

**Toxicidade medicamentosa: consequências da
interação do álcool com medicamentos benzodiazepínicos e compostos Z**

Drug toxicity: consequences of the interaction of alcohol with benzodiazepine medications
and Z-drugs

Júlio Cesar dos Santos da Silva¹, Karen Ariel Souza Ramos¹, Natália Kimie Matsubara¹

¹Universidade Positivo, Londrina, Paraná, Brasil

Autor para correspondência: Natália Kimie Matsubara

Universidade Positivo

Rua João Rogério Ribeiro Bonesi, 150, CEP 86.047-625

Londrina, Paraná, Brasil

Tel: +55 43 3367-5127

Email: matsubara.natalia@gmail.com

Submetido em 07/04/2026

Aceito em 12/07/2026

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.73.52279>

RESUMO

Os transtornos de ansiedade representam um importante problema de saúde pública e, quando persistentes e associados a prejuízo funcional, podem requerer tratamento farmacológico. Entre os medicamentos empregados destacam-se os benzodiazepínicos e os compostos Z, utilizados como ansiolíticos e hipnóticos, respectivamente, cuja ação ocorre por meio da modulação dos receptores GABA-A. O uso concomitante desses fármacos com bebidas alcoólicas potencializa os efeitos depressores sobre o sistema nervoso central, aumentando o risco de sedação excessiva, prejuízo cognitivo, depressão respiratória e óbito. Este estudo teve como objetivo analisar as consequências da interação entre bebidas alcoólicas e medicamentos benzodiazepínicos e compostos Z. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada entre fevereiro de 2025 e janeiro de 2026, com buscas nas bases Google Acadêmico, PubMed e LILACS, complementadas por documentos governamentais. Os estudos analisados demonstraram que a associação entre álcool e esses medicamentos intensifica a depressão do sistema nervoso central, favorecendo sedação excessiva, perda de memória, depressão respiratória, comprometimento da função hepática e, em casos graves, coma e morte. Além disso, o uso prolongado e concomitante contribui para o desenvolvimento de tolerância e dependência. Conclui-se que a interação entre álcool, benzodiazepínicos e compostos Z representa risco à saúde pública, reforçando a necessidade de orientação médica e farmacêutica quanto ao uso racional desses medicamentos e de estratégias educativas voltadas à prevenção dessa associação.

Palavras-chave: álcool; benzodiazepínicos; compostos Z; interações medicamentosas; toxicidade medicamentosa.

ABSTRACT

Anxiety disorders represent a major public health problem and, when persistent and associated with functional impairment, may require pharmacological treatment. Among the medications used, benzodiazepines and Z-drugs are noteworthy, being prescribed primarily as anxiolytic and hypnotic agents, respectively, and exerting their effects through modulation of GABA-A receptors. The concomitant use of these drugs with alcoholic beverages potentiates central nervous system depressant effects, increasing the risk of excessive sedation, cognitive impairment, respiratory depression, and death. This study aimed to analyze the consequences of the interaction between alcoholic beverages and benzodiazepines and Z-drugs. A narrative literature review was conducted between February 2025 and January 2026 using Google Scholar, PubMed, and LILACS databases, complemented by searches of government publications. The studies demonstrated that the concomitant use of alcohol and these medications intensifies central nervous system depression, promoting excessive sedation, memory impairment, respiratory depression, hepatic dysfunction, and, in severe cases, coma and death. Furthermore, prolonged concomitant use contributes to the development of tolerance and dependence. In conclusion, the interaction between alcohol, benzodiazepines, and Z-drugs represents a significant public health risk, highlighting the need for appropriate medical and pharmaceutical counseling regarding the rational use of these medications, as well as educational strategies aimed at preventing this potentially harmful combination.

Keywords: alcohol; benzodiazepines; Z-drugs; drug interactions; drug toxicity.

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais têm aumentado expressivamente ao longo dos anos, sendo considerados um problema de saúde pública de elevada prevalência, acometendo diversas pessoas no mundo em todas as faixas etárias e gênero. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2021), estima-se que 4,4% da população mundial apresente algum transtorno de ansiedade. No Brasil, a pesquisa de Inquérito Telefônico de Fatores de Risco para Doenças crônicas não Transmissíveis (COVITEL, 2023) apontou que 26,8% dos adultos relataram diagnóstico médico de ansiedade, evidenciando a elevada frequência dessa condição na população brasileira. Embora esses indicadores não sejam diretamente comparáveis devido às diferenças metodológicas entre as fontes, ambos demonstram a relevância epidemiológica dos transtornos de ansiedade e seus impactos na saúde pública.

A ansiedade consiste em uma resposta emocional fisiológica caracterizada por sentimentos de apreensão, preocupação e aumento do estado de alerta diante de ameaças reais ou percebidas. Em condições normais, exerce papel adaptativo ao preparar o organismo para enfrentar situações potencialmente desafiadoras, sendo acompanhada por alterações cognitivas, emocionais e fisiológicas (OMS, 2025).

