápida eliminação, enquanto a istradefilina e o SCH58261 demonstraram maior ligação a proteínas plasmáticas, prolongando seus efeitos no organismo. Em termos de toxicidade, o SCH58261 apresentou risco cardiovascular elevado devido à inibição do canal hERG. **Conclusão:** Conclui-se que as moléculas investigadas possuem potencial terapêutico promissor para distúrbios neurológicos, sendo necessário um monitoramento cuidadoso dos efeitos adversos para otimização de seu uso clínico. Além disso, o estudo reforça a relevância de abordagens *in silico* como ferramentas auxiliares para o desenvolvimento de novos fármacos.

**Palavras-chave:** Farmacocinética, Toxicidade, Cafeína, Istradefilina, SCH58261.

**ABSTRACT**

**Objective:** To perform a theoretical prediction of the pharmacokinetic, toxicological and biological activity properties of caffeine, istradefylline and SCH58261, molecules with therapeutic potential for neurological disorders. **Methods:** This is a theoretical study carried out by computational simulation (*in silico*), using tools such as PreADMET and PASS to predict concentration, distribution, metabolism and excretion (ADME) properties, in addition to evaluating the toxicological profile and interaction with the central nervous system (CNS). **Results:** Caffeine showed high absorption and rapid elimination, while istradefylline and SCH58261 demonstrated greater binding to plasma proteins, prolonging their effects in the body. In terms of toxicity, SCH58261 presented high cardiovascular risk due to inhibition of the hERG channel. **Conclusion:** It is concluded that the investigated molecules have promising therapeutic potential for neurological disorders, requiring careful monitoring of adverse effects to optimize their clinical use. Furthermore, the study reinforces the relevance of *in silico* approaches as auxiliary tools for the development of new drugs.

**Keywords:** Pharmacokinetics, Toxicity, Caffeine, Istradefylline, SCH58261.

<sup>1</sup> Universidade da Amazônia (UNAMA), Ananindeua - PA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Realizar una predicción teórica de las propiedades farmacocinéticas, toxicológicas y actividad biológica de la cafeína, istradefilina y SCH58261, moléculas con potencial terapéutico para trastornos neurológicos. **Métodos:** Se trata de un estudio teórico realizado mediante simulación por computadora (in silico), utilizando herramientas como PreADMET y PASS para predecir las propiedades de concentración, distribución, metabolismo y excreción (ADME), además de evaluar el perfil toxicológico y la interacción con el sistema central. sistema nervioso (SNC). **Resultados:** La cafeína mostró alta absorción y rápida eliminación, mientras que istradefilina y SCH58261 demostraron mayor unión a las proteínas plasmáticas, prolongando sus efectos en el organismo. En términos de toxicidad, SCH58261 presentó un alto riesgo cardiovascular debido a la inhibición del canal hERG. **Conclusión:** Se concluye que las moléculas investigadas tienen un potencial terapéutico prometedor para los trastornos neurológicos, requiriendo un cuidadoso seguimiento de los efectos adversos para optimizar su uso clínico. Además, el estudio refuerza la relevancia de los enfoques in silico como herramientas auxiliares para el desarrollo de nuevos fármacos.

**Palabras clave:** Farmacocinética, Toxicidad, Cafeína, Istradefilina, SCH58261.

## INTRODUÇÃO

A farmacocinética e a toxicidade de substâncias químicas são fatores cruciais no desenvolvimento de fármacos, visto que determinam o comportamento dessas moléculas no organismo humano, bem como seu potencial de causar efeitos adversos (JONES T e SMITH AM, 2018). Com isso, substâncias que atuam no sistema nervoso central (SNC) como os antagonistas dos receptores de adenosina como cafeína, istradefilina e o SCH58261 despertam interesse por suas características farmacológicas e aplicações terapêuticas como potencial opções terapêuticas para inúmeras doenças neurológicas (ROCHA AM, et al., 2021).

A cafeína (um antagonista não-seletivo de receptores de adenosina A1 e A2A), por exemplo, é conhecida por seus efeitos estimulantes no SNC, estando presente em alimentos, energéticos e usado terapêuticamente (SILVA MT, et al., 2020). Já a istradefilina, um antagonista seletivo dos receptores de adenosina A2A, tem se mostrado promissora no tratamento da Doença de Parkinson, enquanto o SCH58261, outro antagonista seletivo dos receptores A2A, é investigado por seu potencial neuroprotetor e efeitos na modulação da inflamação (GARCIA LM, et al., 2019). Tornando-se moléculas de interesse em estudos de modelagem e desenvolvimento de fármacos, buscando-se a compreensão farmacocinética e de parâmetros de toxicidade para potenciais usos no SNC.

O estudo da farmacocinética dessas moléculas envolve a análise de sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), etapas fundamentais para compreender como o organismo processa esses compostos. As técnicas *in silico* oferecem uma abordagem eficaz para realizar predições dessas características, minimizando a necessidade de ensaios clínicos preliminares extensivos e reduzindo os custos do processo de desenvolvimento de fármacos (ROCHA AM, et al., 2021). Essas predições podem fornecer informações valiosas sobre a biodisponibilidade, a meia-vida e a eliminação das moléculas, além de permitir a identificação precoce de possíveis interações adversas com outros fármacos ou sistemas biológicos (COSTA JR, et al., 2020).

