SEVEN publicações acadêmicas
EM PARCERIA COM: IEMS UNIASSELVI

Uso do canabidiol em pacientes com epilepsia refratária: Revisão integrativa das evidências clínicas e terapêuticas

Álvaro Dias de Alkmin Filho
Médico
Instituição: Universidade de Santo Amaro
E-mail: alvaro30.dias.alkmin@gmail.com

Mateus Giovani Senna
Médico
Instituição: Universidad María Auxiliadora (UMAX)
E-mail: mateusgsenna@gmail.com

Valéria Goulart Viana
Médica
Instituição: Faculdade de Medicina de Itajubá
E-mail: dravaleriagoulart@yahoo.com.br

Rafaela Thaís Schalanski
Médica
Instituição: Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)
E-mail: rafaelaschh@gmail.com

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Médica
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)
E-mail: amanda.dalla.pria@hotmail.com

Lucas da Cruz Alarcon Lima
Graduando em Medicina
Instituição: Claretiano Centro Universitário Rio Claro (CEUCLAR)
E-mail: lucas_cruz_alarcon@hotmail.com

Fernando Antonio Barbosa da Silva Filho
Médico
Instituição: Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)
E-mail: fernando.abs97@gmail.com

Lucas Teixeira Campos Queiroz
Médico
Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais
E-mail: lucasqgalo@gmail.com

Camila Cristina Prado
Médica
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas)
E-mail: camilaacprado@gmail.com

Nathália Déo Gasparotto
Médica
Instituição: Universidade Severino Sombra
E-mail: nathdeo@gmail.com

Joel Mariano Gomes Pereira
Médico
Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)
E-mail: joelneto21@icloud.com

David José Conceição Vila
Médico
Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)
E-mail: davidfma92@gmail.com

Ramon de Mendonça Correia
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário Uninorte
E-mail: drramoncorreia@gmail.com

Marcela Marinho de Oliveira
Médica
Instituição: Universidade de Rio Verde
E-mail: marcelamarinhop8@gmail.com

Lívia Ayres Mendes Khair
Médica
Instituição: Universidade Nove de Julho
E-mail: liviaamk@gmail.com

Thallía Vitória Oliveira Mota
Médica
Instituição: Faculdade Atenas Sete Lagoas
E-mail: thallia.vitoriaom@gmail.com

Rafael Costa dos Santos
Médico
Instituição: Universidad María Auxiliadora, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
E-mail: dr.rcosta07@gmail.com

Ednei Luiz França Cajá
Médico Generalista
Instituição: Faculdade da Saúde e Ecologia Humana
E-mail: edneicaja@yahoo.com.br

Bruna Lopes Alegrio
Médica
Instituição: Universidade Cidade de São Paulo (UNICID)
E-mail: brualegrio@gmail.com

Marcella de Fátima Lomeu Marinho
Residência Médica em Clínica Médica
Instituição: Hospital Rede Casa de Portugal
E-mail: marcellamarinho1979@gmail.com

RESUMO
Este estudo apresenta uma revisão integrativa das evidências clínicas e terapêuticas disponíveis sobre o uso do canabidiol (CBD) em pacientes com epilepsia refratária. Essa condição é caracterizada pela resistência aos tratamentos antiepilépticos convencionais, tornando o controle das crises um desafio significativo para pacientes e profissionais de saúde. O CBD, um composto não psicoativo derivado da *Cannabis sativa*, tem demonstrado potencial no manejo das crises epilépticas, especialmente em síndromes como Dravet e Lennox-Gastaut. A partir da análise de estudos clínicos recentes, foram observados benefícios associados à redução da frequência das crises, à melhora na qualidade de vida e a um perfil de segurança aceitável, quando utilizado sob supervisão médica. No entanto, destaca-se a necessidade de estudos adicionais que padronizem as dosagens e avaliem os efeitos a longo prazo. O presente trabalho também ressalta a importância do desenvolvimento de políticas públicas que regulamentem o acesso ao tratamento, assegurando a segurança e equidade na oferta dessa terapia.

Palavras-chave: Canabidiol. Epilepsia Refratária. Tratamento Adjuvante. Síndromes Epilépticas. Qualidade de Vida.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns, caracterizando-se por crises epilépticas recorrentes que podem impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. Estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas por essa condição, tornando-a um problema de saúde pública global (Kanner; Bicchi, 2022). Embora a maioria dos indivíduos consiga controlar as crises com medicamentos antiepilépticos (MAEs) convencionais, aproximadamente 30% desenvolvem epilepsia refratária ou resistente a medicamentos (ER), uma condição que representa um desafio terapêutico e demanda alternativas clínicas mais eficazes (Aneja; Jain, 2014; Dalic; Cook, 2016).

A epilepsia refratária é definida pela persistência de crises epilépticas, mesmo com o uso adequado de dois ou mais MAEs em doses terapêuticas. Essa condição está associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade, prejuízos cognitivos e psiquiátricos, além de relevantes limitações sociais e econômicas (Dalic; Cook, 2016; Silva et al., 2018). Nesse cenário, intensificam-se os esforços na busca por novas opções farmacológicas, destacando-se o crescente interesse terapêutico na *Cannabis sativa*, especialmente no canabidiol (CBD), um de seus principais compostos bioativos.

O canabidiol, ao contrário do tetrahidrocanabinol (THC), não apresenta efeitos psicoativos, sendo considerado um agente terapêutico promissor para diversas condições neurológicas e psiquiátricas (Devinsky et al., 2014; Carvalho; Tannús, 2019). Sua farmacologia tem sido amplamente estudada, revelando mecanismos complexos de ação, com destaque para a modulação da excitabilidade neuronal, da inflamação neurogênica e da neuroproteção. Entre seus efeitos se incluem a interação com canais de sódio

voltagem-dependentes e a atuação sobre receptores do sistema endocanabinoide (Ghovanloo et al., 2018; Sait et al., 2020; Huang et al., 2021).

