

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Efeitos Cardiovasculares do uso de Canábis

Cátia Alexandra da Silva Duarte

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva,
Professor Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2021

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Efeitos Cardiovasculares do uso de Canábis

Cátia Alexandra da Silva Duarte

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à
Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e Silva,
Professor Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

2021

Resumo

Nos últimos anos tem vindo a verificar-se um aumento na prevalência das doenças cardiovasculares, constituindo atualmente uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Concomitantemente foi também observado um aumento não só na utilização de canábis para fins recreativos, mas também para fins medicinais devido aos avanços na compreensão da fisiologia do sistema endocanabinóide. Estes níveis de consumo levam ao aparecimento de questões acerca da sua implicação na saúde humana, sendo importante a investigação e compreensão dos efeitos desta substância, nomeadamente a nível cardiovascular dada a existência de publicações que constatarem uma possível ligação entre o seu consumo e o desenvolvimento de patologias cardiovasculares. A realização de estudos envolvendo os principais constituintes desta planta e a própria planta para a investigação destes efeitos é ainda escassa e constitui uma lacuna na interpretação de uma possível relação causa-efeito.

Os estudos com os principais canabinóides isolados, o CBD e o THC, reportaram diferentes efeitos consoante o desenho do estudo e a espécie animal utilizada, mostrando, no entanto, alguns efeitos cardiovasculares benéficos em determinadas situações, como na hipertensão e no enfarte agudo do miocárdio. Ainda assim, apesar destes possíveis benefícios com os seus componentes maioritários, os relatos do uso da canábis caracterizam-na como um fator de risco, tendo induzido o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, de que são exemplo a doença cardíaca isquémica e arritmias. Contudo, estes estudos são essencialmente retrospectivos e não têm em conta outros fatores associados que possam levar a esse aumento do risco, não constituindo uma fonte robusta que permita o estabelecimento dessa relação causal, mostrando apenas uma relação temporal entre os mesmo.

Devido a esta carência de estudos robustos e com variáveis de confundimento bem controladas, seria de elevado interesse e importância o desenho de estudos prospetivos controlados num futuro próximo que permitam avaliar e caracterizar de uma forma precisa a interação entre a canábis e o sistema cardiovascular.

Palavras-chave: Canábis, THC, CBD, Sistema endocanabinóide, Doenças cardiovasculares.

Abstract

In recent years, there has been an increase in the prevalence of cardiovascular diseases, which constitute currently one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Concomitantly, an increase was also observed not only in the use of cannabis for recreational purposes, but also for medicinal purposes due to advances in the understanding of the physiology of the endocannabinoid system. These levels of consumption lead to the emergence of questions about its implication in human health, and it is important to research and understand the effects of this plant, particularly at the cardiovascular level, given the existence of publications that found a possible link between its consumption and the development of cardiovascular pathologies. Studies involving the main constituents of this plant as well as the plant itself to investigate these effects are still scarce and constitute a gap in the interpretation of a possible cause-effect relationship.

Studies with the main isolated cannabinoids, CBD and THC, reported different effects depending on the study design and the animal species used, showing, however, some beneficial cardiovascular effects in certain situations, such as hypertension and acute myocardial infarction. Even so, despite these possible benefits with its major components, reports of the use of cannabis describe it as a risk factor, since it is linked to the development of cardiovascular diseases, such as ischemic heart disease and arrhythmias. However, these studies are essentially retrospective and do not take into account other associated factors that may lead to this increased risk, not constituting a robust source that allows the establishment of this causal relationship, showing only a temporal relationship between them.

Due to this lack of robust studies and with well-controlled confounding variables, it would be of great interest and importance to design controlled prospective studies in the near future that allow the accurate assessment and characterization of the interaction between cannabis and the cardiovascular system.

Keywords: Cannabis, THC, CBD, Endocannabinoid System, Cardiovascular diseases.

Agradecimentos

A concretização de uma monografia de mestrado constitui uma das metas mais importantes a alcançar no percurso académico de qualquer estudante. Para além de todo o esforço e empenho individuais necessários para o culminar deste percurso, existem pessoas que, pelo seu apoio e dedicação, contribuem para o nosso sucesso, merecendo ser reconhecidas. Quero assim deixar uma palavra de apreço e gratidão a todos aqueles que me acompanharam e se tornaram fundamentais ao longo da minha vida académica.

Ao meu orientador, o Professor Doutor Henrique Silva, um obrigada pela disponibilidade e atenção demonstrada ao longo do desenvolvimento desta monografia e que me ajudaram a concretizá-la.

Aos meus pais, o meu obrigada do fundo do coração, ainda que não seja suficiente, por tudo o que fizeram por mim e todos os ensinamentos que me deram ao longo destes anos e que me permitiram conseguir realizar este desejo académico e tornar-me na pessoa que sou hoje.

À minha irmã, Sara, por me ter apoiado em tudo e ter estado do meu lado em todos os momentos de nervosismo, tornando-os sempre mais simples de superar.

Ao meu namorado, Rafa, por ter sido o meu maior pilar e demonstrar todos os dias o quanto acreditava e se orgulhava de mim, motivando-me sempre a nunca desistir. Obrigada pela paciência e afeto que tiveste para comigo essencialmente nesta última fase e por nunca me deixares sozinha. Não poderia pedir melhor pessoa para ter do meu lado.

À minha melhor amiga, Inês, por estar sempre presente e ter sempre uma palavra de conforto e carinho para comigo.

Às minhas amigas da faculdade, Carolina, Andreia, Mariana e Joana, por me terem acompanhado desde os primeiros dias, pela amizade que criamos e pelos fantásticos momentos que fizeram parte destes 5 anos, certamente que irei levá-la para o resto da vida.

Às minhas madrinhas, Patrícia e Mariana, por toda a ajuda que me deram e que me ajudou a conseguir ultrapassar os desafios que foram surgindo.

Aos meus amigos de “casa” e a todos os outros familiares e amigos que não referi, mas que fizeram parte deste meu percurso, o meu mais sincero obrigada, deixaram uma marca especial na minha vida e espero poder retribuir-vos o carinho que me deram.