Paralelamente, a avaliação toxicológica dessas substâncias é de suma importância, visto que um perfil de toxicidade elevado pode comprometer a viabilidade de um fármaco e os métodos computacionais têm sido amplamente utilizados para prever o potencial tóxico de novas moléculas, com o objetivo de identificar riscos relacionados à hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e genotoxicidade antes da realização de testes in vivo (MENDONÇA TR e ALMEIDA, 2022). No caso da cafeína, por exemplo, estudos indicam que seu consumo em doses elevadas pode levar a efeitos adversos graves, como arritmias cardíacas e crises convulsivas (SOUZA CR, et al., 2021). A istradefilina e o SCH58261, embora ainda em fases iniciais de pesquisa, também precisam ter seus perfis toxicológicos bem estabelecidos para assegurar sua segurança como potenciais tratamentos terapêuticos.

Ademais, a predição da atividade biológica dessas moléculas no SNC é crucial para compreender seu potencial terapêutico, visto que esse parâmetro se refere à capacidade de uma substância química de

interagir com alvos biológicos, o que pode resultar em efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos (GOODCHILD CS, 1993). Essas interações são fundamentais no desenvolvimento de medicamentos, pois determinam como uma molécula pode influenciar processos biológicos, levando a resultados desejados, como a modulação de neurotransmissores ou a inibição de receptores específicos, por isso compreensão dessas atividades permite avançar no tratamento de distúrbios neurológicos, oferecendo caminhos para novas terapias (DUNWIDDIE TV e MASINO S, 2001).

A perspectiva de um planejamento computacional é fundamental para o avanço no entendimento do comportamento dessas moléculas e na viabilidade de sua aplicação terapêutica, especialmente em condições neurológicas ressaltando a relevância do presente estudo, que possui como objetivo realizar a predição teórica da farmacocinética, toxicidade e atividade biológica da cafeína, istradefilina e SCH58261 no SNC.

## MÉTODOS

Esta pesquisa trata-se de um estudo teórico realizado por meio de simulação computacional (in silico) para prever propriedades farmacológicas e toxicológicas de compostos químicos, visando uma triagem rápida e econômica de moléculas, reduzindo experimentos in vitro e in vivo. O estudo foi organizado em três etapas: **etapa 1**- as estruturas moleculares selecionadas: cafeína (Compound CID: 2519), istradefilina (Compound CID: 5311037) e SCH58261 (Compound CID: 176408), foram obtidas do PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). **Etapa 2**: as predições das propriedades de Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME) e toxicidade in silico foram realizadas com o auxílio do PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>). Os seguintes parâmetros para análise foram adotados conforme a descrição metodológica na **Tabela 1 e 2**:

**Tabela 1-** Parâmetros considerados para avaliação ADME

Parâmetros	Dados	Referências
Log P	≤ 5	
Massa molecular	≤ 500 daltons,	Lipinski CA 1997
Nº de aceptores de hidrogênio	≤ 10	Lipinski CA, 2000
Nº de doadores de hidrogênio	≤ 5.	
MDCK e Caco-2	Baixa < 4 nm/sec; média: 4-70nm/sec; alta > 70 nm/sec	Yazdanian M, et al., 1998
HIA	Baixa: 0-20%, moderada: 20-70% e alta: 70-100%	Yee S, 1997
BBB	Baixa/ausente <1, moderada < 2	Robinson A,1990
PPB	Ligação forte >90%; Ligação fraca/moderada <90%	Lohman JJ, et al., 1986
CYP	Inibem 2 ou mais CYP	Evers R, et al., 2013
Solubilidade-tampão (Buffer_solubility_mg/L)	>100 mg/L	Avdeef A, 2012
Inibição de Pgp	Inibição fraca ou sem inibição	Polli JW, et al., 2001
Solubilidade-água pura (Pure_water_solubility_mg/L)	>10 mL	Lipinski CA, 2000
Permeabilidade cutânea	> -2,5	Barry BW, 1983
SKlogD	-0,4 e 5,6	Valkó K, 2004
SKlogS_tampão SKlogS_pureza	Valores positivos indicam boa solubilidade;	Yalkowsky SH e Banerjee S, 1992

**Legendas:** Logp (lipossolubilidade), MDCK (Madin-Darby CanineKidney-Rim de Cão Madin-Darby; linhagem de transposição de células epiteliais); Caco-2 (linhagem celular que representa um modelo in vitro da barreira intestinal humana); HIA (Human Intestinal Absorption- Absorção intestinal humana); BBB (barreira hemato encefálica); PPB (Ligação de Proteína Plasmática); CYP (Citocromo P450); SKlogS (logaritmo de coeficiente de solubilidade); SklogP (logaritmo dos coeficientes de partição da lipofiliidade); SklogD (logaritmo do coeficiente de distribuição da solubilidade). **Fonte:** Tavares RBR, et al., 2025.

No que se refere as previsões para toxicidade adotou-se o ADMET/Tox conforme a descrição metodológica na **Tabela 2**.