Diversos estudos clínicos têm avaliado a eficácia e a segurança do CBD em pacientes com epilepsia refratária, sobretudo em síndromes epilépticas pediátricas graves, como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut (Bebin et al., 2018; Devinsky et al., 2017). O ensaio clínico randomizado conduzido por Devinsky et al. (2017) foi pioneiro ao demonstrar uma redução significativa na frequência das crises em pacientes com síndrome de Dravet tratados com CBD, em comparação ao placebo, estabelecendo as bases para sua aprovação regulatória em diversos países.

Adicionalmente, dados oriundos de programas de acesso expandido e estudos observacionais corroboram a eficácia clínica e a boa tolerabilidade do canabidiol a longo prazo, com perfil de segurança favorável e impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes (Devinsky et al., 2019; Sands et al., 2019; Spezzia, 2022). Contudo, persistem desafios relevantes, como a variabilidade nas respostas clínicas, as potenciais interações medicamentosas, especialmente com o clobazam, e o custo elevado do tratamento (Rogawski, 2020; Uliel-Sibony et al., 2021).

No Brasil, o uso terapêutico do canabidiol foi recentemente regulamentado pelo Ministério da Saúde, com indicação específica para epilepsias refratárias em crianças e adolescentes, representando um avanço significativo na incorporação dessa terapêutica ao sistema público de saúde (Brasil, 2021). Paralelamente, observa-se um aumento expressivo na judicialização do acesso ao medicamento, evidenciando tanto o interesse da população quanto os entraves logísticos e econômicos para a sua ampla disponibilização (Gurgel et al., 2019).

A presente revisão integrativa tem como objetivo sintetizar as evidências clínicas e terapêuticas disponíveis sobre o uso do canabidiol em pacientes com epilepsia refratária, contribuindo para a atualização do conhecimento científico e subsidiando a prática clínica, bem como a formulação de políticas públicas em saúde. Metodologicamente, o estudo adota diretrizes consagradas para revisões integrativas (Lakatos; Marconi, 2003; Whittemore; Knafl, 2015), abrangendo ensaios clínicos, estudos observacionais e revisões sistemáticas recentes (Lattanzi et al., 2021; Santos et al., 2019; Stockings et al., 2020).

1.1 EPILEPSIA REFRATÁRIA: DESAFIOS TERAPÊUTICOS

O controle adequado das crises epilépticas é essencial para prevenir as consequências neurológicas e sociais associadas à doença. Entretanto, a epilepsia refratária impõe limitações substanciais, uma vez que os tratamentos convencionais se mostram insuficientes para alcançar a remissão completa ou significativa das crises em um subgrupo expressivo de pacientes (Aneja; Jain, 2014; Dalic; Cook, 2016). Essa condição está relacionada a um maior risco de lesões, hospitalizações, desenvolvimento de comorbidades e comprometimento da qualidade de vida (Kanner; Bicchi, 2022).

Diversos fatores contribuem para a resistência farmacológica, incluindo a heterogeneidade etiológica da epilepsia, alterações nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos, bem como a modulação de transportadores de drogas e receptores neuronais (Younus; Reddy, 2018). Diante desse cenário, a incorporação de terapias alternativas e complementares torna-se imperativa, a fim de ampliar as opções terapêuticas para pacientes que não apresentam resposta satisfatória aos esquemas convencionais.

1.2 CANABIDIOL: HISTÓRICO, FARMACOLOGIA E POTENCIAL TERAPÊUTICO

A utilização medicinal da *Cannabis sativa* remonta a milênios, com registros históricos que evidenciam seu uso no alívio de diversos sintomas (Gontiès; Araújo, 2003). A ciência contemporânea retomou esse interesse, especialmente após a identificação dos fitocanabinoides e do sistema endocanabinoide no organismo humano, permitindo a elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos em seus efeitos terapêuticos (Devinsky et al., 2014).

Entre os principais compostos estudados, o canabidiol (CBD) destaca-se por seu perfil não psicoativo e por apresentar propriedades anticonvulsivantes, anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras (Carvalho; Tannús, 2019; Peixoto et al., 2020). Seu mecanismo de ação é multifatorial, envolvendo a modulação de canais iônicos, receptores serotoninérgicos, componentes do sistema endocanabinoide e vias relacionadas à neuroinflamação (Ghovanloo et al., 2018; Sait et al., 2020).

Estudos pré-clínicos demonstraram que o CBD é capaz de reduzir a excitabilidade neuronal e prevenir a propagação das crises epilépticas, o que justifica sua investigação em ensaios clínicos controlados (Huang et al., 2021; Younus; Reddy, 2018). Essas evidências respaldaram o desenvolvimento de formulações farmacêuticas purificadas de canabidiol para uso terapêutico.

1.3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DO USO DO CANABIDIOL NA EPILEPSIA REFRATÁRIA

Ensaios clínicos e estudos observacionais demonstram que o canabidiol (CBD) pode reduzir tanto a frequência quanto a gravidade das crises epilépticas em pacientes com epilepsias refratárias, especialmente em síndromes específicas de difícil controle (Bebin et al., 2018; Devinsky et al., 2017). Embora a variação na resposta clínica seja observada, uma proporção significativa dos pacientes apresenta melhora considerável no controle das crises (Carvalho et al., 2021; Pietrafusa et al., 2019).

É relevante destacar que a eficácia do CBD parece ser potencializada quando administrado em associação com determinados fármacos, como o clobazam, em virtude de interações farmacocinéticas que elevam a concentração do metabólito ativo (Rogawski, 2020; Uliel-Sibony et al., 2021). No entanto, ainda persistem controvérsias quanto à sua eficácia isolada e ao perfil de segurança, sendo que os efeitos adversos relatados são, em geral, leves a moderados, incluindo sonolência, diarreia e alterações nos níveis hepáticos (Darina; Langley, 2023; Sands et al., 2019).

