

O PRESENTE E O FUTURO

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Uso de maconha em pacientes com doença cardiovascular



Tópico de Revisão Semanal do JACC

Ersilia M. DeFilippis, MD,^a Navkaranbir S. Bajaj, MD, MPH,^b Amitoj Singh, MD,^c Rhynn Malloy, PHARM.D,^d Michael M. Givertz, MD,^d Ron Blankstein, MD,^d Deepak L. Bhatt, MD, MPH,^d Muthiah Vaduganathan, MD, MPH^d

RESUMO

O uso da maconha está aumentando conforme mais estados legalizam a *cannabis* tanto para fins medicinais quanto recreativos. Dados de um levantamento nacional estimam que >2 milhões de norte-americanos com doenças cardiovasculares estabelecidas usam atualmente ou já utilizaram maconha em suas mais variadas formas, incluindo inalação e cigarro eletrônico. Os receptores de canabinoides estão distribuídos em diversos leitos teciduais e células, incluindo plaquetas, tecido adiposo e miócitos. Dados observacionais sugerem associações entre maconha e uma ampla gama de riscos cardiovasculares adversos. A maconha está se tornando cada vez mais potente, e fumar maconha traz praticamente os mesmos riscos para a saúde cardiovascular do que fumar tabaco. Canabinoides sintéticos foram relacionados a efeitos farmacodinâmicos mais sustentados e mais deletérios. A maconha está classificada como substância da Lista I, o que limita o estudo rigoroso dos seus efeitos para a saúde cardiovascular. Esta revisão resume as considerações cardiovasculares relacionadas ao uso de maconha, interações farmacológicas e futuros passos para fornecer diretrizes mais claras quanto à sua segurança cardiovascular. O rastreamento para o uso de maconha é incentivado, especialmente em pacientes jovens com doença cardiovascular. (J Am Coll Cardiol 2020;75:320-32) © 2020 pela American College of Cardiology Foundation.

O uso de maconha e seus derivados está aumentando conforme mais estados estão legalizando esses produtos para uso tanto medicinal quanto recreativo (1,2). Isso foi acompanhado de um aumento da proeminência da prática de *vaping* e do uso de novos produtos do tabaco, tais como cigarros eletrônicos e narguilé (*hookah*), os quais motivaram declarações por parte da *American Heart Association* (3,4). Além disso, os riscos à saúde relacionados ao *vaping* estão em ascensão, com um aumento dos relatos de doenças pulmonares e de insuficiência respiratória (5). Com o aumento do uso,

os pacientes estão cada vez mais indagando a respeito da segurança cardiovascular da maconha, especialmente quando utilizada em conjunto com outras terapias cardiovasculares comumente prescritas. Porém, os efeitos cardiovasculares da maconha ainda não foram totalmente compreendidos, e estudos científicos e recomendações abrangentes não apresentam orientações para a comunidade cardiovascular (6). Observações limitadas implicaram o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC), o ingrediente ativo da maconha, em uma ampla gama de eventos cardiovasculares (7-9); entretanto, o



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aColumbia University Irving Medical Center, New York, New York, EUA; ^bUniversity of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, EUA; ^cSarver Heart Center, University of Arizona, Tucson, Arizona, EUA; e ^dBrigham and Women's Hospital Heart & Vascular Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Dr. Blankstein recebeu apoio de pesquisa da Amgen e da Astellas. Dr. Bhatt atuou no Conselho Consultivo de Cardax, Cereno Scientific, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, PhaseBio e Regado Biosciences; atuou no Conselho Administrativo do Boston VA Research Institute, da Society of Cardiovascular Patient Care e do TobeSoft; atuou como Presidente do American Heart Association Quality Oversight Committee, do NCDR-ACTION Registry Steering Committee e do VA CART Research and Publications Committee; atuou nos Data Monitoring Committees do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute, para o ensaio PORTICO, financiado por St. Jude Medical, agora chamado de Abbott), da Cleveland Clinic (inclusive para o ensaio ExCEED, financiado pela Edwards), do Duke Clinical Research Institute, da Mayo Clinic, da Mount Sinai School of Medicine (para o ensaio ENVISAGE, financiado por Daiichi-Sankyo), e o Population Health Research Institute; recebeu honorários da American College of Cardiology (Editor Associado Sênior, Clinical Trials and News, ACC.org; Vice-Presidente, ACC Accreditation Committee), do Baim Institute for Clinical Research (anteriormente chamado de Harvard Clinical Research Institute; RE-DUAL PCI comitê diretor de ensaios clínicos financiado por Boehringer Ingelheim), da Belvoir Publications (editor-chefe, Harvard Heart Letter), do Duke Clinical Research Institute (comitês de direção de ensaios clínicos), do Medtelligence/ReachMD (comitê diretor CME), do HMP Global (editor-chefe, Journal of Invasive Cardiology), da Journal of the American College of Cardiology (editor convidado; editor associado), do Population Health

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS**

CBN = canabinoil
CBS = canabinoides sintéticos
CYP = citocromo P
THC = delta-9-tetra-
hidrocannabinol

nível de evidência não foi robusto. Além disso, os canabinoides podem apresentar interações medicamentosas com vários medicamentos cardiovasculares. Nesta revisão, debatemos os mecanismos relevantes dos potenciais riscos cardiovasculares relacionados à maconha, debatemos interações farmacológicas com terapias cardiovasculares comuns e sintetizamos uma abordagem prática para analisar o uso da maconha em contextos de atendimento clínico cardiovascular.

USO ATUAL DA MACONHA NOS ESTADOS UNIDOS

PROPRIEDADES QUÍMICAS E USOS COMUNS. A maconha é uma mistura cinza-esverdeada de folhas, flores, troncos e sementes da planta *Cannabis sativa* ou *Cannabis indica*. A planta também contém >500 outras substâncias químicas, inclusive >100 compostos quimicamente relacionados ao THC, denominados canabinoides. Especificamente, compostos comuns incluem o canabinoil (CBN), o canabidiol e o THC, que é a substância mais psicoativa encontrada na maconha (10). Os canabinoides estão disponíveis em formulações orais, sublinguais e tópicas.

Os efeitos da maconha são mediados por meio do sistema endocanabinoide (11,12). Os receptores dos canabinoides estão distribuídos em diversos tipos de leitos teciduais e celulares (Figura 1). Os receptores CB-1 estão presentes em altas concentrações no sistema nervoso central e periférico, mas também podem ser encontrados em plaquetas, tecido adiposo, miócitos, fígado, pâncreas e músculo esquelético (11). Portanto, canabinoides exógenos podem exercer efeitos sobre vários sistemas do organismo (Tabela 1) (12). Em contextos de lesão tecidual, endocanabinoides são gerados em excesso, com aumento da sinalização do receptor CB-1. Os receptores CB-2 estão presentes em células imunes, osteoclastos e osteoblastos.

