Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL E RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DA DIFEDRAMINA (RSA)

STRUCTURAL MODIFICATION AND STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIP OF *DIPHENHYDRAMINE* (SAR)

Giovanni Ragucci, José Eduardo Pandini Cardoso Filho

Universidade Santa Cecília, faculdade de ciências da saúde, curso de Farmácia
E-mail para contato: gigio.ragucci@gmail.com

RESUMO – A difenidramina é um anti-histamínico de primeira geração amplamente utilizado no tratamento de alergias, porém apresenta efeitos sedativos significativos devido à sua elevada lipossolubilidade e capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Este trabalho teve como objetivo propor modificações estruturais na molécula visando aumentar sua seletividade e reduzir efeitos adversos. A metodologia envolveu revisão bibliográfica, análise retrossintética, modelagem molecular e simulações computacionais de interação fármaco-receptor. Os resultados indicaram que a hidroxilação na posição para do anel fenílico manteve a afinidade pelo receptor H1, com potencial redução da sedação e melhora do perfil de segurança. Conclui-se que a modificação proposta representa uma alternativa promissora para o desenvolvimento de anti-histamínicos mais seguros e eficazes.

Palavras-chave: Difenidramina; Anti-histamínico; Modificação molecular; Receptor H1; Relação estrutura-atividade.

ABSTRACT – Diphenhydramine is a first-generation antihistamine widely used in the treatment of allergic conditions; however, it presents significant sedative effects due to its high lipophilicity and ability to cross the blood-brain barrier. This study aimed to propose structural modifications to the molecule to increase its selectivity and reduce adverse effects. The methodology involved a literature review, retrosynthetic analysis, molecular modeling, and computational simulations of drug-receptor interactions. The results indicated that para-hydroxylation of the phenyl ring-maintained affinity for the H1 receptor, with the potential to reduce sedation and improve the safety profile. It was concluded that the proposed modification represents a promising alternative for the development of safer and more effective antihistamines.

Keywords: Diphenhydramine; Antihistamine; Molecular Modification; H1 Receptor; Structure-Activity Relationship.

ISSN 2317-1316

1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho tem como objetivo aprofundar o estudo da difenidramina como molécula protótipo para o desenvolvimento de uma nova abordagem terapêutica. Para isso, foram realizadas análises de suas propriedades farmacológicas e de sua interação com os receptores H1, além da proposição de modificações estruturais por meio de ferramentas computacionais.A principal modificação proposta consiste na introdução de um grupo hidroxila na posição para do anel fenílico, visando aumentar a polaridade da molécula, reduzir sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e, consequentemente, diminuir os br efeitos sedativos sem comprometer sua eficácia terapêutica.

A histamina é uma amina biogênica crucial para várias funções no organismo humano, sendo sintetizada a partir do aminoácido histidina por meio da ação da enzima L-histidina descarboxilase (HDC), a qual utiliza piridoxal fosfato (vitamina B6) como cofator. Armazenada em vesículas ou grânulos de diversas células, como mastócitos, basófilos, plaquetas, neurônios histaminérgicos, linfócitos e células enterocromafínicas, a histamina é liberada sob estimulação em resposta a diferentes estímulos, desempenhando um papel central na mediação de reações inflamatórias e imunológicas. (MORIGUCHI; TAKAI, 2020).

A histamina é um importante mediador de processos fisiológicos e inflamatórios, exercendo seus efeitos por meio da interação com diferentes receptores específicos, entre os quais se destaca o receptor H1 (HR1). A ativação desse receptor está diretamente relacionada a diversas manifestações das doenças alérgicas, incluindo prurido, espirros, rinorreia, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, broncoconstrição e contração da musculatura lisa intestinal. O receptor H1 está acoplado principalmente à proteína Gq/11 e, quando ativado pela histamina, estimula a via da fosfolipase C, promovendo a formação de inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG), com consequente aumento da concentração de cálcio intracelular. Além dessa via, a ativação do HR1 pode desencadear outras cascatas de sinalização, incluindo as mediadas pelas fosfolipases D e A2, contribuindo para a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB), mecanismo associado à resposta inflamatória e à fisiopatologia das doenças alérgicas. (TILIGADA; ENNIS, 2020; BAKKER et al., 2001).