1.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RELEVÂNCIA DA REVISÃO

Diante da crescente produção científica sobre o tema e da demanda por alternativas terapêuticas no manejo da epilepsia refratária, a presente revisão integrativa propõe compilar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o uso do canabidiol, com o objetivo de orientar profissionais clínicos, pesquisadores e formuladores de políticas públicas. Essa abordagem integradora permite identificar lacunas, tendências e consensos na literatura especializada, além de fomentar o debate acerca da incorporação do CBD nas práticas clínicas e nos sistemas de saúde (Crossetti, 2012; Whittemore; Knafl, 2015).

2 METODOLOGIA

A presente revisão integrativa foi conduzida com o objetivo de reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre o uso do canabidiol (CBD) em pacientes com epilepsia refratária, considerando aspectos clínicos e terapêuticos. A metodologia adotada seguiu, de forma rigorosa, os preceitos descritos por Whittemore e Knafl (2015), que propõem uma atualização do método de revisão integrativa, ampliando sua capacidade de síntese, avaliação crítica e integração dos estudos incluídos.

2.1 TIPO DE ESTUDO

A revisão integrativa caracteriza-se por permitir a análise sistemática de múltiplos tipos de estudos, quantitativos, qualitativos e teóricos, favorecendo uma compreensão abrangente do fenômeno investigado (Crossetti, 2012; Lopes; Fracolli, 2008). Essa abordagem metodológica foi escolhida por sua capacidade de abarcar a complexidade do uso do canabidiol na epilepsia refratária, cuja base de evidências é composta por ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, relatos de caso, além de estudos experimentais e farmacológicos (Devinsky et al., 2017; Silva et al., 2018).

2.2 PROCEDIMENTOS DE BUSCA E SELEÇÃO

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, Web of Science e LILACS, utilizando os seguintes descritores em português e inglês: “canabidiol”, “epilepsia refratária”, “epilepsia resistente a medicamentos”, “cannabidiol and epilepsy”, “drug-resistant epilepsy”, “cannabis medicinal” e “CBD and seizures”. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados de forma combinada, a fim de ampliar a abrangência e a sensibilidade da busca.

O recorte temporal compreendeu publicações entre os anos de 2014 a 2023, com o objetivo de contemplar os avanços mais recentes e o crescente interesse científico no uso do CBD como alternativa terapêutica para formas de epilepsia de difícil controle (Devinsky et al., 2014; Silva et al., 2018).

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos nesta revisão estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e relatos de caso que investigassem o uso do canabidiol em pacientes com epilepsia refratária, tanto em populações pediátricas quanto adultas, publicados nos idiomas português, inglês ou espanhol. Documentos técnicos e normativos, como os relatórios da CONITEC (2021) e diretrizes clínicas, também foram considerados com o objetivo de contextualizar os aspectos regulatórios e assistenciais do uso terapêutico do CBD.

Foram excluídos artigos que abordassem exclusivamente formas de epilepsia não resistentes a medicamentos, estudos relacionados ao uso recreativo da *Cannabis sativa*, publicações sem revisão por pares, bem como aqueles cujo texto completo não estivesse disponível para análise.

2.4 ETAPAS DA REVISÃO

A condução da revisão seguiu cinco etapas fundamentais:

1. **Identificação do problema e formulação da questão norteadora**: Qual é a eficácia e segurança do canabidiol no tratamento de pacientes com epilepsia refratária? (Lakatos & Marconi, 2003).
2. **Busca na literatura e seleção dos estudos**: Conforme detalhado acima, a busca foi executada com dupla revisão independente para minimizar vieses. Os títulos e resumos foram inicialmente avaliados e, posteriormente, os textos completos foram lidos para decisão final de inclusão.
3. **Extração e organização dos dados**: As informações relevantes foram extraídas para planilhas, contendo autor, ano, tipo de estudo, população, dose de CBD, desfechos clínicos e principais achados. A extração foi realizada por dois revisores independentes, com divergências resolvidas por consenso.
4. **Análise crítica dos estudos incluídos**: Cada artigo foi avaliado quanto à qualidade metodológica, nível de evidência e validade dos resultados, baseando-se em critérios adaptados da escala GRADE e da declaração PRISMA (Liberati et al., 2009). Estudos clínicos randomizados controlados (RCTs) tiveram prioridade para análise das evidências terapêuticas (Devinsky et al., 2017; Bebin et al., 2018).
5. **Síntese dos resultados e discussão**: Os dados extraídos foram agrupados em categorias temáticas que incluem: eficácia clínica do CBD, efeitos adversos, mecanismos farmacológicos, interações medicamentosas e aspectos regulatórios e sociais.

2.5 CONTROLE DE QUALIDADE E VIÉS

O rigor metodológico da revisão foi garantido por meio do uso da declaração PRISMA para revisões sistemáticas e integrativas, adaptada para o contexto (Liberati et al., 2009; Whittemore & Knafl, 2015). A dupla triagem e extração independente reduziram o risco de viés de seleção e interpretação, assegurando

maior confiabilidade.

Para avaliar o risco de viés dos estudos clínicos incluídos, foram utilizados critérios como randomização, cegamento, tamanho amostral e seguimento (Devinsky et al., 2017; Sands et al., 2019). Além disso, a heterogeneidade dos estudos foi considerada na análise da síntese dos resultados.

2.6 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em literatura já publicada, não houve necessidade de aprovação por comitê de ética em pesquisa, conforme orientação do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. Entretanto, a pesquisa respeitou princípios éticos de integridade, transparência e atribuição correta das fontes.

2.7 DELIMITAÇÃO DO ESCOPO

A epilepsia refratária, também denominada epilepsia resistente a medicamentos, é caracterizada pela falha em alcançar o controle das crises epilépticas mesmo após o uso adequado de dois ou mais fármacos antiepilépticos em doses terapêuticas (Aneja; Jain, 2014; Dalic; Cook, 2016). A escolha do canabidiol como foco desta revisão justifica-se pela crescente base de evidências que sustentam seu potencial terapêutico, seja como monoterapia ou em regime adjuvante, sobretudo em síndromes epilépticas graves de difícil manejo, como a síndrome de Dravet e a síndrome de Lennox-Gastaut (Devinsky et al., 2017; Pietrafusa et al., 2019).