Índice

Índice de Figuras	12
Abreviaturas	13
1 Introdução e Objetivos	14
2 Materiais e Métodos	14
3 Doenças Cardiovasculares	15
4 Canábis	16
4.1 Caracterização botânica	17
4.2 Técnicas de cultivo	18
4.2.1 Cultivo ao ar livre.....	18
4.2.2 Cultivo em estufa	18
4.3 Composição química	18
4.3.1 Canabidiol	19
4.3.2 Delta-9-tetrahydrocannabinol	19
4.4 Sistema Endocanabinóide.....	20
4.5 Medicamentos à base de Canábis	21
5 Efeitos dos compostos bioativos isolados (CBD e THC)	22
5.1 Estudos <i>in vitro</i> e <i>ex vivo</i>	22
5.2 Estudos <i>in vivo</i> em animais	24
5.3 Estudos <i>in vivo</i> em humanos	25
6 Efeitos da Canábis na Doença Cardiovascular	26
6.1 Doença cardíaca isquêmica	27
6.2 Acidente vascular cerebral.....	28
6.3 Arritmias	29
6.4 Hipertensão arterial.....	30
6.5 Outros efeitos reportados	31
Conclusão	33
Referências Bibliográficas	35

Índice de Figuras

Figura 1: Número de mortes por 100 000 habitantes referentes às principais causas de mortalidade em Portugal no ano de 2019.....	15
Figura 2: Planta masculina e feminina da canábis	17
Figura 3: Estrutura química do CBD	19
Figura 4: Estrutura química do THC	20

Abreviaturas

HUVECs – Células Endoteliais da Veia Umbilical Humana

OMS – Organização Mundial de Saúde

INE – Instituto Nacional de Estatística

CBD – Canabidiol

THC – Delta-9-Tetrahydrocannabinol

CB1 – Recetor Canabinóide 1

CB2 – Recetor Canabinóide 2

AEA – Anandamida

2-AG – 2-Araquidonilglicerol

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

LDH – Lactato Desidrogenase

NO – Monóxido de Azoto

iNOS – Monóxido de Azoto Sintase induzível

PPAR γ – Recetores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma do tipo gama

SOD – Superóxido Dismutase

TRPV1 – Recetor de Potencial Transitório Vanilóide subtipo 1

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

GSH – Glutationa

ECG – Eletrocardiograma

AVC – Acidente Vascular Cerebral

TC – Tomografia Computorizada

1 Introdução e Objetivos

A prevalência das doenças cardiovasculares tem vindo a aumentar cada vez mais ao longo do tempo, sendo atualmente considerado o grupo de doenças mais comum e com maior taxa de mortalidade associada. Para além disto, este tipo de patologias está geralmente associado a um impacto na qualidade de vida e desenvolvimento humano e, conseqüentemente, na saúde pública, o que leva a um elevado interesse na investigação sobre possíveis fatores que desencadeiem o seu desenvolvimento e/ou substâncias com potencial terapêutico de forma a diminuir a prevalência e mortalidade associadas (1).

Paralelamente verificou-se também um aumento da utilização de canábis tanto a nível recreativo como a nível medicinal, tornando-se numa das substâncias ilícitas mais consumidas em todo o mundo (2). A presença do sistema endocanabinóide no corpo humano, nomeadamente ao nível cardiovascular, e a interação deste composto com o sistema leva à possibilidade de a canábis poder induzir efeitos cardiovasculares, existindo atualmente publicações que confirmam essa possível associação (3,4).

Esta revisão de literatura foi então realizada com o objetivo de explorar se existe uma relação entre o consumo de canábis e a saúde cardiovascular e qual o seu impacto a esse nível, nomeadamente se esta apresenta um possível potencial terapêutico ou, pelo contrário, se constitui um fator de risco.

2 Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia sobre os efeitos da canábis no sistema cardiovascular foi efetuada, inicialmente, uma pesquisa em *websites* governamentais, como o da Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Instituto Nacional de Estatística (INE), de forma a compreender o atual impacto das doenças cardiovasculares na saúde pública mundial. Posteriormente, e de forma a proceder-se a uma revisão da literatura disponível sobre esta possível associação, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados *Google Scholar*, *ScienceDirect*, *Pubmed* e *Springer Link* para a obtenção de publicações que abordassem estes efeitos, utilizando-se combinações de diversas palavras-chave para essa procura: *cardiovascular disease*, *cannabis*, *marijuana*, *delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)*, *cannabidiol (CBD)*, *endothelial cells*, *vascular smooth cells*, *human umbilical vein endothelial cells (HUVECs)*, *cardiomyocytes*, *blood pressure*, *heart rate*, *stroke*, *myocardial infarction*, e *arrhythmia*. O critério para a seleção

das publicações aqui referenciadas foi a data de publicação, tendo sido dada preferência a artigos mais recentes (Janeiro de 2005 – Janeiro de 2021).

3 Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são doenças que afetam o sistema cardiovascular, resultando numa disfunção cardíaca ou vascular. São vários os fatores que contribuem para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, podendo estes ser não modificáveis - que incluem a idade, o sexo e condições hereditárias - ou modificáveis - de que são exemplo a hipertensão, diabetes, obesidade, sedentarismo, níveis de colesterol elevados e o tabagismo (5).

As doenças cardiovasculares são consideradas as doenças não transmissíveis mais comuns e uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo (1,6). De acordo com os dados apresentados pela OMS, em 2019, a doença cardíaca isquémica e o acidente vascular cerebral constituíram as duas principais causas de morte a nível global, sendo a primeira a responsável pelo maior número de mortes nesse ano (7). Em Portugal, no ano de 2018, ocorreu um aumento da taxa de mortalidade devido a doenças cardiovasculares quando comparado com o ano anterior, e, em 2019, manteve-se esse tipo de patologias nas principais causas de mortalidade e morbidade, sendo a doença cardíaca isquémica e os acidentes vasculares cerebrais responsáveis, individualmente, por mais de 120 mortes por 100 000 habitantes (8–10).