Entretanto, quando passa a ser persistente, excessiva, desproporcional ao contexto, e compromete o funcionamento social, ocupacional ou outras áreas da vida, pode caracterizar um transtorno de ansiedade. Esses transtornos compreendem diferentes condições clínicas, incluindo o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno do pânico, transtorno de ansiedade social e fobias específicas, entre outras, conforme descrito no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5 (DSM-5 TR) e na Classificação Internacional de Doenças 11 (CID-11) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

O tratamento dos transtornos de ansiedade envolve intervenções psicoterapêuticas e, quando indicado, farmacoterapia. Entre os medicamentos que atuam no sistema nervoso central (SNC), destacam-se os psicotrópicos, incluindo antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, estabilizadores do humor, ansiolíticos e sedativos-hipnóticos. Esses fármacos apresentam mecanismos de ação, indicações terapêuticas e perfis de efeitos adversos distintos, sendo a escolha do tratamento individualizada conforme o diagnóstico, gravidade dos sintomas, características clínicas do paciente e relação entre riscos e benefícios (SILVA, 2021).

De modo geral, os antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação

de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), constituem a primeira linha terapêutica, devido à sua eficácia e ao melhor perfil de segurança para uso prolongado. Os benzodiazepínicos (BZD) são recomendados como tratamento adjuvante ou de curta duração, principalmente para o alívio rápido de sintomas intensos de ansiedade, enquanto os compostos Z são indicados preferencialmente para o tratamento da insônia (GUNJA, 2013; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Os BZD e os compostos Z exercem seus efeitos por meio da modulação alostérica positiva dos receptores GABA-A, potencializando a ação do ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do SNC. Esse mecanismo promove aumento do influxo de íons cloreto para o interior do neurônio, reduzindo a excitabilidade neuronal e produzindo efeitos ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, conforme o perfil farmacológico de cada classe (FÁVERO et al., 2017).

Esses medicamentos apresentam efeito ansiolítico de início rápido e podem ser utilizados no manejo de crises agudas de ansiedade. No entanto, seu uso deve ser restrito ao curto prazo devido ao risco de intolerância, dependência e efeitos adversos. Além disso, o uso prolongado, em doses elevadas ou associado ao consumo de bebidas alcoólicas, potencializa os efeitos depressores sobre o SNC, o que pode causar sedação excessiva, comprometimento cognitivo, amnésia, depressão respiratória e, em casos graves, coma e óbito (CRUZ et al., 2025).

O álcool é uma substância com ação no SNC, ocasionando alterações comportamentais significativas. Inicialmente, o álcool pode provocar a euforia, sensação de prazer e bem-estar, com variações individuais. Por outro lado, em doses elevadas, essa substância pode comprometer a memória, a coordenação motora, causar sonolência e desestabilizar o controle emocional (CHENG et al., 2018).

Portanto, a associação do álcool com BDS e compostos Z pode intensificar os efeitos depressores no SNC, aumentando o risco de depressão respiratória, a qual é uma condição potencialmente fatal (ARAÚJO; BARBOZA; GUEDES, 2022). O álcool está envolvido em cerca de 18,5% das mortes por overdose relacionadas aos BDZ por depressão respiratória, além de aumentar a gravidade dos casos atendidos em serviços de emergência quando utilizado concomitantemente a esses medicamentos (NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM, 2025). Sendo assim, é essencial evidenciar as consequências e danos causados a partir da interação entre o álcool e esses medicamentos, permitindo um maior

esclarecimento aos profissionais da saúde e pacientes.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi revisar as evidências científicas acerca da interação entre bebidas alcoólicas, BZD e compostos Z, enfatizando seus mecanismos farmacológicos e as principais consequências toxicológicas decorrentes dessa associação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado por meio de uma revisão narrativa de literatura com caráter descritivo e qualitativo. A busca de dados foi realizada entre o período de fevereiro de 2025 a janeiro de 2026, nas bases do Google Acadêmico, PubMed e LILACS, além de documentos oficiais de órgãos governamentais e organizações internacionais.

Foram utilizados os descritores em português ("ansiedade", "transtornos de ansiedade", "benzodiazepínicos", "compostos Z", "álcool", "interações medicamentosas", "sedativos-hipnóticos") e seus correspondentes em inglês ("anxiety", "anxiety disorders", "benzodiazepines", "Z-drugs", "alcohol", "ethanol", "drug interactions" e "hypnotics"), combinados pelos operadores booleanos AND e OR conforme a estratégia de busca de cada base.