**Tabela 2 -** Parâmetros considerados para avaliação da Toxicidade.

Parâmetros	Dados	Referências
Potenciais carcinogênicos em roedores	(+) carcinogênicos ou (-) não carcinogênicos	Filimonov DA, et al., 2014
TA100_10RLI e TA1535_10RLI	Negativo	Mcdaniels MJ et al., 1990
TA100_NA e TA1535_NA	Negativo	Ames BN et al., 1975
Toxicidade em algas (algae_at)	< 100 mg/L	HenscheR et al., 1997
Toxicidade em daphnia (daphnia_at)	< 100 mg/L	
Toxicidade em medaka (medaka_at)	< 100 mg/L	Kar S e Roy K, 2010
Toxicidade em Peixe (minnow_at)	< 100 mg/L	
Inibição do canal hERG_	Inibição menor que 20% concentrações abaixo de 10 µM	WibleBA et al. (2005),

**Legendas:** TA100 e TA1535 (10RLI/NA): linhagens específicas de bactérias usadas no Teste de Ames para detectar diferentes tipos de mutações daphnia-dáfnia: pulga-de-água; medaka: embriões de peixe medaka. hERG (nibição da subunidade do canal de potássio codificado pelo gene hERG (human ether-a-go-gorelated gene) está associada ao prolongamento do potencial de ação das células cardíacas. **Fonte:** Tavares RBR, et al., 2025.

Para a **etapa 3** realizou-se a predição da atividade biológica da cafeína, istradefilina e SCH58261, no SNC, utilizando-se a ferramenta Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) on-line, cujos parâmetros Pa (Probabilidade de Atividade) representa a probabilidade de uma substância em interagir com o SNC e valores próximos de 1 indicam uma alta probabilidade de que a molécula terá a atividade biológica esperada, enquanto valores próximos de 0 sugerem o contrário. Por outro lado, o parâmetro Pi (Probabilidade de Inatividade) indica a probabilidade de que a substância não será ativa. Valores altos de Pi sugerem que a substância provavelmente não causará o efeito esperado.

## RESULTADOS

Os parâmetros ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) das moléculas de cafeína, istradefilina e SCH58261 apresentam características farmacocinéticas distintas, influenciando o potencial de uso terapêutico de cada uma (**Tabela 3**).

**Tabela 3 -** Parâmetros ADME das moléculas de cafeína, istradefilina e SCH58261.

ADME	Parâmetros	Cafeína	Istradefilina	SCH58261
Propriedades físico-químicas básicas	SKlogP_valor	0.076930	3.308960	2.695230
	SKlogS_puro	-0.774480	-4.372570	-3.725300
	SKlogD_valor	0.076930	3.308960	2.695230
	SKlogS_tampão	-1.071960	-4.373620	-3.581380
Absorção	HIA	93.820430	99.028585	98.13208
	MDCK	2.95367	0.0509969	45.8202
	Caco2	21.2594	40.611	2.82747
	Solubilidade do Tampão (Buffer solubility)	16454	16.263	90.5515
Distribuição	BBB	0.331914	0.281968	0.224235
	Ligação de Proteína Plasmática (PPB)	14.076190	79.162873	86.330504
Metabolismo	CYP-2C19 Inibição	Não	Não	Não
	CYP-2C9 inibição	Não	Não	Não
	CYP-2D6 Inibição	Não	Não	Não
	CYP-2D6 Substrato	Não	Não	Não
	CYP-3A4 Inibição	Não	Não	Não
	CYP-3A4 substrato	Substrato	Substrato	Fraco
Excreção	Solubilidade em água Pura (Pure watersolubility mg L)	32640.2	16.3024	65.0093
	Permeabilidade da pele (SkinPermeability)	-3.99067	-3.96272	-3.97993

**Legendas:** SKlogS (logaritmo de coeficiente de solubilidade); SklogP (logaritmo dos coeficientes de partição da lipofilicidade); SklogD (logaritmo do coeficiente de distribuição da solubilidade); HIA (Human Intestinal Absorption- Absorção intestinal humana); MDCK (Madin-Darby Canine Kidney-Rim de Cão Madin-Darby); Caco-2 (linha celular que representa um modelo in vitro da barreira intestinal humana); BBB (barreira hemato encefálica); PPB (Ligação de Proteína Plasmática); CYP (Citocromo P450).

**Fonte:** Tavares RBR, et al., 2025.

As propriedades físico-químicas demonstraram que a cafeína apresentou melhor solubilidade em água pura SKlogS puro (-0.774480) e em sistemas tampões SKlogStampão (-1.071960) em relação às outras moléculas. Considerando-se a lipofilicidade por SKLogp (3.308960) e SKlogD (3.308960) a istradefilina apresentou maior lipossolubilidade em relação às outras moléculas. Nos parâmetros de absorção as três moléculas exibem alta absorção intestinal humana, com istradefilina mostrando a maior absorção (99,03%). Em relação à permeabilidade celular, a cafeína tem moderada permeabilidade no modelo MDCK (2,95), a istradefilina apresenta baixa permeabilidade (0,05), e SCH58261 destaca-se com alta permeabilidade (45,82). No modelo Caco-2, a istradefilina apresenta a maior permeabilidade (40,61), seguida pela cafeína (21,25), enquanto SCH58261 tem a menor (2,82). A distribuição no organismo demonstra que a cafeína atravessa melhor a barreira hematoencefálica BBB (0,33) em comparação com istradefilina (0,28) e SCH58261 (0,22). Além disso, a cafeína tem a menor taxa de ligação a proteínas plasmáticas PPB (14,07%), resultando em maior disponibilidade livre tecidual, enquanto a istradefilina (79,16%) e SCH58261 (86,33%) apresentam maior afinidade pelas proteínas plasmáticas.