A ativação excessiva dos receptores H1 pela histamina constitui, portanto, um dos principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento dos sintomas característicos de

ISSN 2317-1316

condições como rinite, urticária e conjuntivite alérgica. (TILIGADA; ENNIS, 2020). Nesse contexto, os anti-histamínicos H1 desempenham papel fundamental no tratamento dessas manifestações, atuando como inversos agonistas do receptor e reduzindo os efeitos decorrentes da ação da histamina. Entre os fármacos dessa classe, destaca-se a difenidramina, um anti-histamínico de primeira geração, cuja estrutura química e atividade farmacológica tornam esse composto relevante para o estudo da relação entre estrutura molecular e atividade biológica.

A busca por alternativas que mantenham a atividade anti-histamínica e reduzam os efeitos colaterais tem impulsionado estudos envolvendo modificações estruturais de moléculas bioativas. A relação estrutura-atividade (RSA) demonstra que pequenas alterações na estrutura química podem modificar significativamente propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos, influenciando sua afinidade por receptores, seletividade e perfil de segurança (PATRICK, 2018). Dessa forma, técnicas de modelagem molecular e análises computacionais tornaram-se ferramentas importantes no planejamento racional de novos compostos farmacologicamente ativos.

O desenvolvimento de novos fármacos e a otimização de moléculas já existentes constituem áreas fundamentais da química farmacêutica, uma vez que possibilitam a obtenção de medicamentos mais eficazes, seletivos e seguros. Nesse contexto, a difenidramina destaca-se como um anti-histamínico de primeira geração amplamente utilizado no tratamento de alergias, urticária, rinite alérgica e outras condições associadas à liberação excessiva de histamina. Seu mecanismo de ação baseia-se no bloqueio competitivo dos receptores H1, promovendo alívio dos sintomas alérgicos. Entretanto, apesar de sua comprovada eficácia terapêutica, a difenidramina apresenta limitações importantes relacionadas à sua elevada lipossolubilidade, característica que favorece sua passagem pela barreira hematoencefálica e resulta em efeitos adversos centrais, como sedação, sonolência, comprometimento cognitivo e ações anticolinérgicas (KATZUNG, 2023; BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2023).

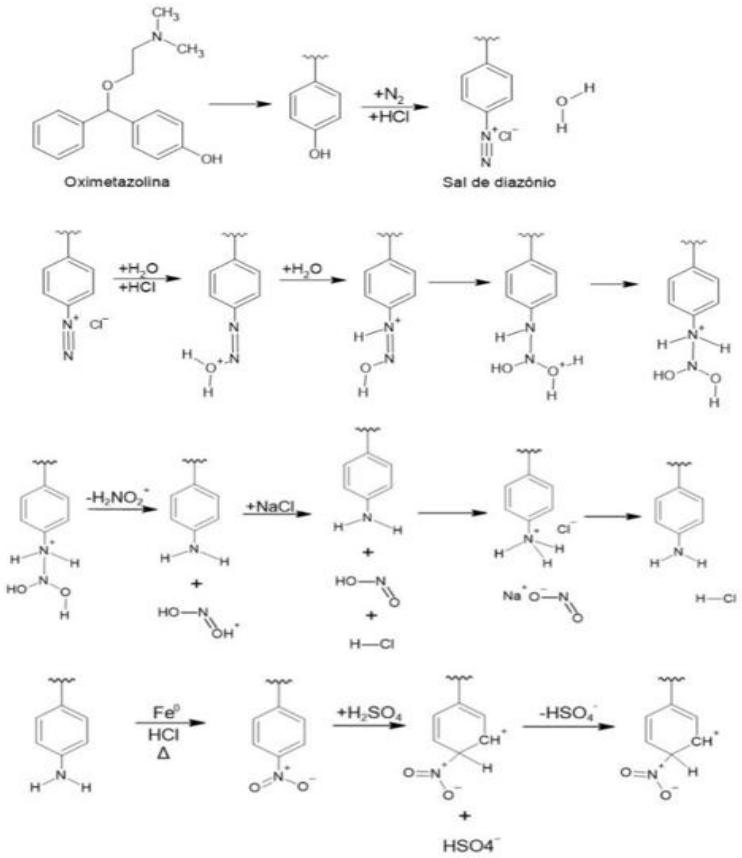
Assim, este estudo busca contribuir para o desenvolvimento de anti-histamínicos com maior segurança e tolerabilidade, especialmente para pacientes que necessitam de tratamentos prolongados ou que precisam evitar os efeitos adversos associados à ação da difenidramina sobre o sistema nervoso central.