Foram priorizados artigos publicados entre 2010 e 2025, além de livros-texto e estudos clássicos considerados essenciais para a compreensão dos mecanismos farmacológicos e toxicológicos abordados. Foram incluídos estudos que abordassem a interação entre álcool, BZD e compostos Z, bem como aspectos relacionados à neurofisiologia da ansiedade, farmacologia e toxicologia dessas substâncias. Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, comentários científicos, literatura cinzenta, artigos duplicados e estudos que não abordassem o tema proposto ou que não estivessem disponíveis na íntegra. Os estudos selecionados foram analisados de forma crítica e interpretativa, sendo organizados nas categorias temáticas: neurofisiologia da ansiedade; mecanismos farmacológicos dos BZD e compostos Z; e interação entre álcool e medicamentos sedativos-hipnóticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neurofisiologia da ansiedade

A ansiedade corresponde a uma resposta emocional adaptativa desencadeada diante da

percepção de ameaças reais ou potenciais, envolvendo a integração de circuitos neurais responsáveis pelo processamento do medo, da vigilância e da regulação emocional. Quando essa resposta se torna persistente, excessiva e desproporcional ao estímulo desencadeante, pode caracterizar um transtorno de ansiedade, comprometendo significativamente o funcionamento social e ocupacional do indivíduo (CRASKE & STEIN, 2016; PENNINX et al., 2021; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2023).

Do ponto de vista neurobiológico, os transtornos de ansiedade resultam de alterações funcionais em circuitos córtico-límbicos, especialmente envolvendo a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal. A amígdala participa da detecção e processamento de estímulos ameaçadores, enquanto o hipocampo está relacionado à memória contextual e o córtex pré-frontal exerce importante papel na modulação das respostas emocionais. A desregulação dessas estruturas favorece respostas exacerbadas ao estresse e aumento da excitabilidade neuronal (ŠIMIĆ et al., 2021; MELLEU & CANTERAS, 2025).

Diversos sistemas neurotransmissores participam da fisiopatologia dos transtornos de ansiedade, destacando-se os sistemas GABAérgico, glutamatérgico, serotoninérgico e noradrenérgico. Entre eles, o GABA constitui o principal neurotransmissor inibitório do SNC, sendo fundamental para o controle da excitabilidade neuronal. Reduções na neurotransmissão GABAérgica e o aumento da atividade glutamatérgica estão associados à fisiopatologia desse transtorno (CRASKE & STEIN, 2016; FOGAÇA & DUMAN, 2019; GHIT et al., 2021).

O receptor GABA-A é um canal iônico permeável ao cloreto composto por diferentes subunidades, sendo o principal alvo farmacológico dos BZD e dos compostos Z. Esses fármacos atuam como moduladores alostéricos positivos, potencializando a ação do GABA e aumentando o influxo de íons cloreto para o interior dos neurônios, o que promove hiperpolarização da membrana e redução da excitabilidade neuronal. Enquanto os BZD apresentam afinidade por diferentes subunidades do receptor, produzindo efeitos ansiolíticos, sedativos, anticonvulsivantes e miorrelaxantes, os compostos Z apresentam maior seletividade pela subunidade $\alpha 1$, justificando seu efeito predominantemente hipnótico (SIGEL & ERNST, 2018; RICHTER et al., 2020; AZEVEDO et al., 2022).

Os estudos analisados demonstram consenso quanto ao papel central da modulação do sistema GABAérgico tanto na fisiopatologia dos transtornos de ansiedade quanto na ação farmacológica dos BZD e compostos Z. Esse mecanismo também explica a potencialização dos efeitos depressores do SNC quando esses medicamentos são utilizados concomitantemente ao

álcool, constituindo a base fisiopatológica da interação tóxica discutida nas seções subsequentes (CRASKE & STEIN, 2016; SIGEL & ERNST, 2018; RICHTER et al., 2020).

Ação farmacológica dos benzodiazepínicos e compostos Z

Os estudos incluídos nesta revisão demonstram consenso de que os BZD permanecem entre os psicotrópicos mais utilizados para o manejo de sintomas agudos de ansiedade, devido ao rápido início de ação e à elevada eficácia ansiolítica. Entretanto, diretrizes clínicas atuais recomendam seu uso apenas por curtos períodos, principalmente como terapia adjuvante aos antidepressivos, em razão do risco de tolerância, dependência e sintomas de abstinência (SLEE et al., 2019; FAGAN & BALDWIN, 2023).

Os BZD atuam como moduladores alostéricos positivos do receptor GABA-A, aumentando a frequência de abertura do canal de cloreto após a ligação do GABA (Figura 1). Esse mecanismo reduz a excitabilidade neuronal e resulta em efeitos ansiolíticos, sedativos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e amnésicos, cuja intensidade varia conforme as propriedades farmacocinéticas de cada fármaco (SIGEL & ERNST, 2018; GHIT et al., 2021).