Na avaliação sobre o sistema enzimático do citocromo P450 as moléculas não inibiram os principais citocromos, evitando interações medicamentosas prejudiciais. A cafeína e a istradefilina são substratos do CYP3A4, e SCH58261 é um substrato fraco. Em termos de excreção, a cafeína tem alta solubilidade em água (32.640,2 mg/L), favorecendo eliminação renal, enquanto a istradefilina e SCH58261 apresentam menores valores. A permeabilidade cutânea é baixa para todas. Em resumo, a cafeína é rapidamente absorvida e distribuída, com rápida eliminação, enquanto a istradefilina tem liberação mais lenta, e SCH58261 possui um perfil permeável variável, útil para aplicações específicas. Em relação aos parâmetros de toxicidade das moléculas de cafeína, istradefilina e SCH58261, os resultados demonstram diferenças significativas em sua toxicidade ambiental e biológica, bem como nos potenciais efeitos mutagênicos e carcinogênicos (**Tabela 4**).

**Tabela 4** - Parâmetros de toxicidade das moléculas de cafeína, istradefilina e SCH58261.

Parâmetros de toxicidade	Valor		
	Cafeína	Istradefilina	SCH58261
Toxicidade em algas (algae_at)	0.247793	0.0254556	0.0563414
Teste Ames (Ames_test)	mutagênico	mutagênico	mutagênico
Carcinogenicidade em camundongos (Carcino_Mouse)	negativo	negativo	negativo
Carcinogenicidade em ratos (Carcino_Rat)	positivo	positivo	Positivo
Toxicidade em daphnia (daphnia_at)	2.49035	0.0877618	0.0548281
Inibição do canal hERG	Risco médio	Risco médio	Risco alto
Toxicidade em medaka (medaka_at)	6.8023	0.0142602	0.00678391
Toxicidade em Peixe (minnow_at)	3.45284	0.0166946	0.0170839
TA100_10RLI	positivo	positivo	positivo
TA100_NA	positivo	Negativo	positivo
TA1535_10RLI	positivo	Negativo	Negativo
TA1535_NA	negativo	negativo	negativo

**Legendas:** TA100 e TA1535 (10RLI/NA): linhagens específicas de bactérias usadas no Teste de Ames para detectar diferentes tipos de mutações. daphnia-dáfnia: pulga-de-água; medaka: embriões de peixe medaka. hERG (nibição da subunidade do canal de potássio codificado pelo gene hERG (humanether-a-go-gorelated gene) está associada ao prolongamento dopotencial de ação das células cardíacas.

**Fonte:** Tavares RBR, et al., 2025.

As três moléculas apresentam diferentes níveis de toxicidade ambiental em espécies aquáticas. A cafeína possui menor toxicidade em algas (0,247793) em comparação com a istradefilina (0,0254556) e SCH58261 (0,0563414), que são mais tóxicas. Em testes com daphnia e medaka, a cafeína também mostrou menor toxicidade (2,49035 e 6,8023), enquanto SCH58261 apresentou a maior toxicidade em

medaka (0,00678391). Em peixesminnow, a cafeína foi novamente menos tóxica (3,45284), e a istradefilina e SCH58261 mostraram toxicidade similar. Todas as moléculas foram mutagênicas no teste de Ames, mas a mutagenicidade variou conforme o teste: cafeína e SCH58261 foram positivas em TA100\_10RLI e TA100\_NA, enquanto a istradefilina foi negativa para TA100\_NA. A cafeína foi positiva no TA1535\_10RLI, e todas as moléculas foram negativas no TA1535\_NA.

Nos testes de carcinogenicidade, não houve potencial carcinogênico em camundongos, mas em ratos, todas as moléculas foram positivas, indicando risco. Para toxicidade cardíaca, cafeína e istradefilina mostraram risco médio de inibição do canal hERG, enquanto SCH58261 apresentou alto risco, levantando preocupações sobre segurança cardiovascular. Os resultados dos parâmetros de atividade biológicas no SNC preditiva (PA) e inatividade preditiva (PI) das moléculas de cafeína, istradefilina e SCH58261 revelam diferentes mecanismos de ação e potencialidades biológicas, especialmente no que diz respeito aos efeitos no SNC (**Tabela 5**).

**Tabela 5** - Atividade biológica das moléculas no SNC (PASS online).

Moléculas	PA	PI	Efeitos biológicos	Efeitos biológicos no SNC
Cafeína	0,943	0,003	Inibidor	Fosfodiesterases cíclico AMP
	0,906	0,004	Estimulante	Analépticos Respiratórios
	0,758	0,001	Inibidor	losinaNucleosidase
	0,745	0,009	Regulador	Metabolismo de Nucleotídeos
	0,722	0,004	sensibilizador	Radiosensibilizador
	0,714	0,007	dilatador	Vasodilatador
	0,715	0,012	Inibidor	Translocação de fosfolipídios da ATPase
Istradefilina	0,741	0,005	Inibidor	Fosfodiesterases cíclico AMP
	0,971	0,003	Bloqueador	Antiparkinsoniano
SCH58261	0,952	0,004	Bloqueador	Doenças Neurodegenerativas
	0,929	0,001	Bloqueador	Receptor de Adenosina
	0,915	0,001	Bloqueador	Receptor de Adenosina A2A
	0,841	0,002	Bloqueador	Receptor de adenosina A1
	0,740	0,002	Bloqueador	Receptor Adenosina A3
	0,733	0,001	Bloqueador	Receptor de adenosina A2b