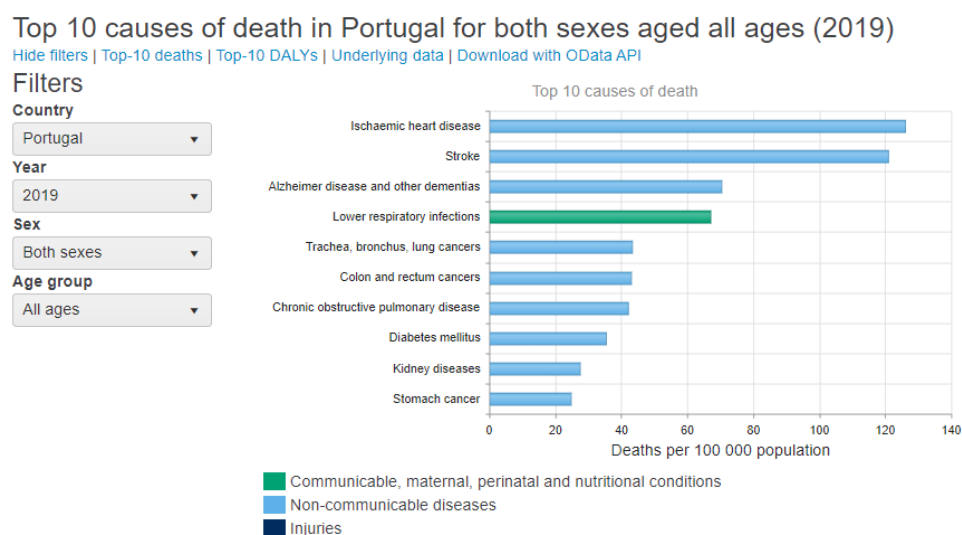


Figura 1: Número de mortes por 100 000 habitantes referentes às principais causas de mortalidade em Portugal no ano de 2019 (Adaptado de (9)).

Para além da elevada taxa de mortalidade, estas doenças apresentam também um grande impacto na economia de um país, devido aos custos a elas associados, e na qualidade de vida e

desenvolvimento humano, levando a Organização das Nações Unidas a considerar como um dos seus objetivos a redução da taxa de prevalência e mortalidade associadas a estas patologias (1,6,11).

Atualmente verificou-se em diversos estudos que o consumo de canábis pode apresentar efeitos ao nível do sistema cardiovascular que podem ser benéficos ou prejudiciais. Visto que o seu consumo se tem mantido em crescimento nos últimos anos, é de extrema importância a investigação e compreensão do impacto desta planta na saúde pública, em especial nas doenças cardiovasculares (4,12,13).

4 Canábis

O cultivo de canábis é já conhecido desde há muitos anos, sendo considerada uma das primeiras plantas cultivadas pelo Homem. Os primeiros sinais de cultivo desta planta foram encontrados na China e Índia, e foram diversos os usos da mesma durante o passar dos anos, variando desde a sua aplicação no fabrico de fibras têxtis até ao seu consumo recreativo ou com objetivos terapêuticos (14).

O consumo recreativo tem vindo a aumentar ao longo dos anos, o que a levou a ser considerada a substância ilícita mais consumida em todo o mundo, atingindo cerca de 192 milhões de consumidores, segundo dados de 2018. Os países de maior consumo situam-se na América do Norte, Austrália e Nova Zelândia e na África Ocidental e Central, verificando-se, no entanto, um aumento do consumo também em outras regiões, como é o caso de Portugal, em que a prevalência de consumo ao longo da vida na população entre os 15 e os 74 anos passou de 8,2% em 2012 para 9,7% entre os anos 2016/2017 (2,15).

A descoberta do sistema endocanabinóide e do papel desempenhado por este em funções biológicas do organismo humano levou também a um aumento do interesse quer por parte das comunidades médica e científica quer por parte dos doentes quanto ao uso desta planta como terapêutica em diversas condições, aumentando, igualmente, o seu consumo (16).

Estes elevados níveis de consumo desta planta levantam questões quanto ao impacto a nível da saúde individual e pública associado, sendo desta forma importante investigar e entender os efeitos que podem resultar da utilização desta planta a curto e a longo prazo (13).

4.1 Caracterização botânica

A canábis é uma planta herbácea anual pertencente à família *Cannabaceae*, género *Cannabis L.* e apresenta diversas espécies, sendo a de maior interessa a planta da espécie *Cannabis sativa L.* Normalmente apresenta as flores femininas (pistilos) e masculinas (estames) em plantas separadas – daí a sua designação de dióica – sendo a planta masculina a de maior tamanho, mas menos robusta do que a planta feminina, que apresenta uma maior quantidade de canabinóides em relação à planta masculina (14,17,18).

Uma das principais características diferenciadoras desta planta é a morfologia das folhas, que se apresentam verdes, palmadas – em que os folíolos apresentam um pecíolo comum - e margens serrilhadas (17).

As inflorescências femininas, tal como referido anteriormente, apresentam maiores quantidades dos compostos bioativos desta planta – fitocannabinóides e terpenóides – devido à presença elevada de tricomas glandulares responsáveis pela secreção da resina rica nestes produtos, daí o maior interesse na utilização das plantas deste sexo (19).

O método de cultivo, assim como fatores ambientais e hereditários representam um papel no desenvolvimento da planta, tendo influência no seu tamanho e no conteúdo dos seus componentes (14,18).



Figura 2: Planta masculina e feminina da canábis (14).

4.2 Técnicas de cultivo

O cultivo deste tipo de planta pode ser realizado através de duas técnicas – cultivo ao ar livre ou cultivo em estufa – que apresentam condições e tempos de duração diferentes originando igualmente plantas com algumas características diferentes. Qualquer um dos métodos apresenta as suas vantagens e desvantagens e são normalmente utilizados para atingir diferentes objetivos (20).