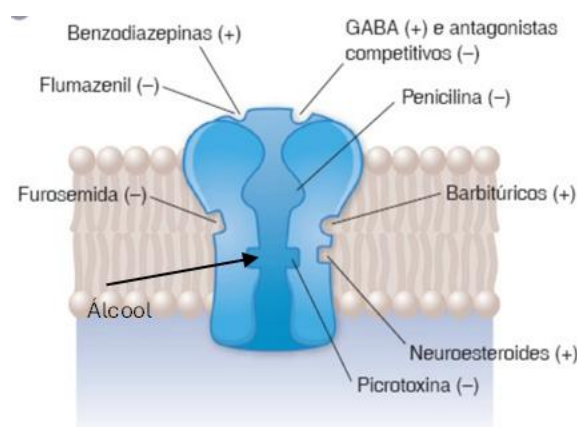


Figura 1. Canal de Cl⁻ ativado por GABA (receptor GABA-A) e seus sítios de ligação Fonte: Adaptado de Golan et al., 2014.

Embora compartilhem o mesmo mecanismo básico de ação, os BZD apresentam diferenças em relação à meia-vida, metabolismo e duração dos efeitos clínicos. Fármacos de ação curta, como midazolam e triazolam, possuem início rápido e curta duração (meia-vida inferior a 6 horas), sendo utilizados principalmente em sedação e procedimentos médicos. Os

de ação intermediária (meia-vida de 6 a 24 horas), como alprazolam, lorazepam e temazepam, são frequentemente empregados no tratamento da ansiedade e da insônia. Já os de longa duração, como diazepam, clonazepam, clordiazepóxido e flurazepam, apresentam metabólitos ativos e efeito prolongado (meia-vida superior a 24 horas), sendo indicados para diferentes condições clínicas, incluindo transtornos de ansiedade, abstinência alcoólica e epilepsia (SIGEL & ERNST, 2018; COSTA et al., 2020).

A Figura 2 apresenta a estrutura química básica dos BZD e exemplos de diferentes fármacos da classe, demonstrando que todos compartilham um núcleo estrutural comum, mas variam nos grupos funcionais, o que explica diferenças de potência, ação e efeitos entre eles. Uma terapia adequada com BZD normalmente corresponde ao emprego de até 40 mg de diazepam ou uma dosagem equivalente de outro BZD, indicado o uso por até quatro semanas associados a um antidepressivo (FÁVERO, 2017; COSTA et al., 2020).

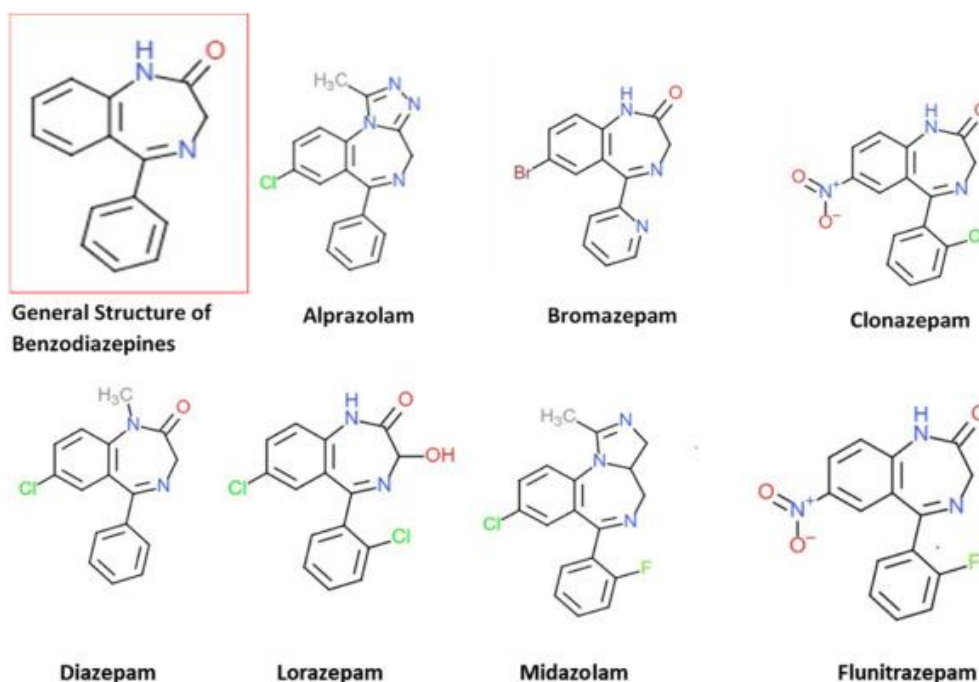


Figura 2. Estruturas moleculares dos principais benzodiazepínicos. Fonte: Costa et al., 2020.

Os compostos Z (zolpidem, zopiclona, eszopiclona e zaleplona) constituem uma classe distinta de sedativos-hipnóticos não BZD. Apesar de também atuarem como moduladores positivos do receptor GABA-A, apresentam maior afinidade pelas subunidades $\alpha 1$, relacionadas predominantemente à indução e manutenção do sono. Essa seletividade explica seu perfil

farmacológico, caracterizado por efeito hipnótico mais pronunciado e menor atividade ansiolítica, anticonvulsivante e miorrelaxante quando comparados aos BZD (GUNJA, 2013; ATKIN et al., 2018; RICHTER et al., 2020).