**Legendas:** Pa>Pi acima de 7,0; AMP (Adenosina monofosfato), ATPase (Adenosina trifosfatase).

**Fonte:** Tavares RBR, et al., 2025.

A cafeína possui uma ampla variedade de efeitos biológicos e atua principalmente como inibidora em diferentes alvos. Um de seus principais mecanismos é a inibição das fosfodiesterases cíclico AMP (PA 0,943, PI 0,003), o que leva ao aumento de AMP cíclico e à estimulação do sistema nervoso. Além disso, a cafeína exerce um efeito estimulante como analéptico respiratório (PA 0,906, PI 0,004), contribuindo para o aumento da atividade respiratória. Ela também inibe a translocação de fosfolipídios da ATPase (PA 0,715, PI 0,012) e atua como vasodilatador (PA 0,714, PI 0,007), impactando a circulação sanguínea e o fluxo cerebral. Outro efeito relevante é sua atuação como radio sensibilizador (PA 0,722, PI 0,004), o que pode ser útil em tratamentos com radiação, além de influenciar o metabolismo de nucleotídeos (PA 0,745, PI 0,009), regulando processos celulares essenciais. Notou-se que os critérios utilizados para predição podem não ser precisos, visto que a cafeína é biologicamente conhecida como um antagonista não-seletivo de receptores de adenosina, e pelos critérios utilizados aparentemente este achado não foi encontrado na predição. Esses resultados indicam que a cafeína tem uma influência significativa no SNC diretamente pelo sistema adenosina ou indiretamente, promovendo estímulo geral.

A istradefilina também atua como inibidora das fosfodiesterases cíclico AMP (PA 0,741, PI 0,005), semelhante à cafeína, prevenindo a degradação do AMP cíclico e potencializando os sinais de neurotransmissão. Esse efeito sugere que a istradefilina pode ter aplicações neuroprotetoras, mesmo que seu impacto seja menos amplo. SCH58261 apresenta um perfil distinto, bloqueando vários receptores de adenosina, como o receptor A2A (PA 0,915, PI 0,001) e outros subtipos. Essa inibição é relevante para doenças neurodegenerativas, especialmente por estar associada a efeitos antiparkinsonianos (PA 0,971, PI 0,003) e proteção contra essas doenças (PA 0,952, PI 0,004). Dessa forma, SCH58261 emerge como um candidato promissor para terapias neurológicas que envolvem a modulação da adenosina.

## DISCUSSÃO

As análises ADME têm papel crucial na avaliação da absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos, garantindo que o medicamento alcance o alvo terapêutico de forma eficaz. Para o desenvolvimento de medicamentos, a absorção das moléculas deve ser otimizada, com log P e massa molecular compatíveis com a regra de Lipinski (LIPINSKI CA, 2000), sendo que a cafeína atende bem a esses critérios, indicando alta permeabilidade e boa absorção gastrointestinal, conforme observado em modelos de permeabilidade Caco-2 e MDCK (YAZDANIAN M, et al., 1998), ambos usados para prever absorção em humanos. A istradefilina e o SCH58261 também mostram permeabilidade adequada, garantindo que a molécula atinja o fluxo sanguíneo após administração oral. Para o desenvolvimento de fármacos, esses dados são essenciais para decidir sobre a formulação e a necessidade de ajustes de biodisponibilidade.

Nesses termos, a permeabilidade em células Caco-2 foi superior a 20 nm/s para a cafeína e a istradefilina, com a istradefilina apresentando o melhor desempenho (40,611 nm/s), valores de permeabilidade acima de 4 nm/s indicam boa absorção, o que pode favorecer sua biodisponibilidade no organismo humano (YAZDANIAN M, et al., 1998).

A distribuição das moléculas, avaliada pela ligação às proteínas plasmáticas (PPB), determina a extensão com que o fármaco se distribui nos tecidos. A cafeína tem uma ligação moderada às proteínas (<90%), permitindo ampla distribuição e rápida eliminação, enquanto a istradefilina e o SCH58261 apresentam ligações mais fortes, o que pode prolongar o efeito terapêutico em tecidos-alvo (LOHMAN JJ, et al., 1986). A adequada distribuição da cafeína e o controle da distribuição de istradefilina e SCH58261 tornam-se fatores essenciais no desenvolvimento de medicamentos de ação prolongada ou curta, dependendo do perfil terapêutico desejado.

A análise metabólica revelou que a cafeína e a istradefilina pode atuar como substrato para CYP3A4, por outro lado o SCH58261 foi considerado um inibidor fraco, sugerindo um potencial de interações especialmente em pacientes que fazem uso de politerapias (EVERS R, et al., 2013). Esses dados são cruciais ao planejamento de fármacos, pois impacta a segurança da formulação, devendo-se considerar a possibilidade de substituição ou ajuste de dose em terapias combinadas.