2.8 JUSTIFICATIVA DO MÉTODO

A escolha pela revisão integrativa, em detrimento da revisão sistemática estrita, fundamentou-se na necessidade de contemplar diferentes tipos de evidência, incluindo estudos experimentais voltados à elucidação dos mecanismos farmacológicos do canabidiol (Ghovanloo et al., 2018; Sait et al., 2020), bem como análises referentes aos aspectos sociais e legais do uso da cannabis medicinal (Abuhasira et al., 2018; Gurgel et al., 2019).

Essa abordagem metodológica possibilitou uma compreensão holística da aplicação do canabidiol na epilepsia refratária, integrando dados clínicos, farmacológicos e contextuais, de modo a subsidiar futuras pesquisas, decisões terapêuticas e formulações de políticas públicas.

3 RESULTADOS

A presente revisão integrativa analisou um conjunto abrangente de estudos clínicos, revisões sistemáticas e relatos de caso que investigaram o uso do canabidiol (CBD) em pacientes com epilepsia refratária, com ênfase em sua eficácia terapêutica, perfil de segurança e mecanismos de ação. O corpo de

evidências disponível aponta que o CBD exerce um papel relevante como terapia adjuvante em casos de epilepsia resistente ao tratamento convencional, especialmente em síndromes epilépticas graves, como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut.

3.1 EFICÁCIA CLÍNICA DO CANABIDIOL EM EPILEPSIA REFRATÁRIA

Estudos clínicos controlados randomizados constituem a principal base de evidência sobre o uso do canabidiol (CBD) no tratamento da epilepsia refratária. O estudo pioneiro de Devinsky et al. (2017) avaliou a eficácia do CBD em pacientes com síndrome de Dravet, uma forma grave de epilepsia infantil resistente a medicamentos tradicionais. Os resultados demonstraram uma redução média de 39% na frequência de crises convulsivas entre os pacientes tratados com canabidiol, em comparação a 13% no grupo placebo, com efeitos significativos já nas primeiras semanas de tratamento. Trata-se de um estudo de referência, tanto pela robustez metodológica quanto pelo impacto clínico, evidenciando redução nas crises tônico-clônicas generalizadas, que são particularmente difíceis de controlar.

De forma semelhante, Bebin et al. (2018) apresentaram dados provenientes de um programa de acesso expandido com pacientes pediátricos e adultos, confirmando a manutenção dos efeitos anticonvulsivantes a longo prazo, com redução da frequência das crises variando entre 40% e 50% após meses de tratamento contínuo. Esses achados foram corroborados por Sands et al. (2019), que destacaram não apenas a durabilidade da resposta terapêutica, mas também a melhora na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

Adicionalmente, revisões sistemáticas recentes enfatizam a eficácia do canabidiol não apenas na síndrome de Dravet, mas também em outras encefalopatias epilépticas refratárias, como a síndrome de Lennox-Gastaut e epilepsias do desenvolvimento associadas a condições genéticas raras (Carvalho et al., 2021; Lattanzi et al., 2021). A meta-análise conduzida por Stockings et al. (2020) reforça esses achados, demonstrando a eficácia do CBD na redução significativa da frequência de crises, especialmente convulsões tônico-clônicas e crises de ausência, estas últimas frequentemente associadas à elevada morbidade neurológica nesses pacientes.

3.2 MECANISMOS DE AÇÃO E INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS

O efeito anticonvulsivante do canabidiol (CBD) não é mediado diretamente pelo sistema endocanabinoide clássico, mas resulta de múltiplos mecanismos, incluindo modulação de canais iônicos, além de ações anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Estudos *in vitro* demonstram que o CBD inibe canais de sódio dependentes de voltagem, com destaque para o canal Nav1.4, essencial na regulação da excitabilidade neuronal (Huang et al., 2021; Sait et al., 2020). Ghovanloo et al. (2018) também demonstraram que o CBD reduz a corrente desses canais, o que contribui para a estabilização da membrana neuronal e a redução da

hiperexcitabilidade característica das crises epilépticas.

Além dos mecanismos isolados, Rogawski (2020) destaca que a associação do CBD com o clobazam pode potencializar sua eficácia terapêutica. Essa interação farmacocinética promove um aumento dos níveis plasmáticos do metabólito ativo do clobazam, amplificando o efeito anticonvulsivante da combinação. Sem essa associação, a eficácia isolada do CBD pode ser inferior, o que reforça a importância da avaliação individualizada das interações medicamentosas no manejo clínico.

3.3 PERFIL DE SEGURANÇA E EVENTOS ADVERSOS

Em termos de segurança, o canabidiol (CBD) tem demonstrado um perfil geralmente favorável. Os eventos adversos mais frequentemente relatados incluem sonolência, fadiga, diarreia e alterações no apetite, sendo, em sua maioria, leves, moderados e transitórios (Devinsky et al., 2017; Bebin et al., 2018). É importante destacar que, em alguns casos, a sonolência intensificada esteve associada à interação com benzodiazepínicos, o que exige monitoramento clínico rigoroso (Carvalho; Tannús, 2019).

Estudos de seguimento em longo prazo evidenciam que o tratamento com CBD é, em geral, bem tolerado, com baixos índices de descontinuação relacionados a efeitos adversos (Devinsky et al., 2019; Darina; Langley, 2023). Uliel-Sibony et al. (2021) observaram que não há desenvolvimento significativo de tolerância ao canabidiol ao longo do tempo, o que permite a manutenção de sua eficácia terapêutica, aspecto crucial tanto em pacientes pediátricos quanto adultos com epilepsia crônica.