Os estudos analisados demonstram ainda que as diferenças farmacocinéticas entre essas duas classes possuem importante repercussão clínica. De maneira geral, os compostos Z apresentam início de ação rápido, curta meia-vida e menor efeito residual diurno, características que justificam sua indicação preferencial para o tratamento da insônia. Entretanto, assim como os BZD, seu uso prolongado aumenta o risco de tolerância, dependência e eventos adversos, especialmente quando associado ao consumo de álcool (ATKIN et al., 2018; AZEVEDO et al., 2022).

A exposição prolongada aos moduladores do receptor GABA-A desencadeia mecanismos compensatórios no SNC, conhecidos como neuroadaptação. A estimulação contínua desses receptores promove alterações em sua expressão e funcionalidade, incluindo dessensibilização, internalização e redução da disponibilidade de determinados subtipos de receptores GABA-A, além de alterações na composição de suas subunidades. Como consequência, ocorre diminuição progressiva da resposta farmacológica, favorecendo o desenvolvimento de tolerância. Quando o medicamento é interrompido abruptamente, o SNC permanece temporariamente com reduzida atividade inibitória, resultando em hiperexcitabilidade neuronal e manifestações de abstinência, como ansiedade, insônia de rebote, irritabilidade, tremores e, em casos graves, convulsões (GHIT et al., 2021; AZEVEDO et al., 2022).

Considerando os estudos incluídos nesta revisão, observa-se que tanto os BZD quanto os compostos Z apresentam elevada eficácia clínica quando utilizados conforme as indicações terapêuticas. Entretanto, a principal convergência entre os estudos refere-se ao aumento significativo do risco de eventos adversos decorrentes do uso prolongado e da associação com outros depressores do SNC, particularmente o álcool, aspecto que fundamenta a discussão apresentada na seção seguinte (GUNJA, 2013; ATKIN et al., 2018; FAGAN & BALDWIN, 2023).

Intoxicação alcoólica e interação medicamentosa

O etanol, popularmente conhecido como álcool, é uma substância psicoativa amplamente consumida em diferentes contextos sociais e culturais. Após sua absorção pelo

trato gastrointestinal, é distribuído rapidamente pelos tecidos, atravessando a barreira hematoencefálica e exercendo efeitos depressores sobre o SNC. Seu metabolismo ocorre predominantemente no fígado por meio das enzimas álcool desidrogenase (ADH) e aldeído desidrogenase (ALDH), responsáveis pela conversão do etanol em acetaldeído e, posteriormente, em acetato. Em situações de consumo crônico, há maior participação do sistema microsomal oxidativo do etanol, principalmente pela isoenzima CYP2E1, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio e contribuindo para estresse oxidativo e lesão tecidual (CENI et al., 2014; ABRAHAO et al., 2017; LIMA et al., 2024).

No SNC, o álcool atua por diferentes mecanismos neuroquímicos, destacando-se a potencialização da neurotransmissão GABAérgica e a inibição da neurotransmissão glutamatérgica mediada pelos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Do mesmo modo, promove alterações nos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico e noradrenérgico, responsáveis por seus efeitos sobre comportamento, recompensa e humor (KOOB & VOLKOW, 2016; ABRAHAO et al., 2017).

A intoxicação alcoólica é um importante problema de saúde pública, estando associada ao aumento da morbimortalidade por acidentes, violências, intoxicações e doenças crônicas. Os efeitos clínicos variam conforme a concentração sanguínea de etanol, podendo incluir prejuízo psicomotor, alterações cognitivas, sedação, depressão respiratória e coma. Esses riscos tornam-se ainda mais relevantes em idosos, indivíduos com doenças hepáticas e pacientes em uso concomitante de medicamentos depressores do SNC (SOYKA, 2017; OMS, 2018; CISA, 2025).

A primeira intoxicação geralmente ocorre na adolescência, enquanto a dependência tende a se manifestar entre os 20 e 30 anos, fase em que surgem prejuízos significativos na memória, aprendizagem, raciocínio, fluência verbal e tomada de decisões (OLIVEIRA & ARNAUTS, 2011). Em 2019, o álcool foi responsável por cerca de 59.855 mortes entre jovens de 10 a 24 anos no mundo, e aproximadamente 5,9 milhões de vidas perdidas por morte prematura ou incapacidade. Embora os homens sejam os mais afetados, cresce a incidência entre mulheres em situação de vulnerabilidade (CISA, 2025).

Na prática clínica, a intoxicação aguda por álcool é causa frequente de emergências, especialmente entre adolescentes com padrão de consumo excessivo e associado a outras drogas. O acompanhamento psicológico é essencial, pois muitos pacientes apresentam transtornos relacionados. Assim, a intoxicação alcoólica permanece entre as principais causas

evitáveis de morbimortalidade em jovens, reforçando a necessidade de políticas públicas e estratégias preventivas contínuas (OMS, 2018; ARAÚJO; BARBOZA; GUEDES, 2022).