Além dos canabinoides obtidos naturalmente, foram sintetizadas várias formulações relacionadas. A agência norte-americana *Food and Drug Administration* aprovou

DESTAQUES

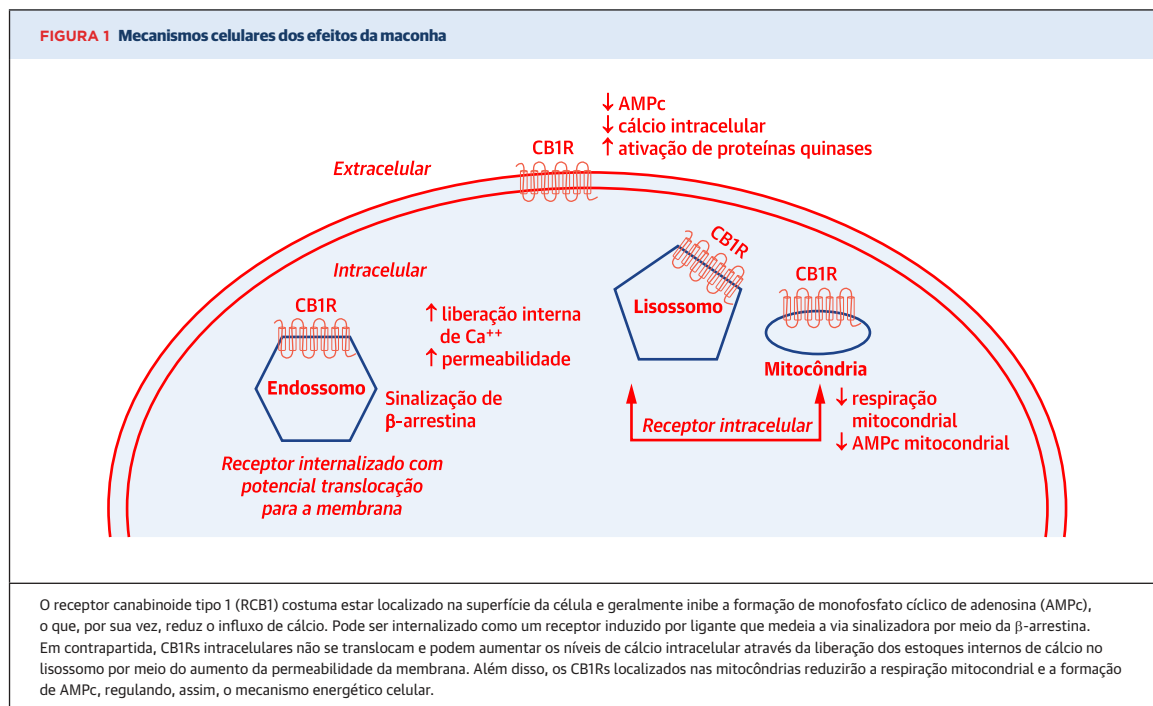
- Estimamos que >2 milhões de adultos norte-americanos que relataram já ter utilizado maconha tenham doença cardiovascular.
- Estudos observacionais sugeriram uma associação entre o uso de maconha e uma série de riscos cardiovasculares.
- A maconha está se tornando cada vez mais potente, e fumar maconha traz praticamente os mesmos riscos para a saúde cardiovascular do que fumar tabaco.
- Poucos ensaios clínicos randomizados foram realizados ou estão sendo planejados com o objetivo de explorar os efeitos da maconha no risco cardiovascular.
- A realização de rastreios e testes para o uso de maconha é incentivada em contextos clínicos, especialmente no atendimento a pacientes jovens que apresentam doença cardiovascular.

três canabinoides para uso medicinal: 1) canabidiol, uma solução oral para o tratamento de convulsões em formas raras de epilepsia; 2) dronabinol (THC sintético) para tratar náusea/vômitos refratários relacionados à quimioterapia e anorexia/perda de peso refratárias relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana; e 3) nabilona (estrutura química sintética semelhante à do THC) para náusea/vômitos refratários relacionados à quimioterapia.

A potência da maconha tem crescido de forma consistente ao longo do tempo (13). Canabinoides sintéticos (CBS), incluindo “Spice” e “K2”, existem há mais de uma década, durante a qual eles sofreram alterações farmacológicas potencialmente perigosas. Esses CBSs não estão submetidos a regulação federal específica (14). Os CBSs podem ser até 100 vezes mais potentes do que o THC e foram relacionados a efeitos farmacodinâmicos posteriores mais sustentados e mais deletérios (15,16). Da mesma forma, métodos hidropônicos de cultivo utilizados na produção em pequena escala para uso recreativo podem incluir reguladores de crescimento das

Research Institute (comitê operacional, comitê de publicações, comitê diretor e co-líder nacional dos EUA do ensaio COMPASS, financiados por Bayer), da Slack Publications (Chief Medical Editor, Cardiology Today’s Intervention), da Society of Cardiovascular Patient Care (Secretário Geral/Tesoureiro) e da WebMD (comitês de direção CME); atuou como Editor Adjunto na *Clinical Cardiology*; recebeu financiamento de pesquisa das companhias Abbott, Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, CSL Behring, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Fractyl, Idorsia, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, PhaseBio, PLx Pharma, Pfizer, Regeneron, Roche, Sanofi, Synaptic, e The Medicines Company; recebeu royalties da Elsevier (Editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald’s Heart Disease*); atuou como coinvestigador local para as companhias Biotronik, Boston Scientific, St. Jude Medical (agora conhecido como Abbott) e Svelte; atuou como Administrador da American College of Cardiology; e realizou pesquisas sem financiamento das empresas FlowCo, Merck, PLx Pharma e Takeda. Dr. Vaduganathan é financiado pelo KL2/Catalyst Medical Research Investigator Training award da Harvard Catalyst (National Institutes of Health/National Center for Advancing Translational Sciences Award UL 1TR002541); atuou nos conselhos consultivos das empresas Amgen, AstraZeneca, Baxter Healthcare, Bayer AG, Boehringer Ingelheim e Relypsa; e participou nos comitês de desfechos clínicos para estudos patrocinados pela Novartis e pelos National Institutes of Health. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido em 14 de agosto de 2019; manuscrito revisado recebido em 29 de outubro de 2019, aceito em 12 de novembro de 2019.



plantas potencialmente nocivos e produzir maconha mais potente.

CARGA DA DOENÇA. A maconha é a droga de abuso mais comumente utilizada, de acordo com a *National Survey on Drug Use and Health* (Pesquisa Nacional sobre o Uso de Drogas e Saúde) de 2015. Atualmente, é classificada como uma droga da Lista I pela agência norte-americana *Drug Enforcement Administration*, ou seja, trata-se de uma droga que “atualmente não tem uso médico aceito e apresenta alto potencial para abuso”. Entretanto, é importante reconhecer que essa é uma distinção política e que existem evidências de uso médico para condições não cardiovasculares.