ISSN 2317-1316

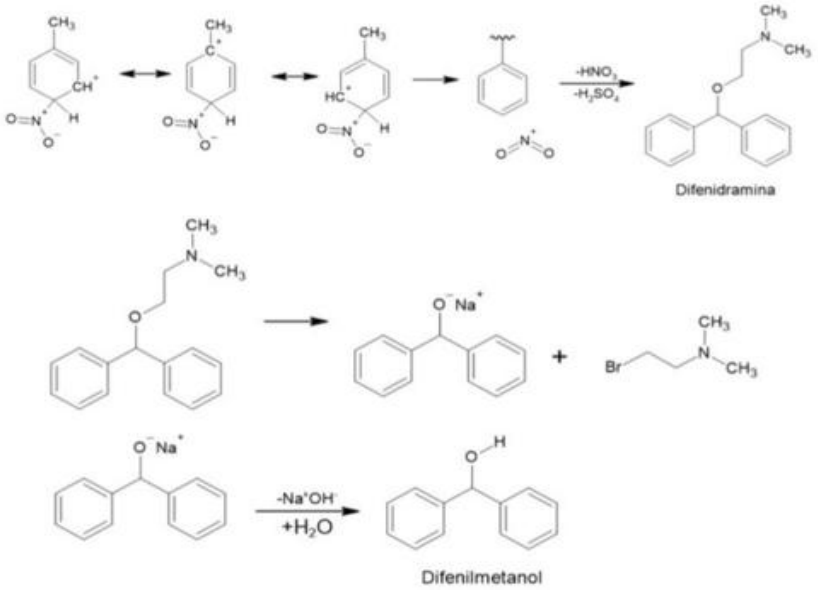
2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo caracteriza-se como uma pesquisa de natureza aplicada, com abordagem qualitativa, baseada em revisão bibliográfica e simulação computacional. Foram empregados modelos computacionais de modelagem molecular, docking molecular e análise energética conformacional, utilizando ferramentas de química computacional, incluindo os softwares Ghemical,Drug,modeling,Molview.As simulações in silico permitiram avaliar a interação entre a difenidramina e o receptor H1 da histamina, bem como comparar a estabilidade e as propriedades estruturais da molécula original e da molécula modificada." Foi realizada uma análise retrossintética visando à identificação das possíveis etapas sintéticas e à fundamentação da proposta de modificação estrutural.

Figura 1. Fonte - Modificações moleculares autorais (por: Molview – editado)



ISSN 2317-1316



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para modificar a molécula de difenidramina, uma alteração pode ser feita no anel benzênico, adicionando uma hidroxila (-OH) na posição para do grupo fenil. A adição da hidroxila na posição para pode alterar algumas propriedades físico-químicas da molécula, como aumentar a polaridade e modificar a solubilidade em água, além de potencialmente reduzir a sua lipossolubilidade. Isso poderia diminuir a capacidade da molécula de atravessar a barreira hematoencefálica, reduzindo assim o efeito sedativo da difenidramina, enquanto mantém suas propriedades anti-histamínicas.