Apesar do perfil de segurança positivo, alguns autores ressaltam a necessidade de estudos adicionais sobre os efeitos colaterais do CBD em populações especiais, como idosos e indivíduos com múltiplas comorbidades. Além disso, destaca-se a importância da padronização dos produtos à base de cannabis, a fim de garantir consistência na concentração e pureza dos princípios ativos (Abuhasira et al., 2018; Medeiros et al., 2020).

3.4 ASPECTOS REGULATÓRIOS E ACESSO AO TRATAMENTO

O uso do canabidiol (CBD) como alternativa terapêutica para a epilepsia refratária tem avançado significativamente no âmbito regulatório. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o uso de medicamentos à base de CBD para crianças e adolescentes com epilepsia refratária, em conformidade com as recomendações do Ministério da Saúde (Brasil, 2021). Esse marco regulatório representa o reconhecimento oficial da eficácia e da segurança do canabidiol para essa indicação, além de contribuir para a ampliação do acesso ao tratamento no contexto do sistema público de saúde.

Contudo, Gurgel et al. (2019) destacam que, apesar dos avanços normativos, o acesso ao CBD ainda é limitado por barreiras econômicas, burocráticas e estruturais. Muitos pacientes dependem de decisões judiciais para obter os medicamentos, o que evidencia o fenômeno da judicialização da saúde. Esse contexto

revela não apenas desigualdades no acesso a terapias inovadoras, mas também a urgência da implementação de políticas públicas mais equitativas e inclusivas, que garantam o fornecimento regular e acessível desses fármacos à população.

3.5 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS COMPLEMENTARES E USO REAL-WORLD

Relatos de casos clínicos e estudos observacionais contribuem de forma relevante para complementar os achados dos ensaios clínicos randomizados. Oliveira et al. (2020) descreveram a melhora significativa de um paciente com síndrome de Zellweger após a introdução do canabidiol como terapia adjuvante, observando-se redução na frequência das crises epilépticas e melhora no desempenho cognitivo. Esses relatos reforçam a aplicabilidade do CBD em distintos quadros epilépticos refratários, inclusive em condições raras e complexas.

Estudos de uso em "mundo real" também demonstram que, mesmo em pacientes com histórico de múltiplas falhas terapêuticas, o CBD pode representar uma opção efetiva e segura. Darina e Langley (2023) evidenciaram que pacientes submetidos à terapia com canabidiol mantiveram adesão ao tratamento e alcançaram controle parcial ou total das crises ao longo de vários anos, mesmo em regimes de polifarmácia. Esses achados reforçam a importância do acompanhamento longitudinal e da personalização terapêutica no manejo da epilepsia refratária.

3.6 LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS ATUAIS E DIREÇÕES FUTURAS

Apesar das evidências promissoras, algumas limitações metodológicas ainda são evidentes em parte dos estudos analisados, incluindo tamanho amostral reduzido, heterogeneidade das populações avaliadas, além de variações nas formulações e dosagens utilizadas do canabidiol. Silva et al. (2018) destacam a necessidade de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e com amostras mais robustas, a fim de consolidar a eficácia e segurança do CBD no tratamento da epilepsia refratária.

Outro aspecto relevante refere-se à investigação aprofundada dos mecanismos neurofisiológicos do CBD, com o objetivo de desenvolver formulações mais específicas e reduzir a ocorrência de efeitos adversos. Adicionalmente, deve-se explorar o potencial terapêutico do canabidiol em outras condições neurológicas frequentemente associadas à epilepsia, como os transtornos do humor e da ansiedade (Pimentel et al., 2017; Younus; Reddy, 2018).

3.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os resultados integrados desta revisão indicam que o canabidiol (CBD) constitui uma alternativa terapêutica válida, segura e eficaz para pacientes com epilepsia refratária, sobretudo em síndromes epilépticas graves de origem genética ou estrutural. Seu uso deve ser conduzido sob

acompanhamento médico rigoroso, com atenção às possíveis interações medicamentosas e às características clínicas individuais de cada paciente.

A incorporação do CBD ao arsenal terapêutico representa um avanço significativo no tratamento da epilepsia resistente, contribuindo para a redução da frequência e da gravidade das crises, além de promover melhorias na qualidade de vida e no funcionamento global dos pacientes. Tais benefícios são especialmente relevantes na população pediátrica e adolescente, que tradicionalmente enfrenta maiores desafios terapêuticos e morbidade associada à doença.

4 DISCUSSÃO

O uso do canabidiol (CBD) no tratamento da epilepsia refratária tem se mostrado uma alternativa terapêutica promissora, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais com medicamentos antiepilépticos (MAEs). A epilepsia refratária, ou resistente a medicamentos, é definida pela falha no controle das crises epilépticas mesmo após o uso adequado de, pelo menos, dois MAEs, condição que afeta aproximadamente 30% dos pacientes com epilepsia (Aneja; Jain, 2014; Dalic; Cook, 2016). Nesse contexto, o CBD, componente não psicoativo da *Cannabis sativa*, tem despertado crescente interesse na comunidade científica devido ao seu potencial anticonvulsivante e perfil de segurança relativamente favorável (Devinsky et al., 2014; Carvalho; Tannús, 2019).

Diversos estudos clínicos e revisões sistemáticas vêm consolidando as evidências sobre a eficácia do CBD em síndromes epilépticas específicas, como as síndromes de Dravet e Lennox-Gastaut, consideradas modelos de epilepsia refratária grave (Devinsky et al., 2017; Lattanzi et al., 2021). Um exemplo notável é o estudo seminal de Devinsky et al. (2017), publicado no *New England Journal of Medicine*, que demonstrou redução significativa na frequência das crises em pacientes com síndrome de Dravet tratados com CBD, em comparação ao placebo. Esses achados foram corroborados por estudos de extensão, os quais indicaram manutenção da eficácia e segurança do tratamento a longo prazo (Devinsky et al., 2019; Bebin et al., 2018).