4.2.1 Cultivo ao ar livre

O cultivo ao ar livre pode durar até sete meses, o que limita a realização de apenas uma colheita por ano (20,21). Neste tipo de cultivo as plantas são propagadas a partir das sementes num clima não controlado, sendo as zonas com um clima quente e temperado as mais indicadas. Após o crescimento vegetativo da planta é essencial retirar as plantas do sexo masculino de forma a prevenir a fertilização cruzada entre as duas e obter plantas com características apenas femininas, que são as que apresentam interesse. Esta técnica, apesar de permitir obter uma maior quantidade de biomassa, apresenta como desvantagem a dificuldade de controlo das condições de crescimento, que vai resultar num perfil químico diversificado (20).

4.2.2 Cultivo em estufa

O cultivo em estufa é uma técnica mais rápida, sendo possível mais do que uma colheita por ano, e tem como principais objetivos evitar a presença de plantas do sexo masculino e aumentar a potência da resina (17).

Esta técnica utiliza plantas femininas previamente selecionadas para fazer clones que vão ser posteriormente submetidos a condições ambientais de humidade, temperatura, luminosidade, circulação de ar e concentração de dióxido de carbono ideais ao seu desenvolvimento e rigorosamente controladas. Este controlo vai permitir a obtenção de plantas com um perfil químico específico e desejável, o que torna este método o mais utilizado na produção de canábis para fins medicinais (17).

4.3 Composição química

A canábis é uma planta bastante complexa quanto à sua composição química e contém um elevado número de compostos farmacologicamente ativos já identificados, sendo que os fitocannabinóides representam mais de 100 dos compostos presentes (14).

Os canabinóides são compostos terpeno-fenólicos com 21 carbonos que se encontram, principalmente, nos tricomas das plantas femininas. Geralmente são sintetizados e acumulados na sua forma ácida, sendo posteriormente descarboxiladas para dar origem às espécies neutras (14,20). É deste grupo de compostos que fazem parte as duas principais substâncias bioativas – o canabidiol (CBD) e o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) (13). A razão entre estes dois compostos depende de vários fatores – espécie, parte da planta, tipo de cultivo – sendo a espécie *sativa* a que apresenta uma maior concentração de THC e baixos níveis de CBD (22,23). Um relatório da OMS em 2016 deu conta de um aumento ao longo do tempo da potência da canábis, aumentando a concentração de THC para cerca de 20% (24).

4.3.1 Canabidiol

O CBD é um fitocanabinóide sem ação psicoativa conhecida, apresentando, no entanto, propriedades que podem apresentar efeitos importantes do ponto de vista terapêutico, tais como: ansiolíticas, anticonvulsivantes, antieméticas, anti-inflamatórias e neuroprotetoras (14,25). Em relação à afinidade com os recetores do sistema endocanabinóide, este composto apresenta um baixo agonismo, funcionando como um modelador alostérico negativo dos recetores canabinóides 1 (CB1) e 2 (CB2), o que pode diminuir a atividade do próprio THC (14).

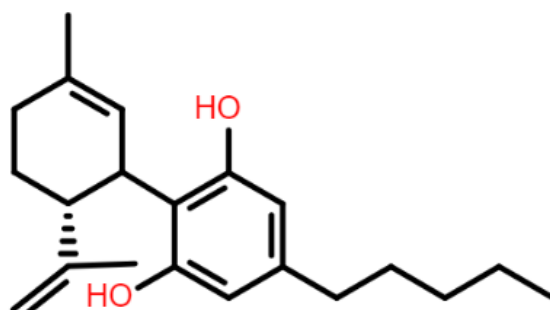


Figura 3: Estrutura química do CBD

4.3.2 Delta-9-tetrahydrocannabinol

O mais importante composto psicoativo da canábis é o THC, sendo a sua concentração dependente de fatores relacionados com o cultivo. A atividade psicoativa do THC está relacionada com a sua interação com o sistema endocanabinóide, sendo que este, ao contrário do CBD, apresenta um agonismo parcial com o CB1 e CB2, responsáveis por modular efeitos psicoativos e efeitos imunológicos e anti-inflamatórios, respetivamente (14).

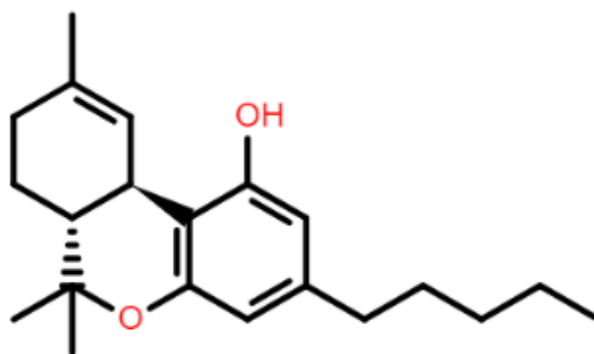


Figura 4: Estrutura química do THC

4.4 Sistema Endocanabinóide

O conhecimento da estrutura do THC e estudos envolvendo a mesma permitiram a descoberta dos seus recetores no organismo, sendo designados por CB1 e CB2 (26). Estes recetores diferem entre si, nomeadamente ao nível da sua localização. O CB1 encontra-se maioritariamente expresso no Sistema Nervoso Central (SNC), mas também em outros órgãos e tecidos periféricos como o coração, vasos sanguíneos, útero, tecido testicular, glândulas endócrinas, baço e tecidos gastrointestinais (13,21,26). Por outro lado, o CB2, apesar de também presente no SNC, localiza-se principalmente em células do sistema imunitário, como são exemplo os macrófagos e linfócitos B (13).

A descoberta destes recetores permitiu conhecer outros compostos e caracterizar o sistema endocanabinóide presente no corpo humano. Este sistema é constituído então pelos recetores CB1 e CB2, por ligandos endógenos destes recetores – conhecidos por endocanabinóides, sendo os principais a anandamida (AEA) e o 2-araquidonilglicerol (2-AG), que se comportam como agonistas totais – e pelas enzimas responsáveis pela síntese e degradação destes compostos (13).