Essa alteração pode modificar o perfil farmacocinético da difenidramina, visando uma menor penetração no sistema nervoso central, o que poderia resultar em um anti-histamínico menos sedativo, mas ainda eficaz no alívio dos sintomas alérgicos. A modificação proposta para a difenidramina, envolve a adição de uma hidroxila (-OH) na posição para do anel fenil, podendo ter importantes implicações nas propriedades físico-químicas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas da molécula.

A posição para no anel aromático é importante no reconhecimento da molécula pelos receptores de histamina H1. A adição de uma hidroxila pode modificar a interação entre a molécula e o receptor H1. Dependendo do ajuste espacial e da eletronegatividade trazida pela hidroxila, isso pode tanto aumentar quanto diminuir a afinidade da droga pelos receptores H1. Em muitos casos, a adição de grupos funcionais polares, como uma hidroxila, pode melhorar a

ISSN 2317-1316

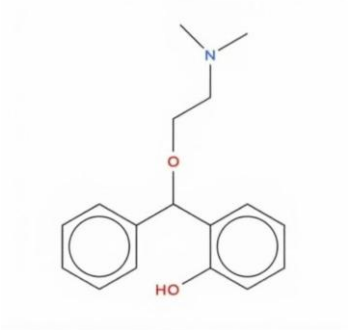
seletividade da droga para alvos específicos, o que pode ser benéfico no aumento da eficácia terapêutica e na redução de efeitos colaterais.

A introdução de uma hidroxila pode também afetar a forma como a molécula é metabolizada. Muitas vezes, grupos hidroxila são introduzidos em moléculas de drogas pelo sistema enzimático do fígado (por exemplo, o citocromo P450) para aumentar a sua excreção. Se a hidroxila já estiver presente na molécula, isso pode alterar o caminho metabólico da droga, tornando-a mais fácil de excretar pelos rins. Isso pode reduzir a meia-vida da droga no organismo, levando a um efeito mais rápido e menos prolongado. Além dos efeitos sobre os receptores H1, a adição de uma hidroxila pode modificar a interação da difenidramina com outras proteínas ou enzimas no corpo. Por exemplo, uma maior solubilidade em água pode influenciar a forma como a droga é transportada no sangue, como ela se liga a proteínas plasmáticas e como ela interage com barreiras celulares.

A análise *in silico* da difenidramina permitiu identificar três modificações estruturais potencialmente capazes de aumentar a afinidade fármaco-receptor. A avaliação do sítio ativo do receptor H1 da histamina indicou como alternativas promissoras a hidroxilação na posição orto do anel fenílico, a hidroxilação na posição para do anel fenílico e a substituição da função éter por uma insaturação entre carbonos.

A introdução de uma hidroxila na posição orto (como apresentado na imagem 1)mostrou potencial para formar uma ponte de hidrogênio adicional com o resíduo de treonina 175, favorecendo a estabilização do complexo fármaco-receptor. Entretanto, essa modificação apresentou limitações relacionadas a efeitos estéricos e eletrônicos. A maior densidade eletrônica ao redor do anel aromático poderia restringir a flexibilidade conformacional da molécula, comprometendo seu encaixe no sítio ativo.

Figura 2. Fonte: Modificações moleculares autorais (por: Molview – editado)

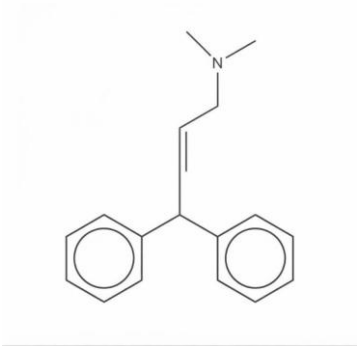


ISSN 2317-1316

Os cálculos realizados no software Ghemical evidenciaram diferenças energéticas entre as estruturas avaliadas. A difenidramina para-hidroxilada apresentou energia média de 2,834 kJ/mol e energia de torção de 322,92 kJ/mol, enquanto a difenidramina orto-hidroxilada apresentou valores de 18,365 kJ/mol e 346,266 kJ/mol, respectivamente. Esses resultados indicam menor estabilidade para a estrutura orto-hidroxilada, justificando a escolha da hidroxilação na posição para como alternativa mais viável sob os pontos de vista energético e sintético.