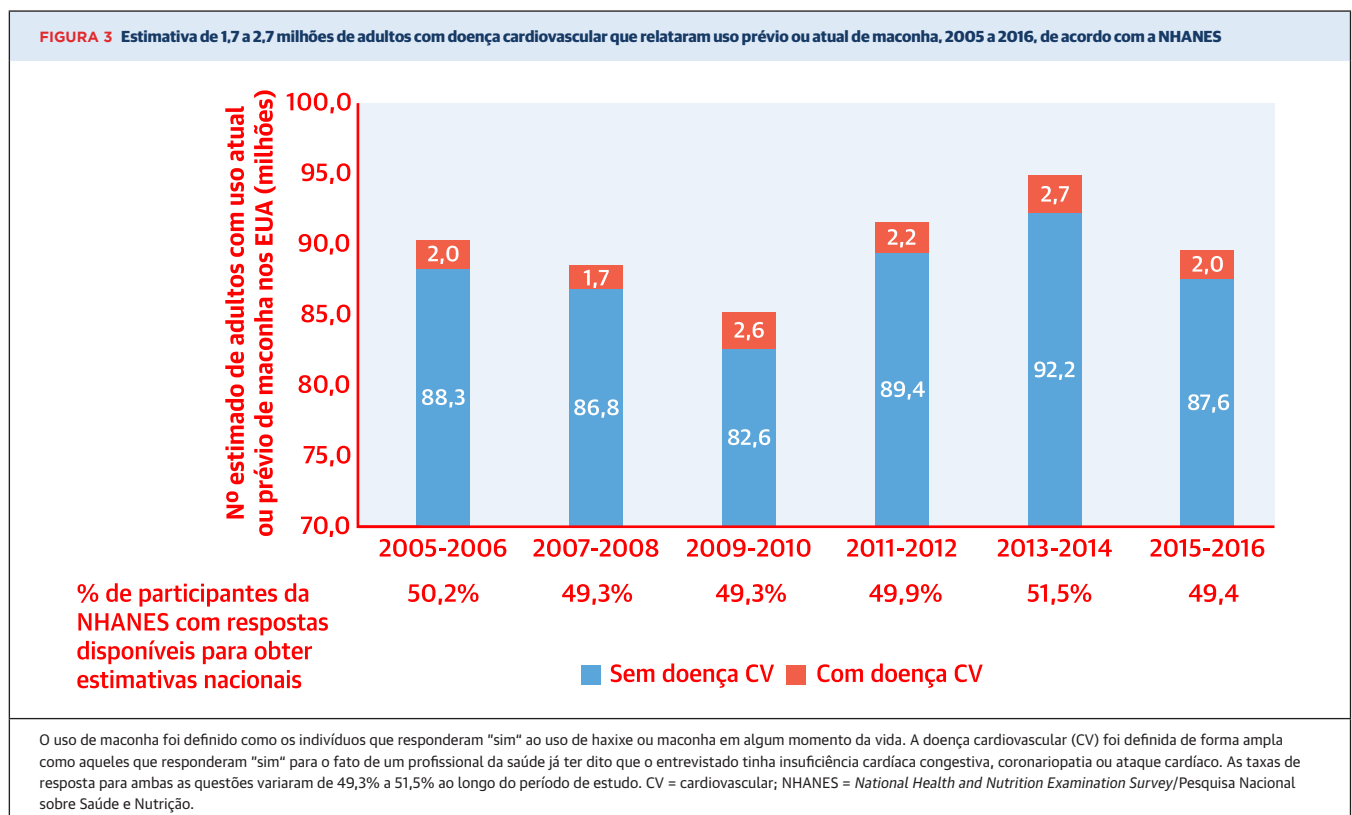
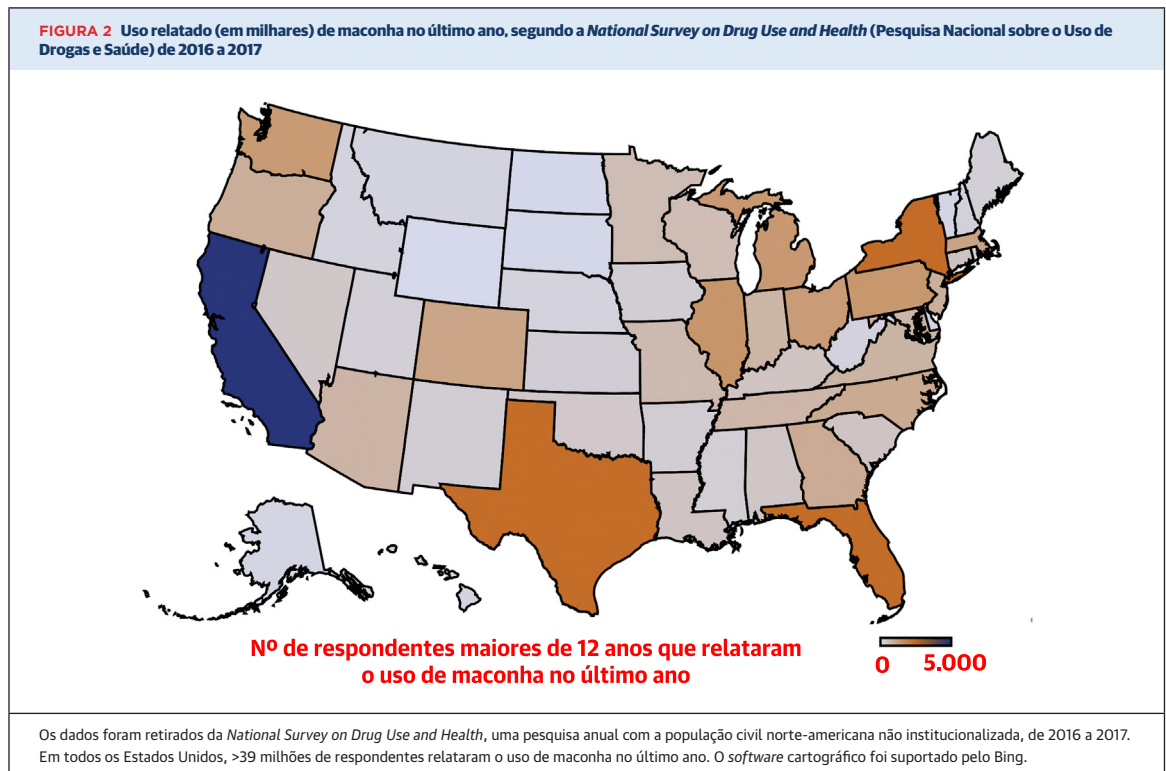
Dados da *National Survey on Drug Use and Health*, uma pesquisa anual com a população civil norte-americana não institucionalizada, demonstrou que, em 2016 e 2017, >39 milhões de entrevistados relataram o uso de maconha no último ano (Figura 2). Seu uso é mais prevalente em homens do que em mulheres — uma disparidade de gênero que se ampliou nos anos de 2007 a 2014. Uma análise recente do *Behavioral Risk Factor Surveillance System* observou que adultos com condições médicas eram significativamente mais propensos a relatar uso atual de maconha (17). A maioria (77,5%) dos usuários de maconha relataram o fumo como seu método de administração (17).

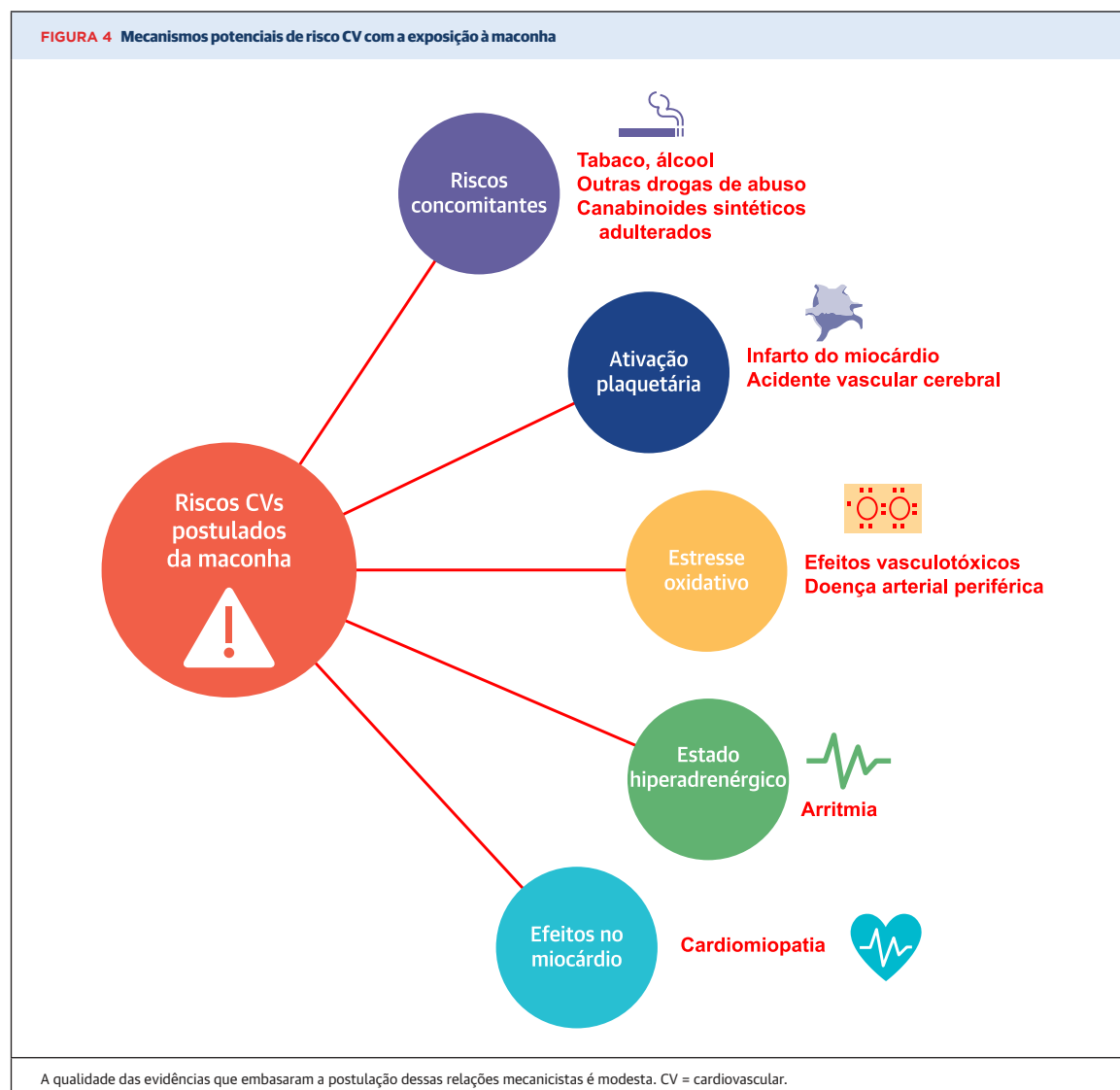
Realizamos uma consulta dedicada da NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey/ Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição*) de 2005 a