O sistema endocanabinóide constitui um vasto sistema neuromodelador com importância no desenvolvimento do organismo humano, existindo evidência sobre o seu papel na homeostasia de diversas funções, como a regulação do apetite, metabolismo, balanço de energia, inflamação, entre outros (27). Esse envolvimento numa variedade de processos corporais e a sua distribuição pelo organismo tornam este sistema num possível alvo terapêutico, incluindo em condições que envolvem o sistema cardiovascular dada a sua presença no miocárdio, células endoteliais e musculares lisas vasculares e em células sanguíneas em circulação (3,24). Apesar das evidências atuais demonstrarem que os

endocanabinóides estão envolvidos na regulação de funções cardiovasculares e em processos patológicos deste sistema, de que são exemplo a regulação da pressão arterial ou o seu envolvimento no processo de formação de placas ateroscleróticas, os seus resultados mostraram-se contraditórios, sendo observados efeitos quer positivos quer negativos, o que leva à necessidade de uma maior investigação de forma a estabelecer objetivamente o papel do sistema endocanabinóide na função cardiovascular (3,27,28).

4.5 Medicamentos à base de Canábis

Com o avançar do tempo, o interesse pelo estudo das propriedades terapêuticas da canábis foi aumentando e as evidências sobre os benefícios dos compostos canabinóides em diversas condições clínicas cresceram, o que levou à introdução de medicamentos à base desta planta no mercado de vários países. O desenvolvimento destes fármacos exige um elevado controlo ao nível dos ensaios clínicos de forma a estabelecer rigorosamente a sua eficácia terapêutica, dose e segurança (29).

O Sativex é um dos medicamentos derivados de canábis e que apresenta tanto CBD como THC, numa razão de 1:1. Apresenta-se como um spray para aplicação na mucosa oral e tem indicação para o tratamento de sintomas associados à esclerose múltipla e como tratamento analgésico em doentes oncológicos (30,31).

O Epidiolex é uma solução oral constituída apenas por CBD que está indicado como tratamento adjuvante na Síndrome de Dravet e Síndrome de Lennox-Gastaut na infância (29).

O dronabinol e a nabilona, comercializados com o nome Marinol e Cesamet, respetivamente, são análogos sintéticos do THC administrados por via oral e com indicação terapêutica para as náuseas e vómitos induzidos por quimioterapia e para estimulação do apetite em doentes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Nenhum destes dois compostos é comercializado em Portugal (31,32).

No início de 2021, o INFARMED autorizou a comercialização em farmácias de uma preparação medicinal à base da planta canábis – Tilray – que consiste em flores secas da planta fêmea ricas em THC e com uma baixa concentração de CBD. É administrada através de um vaporizador certificado (dispositivo médico) e apresenta uma variedade de indicações terapêuticas (30,33):

- Espasticidade associada à esclerose múltipla ou lesões da medula espinal;

- Náuseas e vômitos (que resultam de quimioterapia, radioterapia e terapêutica combinada de Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e medicação para a hepatite C);
- Dor crónica (associada a doenças oncológicas ou do sistema nervoso);
- Estimulação do apetite nos cuidados paliativos de doentes sujeitos a tratamentos oncológicos ou com SIDA;
- Síndrome de *Gilles de la Tourette*;
- Glaucoma resistente à terapêutica.

5 Efeitos dos compostos bioativos isolados (CBD e THC)

5.1 Estudos *in vitro* e *ex vivo*

Existem ainda muito poucos estudos que investiguem os efeitos provocados pelo CBD e pelo THC isolados nas células do sistema cardiovascular, o que pode constituir uma limitação na compreensão dos riscos ou benefícios da sua utilização devido à falta de informação.

Um dos efeitos demonstrados pelo THC foi o papel cardioprotetor nos cardiomiócitos após a exposição destes a uma situação de hipóxia, sendo que este efeito apenas se observou nas células tratadas com este composto durante 24h. As células tratadas durante apenas 1h, antes da exposição, não tiveram os mesmos resultados. Esta proteção mostrou dever-se à ativação do recetor CB2, que diminui a libertação de lactato desidrogenase (LDH), uma enzima induzida por hipóxia. Para além disso, o monóxido de azoto (NO) apresenta, também, um papel fundamental em mecanismos cardioprotetores e o estudo demonstrou que a ativação deste recetor pelo THC aumenta a produção deste composto, através da elevação dos níveis de monóxido de azoto sintase induzível (iNOS), sendo este efeito dependente da dose (34).

Outros estudos do THC foram feitos envolvendo vasos sanguíneos isolados de forma a compreender os efeitos que o composto provoca a este nível. Os resultados obtidos variaram conforme as condições em que se realizaram os ensaios e demonstraram vários mecanismos possíveis de atuação deste canabinóide. Verificou-se que o THC é capaz de causar vasodilatação e vasoconstrição em diferentes artérias. Num ramo da artéria mesentérica superior de rato *Wistar* foi observado um efeito vasodilatador dependente da concentração, ao contrário do que aconteceu no segmento da artéria mesentérica superior propriamente dita, em

que se verificou uma vasoconstrição apenas em concentrações mais elevadas, não apresentando qualquer efeito em concentrações mais baixas. A vasoconstrição na artéria mesentérica superior demonstrou estar relacionada com um efeito vasoconstritor dependente do endotélio e com a ligação do THC ao recetor canabinóide CB1. Por sua vez, a ausência de vasodilatação pode indicar que o recetor responsável pela mesma não se encontra expresso e/ou funcional em vasos de maior calibre (35). Em estudos envolvendo segmentos da artéria aorta pré-contraída verificou-se também uma vasodilatação, contudo, na ausência deste agente vasoconstritor, foi induzida uma vasoconstrição pelo canabinóide que parece envolver, para além da ligação ao recetor, a síntese de prostanóides vasoconstritores (36). Os mecanismos subjacentes à vasodilatação induzida pelo THC diferem de acordo com vários fatores - tipo de artéria utilizado, espécie - e incluem recetores acoplados à proteína G endoteliais (como é o caso do CB2), recetor sensível à toxina pertussis localizado no músculo liso, ativação de canais de potássio, inibição de canais de cálcio e nervos sensoriais. Para além destes, um estudo demonstrou ainda que o THC é capaz de provocar um relaxamento dos vasos sanguíneos através da ativação direta de recetores ativados por proliferadores de peroxissoma tipo gama (PPAR-gama) que depende do endotélio, NO, formação de peróxido de hidrogénio e envolve a síntese de proteínas, sendo este efeito dependente do tempo, ou indiretamente através de prostanóides vasodilatadores (37).