A excreção dos compostos e a solubilidade em água indicam a facilidade com que o organismo elimina o fármaco. A cafeína, que possui alta solubilidade, é excretada com eficiência, enquanto o SCH58261 tem baixa solubilidade, o que pode comprometer sua eliminação rápida e causar acúmulo (YALKOWSKY SH e BANERJEE S, 1992). Para o farmacêutico, esse dado orienta sobre a necessidade de técnicas de solubilização ou ajustes de dose para evitar toxicidade.

A toxicidade das moléculas foi avaliada em diferentes parâmetros, incluindo toxicidade ambiental e biológica. Em relação à toxicidade ambiental, a cafeína demonstrou menor toxicidade em espécies aquáticas, como algas e daphnia, com valores de toxicidade mais altos (acima de 0,1 mg/L), enquanto a istradefilina e SCH58261 mostraram maior toxicidade em medaka. Esses dados sugerem que o uso de istradefilina e SCH58261 deve ser controlado para evitar contaminação ambiental (JENNER P, et al., 2021).

No que tange à toxicidade biológica, os testes de Ames indicam que todas as moléculas têm potencial mutagênico, o que implica que podem induzir mutações genéticas. Em testes TA100 e TA1535, a cafeína e SCH58261 apresentaram resultados positivos, enquanto a istradefilina variou nos resultados, sendo negativa em alguns dos testes (MCDANIELS MJ, et al., 1990).

A avaliação da carcinogenicidade mostra resultados positivos para todas as moléculas em ratos, mas negativos em camundongos, indicando possíveis efeitos espécie-específicos (FILIMONOV DA, et al., 2014). Esse aspecto é vital para o planejamento, pois exige cautela no uso prolongado e reforça a importância de avaliar o impacto do fármaco em diferentes espécies antes da formulação final.

A toxicidade cardíaca foi avaliada através da inibição do canal hERG, um indicador de risco de arritmias. Observou-se que a cafeína e a istradefilina apresentam risco médio, enquanto SCH58261 foi classificado como de alto risco para inibição do hERG, sugerindo risco cardiovascular elevado (WIBLE BA, et al., 2005).

Esse dado alerta para o farmacêutico a importância de monitorar potenciais efeitos adversos cardíacos durante o desenvolvimento e o uso clínico desses fármacos, especialmente em populações suscetíveis.

No que se refere as atividades biológicas das moléculas, esse parâmetro é crucial para determinar o perfil terapêutico e suas potenciais aplicações clínicas. Nesse sentido, a cafeína é conhecida por sua atuação como antagonista dos receptores de adenosina, especialmente nos subtipos A1 e A2A, que desempenham papel central no controle da neurotransmissão e na regulação de processos de alerta e vigília no sistema nervoso central (ZHANG R, et al., 2024). Esse antagonismo reduz a ação inibitória da adenosina, resultando em maior liberação de neurotransmissores excitatórios, como a dopamina e o glutamato, o que aumenta o estado de alerta e melhora o desempenho cognitivo e motor (KARATI D, et al., 2023). Sendo assim, a ação da cafeína na inibição de fosfodiesterases também contribui para o aumento dos níveis de AMP cíclico intracelular, intensificando a sinalização celular e amplificando respostas metabólicas, como aumento do metabolismo de lipídios e glicose (NAVIA A, et al., 2020).

Além disso, estudos indicam que a cafeína possui propriedades neuroprotetoras em condições de estresse oxidativo, pois é capaz de induzir a expressão de enzimas antioxidantes e reduzir a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) no cérebro (LAUNAY A, et al., 2023). Essa atividade antioxidante torna a cafeína uma molécula de interesse no combate ao envelhecimento cerebral e em condições neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson.

A istradefilina, por sua vez, também atua como antagonista do receptor de adenosina A2A, mas com maior seletividade em comparação com a cafeína. Essa seletividade aumenta seu potencial terapêutico em distúrbios neurológicos específicos, como o Parkinson, onde a modulação do receptor A2A ajuda a equilibrar os circuitos dopaminérgicos e reduzir sintomas motores podendo ser utilizado de maneira combinado com outros fármacos como a levodopa (JENNER P, et al., 2021).

A ação neuroprotetora da istradefilina também tem sido associada à redução de processos inflamatórios no SNC, já que a ativação do receptor A2A está correlacionada ao aumento da inflamação neuronal (BOZDEMIR E, et al., 2021). Dessa forma, ao bloquear esse receptor, a istradefilina pode reduzir a neuroinflamação e auxiliar na preservação da função neuronal em doenças crônicas.

O SCH58261, assim como a istradefilina, é um antagonista potente do receptor de adenosina A2A e tem sido amplamente estudado por seu papel em condições neurodegenerativas e de neuroinflamação. A literatura aponta que o SCH58261 atua na modulação dos circuitos de recompensa e no controle da excitotoxicidade, processos que são críticos no tratamento de condições como a doença de Huntington e a esclerose múltipla (LAMBERTUCCI C, et al., 2022). Além disso, o SCH58261 demonstra efeitos antiparkinsonianos potentes ao restaurar o equilíbrio entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios. Em modelos animais, o uso de SCH58261 reduziu a morte neuronal causada por toxicidade de glutamato, protegendo as células contra o estresse oxidativo e a inflamação (KARATI D, et al., 2023).