2016 para estimar o uso de maconha em pacientes com doenças cardiovasculares. Na NHANES, o uso de maconha foi definido como os indivíduos que responderam “sim” ao uso de haxixe ou maconha em algum momento da vida. A doença cardiovascular foi definida de forma ampla como aqueles que responderam “sim” para o fato de um profissional da saúde já ter dito que o entrevistado tinha insuficiência cardíaca congestiva, coronariopatia ou ataque cardíaco. No período de 2015 a 2016, as taxas de resposta de ambos os conjuntos de questões foi de 49,4%. Ao aplicar ponderações amostrais para os dados disponíveis dos respondentes, estimamos que 2 milhões (2,3%) dos 89,6 milhões de adultos que relataram o uso

TABELA 1 Distribuição e potenciais efeitos da sinalização do CB1R (12)

Cérebro	
<ul style="list-style-type: none"> • Inibição da excitotoxicidade patológica associada a convulsões/epilepsia por meio da inibição da liberação de glutamato • Neuroproteção em pacientes com doença de Alzheimer, Huntington e Parkinson • Ativação do apetite via hipotálamo 	
Sistema endócrino	
<ul style="list-style-type: none"> • Comunicação com leptina, orexina e grelina para melhorar a estimulação do apetite 	
Sistema gastrointestinal	
<ul style="list-style-type: none"> • Regulação da motilidade e da absorção gastrointestinal por meio do sistema nervoso entérico e da mucosa intestinal, o que pode auxiliar no manejo de náusea/vômitos e de processos inflamatórios intestinais • A regulação ascendente do CB1R em células hepáticas pode causar resistência hepática à insulina, fibrose e lipogênese 	
Sistema cardiovascular	
<ul style="list-style-type: none"> • A ativação do CB1R em cardiomiócitos, células endoteliais vasculares e células do músculo liso pode ocasionar estresse oxidativo, inflamação, fibrose, vasodilatação e inotropismo negativo 	
Devido à falta de evidências a respeito da expressão do receptor canabinoide tipo 2 em humanos, há poucos dados disponíveis relacionados aos efeitos posteriores da sinalização do seu receptor. CB1R = receptor canabinoide 1.	





de maconha tinham doença cardiovascular nos Estados Unidos no período de 2015 a 2016 (Figura 3). Entretanto, dada a considerável taxa de não resposta, esses dados estão sujeitos a viés de resposta.

Uma análise da NIS (*National Inpatient Sample/Amostra Nacional de Pacientes Hospitalizados*) de 2010 a 2014 identificou 465.959 hospitalizações (representando 2,3 milhões de hospitalizações ponderadas na população norte-americana) de pessoas com histórico de uso de maconha, utilizando a codificação administrativa. Os diagnósticos principais não psiquiátricos mais comuns de alta hospitalar incluíram diabetes melito, infarto agudo do miocárdio e dor torácica inespecífica, entre outros (18). É importante ressaltar que pacientes com aterosclerose coronária e doenças vasculares periféricas tiveram, de forma independente, os maiores riscos de mortalidade intra-hospitalar (18).

LEGALIZAÇÃO. Nos últimos anos, houve um aumento da legislação, a nível estadual, em relação tanto ao uso médico quanto ao uso recreativo. No momento, a maconha recreativa é legalizada em 11 estados e no Distrito de Colúmbia; outros estados estão atualmente contemplando políticas semelhantes. Até julho de 2019, a maconha medicinal era legalizada em 33 estados.

MECANISMOS DOS RISCOS CARDIOVASCULARES ASSOCIADOS À MACONHA

Com o aumento dos padrões de uso e da potência da maconha, foi relatado recentemente um aumento dos efeitos adversos para a saúde relacionados à *cannabis* (19). Entretanto, essas associações foram baseadas majoritariamente em relatos de caso, séries de casos ou

TABELA 2 Comparação de padrões de uso, regulação e efeitos CVs do fumo da maconha e do tabaco

	Fumo da maconha	Fumo do tabaco
Uso atual estimado	>39 milhões*	34,3 milhões ¹
Tendência recente de uso	Crescente	Decrescente
Substância psicoativa	Tetra-hidrocanabinol	Nicotina
Composição	Perfil semelhante de material particulado e de toxinas químicas	Perfil semelhante de material particulado e de toxinas químicas
Padrão de uso típico	Tragadas maiores e inalação de volumes maiores, pausas mais longas de respiração	Tragadas mais frequentes
Produtos aprovados pela FDA para uso medicinal	Canabidiol (convulsões); dronabinol e nabilona (náusea, anorexia, perda de peso)	Nenhum
Substância controlada pela DEA	Sim (Lista I)	Não
Nível atual das evidências epidemiológicas de toxicidade CV	+	+++
Dose/nível seguro	?	Nenhuma

CV = cardiovascular; DEA = Drug Enforcement Administration; FDA = Food and Drug Administration.

* Pessoas que relataram uso no ano anterior de acordo com a *National Survey on Drug Use and Health* (Pesquisa Nacional sobre o Uso de Drogas e Saúde) de 2016 a 2017.

¹ Com base no *Department of Health and Human Services* dos EUA, os fumantes atuais foram definidos como pessoas que relataram fumar pelo menos 100 cigarros durante sua vida e que, no momento em que participaram em uma pesquisa sobre esse assunto, relataram fumar todos os dias ou em alguns dias.

estudos observacionais (20). Quando relatado, o uso de maconha era muitas vezes autorrelatado, e poucas pesquisas coletaram “doses” ou níveis sanguíneos. Muitos estudos epidemiológicos podem ter sido confundidos por fatores relacionados ao acesso à saúde e a outros comportamentos adversos de saúde (uso concomitante de tabaco e de outras drogas de abuso). Reconhecendo o escopo limitado dos dados, surgiram poucos mecanismos de risco cardiovascular (7) (Figura 4).

CARDIOTOXICIDADE RELACIONADA AO FUMO. Embora a substância psicogênica dominante seja diferente no tabaco (nicotina) e na maconha (THC), quando fumadas, muitos compostos químicos cardiotoxicos são produzidos de forma semelhante (Tabela 2). Quando se descrevem os produtos da combustão das duas substâncias, ambos contêm uma variedade semelhante de com-

postos químicos (21). Embora a maconha seja fumada com menos tragadas, volumes maiores de tragadas e pausas mais longas de respiração podem levar a uma maior liberação dos elementos inalados (22).