Quanto aos estudos envolvendo o CBD, o composto sem atividade psicoativa conhecida, estes permitiram também observar diferentes efeitos ao nível dos componentes cardiovasculares e que podem constituir um alvo terapêutico. Nos miócitos ventriculares de ratos *Wistar* esta substância apresentou um efeito inotrópico negativo, diminuindo a sua contratilidade, e provocou uma diminuição da duração dos potenciais de ação através da modulação de canais de cálcio do tipo L, sendo que estes efeitos podem apresentar benefícios ou riscos, dependendo da situação presente (38). Outros estudos *in vitro* envolvendo células pertencentes ao sistema cardiovascular foram realizados e verificou-se que o CBD apresenta propriedades antiangiogénicas nas células endoteliais (39) e modula a proliferação e migração de células musculares lisas, o que pode ser benéfico na prevenção de aterosclerose (40).

O efeito vasodilatador também foi demonstrado em estudos com o CBD, sendo este efeito diferente quando se usa vasos sanguíneos de animais como o rato ou de humanos. No estudo com a aorta de rato *Wistar* pré-contraída, o composto provocou um vasorelaxamento dependente do tempo através do PPAR-gama e da atividade da superóxido dismutase (SOD), mostrando ainda um papel da inibição dos canais de cálcio neste efeito. Os recetores

canabinóides, o endotélio, a produção de NO e o recetor de potencial transitório vanilóide subtipo 1 (TRPV1) associado às fibras sensoriais não constituíram um mecanismo através do qual o CBD atua neste vaso (41), ao contrário do que aconteceu na artéria mesentérica humana, em que o efeito vasodilatador mostrou ser dependente do endotélio, recetor CB1, TRPV1 e produção de NO (42).

5.2 Estudos *in vivo* em animais

A observação e realização de estudos envolvendo compostos canabinóides e animais permite-nos a compreensão dos efeitos destes num organismo completo, que está sujeito a diversos mecanismos reguladores e que podem levar a efeitos opostos aos observados nos ensaios *in vitro* e *ex vivo*.

Diversos ensaios foram realizados ao longo do tempo envolvendo o THC e os dados demonstraram que este provoca uma variedade de efeitos cardiovasculares conforme a espécie utilizada, como taquicardia, bradicardia, hipotensão e hipertensão (43). Estudos mais recentes demonstraram que a administração de THC a ratos *Sprague-Dawley* normotensos e com hipertensão provocada por inibição crónica de iNOS provocou um efeito contrário ao que seria esperado, sendo mostrado um efeito hipertensor com vasoconstrição renal e mesentérica e uma redução da frequência cardíaca devido ao barorreflexo, apresentando este último um maior significado nos ratos hipertensos (44). Este composto mostrou ainda possuir um papel cardioprotetor numa dose muito baixa que não provoca efeitos adversos psicoativos. A administração do canabinóide antes de ocorrer um enfarte agudo de miocárdio (EAM) levou a um aumento do encurtamento fracionário e redução da dimensão do enfarte, dos níveis de troponina T – um marcador específico para lesões no miocárdio – e da infiltração de neutrófilos, não ocorrendo uma diminuição do efeito aquando de um tratamento crónico (45). Murganhos com aterosclerose foram tratados com THC por via oral e apresentaram uma redução da progressão da doença, o que constitui outro efeito benéfico deste composto (46).

Tal como observado em ensaios com o THC, o CBD apresentou igualmente um efeito cardioprotetor em ratos, provocando uma diminuição do número total de arritmias, quando é administrado antes da situação isquémica, e do tamanho da lesão tecidual, mesmo quando a administração ocorre imediatamente antes da reperfusão (47). Tanto em ratos normotensos como em ratos hipertensos conscientes, a administração aguda ou crónica deste composto demonstrou não ter qualquer influência na pressão arterial e/ou frequência cardíaca, no entanto provocou uma diminuição do stress oxidativo plasmático nos hipertensos (efeito antioxidante)

devido ao aumento dos níveis de glutathiona (GSH) – principal antioxidante produzido pelas células – e levou a um aumento da peroxidação lipídica nos normotensos, podendo este último conduzir a efeitos indesejáveis, como o desenvolvimento de aterosclerose, insuficiência cardíaca e neoplasia (48–50). Contudo, em ratos desmedulados o CBD levou a um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica (efeito dependente da dose), demonstrando desta forma uma atividade simpaticomimética, visto que foram eliminados efeitos centrais e reflexos que pudessem ocorrer (48). Em situações de stress de contenção em que ratos *Wistar* foram colocados num pequeno tubo cilíndrico, o CBD causou um efeito dependente da dose, reduzindo o aumento da pressão arterial e frequência cardíaca subjacente a essa exposição, não demonstrando, mais uma vez, qualquer efeito nos valores basais (51).

5.3 Estudos *in vivo* em humanos

Os estudos realizados em humanos envolvendo canabinóides são, mais uma vez, limitados, existindo pouca investigação dos seus efeitos a esse nível, o que constitui um problema na avaliação do impacto destas substâncias no sistema cardiovascular.

A administração de THC a indivíduos saudáveis apresentou o mesmo efeito independentemente de esta ser feita por via oral (52), inalatória (43) ou consumo de um cigarro contendo uma elevada percentagem deste composto (53), induzindo um aumento na frequência cardíaca dependente da dose. Apesar de terem sido descritos alguns efeitos ao nível da pressão arterial, demonstrando essencialmente uma diminuição deste parâmetro (53,54), estes dados são ainda insuficientes para comprovar o seu efeito. Foi também demonstrado que o THC apresenta um efeito vasoconstritor coronário, efeito esse que pode levar ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares como a doença cardíaca isquémica (55). Em consumidores de canábis, a administração durante seis dias deste canabinóide levou ao desenvolvimento de tolerância substancial aos efeitos tóxicos, não existindo, no entanto, uma alteração dos parâmetros cardiovasculares, verificando-se a taquicardia e hipotensão induzida por este ao longo do tempo (56).