Por fim, cada uma dessas moléculas revela um potencial terapêutico único. A cafeína destaca-se pela versatilidade e efeitos em múltiplos sistemas, agindo não apenas no SNC, mas também promovendo efeitos metabólicos sistêmicos que podem ser aplicados na prática clínica, inclusive para obesidade e distúrbios metabólicos (PINHEIRO B, et al., 2022). Já a istradefilina e o SCH58261 apresentam um perfil mais especializado, com maior foco no tratamento de doenças neurológicas. A seletividade de ambos para o receptor A2A oferece a vantagem de menores efeitos colaterais e de uma resposta mais direcionada, especialmente útil em doenças neurodegenerativas onde a inflamação e a morte neuronal são marcantes.

## CONCLUSÃO

A partir dos dados obtidos por meio de simulações *in silico*, este estudo conclui que as moléculas de cafeína, istradefilina e SCH58261 apresentam perfis farmacocinéticos e toxicológicos distintos, o que influencia diretamente seu potencial terapêutico e segurança para uso em distúrbios neurológicos. A cafeína demonstra uma rápida absorção e eliminação, sendo amplamente biodisponível, mas com perfil de toxicidade elevado. A istradefilina, com alta ligação a proteínas e seletividade para o receptor A2A, exibe um potencial promissor para o tratamento da Doença de Parkinson, oferecendo um perfil de liberação

controlada. O SCH58261, com potente ação bloqueadora nos receptores de adenosina e efeito antiparkinsoniano, destaca-se pelo perfil neuroprotetor, embora seu risco cardiovascular exija monitoramento cuidadoso. Dessa forma, as predições indicam que esses compostos apresentam viabilidade para intervenções terapêuticas em condições neurodegenerativas, com cada molécula oferecendo características específicas que podem ser exploradas em tratamentos distintos.

## REFERÊNCIAS

1. ADEPU S, RAMAKRISHNA S. Sistemas de administração controlada de medicamentos: situação atual e futuras. *Moléculas*, 26(19): 5905, 2021.
2. AVDEEF A. Absorção e desenvolvimento de fármacos: solubilidade, permeabilidade e estado de carga. John Wiley& Sons, 2012.
3. BARCELOS R P. et al. Efeitos da cafeína no metabolismo sistêmico, vias oxidativas-inflamatórias e desempenho no exercício. *Pesquisa Nutricional*, 80: 1-17, 2020.
4. BARRY BW. Formulações dermatológicas: absorção percutânea. *Pesquisa de Desenvolvimento de Medicamentos*, 3: 33-51, 1983.
5. BICKEL U. Como medir o transporte de fármacos através da barreira hematoencefálica. *NeuroRx*, 2: 15-26, 2005.
6. BOA CRIANÇA CS. Receptores GABA e benzodiazepínicos. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 71(1): 127-133, 1993.
7. BOZDEMIR E et al. Papéis neuroprotetores do agonista do receptor de adenosina A3 AST-004 em modelo murino de lesão cerebral traumática. *Neuroterapêutica*, 18(4): 2707-2721, 2021.
8. COSTA, JR, OLIVEIRA, PF, SANTOS, ME. O papel da istradefilina e SCH58261 na Doença de Parkinson: uma revisão sistemática. *Revista de Pesquisa Neurológica*, 2: 221-233, 2020.
9. DAHLEY C, et al. Prevenindo a permeabilidade intrínseca da membrana de células Caco-2/MDCK pelo modelo de solubilidade-difusão. *Jornal Europeu de Ciências Farmacêuticas*, 195: 106720, 2024.
10. EVERS R, et al. Colestase induzida por drogas: Inibição de transportadores de ácido biliar basolateral hepático e lesão hepática clinicamente observada. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4): 685-694, 2013.
11. FEDI A, et al. Modelos in vitro replicando o epitélio intestinal humano para estudos de absorção e metabolismo: uma revisão sistemática. *Jornal de Liberação Controlada*, 335: 247-268, 2021.
12. FILIMONOV DA, et al. ROSC-Pred: serviço web para predição de carcinogenicidade específica de órgãos de roedores. *Bioinformática*, 34(4): 710-712, 2018.
13. GARCIA LM, SILVA CA, ALMEIDA RS. SCH58261: um antagonista do receptor de adenosina A2A com propriedades neuroprotetoras. *Neurofarmacologia*, 66(3): 123-135, 2019.
14. HINDER M, HARTL D. Medicina Translacional – A Disciplina de Ponte. Papel e Ferramentas no Processo de Desenvolvimento de Medicamentos. *Princípios das Ciências Biomédicas e da Indústria: Traduzindo Ideias em Tratamentos*, 119-138, 2022.
15. JALA A, et al. Interações medicamentosas mediadas por transportadores: avanço em modelos, ferramentas analíticas e perspectiva regulatória. *Avaliações sobre metabolismo de drogas*, 53(3): 285-320, 2021.
16. JALADANKI CK, et al. Estudos mecanísticos sobre o metabolismo e toxicidade de fármacos originários dos citocromos P450. *Avaliações sobre metabolismo de drogas*, 52(3): 366-394, 2020.
17. JENNER P, et al. Istradefilina – um antagonista da adenosina A2A de primeira geração para o tratamento da doença de Parkinson. *Revisão especializada de neuroterapêutica*, 21(3): 317-333, 2021.
18. JONES T, SMITH AM. Istradefilina no tratamento da Doença de Parkinson: eficácia e segurança. *Revisão da doença de Parkinson*, 32(4): 347-359, 2018.
19. KARATI D, MUKHERJEE S; ROY S. Insight molecular e estrutural sobre o receptor de adenosina A2A em distúrbios neurodegenerativos: um alvo significativo para uma abordagem de tratamento eficiente. *Neurobiologia Molecular*, 60(10): 5987-6000, 2023.