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA. Mecanicamente, o uso de maconha pode representar potencial risco cardiovascular em pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica, especialmente logo após síndrome coronariana aguda (23,24). No contexto agudo, o fumo de *cannabis* pode levar ao aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, secundário à ativação do sistema nervoso simpático (25), aumentando a demanda de oxigênio pelo miocárdio (8). Aronow e Cassidy (26) determinaram que o tempo de exercício até o início da angina foi reduzido após o fumo de apenas um cigarro de maconha em comparação ao placebo em um pequeno experimento com 10 pacientes com doença arterial coronariana. O uso crônico favorece a tolerância e pode estar associado a efeitos psicológicos menos pronunciados (27). Outros mecanismos postulados incluem produção de gases oxidantes resultando em estresse celular, ativação plaquetária, aumento da formação de colesterol de lipoproteína de baixa densidade oxidado e indução de resposta inflamatória.

Estudos epidemiológicos identificaram uma potencial relação temporal entre o uso de maconha e infarto do miocárdio. Em uma metanálise de 36 estudos, os três maiores gatilhos do infarto do miocárdio incluíram usar cocaína, comer uma refeição pesada e fumar maconha (28). Além disso, em uma análise sistemática de 33 estudos, 28 observaram um aumento do risco de síndromes coronarianas agudas com o uso de maconha (25). Essa associação de risco parece estar temporalmente relacionada ao uso recente. Por exemplo, entre os 3.882 pacientes com infarto do miocárdio no *Determinants of Myocardial Infarction Onset Study* (Estudo sobre os Determinantes do Início do Infarto do Miocárdio) (29,30), 3% fumaram maconha no ano anterior; dos quais 37 fumaram no período de 24 h antes do infarto do miocárdio e nove no período de 1 h antes desse evento (29). Os usuários de maconha apresentaram maior propensão a serem homens, obesos e fumantes atuais de cigarro. Além disso, o uso de maconha, que é mais prevalente em adultos jovens, é detectado com frequência em pacientes que tiveram infarto do miocárdio precoce. No registro *Partners YOUNG-MI* de pacientes que tiveram seu primeiro infarto do miocárdio antes dos 50 anos, o uso de maconha foi relatado ou teve testes positivos em >6% (31). O uso de maconha esteve associado com um risco 2 vezes maior de morte nesses pacientes, mesmo após ajustado para o uso de tabaco (31). Outro mecanismo de patologia coronária é o vasoespasm coronário na ausência de doença arterial coronariana.

TABELA 3 Características farmacocinéticas dos canabinoides (10,14,76)

Composto canabinoide	Via do substrato	Vias metabólicas afetadas	
		Inibidor	Indutor
Canabidiol	CYP3A4 CYP2C19	CYP3A4 CYP2D6 CYP2C8/9/19 CYP1A1/2 CYP1B1 CYP2B6	
Tetra-hidrocanabinol	CYP2C9 CYP3A4	CYP3A CYP2D6 CYP2C9 CYP2B6	CYP1A1/2
Canabinol	CYP2C9 CYP3A4	CYP3A CYP2D6 CYP2C9 CYP2B6	
Canabinoides sintéticos	CYP2C9 CYP1A2 CYP2D6	CYP1A CYP2C8/9/19 CYP3A	

TABELA 4 Medicamentos afetados pelos canabinoides (10,14,63,77)

Mecanismo	Canabinoide envolvido	Terapia fundamental afetada	Alteração prevista no nível do medicamento
Inibição do CYP3A4	CBD, THC, CBN, CBS	Antiarrítmico (amiodarona, quinidina, lidocaína)	↑
		Bloqueadores do canal de cálcio (di-hidropiridina + não di-hidropiridina)	↑
		Dinitrato/mononitrato de isossorbida	↑
		Estatinas (atorvastatina, lovastatina, sinvastatina)	↑
Inibição do CYP2C9	CBD, THC, CBN, CBS	Varfarina	↑
		Estatinas (rosuvastatina, fluvastatina)	↑
		Anti-inflamatórios não esteroidais (celecoxib, ibuprofeno, naproxeno)	↑
Inibição do CYP2D6	CBD, THC, CBN	Betabloqueadores (carvedilol, metoprolol)	↑
		Antiarrítmico (flecainida, mexiletina, propafenona)	↑
Inibição/indução do CYP1A	CBD, CBN, CBS	Teofilina, cafeína	Inibição: ↑ Indução: ↓

↑ = aumento; ↓ = redução; CBD = canabidiol; CBN = canabinol; CBS = canabinoides sintéticos; THC = delta-9-tetra-hidrocanabinol.

ARRITMIAS. Uma ampla gama de efeitos elétricos cardíacos, incluindo fibrilação/flutter atrial, bloqueio/assistolia atrioventricular, síndrome da doença sinusal, taquicardia ventricular e padrão de Brugada, foram descritos com o uso da maconha (32-34). O aumento das catecolaminas e da estimulação β-adrenérgica com o THC pode teoricamente aumentar a arritmogenicidade (35). Em um estudo da NIS realizado de 2010 a 2014, Desai et al. (32) observaram que 66.179 de 2.459.856 (3%) dos indivíduos que relataram uso de maconha sofreram arritmias (em sua maioria fibrilação atrial).

DOENÇA CEREBROVASCULAR. Eventos cerebrovasculares também foram relatados em associação com o uso de maconha (36-39), inclusive com o uso de CBSs (40). Os mecanismos relacionados aos potenciais riscos cerebrovasculares incluem efeitos vasculotóxicos diretos, alterações hemodinâmicas ou fibrilação/flutter atrial incidental (36,41). Além disso, até mesmo a exposição transitória à fumaça da maconha pode induzir disfunção endotelial (42). Uma pesquisa populacional descobriu que indivíduos que haviam fumado maconha no ano anterior apresentaram uma taxa 3,3 vezes maior de eventos cerebrovasculares (37). Uma série de casos descreveu 14 pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico que haviam sido expostos à *cannabis* durante ou antes do início dos sintomas, sendo que cinco deles tiveram AVC recorrente com a reexposição (38). Entre 334 pacientes que tiveram AVC isquêmico antes dos 45 anos ao longo de 9 anos, 17% eram usuários de *cannabis*. Esses pacientes eram geralmente mais jovens e tinham maior propensão a ser homens (43).

DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA. Também foram relatadas trombose e isquemia de outros leitos vasculares (44). Delta-8 e delta-9-tetra-hidrocanabinóis podem induzir vasoconstrição periférica (45). A arterite causada por *cannabis* foi relatada em homens jovens que desenvolveram isquemia distal que gerou necrose dos dedos das mãos ou dos pés (45-47), comumente com o uso

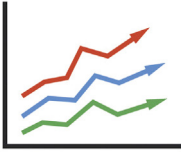
concomitante de tabaco (47). A avaliação arteriográfica revela anomalias semelhantes à doença de Buerger (45). A exposição passiva à fumaça da maconha por 1 min comprometeu a dilatação mediada pelo fluxo da artéria femoral, uma medida de disfunção endotelial, por pelo menos 90 min, um período mais longo que aquele observado com relação ao comprometimento pela fumaça passiva do tabaco (42).

CARDIOMIOPATIA. O uso de *cannabis* foi associado com disfunção miocárdica, independente da doença arterial coronariana. Coelhoos que receberam um agonista CB2 seletivo apresentaram redução da contratilidade cardíaca dependente da concentração (48). Os relatos de caso sugeriram associação da *cannabis* com cardiomiopatia por estresse (49) e miocardite/miopericardite, uma entidade denominada “miocardite tóxica” (50,51).