Os estudos envolvendo a administração de CBD demonstraram uma maior variedade de efeitos dependendo da dose, via de administração e formulação farmacêutica (57). Diversos ensaios permitiram observar que este canabinóide não induzia qualquer alteração significativa na frequência cardíaca e/ou pressão arterial em indivíduos saudáveis (58), mesmo em casos de administração crónica (59), mostrando ser seguro e bem tolerado (52). Contudo, outros estudos mostraram um efeito contraditório deste composto, o que gera dúvidas na compreensão correta

dos resultados. Jadoon *et al* demonstraram que a administração aguda de CBD e a monitorização contínua dos parâmetros cardiovasculares permitiu observar uma redução da pressão arterial em repouso, diminuição do volume sistólico e um aumento da frequência cardíaca (60). O ensaio desenvolvido por Sultan *et al* também mostrou essa redução na pressão arterial, no entanto não foi observada qualquer alteração ao nível da frequência cardíaca e a administração crónica levou ao desenvolvimento de tolerância, deixando de se verificar a alteração na pressão arterial (61). Em casos de hipertensão induzida por stress, a administração quer aguda quer crónica induzem uma redução da pressão arterial sistólica (62). Foi ainda investigado se o CBD atenuava os efeitos cardiovasculares provocados pelo consumo de cigarro de cânabis e mostrou-se que este não apresenta qualquer efeito a esse nível, mantendo-se a taquicardia induzida por este (62). A administração crónica deste fitocannabinóide apresentou dados que parecem mostrar uma melhoria na função endotelial e redução da rigidez arterial, o que pode trazer benefícios em doenças vasculares, sendo de elevado interesse e importância uma investigação mais aprofundada a este nível (61).

6 Efeitos da Canábis na Doença Cardiovascular

O efeito da canábis em humanos é ainda um tema muito pouco explorado, existindo um número limitado de ensaios clínicos que avaliem o impacto desta substância (63). Atualmente a maioria dos estudos disponíveis são estudos observacionais descritivos retrospectivos, que se baseiam no relato de casos e apresentam diversas limitações, como o facto de poderem existir outros fatores de risco cardiovasculares que não são controlados e não existir um grupo controlo que permita estabelecer uma avaliação quantitativa do risco, permitindo apenas estabelecer uma possível associação temporal entre a exposição e o efeito provocado (23).

As evidências inconclusivas resultantes deste tipo de estudos e o aumento da concentração de THC na planta ao longo do tempo levam a uma necessidade de uma investigação atualizada a este nível, sendo de elevada importância e interesse a realização de estudos prospetivos controlados que tenham em conta diferentes fatores que possam afetar os resultados – via de administração, concentração dos canabinóides, outros fatores de risco cardiovascular presentes (23).

O efeito agudo associado a esta planta que parece estar realmente comprovado é um aumento da frequência cardíaca praticamente logo após o seu consumo, sendo este efeito dependente da dose, e parece estar relacionado com um aumento da atividade do sistema

nervoso simpático (64–66). Alguns estudos relataram um aumento na pressão arterial e outros uma hipotensão ortostática, contudo estes dados são, para além de contraditórios, insuficientes para afirmar com segurança a sua relação com o consumo de canábis, sendo necessária uma maior pesquisa destes efeitos (64).

Apesar de um dos poucos estudos prospetivos realizados não ter demonstrado um aumento do risco de doença cardiovascular associado ao consumo de canábis, a existência de diversos relatos de casos que indicam o contrário leva a que seja prudente uma avaliação dessas implicações cardiovasculares descritas (67).

6.1 Doença cardíaca isquémica

A angina de peito não constitui, por si só, uma doença, sendo sim definida como uma manifestação clínica da doença cardíaca isquémica, em que existe um desequilíbrio agudo entre a quantidade de oxigénio que é fornecida ao miocárdio e a quantidade necessária ao seu funcionamento. Esta manifestação caracteriza-se por uma sensação de opressão torácica e dor, podendo esta irradiar para outras regiões como os braços, pescoço, mandíbula e dorso. A angina de peito é precipitada por diversos fatores como stress emocional, temperaturas baixas, esforço físico, aliviando, geralmente, com o repouso ou com a administração de vasodilatadores, como é o caso da nitroglicerina. O diagnóstico, nestes casos, é estabelecido através de um eletrocardiograma (ECG), ecocardiograma de stress e/ou angiografia coronária (68–70).

A análise de vários relatos levou vários autores a considerar o uso de canábis um fator de risco para o desenvolvimento de eventos coronários agudos, como a angina, e a procurar hipóteses que pudessem demonstrar essa ligação (3). Uma das hipóteses que mais se coloca é a de que o aumento da necessidade de oxigénio do miocárdio mediado pelo aumento da estimulação simpática provocado pela canábis não seja suprido pelo sistema cardiovascular, isto devido ao elevado nível de carboxihemoglobina no sangue devido à inalação de produtos da combustão (65). Um estudo envolvendo pacientes com angina crónica estável demonstrou que fumar um cigarro de canábis diminui o tempo necessário de exercício para o desenvolvimento da angina quando comparado quer com um placebo quer com um cigarro com alto teor de nicotina, o que mostra que esta substância pode ter um efeito agudo na saúde cardiovascular a este nível (23,55,71).

O EAM é uma complicação da doença cardíaca isquémica e caracteriza-se por uma diminuição da perfusão sanguínea do miocárdio – isquémia – geralmente por oclusão de um ramo arterial coronário, acompanhado de necrose e disfunção deste tecido. Pode ser dividido

em dois tipos, de acordo com o tipo de oclusão arterial presente: enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST do ECG e enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST ou angina instável. Esta situação clínica está normalmente associada a uma dor intensa pré-cordial, podendo ainda apresentar outros sintomas – taquicardia, diaforese, palidez, náuseas e vômitos – e o seu diagnóstico pode ser feito recorrendo ao ECG, à deteção de biomarcadores cardíacos elevados no sangue periférico bem como a técnicas de imagiologia não invasivas, como ecocardiograma ou ressonância magnética (68,69,72).

