(Lüllmann, Mohr, & Hein, 2018)

Lüllmann, H., Mohr, K., & Hein, L. (2018). *Color Atlas of Pharmacology* (Fifth). Thieme.

Benzodiazepinas

As benzodiazepinas modificam as respostas afectivas às percepções sensoriais; especificamente, tornam um sujeito indiferente aos estímulos ansiolíticos, ou seja, à acção ansiolítica. Além disso, as benzodiazepinas exercem efeitos sedantes, anticonvulsivos, e músculo-relaxantes (myotonolytic, p.182).

Todas estas acções resultam do aumento da actividade dos neurónios inibidores e são mediadas por receptores específicos de benzodiazepinas que formam parte integrante do complexo GABAA receptor-canal de cloretos. O transmissor inibitório GABA actua para abrir os canais de cloreto de membrana. Aumentar a condutância de cloreto do a membrana neuronal encurta eficazmente as respostas aos inputs despolarizantes. Agonistas receptores de benzodiazepinas aumentar a afinidade do GABA com o seu receptor. A uma dada concentração de GABA, ligando aos receptores irá, portanto, ser aumentada, resultando num resposta aumentada. Excitabilidade da os neurónios estão diminuídos.

As indicações terapêuticas para as benzodiazepinas incluem estados de ansiedade associados a distúrbios neuróticos, fóbicos e depressivos, ou enfarte do miocárdio (diminuição da estimulação cardíaca devido à ansiedade); insónia; medicação pré-anestésica (pré-operatória); convulsões epilépticas; e hipertonia da musculatura esquelética (espasticidade, rigidez).

Benzodiazepinas

A actividade equilibrada do SNC requer mecanismos inibitórios e excitatórios. Os intemeurões inibidores da espinha e do cérebro utilizam principalmente ácido y-ami- nobre (GADA) como substância transmissora, o que diminui a excitabilidade das células alvo através dos receptores GABAa. A ligação do GADA ao receptor leva à abertura de um canal iónico de cloreto (CI-), afluxo de cloro, hiperpolarização neuronal e diminuição da excitabillty.

O conjunto da subunidade pentamericana que compõe o canal receptor/ião contém um local de ligação de alta afinidade para benzodiazepinas, para além do local de ligação GABA. A ligação de agonistas benzodiazepínicos melhora alostericamente a ligação de GABA e a sua acção no canal. O prototípico benzodiazepínico é diazepam. As "substâncias Z" como o zolpidem têm a mesma acção embora difiram estruturalmente; são utilizadas apenas como hipnóticas (ver p. 344). Os barbitúricos também possuem um sítio de ligação alérgica na proteína do canal cl; o seu efeito é aumentar o tempo médio de abertura do canal durante a estimulação GABA.

As benzodiazepinas exibem um amplo espectro de actividade: exercem efeitos sedantes, indutores de sono, ansiolíticos, miorelaxantes e anticonvulsivos e podem ser utilizadas para indução anestésica. De especial importância para a utilização de benzodiazepinas é a sua ampla margem de segurança. Nas dosagens terapêuticas, nem o controlo respiratório central nem a regulação cardiovascular são afectados. Em virtude destas propriedades favoráveis, os benzodiazepínicos provaram a sua eficácia para uma variedade de indicações. Em dosagens baixas, acalmam pacientes inquietos ou agitados e acalmam a ansiedade, embora sem resolver problemas. A utilização de benzodiazepinas como remédios para o sono é generalizada. Aqui, é dada preferência a substâncias que são completamente eliminadas durante as horas nocturnas (compostos tetracíclicos como o brotizolarn e o alprazolam). Para uma terapia ansiolítica de longa duração, devem ser seleccionados compostos que são eliminados lentamente e asseguram um nível sanguíneo constante (por exemplo, diazepam). Nas reacções psicossomáticas, as benzodiazepinas podem exercer um efeito de desacoplamento. São, portanto, de grande valor em estados de doença hiperaguda (p. ex. enfarte do miocárdio p. 328) ou acidentes graves. O estado de epilepsia é uma indicação necessária para a administração parenteral (p. 336); contudo, as benzodiazepinas também podem ser utilizadas para o tratamento a longo prazo de certas formas de epilepsia, se necessário em combinação com outros anticonvulsivos. Os benzodiazepínicos rapidamente eliminados são adequados para a indução intravenosa da anestesia. O uso prolongado de benzodiazepínicos pode levar a alterações de personalidade caracterizadas pela achatamento do efeito. Os sujeitos comportam-se com indiferença e não reagem adequadamente. Quaisquer tarefas que exijam uma acção rápida e dirigida ao alvo - e não apenas a condução de um veículo motorizado - devem ser deixadas por fazer quando sob a influência de benzodiazepinas.