Os estudos analisados nesta revisão demonstram que a associação entre álcool, BZD e compostos Z representa uma das interações farmacológicas de maior relevância clínica envolvendo medicamentos de ação central. Embora essas substâncias apresentem estruturas químicas distintas, compartilham mecanismos farmacodinâmicos semelhantes ao potencializarem a atividade do receptor GABA-A (Figura 1). O consumo concomitante produz efeito aditivo ou sinérgico sobre a neurotransmissão inibitória, intensificando significativamente a depressão do SNC (KOOB & VOLKOW, 2016; SIGEL & ERNST, 2018; RICHTER et al., 2020).

Além da interação farmacodinâmica, aspectos farmacocinéticos também podem contribuir para a toxicidade dessa associação. O metabolismo hepático compartilhado por algumas dessas substâncias, especialmente em indivíduos com consumo crônico de álcool, pode modificar a depuração dos medicamentos, favorecendo alterações nas concentrações plasmáticas e prolongando seus efeitos clínicos. Embora esses mecanismos variem entre os diferentes BZD e compostos Z, a associação com álcool aumenta a imprevisibilidade da resposta farmacológica e o risco de eventos adversos graves (ABRAHAO et al., 2017; CHENG et al., 2018).

As evidências reunidas nesta revisão demonstram que a interação entre álcool e esses medicamentos está associada ao aumento da sedação, comprometimento psicomotor, prejuízo cognitivo, amnésia anterógrada, quedas, acidentes de trânsito, broncoaspiração, depressão respiratória e morte. Esses efeitos decorrem da potencialização da depressão neuronal, principalmente em indivíduos idosos, pacientes com doenças respiratórias, usuários crônicos desses medicamentos ou pessoas que utilizam múltiplos depressores do SNC (GUNJA, 2013; SOYKA, 2017; ATKIN et al., 2018; CRUZ et al., 2025).

Sob a perspectiva toxicológica, concentrações plasmáticas elevadas de BZD e compostos Z podem estar presentes em casos fatais, particularmente quando associados ao consumo de álcool. Estudos de toxicologia forense apontam níveis plasmáticos associados à toxicidade, como diazepam acima de 2 mg/L, alprazolam e clonazepam acima de 0,1 mg/L, midazolam acima de 0,3 mg/L e zolpidem acima de 0,5 mg/L (WILKINSON, 1998; KLAASSEN, 2019). Entretanto, a gravidade da intoxicação não depende exclusivamente da concentração plasmática, sendo influenciada por fatores como idade, função hepática,

tolerância, polifarmácia e quantidade de etanol ingerida. Dessa forma, mesmo doses terapêuticas podem produzir manifestações clínicas graves quando utilizadas concomitantemente ao álcool (OLSON et al., 2022).

Em conjunto, os estudos analisados evidenciam que a interação entre álcool, BZD e compostos Z representa problema clínico e de saúde pública devido ao aumento expressivo do risco de intoxicações, hospitalizações e eventos potencialmente fatais. Esta revisão integra evidências farmacológicas e toxicológicas que permitem compreender os mecanismos envolvidos nessa interação, reforçando a necessidade de orientação médica e farmacêutica, prescrição criteriosa e ações educativas voltadas à prevenção do uso concomitante dessas substâncias.

Síntese dos achados e implicações clínicas

Os estudos analisados demonstram que a associação entre álcool, BZD e compostos Z potencializa significativamente os efeitos depressores sobre o SNC. Embora BDZ e compostos Z apresentem diferenças estruturais, farmacocinéticas e farmacodinâmicas, ambos atuam como moduladores alostéricos positivos do receptor GABA-A, enquanto o álcool também potencializa a neurotransmissão GABAérgica e inibe a atividade glutamatérgica. A convergência desses mecanismos resulta em efeito aditivo ou sinérgico sobre a neurotransmissão inibitória, aumentando o risco de sedação excessiva, comprometimento cognitivo, prejuízo psicomotor, amnésia, depressão respiratória, coma e óbito (GUNJA, 2013; KOOB & VOLKOW, 2016; ABRAHAO et al., 2017; SOYKA, 2017; ATKIN et al., 2018; SIGEL & ERNST, 2018).

O uso concomitante dessas substâncias representa importante fator de risco para intoxicações, hospitalizações e acidentes relacionados à redução do nível de consciência e da coordenação motora, especialmente entre idosos, indivíduos com doenças respiratórias, pacientes com comprometimento hepático e usuários de múltiplos depressores do SNC. Além disso, o uso prolongado de BZD e compostos Z favorece o desenvolvimento de tolerância e dependência, aumentando a vulnerabilidade a eventos adversos quando associados ao consumo de bebidas alcoólicas (GUNJA, 2013; ATKIN et al., 2018; AZEVEDO et al., 2022; CRUZ et al., 2025).