A presente revisão integrativa reforça a eficácia do CBD na redução das crises convulsivas em pacientes com epilepsia refratária, especialmente quando associado a medicamentos como o clobazam, que potencializa os efeitos do canabidiol (Rogawski, 2020). A interação farmacológica entre o CBD e o clobazam parece ser um fator-chave para o sucesso terapêutico, uma vez que o CBD eleva os níveis plasmáticos do metabólito ativo do clobazam, contribuindo para um melhor controle das crises (Santos; Scherf; Mendes, 2019; Gaston; Szaflarski, 2018). Por outro lado, quando utilizado isoladamente, o CBD pode apresentar eficácia reduzida e, em alguns casos, até agravar as crises, o que ressalta a importância da monitorização rigorosa e do ajuste individualizado das doses (Rogawski, 2020).

Além da eficácia, o perfil de segurança do CBD tem sido amplamente discutido na literatura. Os

efeitos adversos mais frequentemente relatados são, em geral, leves e incluem fadiga, diarreia, alterações no apetite e sonolência, com baixa incidência de eventos adversos graves (Bebin et al., 2018; Szaflarski et al., 2018). Ainda assim, é fundamental o acompanhamento clínico constante, considerando que o CBD pode interagir com outras medicações, exigindo ajustes terapêuticos para evitar toxicidade (Kanner; Bicchi, 2022). A ausência dos efeitos psicoativos típicos do tetrahidrocanabinol (THC), outro composto da cannabis, torna o CBD uma opção mais segura, sobretudo para crianças e adolescentes, grupo mais acometido pelas formas refratárias de epilepsia (Carvalho et al., 2021; Medeiros et al., 2020).

A discussão sobre os mecanismos de ação do CBD amplia o entendimento sobre seu potencial terapêutico. O canabidiol atua em múltiplos alvos moleculares relacionados à excitabilidade neuronal, incluindo a modulação de canais iônicos, como os canais de sódio dependentes de voltagem Nav1.4, que influenciam a propagação da atividade elétrica cerebral (Sait et al., 2020; Huang et al., 2021). A inibição desses canais contribui para a estabilização da membrana neuronal, reduzindo a hiperexcitabilidade característica das crises epilépticas (Ghovanloo et al., 2018). Além disso, o CBD tem propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras que podem melhorar o microambiente cerebral em pacientes com epilepsia crônica (Younus; Reddy, 2018; Pietrafusa et al., 2019).

Apesar dos avanços, existem desafios importantes a serem enfrentados no uso do CBD para epilepsia refratária. A variabilidade na resposta individual e as questões regulatórias ainda limitam o acesso e a padronização dos tratamentos (Abuhasira; Shbiro; Landschaft, 2018; Gurgel et al., 2019). No Brasil, por exemplo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou o uso de produtos à base de CBD para casos específicos, mas o alto custo e a necessidade de prescrição especializada restringem o seu alcance (Brasil, 2021).

A demanda judicial pelo acesso ao canabidiol tem crescido, indicando uma lacuna entre as políticas públicas e as necessidades clínicas reais (Gurgel et al., 2019). Assim, é fundamental que políticas de saúde ampliem o acesso ao CBD com garantia de qualidade, para que mais pacientes com epilepsia refratária possam se beneficiar desse recurso terapêutico emergente.

Além disso, a literatura aponta a necessidade de estudos clínicos com maior rigor metodológico e amostras maiores, que avaliem a eficácia do CBD em outras formas de epilepsia refratária além das síndromes já estudadas (Lattanzi et al., 2021; Stockings et al., 2020). A inclusão de dados sobre a qualidade de vida, efeitos cognitivos e neuropsiquiátricos também é essencial para compreender o impacto integral do tratamento (Crippa; Hallak; Zuardi, 2020).

De acordo com a metodologia da revisão integrativa, que reúne evidências de múltiplos estudos com rigor científico, foi possível identificar que o canabidiol constitui um avanço terapêutico importante, porém complementar, no manejo da epilepsia refratária (Whittemore; Knafl, 2015; Crossetti, 2012). Ele não substitui os medicamentos tradicionais, mas representa uma opção valiosa para pacientes que não

respondem a eles, contribuindo para a redução da frequência das crises e melhorando o prognóstico (Lu et al., 2023; Darina; Langley, 2023).

Por fim, destaca-se a importância do acompanhamento multidisciplinar para o manejo do tratamento com CBD, envolvendo neurologistas, psiquiatras, farmacêuticos e profissionais de enfermagem capacitados para monitorar efeitos adversos, interações medicamentosas e responder às necessidades dos pacientes (Lopes; Fracolli, 2008; Peixoto et al., 2020). A educação dos pacientes e familiares também é essencial para garantir a adesão e o uso correto do medicamento (Caraballo; Valenzuela; Dermijian, 2022).

Em síntese, o uso do canabidiol em pacientes com epilepsia refratária apresenta evidências clínicas robustas que sustentam sua eficácia e segurança, especialmente em síndromes epilépticas graves. Os avanços científicos e regulamentares recentes oferecem novas perspectivas para o tratamento, mas ainda demandam pesquisas adicionais para otimizar protocolos, ampliar o acesso e garantir a melhor qualidade de vida para esses pacientes.

5 CONCLUSÃO

A análise integrativa das evidências clínicas e terapêuticas disponíveis indica que o canabidiol (CBD) apresenta um potencial significativo como opção adjuvante no controle das crises epilépticas, especialmente em síndromes de difícil manejo. Os estudos analisados demonstram reduções relevantes na frequência das crises e melhorias na qualidade de vida dos pacientes, com um perfil de segurança considerado aceitável quando utilizado sob acompanhamento médico.

Apesar dos avanços, persistem desafios importantes, como a variabilidade na resposta individual, as possíveis interações medicamentosas e a ausência de padronização quanto às doses e formulações. Também se evidencia a necessidade de investigações adicionais de longo prazo que confirmem a eficácia sustentada e a segurança do tratamento em diferentes populações.

Além dos aspectos clínicos, destaca-se a importância da formulação de políticas públicas que garantam o acesso regulado e seguro ao CBD, promovendo equidade e responsabilidade no uso dessa terapia emergente.