Outra modificação analisada foi a adição de uma ligação insaturada entre carbonos (como apresentado na imagem 2). Essa alteração promoveria a mudança da geometria tetraédrica para trigonal plana no carbono ligado aos anéis fenílicos, aproximando a cadeia lateral do resíduo Asp107. De acordo com os princípios da interação eletrostática descritos pela Lei de Coulomb, essa aproximação poderia intensificar a atração entre a amina terciária protonada do fármaco e o resíduo de aspartato presente no sítio ativo do receptor. A modificação estrutural proposta representa uma estratégia promissora, porém ainda incerta, devido à possibilidade de provocar alterações conformacionais significativas na molécula, com potenciais impactos sobre sua estabilidade e suas propriedades farmacocinéticas. Dessa forma, são necessários estudos experimentais adicionais para avaliar a segurança, a eficácia e a viabilidade da modificação, permitindo confirmar seus possíveis benefícios terapêuticos.

Figura 3. Fonte: Modificações moleculares autorais (por: Molview – editado)

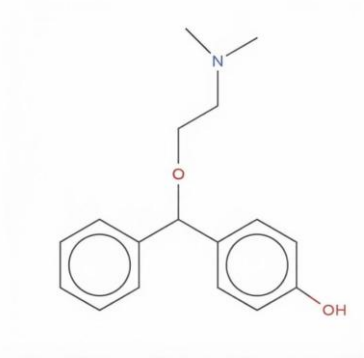


A hidroxilação na posição para do anel fenílico (como apresentado na imagem 3)demonstrou potencial para formar uma ponte de hidrogênio adicional com o resíduo de treonina 175. Além da maior facilidade sintética em comparação à modificação orto-hidroxilada, essa alteração apresentou características favoráveis para a manutenção da interação com o receptor. Contudo, observou-se uma sobreposição aproximada de 26% entre os raios de

ISSN 2317-1316

Van der Waals do hidrogênio da hidroxila adicionada e do oxigênio presente na treonina 175. Mais especificamente, a distância calculada entre esses átomos foi de aproximadamente 2 Å. Embora essa sobreposição possa influenciar a conformação molecular e a energia de estabilização do complexo, tal possibilidade não foi investigada experimentalmente neste estudo.

Figura 4. Fonte: Modificações moleculares autorais (por: Molview – editado)



De forma geral, os resultados sugerem que a hidroxilação na posição para do anel fenílico representa a modificação estrutural mais promissora entre as alternativas avaliadas, apresentando melhor equilíbrio entre estabilidade molecular, viabilidade sintética e potencial de interação com o receptor H1 da histamina.

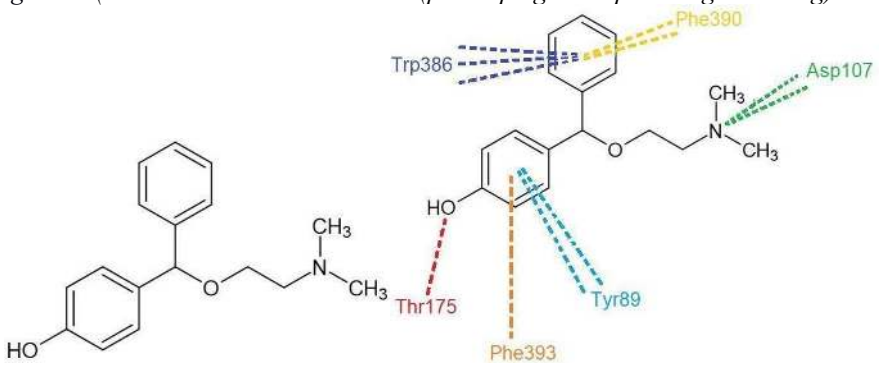
A interação da difenidramina com o receptor histamínico H1 é mediada por diferentes resíduos de aminoácidos que contribuem para a estabilização do complexo fármaco-receptor. Entre eles, destaca-se o Trp386 (triptofano), cujo anel aromático volumoso favorece interações hidrofóbicas e interações do tipo π–π com os anéis aromáticos da molécula, contribuindo para sua estabilização no sítio de ligação. De maneira semelhante, os resíduos Phe390 e Phe393 (fenilalanina) apresentam características aromáticas e hidrofóbicas que favorecem a formação de um ambiente apolar, estabelecendo interações com os anéis benzênicos da difenidramina e contribuindo para a afinidade do fármaco pelo receptor.