Esta revisão reúne evidências sobre os mecanismos neurofarmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos envolvidos na interação entre álcool, BZD e compostos Z,

ênfatizando aspectos que frequentemente são abordados de forma isolada na literatura. Essa abordagem pode auxiliar a prática clínica, fortalecer a atuação de médicos e farmacêuticos na prevenção de interações medicamentosas e apoiar ações de educação em saúde voltadas ao uso racional desses medicamentos (GUNJA, 2013; FAGAN & BALDWIN, 2023; CRUZ et al., 2025).

Entretanto, por se tratar de uma revisão narrativa, não foi adotado um protocolo sistemático para identificação, seleção e avaliação crítica dos estudos, o que pode introduzir viés de seleção e limitar a reprodutibilidade da busca bibliográfica. Nesse sentido, a heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos dificultou a comparação direta entre os achados, especialmente em relação às diferenças entre os BZD e os compostos Z, às características das populações avaliadas e aos padrões de consumo de álcool. Assim, estudos clínicos prospectivos, investigações epidemiológicas e revisões sistemáticas são necessários para ampliar as evidências sobre os mecanismos de toxicidade e os fatores associados à morbimortalidade decorrentes da associação entre álcool, BZD e compostos Z.

CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu compreender, de forma abrangente, os riscos associados à interação entre o álcool, BZD e compostos Z. A análise da literatura demonstrou que essa combinação produz efeitos potencialmente graves devido à ação sinérgica dessas substâncias no SNC, intensificando a depressão neural e aumentando a probabilidade de eventos adversos como sedação excessiva, comprometimento cognitivo, depressão respiratória e, em situações extremas, coma e óbito.

Com base nos achados, destaca-se a necessidade de ampliar estratégias de educação em saúde direcionadas aos profissionais e à população geral, visando estimular o uso racional de psicotrópicos, prevenir intoxicações e reduzir danos. Também se faz essencial o fortalecimento de políticas públicas, a ampliação de campanhas informativas e o incentivo à vigilância epidemiológica para identificar padrões de uso e subsidiar ações preventivas mais eficazes.

Devido às restrições inerentes ao delineamento narrativo, recomenda-se que futuras pesquisas, especialmente estudos clínicos, epidemiológicos e revisões sistemáticas, aprofundem a compreensão dos mecanismos de toxicidade e dos fatores associados à morbimortalidade decorrentes da associação entre álcool, BZD e compostos Z. Por fim, a

compreensão dessas interações pode contribuir significativamente para a redução da morbimortalidade e para um cuidado mais responsável no âmbito da saúde física e mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAO KP, SALINAS AG, LOVINGER DM. Alcohol and the brain: Neuronal molecular targets, synapses, and circuits. *Neuron* 96(6):1223-1238, 2017.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5 Texto Revisado, 5.ed., Porto Alegre: Artmed, 2023, 1152p.
3. ARAÚJO MIA, BARBOZA ACS, GUEDES JPM. Uso de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos por estudantes universitários na área de saúde: uma revisão de literatura. *Res Soc Dev* 11(15): e296111537379, 2022.
4. ATKIN T, COMAI S, GOBBI G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: Pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev* 70(2): 197-245, 2018.
5. AZEVEDO BO, SANTOS EF, LIMA GS, PUJOL JT, ANTUNES AA, JESUS LOP. Perfil Farmacoterapêutico do Zolpidem. *Rev. Bras. Ciênc. Biomed* 3(1): E0642022, 1-7, 2022.
6. CENI E, MELLO T, GALLI A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol* 20(47): 17756-17772, 2014.
7. CHENG C, MITHIIWANI F, UNGAR T, LEE M. Interaction between psychotropic medications and alcohol: perceptions among patients attending an adult mental health day hospital program. *Can J Hosp Pharm* 71(1): 7-13, 2018.
8. CISA. Centro de Informações sobre Saúde e Álcool. Carga Global de Doenças Relacionadas ao Álcool entre Jovens. 2025. Disponível em: <https://cisa.org.br/pesquisa/artigos-cientificos/artigo/item/553-carga-global-doencas-alcool-jovens?fbclid=PAVERFWAMv9Q5leHRuA2FlbQIxMAABpygBmoQmyKe-2ASAsiqfnLcTeCuZ7dCec4kanQn0BU4oxd5XoudvsiNtZxZW_aem_1SHor253W1jT_cZFLaSogg>. Acesso em 10 de novembro de 2025.
9. COSTA YRS, LAVORATO SN, BALDIN JJCMC. Violence against women and drug-facilitated sexual assault (DFSA): A review of the main drugs. *J Forensic Leg Med* 74:

102020, 2020.