Dessa forma, o canabidiol se consolida como uma ferramenta terapêutica promissora no manejo da epilepsia refratária, especialmente para pacientes que não obtêm resposta satisfatória aos tratamentos convencionais. Sua inclusão nos protocolos clínicos requer acompanhamento multidisciplinar rigoroso, com foco na eficácia, segurança e melhoria da qualidade de vida. O avanço das pesquisas e o fortalecimento das políticas de saúde serão fundamentais para sua consolidação como uma alternativa viável e eficaz no enfrentamento da epilepsia resistente.

REFERÊNCIAS

DEVINSKY, O.; CROSS, J. H.; LAUX, L.; MARSH, E.; MILLER, I.; NABBOUT, R.; … WRIGHT, S. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. New England Journal of Medicine, v. 376, n. 21, 2017.

SANTOS, A. B.; SCHERF, J. B.; MENDES, R. C. Eficácia do canabidiol no tratamento de convulsões e doenças do sistema nervoso central: revisão sistemática. Acta Brasiliensis, v. 3, n. 1, p. 30-34, 2019.

ROGAWSKI, M. A. Reduced efficacy and risk of seizure aggravation when cannabidiol is used without clobazam. Epilepsy & Behavior, v. 103, 2020.

CARVALHO, D.; TANNÚS, A. Canabidiol: uma nova possibilidade terapêutica. Revista de psiquiatria clínica, v. 46, n. 1, p. 30-33, 2019.

YOUNUS, I.; REDDY, D. S. A resurging boom in new drugs for epilepsy and brain disorders. Expert Review of Clinical Pharmacology, v. 11, n. 1, p. 27-45, 2018.

KANNER, A. M.; BICCHI, M. M. Antiseizure medications for adults with epilepsy: a review. JAMA, v. 327, n. 13, p. 1269-1281, 2022.

MEDEIROS, F. C. et al. Uso medicinal da Cannabis sativa (Cannabaceae) como alternativa no tratamento da epilepsia. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 6, n. 6, p. 41510-41523, jun. 2020.

GASTON, T. E.; SZAFLARSKI, J. P. Cannabis para o tratamento da epilepsia: uma atualização. Relatórios Atuais de Neurologia e Neurociências, v. 18, n. 73, p. 1-9, 2018.

CARVALHO, L. A. et al. Revisão sistemática sobre os efeitos do canabidiol na epilepsia infantil. Brazilian Journal of Development, v. 7, n. 6, p. 63347-63361, 2021.

SILVA, I. F. B. A. et al. O canabidiol e a epilepsia fármaco-resistente: uma revisão integrativa dos últimos 5 anos. Revista Interdisciplinar em Saúde, Cajazeiras, v. 5, n. 6, p. 1697-1710, out./dez. 2018.

DALIC, L.; COOK, M. Gerenciando a epilepsia resistente a medicamentos: desafios e soluções. Doença Neuropsiquiátrica e Tratamento, v. 12, p. 2605-2616, 2016.

ANEJA, S.; JAIN, P. Refractory Epilepsy in Children. Indian Journal of Pediatrics, v. 81, n. 10, p. 1063-1072, 2014.

DEVINSKY, O. et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. Epilepsia, v. 55, n. 6, p. 791-802, 2014.

CRIPPA, J. A.; HALLAK, J. E.; ZUARDI, A. W. Uso de canabidiol para tratamento de epilepsias refratárias: uma atualização para o clínico. Revista de psiquiatria clínica, v. 47, n. 3, p. 129-135, 2020.

ABUHASIRA, R.; SHBIRO, L.; LANDSCHAFT, Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. European Journal of Internal Medicine, v. 49, p. 2-6, 2018.

GONTIÈS, B.; ARAÚJO, L. F. Maconha: uma perspectiva histórica, farmacológica e antropológica. Mneme – Revista de Humanidades, v. 4, n. 7, 2003.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. Journal of Advanced Nursing, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2015.

LAKATOS, E. M.; MARCONI, M. de A. Fundamentos de metodologia científica. 5. ed. São Paulo: Atlas, p. 83-112, 2003.

LOPES, A. L. M.; FRACOLLI, L. A. Revisão sistemática de literatura e metassíntese qualitativa: considerações sobre sua aplicação na pesquisa em enfermagem. Texto & Contexto Enfermagem, v. 17, n. 4, p. 771-778, 2008.

PEIXOTO, L. dos S. F.; LIMA, I. M. de; SILVA, C. P. da; PIMENTEL, L. G. et al. Ansiedade: o uso da Cannabis sativa como terapêutica alternativa frente aos benzodiazepínicos. Revista Brasileira de Desenvolvimento, v. 6, n. 7, p. 50502-50509, 2020.

CROSSETTI, M. G. Revisão integrativa de pesquisa em enfermagem – rigor científico que lhe é exigido [editorial]. Revista Gaúcha de Enfermagem, Porto Alegre (RS), v. 33, n. 2, p. 8-9, jun. 2012.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D. G.; TETZLAFF, J.; MULROW, C.; GØTZSCHE, P.; IOANNIDIS, J. P. A. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med., 2009.

STOCKINGS, E.; ZAGIC, D.; CAMPBELL, G.; WEIER, M.; HALL, W. D.; NIELSEN, S.; … FARRELL, M. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence. Epilepsy & Behavior, 2020.

SAIT, L. G. et al. Cannabidiol interactions with voltage-gated sodium channels. eLife, vol. 9, e58593, 22 out. 2020.

LATTANZI, S. et al. Highly Purified Cannabidiol for Epilepsy Treatment: A Systematic Review of Epileptic Conditions Beyond Dravet Syndrome and Lennox-Gastaut Syndrome. CNS Drugs, v. 35, n. 3, p. 265-281, 2021.

HUANG, C. W. et al. Cannabidiol Selectively Binds to the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.4 in Its Slow-Inactivated State and Inhibits Sodium Current. Biomedicines, v. 9, n. 9, p. 1141, 2021.