Outro resíduo de grande importância é o Asp107 (ácido aspártico), que apresenta carga negativa em condições fisiológicas e pode estabelecer uma interação iônica com a amina terciária protonada da difenidramina. Essa interação eletrostática constitui um elemento relevante para o reconhecimento molecular e a estabilização do ligante no receptor H1. Além disso, a Thr175 (treonina) apresenta um grupo hidroxila capaz de participar de ligações de hidrogênio. Dessa forma, a introdução de uma hidroxila na estrutura da difenidramina pode

ISSN 2317-1316

favorecer novas interações polares com o receptor, dependendo da orientação espacial e da distância entre os grupos funcionais. Por sua vez, a Tyr89 (tirosina) possui um anel aromático e um grupo hidroxila, características que permitem sua participação em interações aromáticas e, potencialmente, em ligações de hidrogênio.

Figura 5. (Cloridrato de Oximetazolina (protótipo gerado por Drug Modeling)



Duas simulações envolvendo a difenidramina e a difenidramina para-hidroxilada foram realizadas para fins analíticos comparativos. Utilizando-se de um *exhaustiveness* de 300 (n = 300) para ambas as análises, o primeiro resultado de desfecho (estado de maior estabilidade fármaco-receptor) da difenidramina para-hidroxilada, obteve-se uma energia de interação fármaco receptor de -9,8 kcal/mol. Por outro lado, na difenidramina, o primeiro resultado de desfecho obtido foi de -9,7 kcal/mol. Os resultados associados ao sítio ativo são mostrados na figura a seguir.

Figura 6: energias de interação fármaco-receptor. Quanto menor o valor, maior a associação fármaco-receptor e portanto, a estabilidade.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.	mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-9.8	0.000	0.000	1	-9.8	0.000	0.000
2	-8.7	1.619	4.719	2	-8.7	1.619	4.719
3	-7.4	2.385	6.063	3	-7.4	2.385	6.063
4	-7.0	2.161	5.634	4	-7.0	2.161	5.634

As interações obtidas no primeiro resultado de desfecho incluíram uma ponte salina, interações entre aneis fenílicos (interações pi-pi), entre outras. Ademais, os anéis fenílicos do ligante se mostram importantes na estabilização apolar do sítio ativo rico em resíduos apolares.

Interpretando os dados, é válido considerar a média da energia associada aos ligantes no sítio ativo, que para a difenidramina protonada, tem -8,44 ± 1,011 kcal/mol, enquanto que, para a difenidramina para-hidroxilada, o valor é -8,225 ± 1,105 kcal/mol. Tal consideração é

ISSN 2317-1316

importante pois evidencia múltiplos estados mais estáveis da difenidramina em relação à difenidramina modificada. Na presença de uma barreira energética, que impeça uma fácil alteração de estados do ligante alterado, o mesmo se mostraria menos intenso quanto à interação fármaco receptor (devido ao menor valor médio energético associado); no entanto, tal possibilidade apenas pode ser atestada empiricamente. Portanto conclui-se que a interação ligante-receptor da difenidramina para-hidroxilada representa um valor energético similar à difenidramina inalterada, 32 potencialmente indicando uma provável eficácia do fármaco alterado segundo a proposta.