10. COVITEL. Inquérito telefônico de fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis em tempos de pandemia - Covitel 2023: relatório final. São Paulo, SP: Vital Strategies; Umane, 2023. Disponível em: https://www12.senado.leg.br/noticias/arquivos/2024/08/30/relatorio_covitel_2023.pdf. Acesso em 10 de novembro de 2025.
11. CRASKE MG, STEIN MB. Anxiety. *Lancet* 388(10063): 3048-3059, 2016.
12. CRUZ ICT, VIEIRA MCO, SILVA MJS, SILVA TLO, OLIVEIRA KBV. Interações entre ansiolíticos e álcool: uma revisão de literatura sobre riscos e efeitos no organismo. In: *Ciência, Cuidado e Saúde: contextualizando saberes*. v.5., São Paulo: Editora Científica Digital, 2025, p. 388-399.
13. FAGAN HA, BALDWIN DS. Pharmacological treatment of generalised anxiety disorder: current practice and future directions. *Expert Rev Neurother* 23(6): 535-548, 2023.
14. FÁVERO VR, SATO MO, SANTIAGO RM. Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade? *Vis Acad* 18(4): 98-106, 2017.
15. FOGAÇA MV, DUMAN RS. Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: New insights for therapeutic interventions. *Front Cell Neurosci* 13: 87, 2019.
16. GHIT A, ASSAL D, AL-SHAMI AS, HUSSEIN DEE. GABA_A receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol* 19(1): 123, 2021.
17. GOLAN DE, TASHJIAN AH JR, ARMSTRONG EJ, ARMSTRONG AW. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacologia, 3.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, 972p.
18. GUNJA N. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 9(2): 155-162, 2013.
19. KLAASSEN CD. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons., 9th ed., New York: McGraw-Hill, 2019, 1620p.
20. KOOB GF, VOLKOW ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3(8): 760-773, 2016.
21. LIMA JC, BEZERRA SL, RODRIGUES DJS, FERNANDES NBM, MOREIRA GC,

- SANTOS AFR, FROTA BG, FONTELES G. Impacto do álcool no organismo: uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na toxicidade sistêmica. *Braz J Health Rev* 7(1): 7660-7684, 2024.
22. MELLEU FF, CANTERAS NS. Neural circuits of fear and anxiety: Insights from a neuroethological perspective. *Physiology (Bethesda)* 40(3): 208-223, 2025.
23. NATIONAL INSTITUTE ON ALCOHOL ABUSE AND ALCOHOLISM (NIAAA). Alcohol-medication interactions: potentially dangerous mixes. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2023. Disponível em: https://www.niaaa.nih.gov/health-professionals-communities/core-resource-on-alcohol/alcohol-medication-interactions-potentially-dangerous-mixes?utm_source=chatgpt.com Acesso em 10 de janeiro de 2026.
24. OLSON K, SMOLLIN C, ANDERSON I, BENOWITZ N, BLANC P, KIM-KATZ S, LEWIS JC, WU AHB. Poisoning and drug overdose, 8thed., New York: McGraw Hill; 2022. 784 p.
25. OLIVEIRA MLF, ARNAUTS I. Intoxicação alcoólica em crianças e adolescentes: dados de um centro de assistência toxicológica. *Esc Anna Nery* 15(1): 83-89, 2011.
26. OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639> Acesso em 10 de janeiro de 2026.
27. OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Mental health atlas 2020. Geneva: World Health Organization, 2021. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/912699ec-18d0-4b78-be50-366c2f8ec616/content> Acesso em 10 de outubro de 2025.
28. OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Anxiety disorders. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders> Acesso em 12 de janeiro de 2026.
29. PENNINX BWJH, PINE DS, HOLMES EA, REIF A. Anxiety disorders. *Lancet* 397(10277): 914-927, 2021.
30. RICHTER G, LIAO VWY, AHRING PK, CHEBIB M. The Z-drugs zolpidem, zaleplon, and eszopiclone have varying actions on human GABA_A receptors containing $\gamma 1$, $\gamma 2$, and $\gamma 3$ subunits. *Front Neurosci* 14: 599812, 2020.

31. SIGEL E, ERNST M. The benzodiazepine binding sites of GABA_A receptors. *trends Pharmacol Sci* 39(7): 659-671, 2018.
32. SILVA AO, BARBOSA AA, CUNHA APS, ROLIM IAA, SANTOS RF, BORGES JMP, LEMOS GS. Interações potenciais entre medicamentos e medicamentos-álcool em pacientes alcoolistas atendidos por um Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas. *Res Soc Dev* 10(9): e20610917697, 2021.
33. ŠIMIĆ G, TKALČIĆ M, VUKIĆ V, MULC D, ŠPANIĆ E, ŠAGUD M, OLUCHA-BORDONAU FE, VUKŠIĆ M, HOF PR. Understanding emotions: origins and roles of the amygdala. *Biomolecules* 11(6): 823, 2021.
34. SLEE A, NAZARETH I, BONDARONEK P, LIU Y, CHENG Z, FREEMANTLE N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 393(10173): 768-777, 2019.
35. SOYKA M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 376(12): 1147-1157, 2017.
36. WILKINSON CJ. The abuse potential of zolpidem administered alone and with alcohol. *Pharmacol Biochem Behav* 60(1): 193-202, 1998.