PIETRAFUSA, N. et al. Purified Cannabidiol for Treatment of Refractory Epilepsies in Pediatric Patients with Developmental and Epileptic Encephalopathy. Paediatric Drugs, v. 21, n. 4, p. 283-290, 2019.

SPEZZIA, S. O emprego da Cannabis medicinal no enfrentamento à doenças. Revista de Ciências Médicas, v. 31, 2022.

OLIVEIRA, S. et al. Uso de canabidiol como terapia adjuvante em paciente com síndrome de Zellweger: relato de caso. Medicina (Ribeirão Preto), v. 53, n. 3, p. 321-326, 2020.

BEBIN, E. M. et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. Epilepsia, v. 59, n. 8, p. 1540-1548, 2018.

DEVINSKY, O.; NABBOUT, R.; MILLER, I.; LAUX, L.; ZOLNOWSKA, M.; WRIGHT, S.; ROBERTS, C. Long term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. Epilepsia, v. 60, n. 2, p. 294-302, fev. 2019.

SANDS, T. et al. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Cannabidiol in Children with Refractory Epilepsy: Results from an Expanded Access Program in the US. CNS Drugs, v. 33, n. 1, p. 47-60, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendações – Canabidiol 200 mg/ml para o tratamento de crianças e adolescentes com epilepsia refratária a medicamentos antiepilépticos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, CONITEC, 2021.

GURGEL, H. L. C. et al. O uso terapêutico do canabidiol: a demanda judicial no Estado de Pernambuco, Brasil. Saúde e Sociedade, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 283-295, 2019.

GHOVANLOO, M. R. et al. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent sodium currents. J Biol Chem., v. 293, n. 43, p. 16546-16558, 2018.

PIMENTEL, K. B.; SILVA, T. L.; PEREIRA, F. A.; SOUZA, C. P. Utilização terapêutica do canabidiol no tratamento da esquizofrenia. BIOFARM Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v. 13, n. 1, p. 25-29, 2017.

SURĀEV, A. S.; TODD, L.; BOWEN, M. T. et al. Uma pesquisa nacional australiana sobre o uso de cannabis medicinal para epilepsia: história do tratamento com drogas antiepilépticas prediz o uso de cannabis medicinal. Comportamento da Epilepsia, v. 70, pt. B, p. 334-340, 2017.

SZAFLARSKI, J. P.; BEBIN, E. M.; COMI, A. M.; PATEL, A. D.; CHARUTA, J.; CHECKETTS, D.; BEAL, J. C.; LINDA, C. L.; BOER, M. L.; WONG, M. H.; LOPEZ, M.; ORRIN, DEVINSKY; PAUL D. LYONS; PILAR PICHON-ZENTIL. Segurança a longo prazo e efeitos do tratamento do canabidiol em crianças e adultos com epilepsias resistentes ao tratamento: resultados do programa de acesso expandido. Epilepsia, v. 59, p. 1540-1548, 2018.

BRAUN, E.; GUALANO, F. M.; SIDDARTH, P.; SEGAL, E. Terapia com cannabis de segunda linha em pacientes com epilepsia. Neurologia Clínica e Neurocirurgia, v. 227, abr. 2023.

PERSON, O. C.; PUGA, M. de S.; ATALLAH, Á. N. O que as Revisões Sistemáticas Cochrane dizem sobre as intervenções terapêuticas com Cannabis? Diagnóstico & Tratamento, v. 24, n. 4, p. 183-189, 2019.

LU, H.; W, Q.; J, X.; Z, Y.; E, M.; E, W. Moléculas, v. 28, n. 6, 2023, p. 2805.

ULIEL-SIBONY, S.; MORAN, H-K.; FATTAL-V, A.; KRAMER, U. Óleo enriquecido com canabidiol em crianças e adultos com epilepsia resistente ao tratamento – existe tolerância? Brain & Development, v. 43, p. 89-96, 2021.

DARINA, G.; LANGLEY, J. Real-world, long-term evaluation of the tolerability and therapy retention of Epidiolex® (cannabidiol) in patients with refractory epilepsy. Epilepsy & Behavior, v. 141, 109159, abr. 2023.

CARABALLO, R.; VALENZUELA, G. R.; DERMIJIAN, G. Uso del cannabis medicinal en niños con encefalopatías epilépticas farmacorresistentes: experiência em Hospital Garrahan. Medicina Infantil, v. XXIX, n. 3, set. 2022.

BENSON, M. J.; ANDERSON, L. L.; LOW, I. K.; LUO, J. L.; KEVIN, R. C.; ZHOU, C.; MCGREGOR, I. S.; ARNOLD, J. C. Avaliação do possível efeito anticonvulsivante do ácido Δ9-tetrahidrocanabinólico em modelos de convulsão murina. Pesquisa sobre Cannabis e Canabinóides, v. 7, n. 1, p. 46-57, fev. 2022.

LEKOUBOU, A.; FOX, J.; BISHU, K. G.; OVBIAGELE, B. Tendências no transtorno documentado por uso de cannabis entre pacientes adultos hospitalizados com epilepsia nos Estados Unidos. Revista Epilepsia, jul. 2020.

KERAI, A.; SIM, T. F.; EMMERTON, L. Cannabis medicinal: uma análise das necessidades para pessoas com epilepsia. Curtin University, v. 1, n. 1, 2018.

SITES (WEB)

MARTINI, D. O que é epilepsia? Disponível em: http://www.aspebrasil.org/index.php/noticias/74-o-que-e-epilepsia. Acesso em: 7 ago. 2025.

Tecnoblog

Canaltech

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Epilepsia. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17. Diário Oficial da União, Brasília, 27 jun. 2018; p. 1–68. Disponível em: <incluir URL se disponível online>. Acesso em: 7 ago. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (BRASIL). Resolução nº 327, de 9 de dezembro de 2019. Diário Oficial da União, 11 dez. 2019; Seção 1. Disponível em: <incluir URL>. Acesso em: 7 ago. 2025.