4 CONCLUSÃO

O presente estudo atingiu seu objetivo de avaliar o impacto farmacêutico de modificações estruturais na difenidramina por meio de análises computacionais e da relação estrutura-atividade. Os resultados demonstraram que a hidroxilação na posição para do anel fenílico representa a alternativa mais promissora entre as modificações avaliadas, apresentando maior estabilidade molecular, viabilidade sintética e potencial para manutenção da afinidade pelo receptor H1 da histamina, além da possibilidade de redução dos efeitos sedativos associados à elevada lipossolubilidade da molécula original. Dessa forma, conclui-se que a modificação proposta pode contribuir para o desenvolvimento de anti-histamínicos mais seguros e seletivos. O autor agradece à instituição Universidade Santa Cecilía e aos docentes orientador José Eduardo Pandini C.filho e às ferramentas computacionais utilizadas no desenvolvimento deste trabalho. Como perspectiva futura, recomenda-se a realização de estudos experimentais, ensaios farmacológicos e análises toxicológicas para validação dos resultados obtidos in silico e investigação do potencial terapêutico da molécula modificada.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Declaração de Uso de IA: Durante a elaboração deste trabalho, utilizou-se a ferramenta Chatgpt para revisão da literatura, organização das informações científicas e elaboração do texto O conteúdo gerado foi revisado, editado e validado pelos autores, que assumem total responsabilidade pelo texto final."

6 REFERÊNCIAS

ISSN 2317-1316

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman. 14. ed. Porto Alegre: AMGH, 2023.

FUCHS, Flávio D.; WANNMACHER, Lenita. Farmacologia clínica e terapêutica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

GHEMICAL. Molecular modelling application. Disponível em: https://directory.fsf.org/wiki/Ghemical. Acesso em: 19 maio 2026.

KATZUNG, Bertram G. Farmacologia básica e clínica. 15. ed. Porto Alegre: AMGH, 2023.

PATRICK, Graham L. Introdução à química medicinal. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2018.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Rang & Dale: farmacologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2021.

SILVERMAN, Richard B.; HOLLADAY, Mark W. The organic chemistry of drug design and drug action. 3. ed. London: Academic Press, 2014.

THE GHEMICAL HOMEPAGE. Bioinformatics.org. Disponível em: http://www.bioinformatics.org/ghemical. Acesso em: 19 maio 2026.

VOGEL, Arthur I. Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5. ed. Harlow: Prentice Hall, 1989.

LEACH, Andrew R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2. ed. Harlow: Pearson Education, 2001.

KLEBE, Gerhard. *Drug Design: Methodology, Concepts and Mode-of-Action*. 2. ed. Heidelberg: Springer, 2013.

WERMUTH, Camille G. *The Practice of Medicinal Chemistry*. 5. ed. London: Academic Press, 2015.

LEMKE, Thomas L.; WILLIAMS, David A. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 8. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.

CAREY, Francis A.; SUNDBERG, Richard J. *Advanced Organic Chemistry: Part B – Reactions and Synthesis*. 5. ed. New York: Springer, 2007.

ISSN 2317-1316

MORIGUCHI, Takashi; TAKAI, Jun. Histamine and histidine decarboxylase: immunomodulatory functions and regulatory mechanisms. Genes to Cells, v. 25, n. 7, p. 443–449, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/gtc.12774. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7497259/

MORIGUCHI, Takashi; TAKAI, Jun. Histamine and histidine decarboxylase: immunomodulatory functions and regulatory mechanisms. Genes to Cells, v. 25, n. 7, p. 443–449, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/gtc.12774. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7497259/

SHIMAMURA, Tatsuro et al. Structure of the human histamine H_1 receptor complex with doxepin. Nature, v. 475, p. 65–70, 2011. DOI: https://doi.org/10.1038/nature10236. Disponível em : https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3131495/