ALTERAÇÕES METABÓLICAS. Estudos iniciais demonstraram que canabinoides contribuem para o ganho de peso em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana, justificando, assim, o uso do dronabinol como estimulante de apetite (52,53). Além disso, um ensaio clínico com rimonabanto, um antagonista do receptor endocanabinoide, observou perda de peso e aumento das anormalidades metabólicas (54). Entretanto, diversos estudos epidemiológicos recentes sugeriram que a *cannabis* pode proteger contra o ganho de peso e alterações metabólicas relacionadas (55-57). Em um estudo, usuários de *cannabis* tiveram níveis menores de colesterol de lipoproteína de baixa densidade; quando o uso da *cannabis* foi interrompido, um subgrupo dos usuários apresentou um aumento de peso maior do que aquele observado em não usuários (55). Em 2016, um pequeno ensaio clínico randomizado duplo-cego demonstrou que, em pacientes com diabetes melito, a tetra-hidrocanabivarina (comparada ao placebo) reduziu significativamente os níveis de glicemia plasmática de jejum e melhorou a função das células-β pancreáticas (58).


ILUSTRAÇÃO CENTRAL Abordagem prática para o rastreo para o uso de maconha entre pacientes com doença cardiovascular

Conscientização




- Estima-se que >2 milhões de norte-americanos com doença CV tenham utilizado maconha
- O uso de maconha tem sido associado a uma ampla gama de riscos CVs adversos
- A potência da maconha tem ↑ ao longo do tempo, vinculada ao ↑ na prática de *vaping* e no uso de canabinoides sintéticos

Rastreo




- Rastrear especialmente populações com maiores índices de uso (estados com uso prevalente, pacientes jovens)
- Indagar sobre uso concomitante de drogas de abuso
- Perguntar sobre frequência, quantidade e métodos de administração

Debate com o paciente



- Revisar as terapias CVs com farmacêutico para esclarecer as interações farmacológicas
- Reconhecer o escopo limitado da ciência e os potenciais riscos CVs

Pesquisa científica



- Amplo comprometimento da comunidade científica para buscar pesquisas relacionadas à maconha para esclarecer o perfil de segurança CV

DeFilippis, E.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):320-32.

Em vista dos dados acumulados sobre o uso de maconha e efeitos cardiovasculares (CVs), é cada vez mais importante que os clínicos rastreiem os pacientes para o uso, os instruaem sobre seus potenciais efeitos e contribuam para as pesquisas em andamento na área.

POTENCIAIS INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS COM MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES

Os canabinoides podem interferir na ação de diversos tipos de terapias cardiovasculares ao inibir a família do citocromo P (CYP) 450 (10,59,60). Interações farmacocinéticas adicionais podem ocorrer no nível dos transportadores de membrana. A expressão da glicoproteína P (Gp-P) é influenciada pela duração da exposição aos canabinoides (61). Com a exposição crônica, a expressão da Gp-P apresentou regulação descendente, mas, com a exposição breve, essa expressão apresentou regulação ascendente. Os canabinoides inibem a proteína resistente ao câncer de mama e aumentam o acúmulo dos

seus substratos (62). Além disso, foi relatado um fenômeno de abstinência após a interrupção abrupta, devido à alta afinidade do THC com os receptores acoplados ao canabinoide (14).

CANABIDIOL. O canabidiol é um substrato do CYP3A4 e do CYP2C19 e um inibidor mais potente do CYP3A e do CYP2D6, em comparação a outros canabinoides (Tabela 3) (10). Ele também influencia a difosfato de uridina (UDP)-glicuronosiltransferases.

CANABINOL E DELTA-9-TETRA-HIDROCANABINOL. O THC e o CBN são substratos do CYP2C9 e do CYP3A4, e ambos inibem de forma semelhante uma série de enzimas CYP450 (10). Além disso, o CBN também inibe

as enzimas UDP-glicuronosiltransferases, e foi demonstrado que o THC induz a enzima CYP1A.

CANABINOIDES SINTÉTICOS. Há muito poucas evidências a respeito dos efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos CBSs. Estudos *in vitro* demonstraram que CBSs são potenciais substratos das enzimas CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 e de outras enzimas CYP450 (dependendo da formação específica do CBS) (Tabela 3) (10,14).

CLASSES DE MEDICAMENTOS AFETADAS. Os canabinoides afetam classes fundamentais de medicamentos cardiovasculares, incluindo antiarrítmicos, bloqueadores de canal de cálcio, estatinas, β -bloqueadores e varfarina (Tabela 4) (10,14,63-65). As alterações previstas nos níveis dos medicamentos estão descritas, mas dados clínicos limitados estão disponíveis para orientar a necessidade de alterações na dose ou na terapia.

APLICAÇÕES NO ATENDIMENTO CLÍNICO CARDIOVASCULAR

QUANDO RASTREAR E TESTAR. Em vista dos dados acumulados sugerindo o uso prevalente de maconha, inclusive entre pacientes com doença cardiovascular estabelecida, é importante integrar rastreio, aconselhamento e testagem, quando apropriado, nos cuidados clínicos (Ilustração Central). Especialistas cardiovasculares devem estar cientes dos regulamentos locais e das legislações estaduais específicas a respeito dos produtos da maconha. Defenderíamos o rastreio rotineiro do uso de maconha. Existem várias ferramentas disponíveis para avaliar o uso da maconha, embora a maioria tenha sido validada em adolescentes e jovens adultos e nenhuma tenha sido universalmente aceita (66,67). Sempre que possível, as perguntas devem abranger frequência, quantidade e métodos de administração (isto é, baseados, *pipes* de mão, vaporizadores, comestíveis, óleos) (66). Com base na predileção epidemiológica, o rastreio pode obter altos índices especialmente em estados em que o uso de maconha apresenta elevada densidade e entre pacientes jovens com doença cardiovascular. Pode ser razoável realizar também exame toxicológico de urina em contextos de infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca recente. Testes para o uso de maconha são necessários antes de uma avaliação para transplante cardíaco. O uso não prescrito de CBSs deve ser evitado, dado o maior potencial de manipulação farmacológica e a potência aumentada. Os pacientes devem ser lembrados que a maconha (quando fumada) tem um perfil de substâncias inaladas comparável ao do tabagismo. Os pacientes devem ser rastreados e aconselhados quanto aos riscos do uso concomitante de outras drogas ilícitas, especialmente aquelas com efeitos

cardiovasculares adversos conhecidos (por exemplo, cocaína, metanfetaminas).

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS. Entre os pacientes com doença cardiovascular e uso conhecido de maconha, incentiva-se uma avaliação multidisciplinar com um farmacêutico, a fim de determinar se são necessárias alterações preventivas nas dosagens de tratamentos com interações conhecidas. É necessária maior conscientização entre os especialistas cardiovasculares a respeito da ampla gama de potenciais consequências da maconha e de seus derivados para a saúde. Os especialistas cardiovasculares devem ter debates abertos com os pacientes, reconhecendo que os dados científicos são limitados, mas alertando para os potenciais riscos cardiovasculares do uso da maconha, especialmente quando fumada ou inalada. Devido ao aumento da popularidade do “vaping” nos Estados Unidos, a maconha também está sendo consumida por meio de vaporizadores, especialmente entre adultos jovens. Os clínicos devem aconselhar os pacientes sobre as concentrações variáveis do THC psicoativo fornecido através de diferentes métodos de uso; é importante ressaltar que a *cannabis* vaporizada pode ter altas concentrações, com maiores efeitos farmacodinâmicos do que a *cannabis* fumada (68). Incentiva-se a tomada de decisão compartilhada se a maconha está sendo utilizada para o manejo de sintomas ou para fins paliativos, incorporando as estimativas de expectativa de vida e os riscos cardiovasculares.