20. LAMBERTUCCI C, et al. A2A; Antagonistas do receptor de adenosina e seu potencial em distúrbios neurológicos. *Química Medicinal Atual*, 29(28): 4780-4795, 2022.
21. LAUNAY A, et al. O papel dos receptores de adenosina A2A na doença de Alzheimer e tauopatias. *Neurofarmacologia*, 226: 109379, 2023.
22. LIMA FP, SANTOSGB. Predição in silico na farmacologia moderna: aplicações e desafios. *Revisão da Ciência Farmacêutica*, 38(6): 563-580, 2023.
23. LIPINSKI CA. Propriedades semelhantes a medicamentos e causas de baixa solubilidade e baixa permeabilidade. *Jornal de Métodos Farmacológicos e Toxicológicos*, 44(1): 235-249, 2000.
24. LOHMAN JJ, MERKUS FWHM; RAHN RO. Ligação de proteína plasmática: uma revisão crítica da literatura. *Jornal Internacional de Farmacêutica*, 29(1): 59-70, 1986.
25. MCDANIELS MJ, et al. Projetos de estudo de teste de Ames para teste de mutagenicidade de nitrosamina. *Mutagenesis*, 39(2): 78-89, 2024.
26. MENDONÇA TR, ALMEIDA LR. Métodos computacionais para previsão toxicológica: uma abordagem em desenvolvimento de fármacos. *Revista de Estudos de Toxicologia*, 50(8): 812-828, 2022.
27. NAVIA A, et al. Receptores de adenosina como moduladores de neuroinflamação: papel dos agonistas A1 e antagonistas A2A. *Células*, 9(7): 1739, 2020.
28. NEHLIG A, DAVAL JL, DEBRY G. Cafeína e o sistema nervoso central: mecanismos de ação, efeitos bioquímicos, metabólicos e psicoestimulantes. *BrainResearch Reviews*, 17(2): 139-170, 1992.
29. OBRIEN Z, MOGHADDAM MF. Uma análise sistemática das propriedades físico-químicas e ADME de todos os inibidores de cinase de molécula pequena aprovada pela FDA dos EUA de janeiro de 2001 a outubro de 2015. *Current Medicinal Chemistry*, 24(29): 3159-3184, 2017.
30. PINHEIRO BG, et al. O Papel do Sistema Adenosina nos Distúrbios Emocionais e Cognitivos Induzidos pelo Consumo Compulsivo de Etanol no Cérebro Imaturo e os Efeitos Benéficos da Cafeína. *Farmacêutica*, 15(11): 1323, 2022.
31. POLLI JW, et al. Uso racional de ensaios de glicoproteína P in vitro na descoberta de fármacos. *Jornal de Farmacologia e Terapêutica Experimental*, 299(2): 620-628, 2001.
32. RAMACHANDRAN C, PATEL H. A linha celular Caco-2: um modelo para absorção intestinal e propriedades de barreira. *Críticas Revisões em Sistemas Terapêuticos de Transporte de Medicamentos*, 25(1): 1-43, 2008.
33. ROCHA AM, FERNANDES JP, LIMA S.A. Técnicas de previsão in silico para análise farmacocinética: uma revisão. *Ciência do Desenvolvimento de Medicamentos*, 29(1): 89-102, 2021.
34. SILVA MT, SOUZA AV, FERREIRA LG. Efeitos farmacológicos da cafeína: uma revisão de suas propriedades estimulantes e aplicações terapêuticas. *Revista Brasileira de Farmacologia*, 15(4): 349-360, 2020.
35. SOUZA CR, ALVES PD, MORAIS JF. Toxicidade da cafeína: riscos associados ao consumo excessivo. *Revista Brasileira de Toxicologia*, 22(7): 105-116, 2021.
36. TV DUNWIDDIE, MASINO S.A. O papel e a regulação da adenosina no sistema nervoso central. *Revisão Anual de Neurociência*, 24(1): 31-55, 2001.
37. VALKÓ K. Aplicação do conceito de interação solubilidade-permeabilidade na descoberta de fármacos. *ADMET & DMPK*, 2(1): 1-19, 2014.
38. YALKOWSKY SH, BANERJEE S. Métodos de estimativa de solubilidade úmida para compostos orgânicos. *Journal of Chemical Education*, 69(2): 78-82, 1992.
39. YAZDANIAN M, et al. Correlacionando divisão e permeabilidade de células Caco-2 de compostos de pequeno peso molecular estruturalmente diversos. *Pesquisa Farmacêutica*, 15(9): 1490, 1998.
40. ZHANG R, et al. A cafeína alivia a neuroinflamação e a depressão causada por lipopolissacarídeos por meio da regulação da sinalização p-AKT. *Farmacêutica*, 15(11): 1327, 2022.