TRANSPLANTE CARDÍACO. A candidatura para o transplante cardíaco pode ser afetada pelo uso de maconha (69). As diretrizes atuais da *International Society for Heart and Lung Transplantation* permitem que cada centro desenvolva seus próprios critérios de candidatura em se tratando do uso de maconha. As potenciais preocupações incluem a adesão à medicação, devido aos efeitos psicotrópicos do THC; complicações infecciosas no cenário de imunossupressão; e interações com o tacrolimo, devido à inibição do CYP3A4 (69).

LACUNAS DE CONHECIMENTO E PRÓXIMOS PASSOS

Atualmente, não existem diretrizes a respeito da maconha e das doenças cardiovasculares. Em 2017, as Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina norte-americanas lançaram um relatório sobre os efeitos da maconha para a saúde. Quanto aos riscos cardiometabólicos, elas concluíram que as evidências não são claras a respeito da associação entre o uso de *cannabis* e infarto do miocárdio, AVC e diabetes melito (70).

FALTA DE REGULAMENTAÇÃO. Com o aumento do uso e os potenciais efeitos multissistêmicos para a saúde, é

crucial regulamentar a maconha (71). Em 31 de maio de 2019, em uma audiência pública da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, foram incentivados esforços permanentes para o desenvolvimento de novos medicamentos derivados da *cannabis*, ao mesmo tempo em que foram avaliadas questões relacionadas à segurança, por meio do desenvolvimento de um grupo de trabalho interno (72).

NECESSIDADES DE PESQUISAS. Existem barreiras consideráveis para a pesquisa com a *cannabis* (73,74), que incluem, entre outras, a heterogeneidade da droga (isto é, várias formas e vias de administração) e variabilidade nas leis estaduais e na sua implementação (75). Estudos observacionais do mundo real apresentam relatos inconsistentes sobre uso, dosagem e formulação. Por exemplo, a *cannabis* é a fonte de >60 compostos com atividade farmacológica variada (75). A comunidade científica e o governo federal devem continuar comprometidos com a pesquisa relacionada à maconha, a fim de que produtos seguros e efetivos possam ser desenvolvidos. Os estados onde a legalização da maconha é iminente podem permitir uma implementação randomizada e gradual como uma oportunidade para estudar os potenciais efeitos em nível populacional.

Devido à sua classificação como droga da Lista I, é ilegal realizar ensaios clínicos controlados rigorosos com produtos da maconha nos Estados Unidos. Uma busca no ClinicalTrials.gov pelos termos “*marijuana*”, “*cannabidiol*” e “*THC*” apresentou estudos realizados majoritariamente fora dos Estados Unidos em uma ampla gama de condições, incluindo doenças neurodegenerativas, doença inflamatória intestinal, câncer, síndromes de dor, vício e epilepsia pediátrica. Poucos ensaios clínicos avaliaram marcadores de risco

cardiovascular, nenhum dos quais estava ativamente registrado até julho de 2019 ou era grande o suficiente para se avaliar os desfechos cardiovasculares.

CONCLUSÕES

O uso de maconha continua a aumentar em todo os Estados Unidos em decorrência das mudanças nas políticas a respeito da legalização. Estimamos que >2 milhões de pacientes com doença cardiovascular relatam uso atual ou prévio de maconha. Estudos observacionais sugeriram uma potencial associação entre maconha e uma série de riscos cardiovasculares, embora o nível das evidências não seja robusto. Poucos estudos clínicos randomizados foram realizados ou estão sendo planejados com o objetivo de examinar os efeitos da maconha sobre o risco cardiovascular, devido em parte à sua designação nacional como substância controlada da Lista I. Reconhecendo a força moderada das evidências atuais, incentivam-se o rastreamento e a testagem para o uso de maconha em contextos cardiovasculares selecionados. Além disso, pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares devem ser aconselhados a evitar ou pelo menos reduzir o uso de maconha. É indispensável realizar pesquisas científicas rigorosas que avaliem a maconha a fim de embasar as recomendações de assistência ao paciente e para oferecer uma estrutura para a comunidade cardiovascular.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Muthiah Vaduganathan, Brigham and Women’s Hospital Heart & Vascular Center, Harvard Medical School, 75 Francis Street, Boston, Massachusetts 02115. E-mail: mvaduganathan@bwh.harvard.edu. Twitter: @ersied727, @bajaj_nav, @RonBlankstein, @DLBHATTMD, @mvaduganathan.

REFERÊNCIAS

1. Wilkinson ST, Yarnell S, Radhakrishnan R, Ball SA, D’Souza DC. Marijuana legalization: impact on physicians and public health. *Ann Rev Med* 2016;67:453-66.
2. Cerdá M, Wall M, Keyes KM, Galea S, Hasin D. Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence. *Drug Alcohol Depend* 2012;120:22-7.
3. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, et al. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1418-36.
4. Bhatnagar A, Maziak W, Eissenberg T, et al. Water pipe (hookah) smoking and cardiovascular disease risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e917-36.
5. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in Illinois and Wisconsin—preliminary report. *N Engl J Med* 2019 Sep 6 [E-pub ahead of print].
6. Kaufman TM, Fazio S, Shapiro MD. Brief commentary: marijuana and cardiovascular disease—what should we tell patients? *Ann Intern Med* 2019;170:119.
7. Singh A, Saluja S, Kumar A, et al. Cardiovascular complications of marijuana and related substances: a review. *Cardiol Ther* 2018;7:45-59.
8. Franz CA, Frishman WH. Marijuana use and cardiovascular disease. *Cardiol Rev* 2016;24:158-62.
9. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* 2014;113:187-90.
10. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal cannabis potential drug interactions. *Med Basel Switz* 2018;6.
11. Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do. *J Neuroendocrinol* 2008;20 Suppl 1:10-4.
12. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci* 2018;19:E833.
13. ElSohly M. Potency Monitoring Program Quarterly Report—Reporting Period: 9/16/2013-12/15/2013. National Center for Natural Products Research, 2014.
14. Tai S, Fantegrossi WE. Pharmacological and toxicological effects of synthetic cannabinoids and their metabolites. *Curr Top Behav Neurosci* 2017;32:249-62.
15. Pacher P, Steffens S, Haskó G, Schindler TH,

- Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:151-66.
16. Hill GED, Izquierdo DA, Boettcher BT, Pagel PS. Chronic marijuana and synthetic cannabinoid-induced toxic myocarditis and end-stage cardiomyopathy: management with mechanical circulatory support as a bridge-to-transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;33:2508-12.
17. Dai H, Richter KP. A national survey of marijuana use among US adults with medical conditions, 2016-2017. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1911936.
18. Desai R, Shamim S, Patel K, et al. Primary causes of hospitalizations and procedures, predictors of in-hospital mortality, and trends in cardiovascular and cerebrovascular events among recreational marijuana users: a five-year nationwide inpatient assessment in the United States. *Cureus* 2018;10:e3195.
19. Carliner H, Brown QL, Sarvet AL, Hasin DS. Cannabis use, attitudes, and legal status in the U.S.: a review. *Prev Med* 2017;104:13-23.
20. Jouanjus E, Raymond V, Lapeyre-Mestre M, Wolff V. What is the current knowledge about the cardiovascular risk for users of cannabis-based products? A systematic review. *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:26.
21. Henry JA, Oldfield WLG, Kon OM. Comparing cannabis with tobacco. *BMJ* 2003;326:942-3.
22. Wu TC, Tashkin DP, Rose JE, Djahed B. Influence of marijuana potency and amount of cigarette consumed on marijuana smoking pattern. *J Psychoactive Drugs* 1988;20:43-6.
23. Singla S, Sachdeva R, Mehta JL. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clin Cardiol* 2012;35:329-35.
24. Draz El, Oreby MM, Elsheikh EA, Khedr LA, Atlam SA. Marijuana use in acute coronary syndromes. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43:576-82.
25. Richards JR, Bing ML, Moulin AK, et al. Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol* 2019;1-11.
26. Aronow WS, Cassidy J. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on angina pectoris. *N Engl J Med* 1974;291:65-7.
27. Weinstein A, Brickner O, Lerman H, et al. Brain imaging study of the acute effects of Delta9-tetrahydrocannabinol (THC) on attention and motor coordination in regular users of marijuana. *Psychopharmacology (Berl.)* 2008;196:119-31.
28. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;377:732-40.
29. Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
30. Frost L, Mostofsky E, Rosenbloom JI, Mukamal KJ, Mittleman MA. Marijuana use and long-term mortality among survivors of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2013;165:170-5.
31. DeFilippis EM, Singh A, Divakaran S, et al. Cocaine and marijuana use among young adults with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2540-51.
32. Desai R, Patel U, Deshmukh A, Sachdeva R, Kumar G. Burden of arrhythmia in recreational marijuana users. *Int J Cardiol* 2018;264:91-2.
33. Korantzopoulos P. Marijuana smoking is associated with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2014;113:1085-6.
34. Mithawala P, Shah P, Koomson E. Complete heart block from chronic marijuana use. *Am J Med Sci* 2019;357:255-7.
35. Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol* 2007;118:141-4.
36. Volpon LC, Sousa CLM de M, Moreira SKK, Teixeira SR, Carlotti AP de CP. Multiple cerebral infarcts in a young patient associated with marijuana use. *J Addict Med* 2017;11:405-7.
37. Hemachandra D, McKetin R, Cherbun N, Anstey KJ. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey. *Aust N Z J Public Health* 2016;40:226-30.
38. Singh NN, Pan Y, Muengtaweepansa S, Geller TJ, Cruz-Flores S. Cannabis-related stroke: case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:555-60.
39. Desbois AC, Cacoub P. Cannabis-associated arterial disease. *Ann Vasc Surg* 2013;27:996-1005.
40. Bernson-Leung ME, Leung LY, Kumar S. Synthetic cannabis and acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:1239-41.
41. Zachariah SB. Stroke after heavy marijuana smoking. *Stroke* 1991;22:406-9.
42. Wang X, Derakhshandeh R, Liu J, et al. One minute of marijuana secondhand smoke exposure substantially impairs vascular endothelial function. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003858.
43. Wolff V, Zinchenko I, Quenardelle V, Rouyer O, Geny B. Characteristics and prognosis of ischemic stroke in young cannabis users compared with non-cannabis users. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2052-3.
44. Raheemullah A, Laurence TN. Repeated thrombosis after synthetic cannabinoid use. *J Emerg Med* 2016;51:540-3.
45. Disdier P, Granel B, Serratrice J, et al. Cannabis arteritis revisited—ten new case reports. *Angiology* 2001;52:1-5.
46. Ducasse E, Chevalier J, Dasnoy D, Speziale F, Fiorani P, Puppinc P. Popliteal artery entrapment associated with cannabis arteritis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:327-32.
47. Santos RP, Resende CIP, Vieira AP, Brito C. Cannabis arteritis: ever more important to consider. *BMJ Case Rep* 2017;2017.
48. Su Z, Preusser L, Diaz G, et al. Negative inotropic effect of a CB2 agonist A-955840 in isolated rabbit ventricular myocytes is independent of CB1 and CB2 receptors. *Curr Drug Saf* 2011;6:277-84.
49. Grigoriadis CE, Cork DP, Dembitsky W, Jaski BE. Recurrent cardiogenic shock associated with cannabis use: report of a case and review of the literature. *J Emerg Med* 2019;56:319-22.
50. Kariyanna PT, Jayarangaiah A, Singh N, et al. Marijuana induced myocarditis: a new entity of toxic myocarditis. *Am J Med Case Rep* 2018;6:169-72.
51. Leontiadis E, Morshuis M, Arusoglu L, Coughlin D, Koerfer R, El-Banayosy A. Thoratec left ventricular assist device removal after toxic myocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1982-5.
52. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73.
53. DeJesus E, Rodwick BM, Bowers D, Cohen CJ, Pearce D. Use of dronabinol improves appetite and reverses weight loss in HIV/AIDS-infected patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2007;6:95-100.
54. Topol EJ, Bousser M-G, Fox KAA, et al. Rimonabant for prevention of cardiovascular events (CRESCENDO): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:517-23.
55. Vázquez-Bourgon J, Setién-Suero E, PilarCuéllar F, et al. Effect of cannabis on weight and metabolism in first-episode non-affective psychosis: results from a three-year longitudinal study. *J Psychopharmacol* 2019;33:284-94.
56. Clark TM, Jones JM, Hall AG, Tabner SA, Kmiec RL. Theoretical explanation for reduced body mass index and obesity rates in cannabis users. *Cannabis Cannabinoid Res* 2018;3:259-71.
57. Alshaarawy O, Anthony JC. Are cannabis users less likely to gain weight? Results from a national 3-year prospective study. *Int J Epidemiol* 2019;48:1695-700.
58. Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study. *Diabetes Care* 2016;39:1777-86.
59. Foster BC, Abramovici H, Harris CS. Cannabis and cannabinoids: kinetics and interactions. *Am J Med* 2019;132:1266-70.
60. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 2014;46:86-95.
61. Zhu H-J, Wang J-S, Markowitz JS, et al. Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:850-7.
62. Holland ML, Panetta JA, Hoskins JM, et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1146-54.
63. Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:559-62.
64. Yamreudeewong W, Wong HK, Brausch LM, Pulley KR. Probable interaction between warfarin and marijuana smoking. *Ann Pharmacother* 2009;43:1347-53.
65. Cox EJ, Maharao N, Patilea-Vrana G, et al. A marijuana-drug interaction primer: precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. *Pharmacol Ther* 2019;201:25-38.
66. Cuttler C, Spradlin A. Measuring cannabis consumption: psychometric properties of the Daily Sessions, Frequency, Age of Onset, and Quantity of Cannabis Use Inventory (DFAQ-CU). *PLoS One* 2017;12:e0178194.
67. Legleye S, Guignard R, Richard J-B, Ludwig K, Pabst A, Beck F. Properties of the Cannabis Abuse Screening Test (CAST) in the general population. *Int J Methods Psychiatr Res* 2015;24:170-83.
68. Spindle TR, Cone EJ, Schlien NJ, et al. Acute effects of smoked and vaporized cannabis in healthy adults who infrequently use cannabis: a crossover trial. *JAMA Netw Open* 2018;1:e184841.
69. DeFilippis EM, Givertz MM. Marijuana use and

candidacy for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:589-92.

70. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington, DC: The National Academies Press, 2017.

71. Ayers JW, Caputi T, Leas EC. The need for federal regulation of marijuana marketing. *JAMA* 2019;321:2163-4.

72. Sharpless NE. Remarks by Dr. Sharpless at the FDA public hearing on scientific data and information about products containing cannabis or cannabis-derived compounds. 2019. Disponível

em: <https://www.fda.gov/news-events/speeches-fdaofficials/remarks-dr-sharpless-fda-public-hearingscientific-data-and-information-about-productscontaining>. Acesso em 2 de dezembro de 2019.

73. Stith SS, Vigil JM. Federal barriers to cannabis research. *Science* 2016;352:1182.

74. Shen H. Federal red tape ties up marijuana research. *Nature* 2014;507:407-8.

75. Choo EK, Emery SL. Clearing the haze: the complexities and challenges of research on state marijuana laws. *Ann N Y Acad Sci* 2017;1394:55-73.

76. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci* 2011;89:165-70.

77. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program. Disponível em: <https://ctep.cancer.gov/>. Acesso em 28 de outubro de 2019.

PALAVRAS-CHAVE arritmia, *cannabis*, doença arterial coronariana, maconha, doença vascular