Existem atualmente alguns relatos de associação temporal entre o consumo de canábis e o desenvolvimento de EAM, no entanto, a maioria apresenta um angiograma coronário normal, o que pode explicar o facto de existirem ainda poucos comparando com o aumento do consumo desta planta (65,73). Um estudo realizado demonstrou que o risco de desenvolver EAM é maior em consumidores de canábis em relação a não consumidores (3,12,55). A fisiopatologia subjacente a este efeito ainda é desconhecida e é provável que seja multifatorial, contudo existem diferentes mecanismos que foram relatados e que podem estar associados: um aumento da estimulação do sistema autónomo simpático, ativação plaquetária, diminuição do fluxo coronário e/ou vasoespasmos coronários e a inalação de constituintes tóxicos presentes no fumo (74). Para além deste efeito também foi demonstrado por um estudo longitudinal que o uso de canábis aumenta o risco de mortalidade após um EAM, sendo mais exacerbado com o aumento da frequência de utilização (24,75).

6.2 Acidente vascular cerebral

O acidente vascular cerebral (AVC) pode ser dividido em dois tipos, isquémico e hemorrágico, sendo o primeiro aquele que apresenta maior prevalência. O AVC é explicado pela existência de um fluxo sanguíneo cerebral demasiado baixo face ao metabolismo do tecido nervoso, e pode ser provocado quer pela oclusão de artérias cerebrais (AVC isquémico) quer pela sua rutura (AVC hemorrágico), interferindo desta forma com a obtenção de oxigénio e nutrientes necessários para o funcionamento das células cerebrais, resultando na sua lesão. As manifestações clínicas estão geralmente associadas com a região anatómica afetada, sendo exemplos a hemiparésia, perda sensorial, ataxia e a afasia. Os métodos de diagnóstico utilizados nesta situação são métodos de imagem, como a Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética, testes hematológicos e testes cardiovasculares, como o ECG (68,69).

Ainda que os dados atualmente disponíveis não permitam estabelecer rigorosamente o papel da canábis no desenvolvimento de AVC, existem relatos de casos que pressupõem uma ligação

temporal entre o consumo desta substância e a ocorrência do evento neurológico, sendo que a maioria dos casos reportados se referem a AVC isquémico (3,12). A realização de um estudo retrospectivo demonstrou que existe um aumento do risco de AVC em utilizadores de canábis, no entanto este apenas se verifica em pessoas que consomem frequentemente, ou seja, uma vez por semana ou mais vezes (23,24). Foi ainda demonstrado que o uso recreativo deste composto leva a um aumento significativo do risco de hospitalização por AVC isquémico (63) e a reexposição à canábis após a ocorrência de um evento deste tipo e a respetiva cessação resultou num AVC recorrente, mesmo em casos que não apresentavam outros riscos vasculares (73,76).

O mecanismo fisiopatológico através do qual a canábis leva à ocorrência de AVC ainda não está totalmente compreendido, no entanto vários autores suspeitam que este produto provoca alterações ao nível da autorregulação e do fluxo sanguíneo cerebral (77). Estudos realizados mostraram a presença de estenose intracraniana multifocal associada ao consumo de canábis e que pode ser responsável pelo AVC, o que leva a que o mecanismo mais proposto para este efeito seja o vasoespasmó (63,77). O consumo de canábis está associado a um aumento da síntese de espécies reativas de oxigénio que, por sua vez, vai levar a uma diminuição da biodisponibilidade do NO, o que pode resultar na indução do vasoespasmó proposto (24).

Ainda que estes casos relatados apresentem associações temporais e de reexposição que podem sugerir um papel da canábis na fisiopatologia de AVC, é necessário a realização de um estudo prospetivo que permita afirmar com segurança esta associação causal (78).

6.3 Arritmias

A arritmia cardíaca ocorre quando existe uma alteração na condução dos impulsos elétricos que coordenam os batimentos cardíacos, resultando em batimentos mais rápidos (taquicardia), mais lentos (bradicardia) ou irregulares. Este tipo de patologia pode em alguns casos ser assintomática, contudo noutros casos pode manifestar-se com palpitações, dor torácica, dispneia, tonturas e/ou desmaios. São várias as causas que podem levar ao desenvolvimento de arritmias, como o consumo de algumas substâncias, como sejam o tabaco, álcool e drogas de abuso, e algumas doenças cardiovasculares, como é o caso da hipertensão arterial, doença arterial coronária, entre outras. Para estabelecer com exatidão o diagnóstico de arritmia é essencial a realização de um ECG, por exemplo através da utilização de um monitor Holter que regista a atividade cardíaca ao longo de 24 horas, ecocardiograma, estudos eletrofisiológicos invasivos ou uma angiografia coronária (79,80).

O efeito cardiovascular da canábis que está melhor demonstrado é o aumento da frequência cardíaca, possivelmente derivado do aumento da estimulação do sistema nervoso simpático ao miocárdio (3). No entanto, a utilização aguda de doses muito elevadas leva à diminuição da ativação simpática e ao aumento da ativação parassimpática, o que resulta numa diminuição da frequência cardíaca, podendo este efeito ocorrer também em casos de utilização crónica, o que leva ao desenvolvimento de tolerância (81). Foi também demonstrado que a canábis apresenta efeitos eletrofisiológicos no coração, podendo induzir contrações ventriculares prematuras ou outras alterações reversíveis observáveis em ECG (12,55).

Ao longo do tempo tem existido um aumento do relato de casos de arritmias associadas à utilização de canábis e da sua recorrência após uma nova exposição, o que sugere uma relação temporal entre o consumo e o desenvolvimento de arritmia (4,23), sendo o subtipo mais comum a fibrilhação auricular (13). Esta é um tipo de taquiarritmia desencadeada pela ocorrência de múltiplos focos de despolarização auricular, justificando impulsos elétricos descoordenados e, conseqüentemente, uma contração auricular menos eficaz, o que leva à estase sanguínea nestas cavidades, aumentando a probabilidade do desenvolvimento de trombos nas mesmas (80). Ainda não está totalmente definido o mecanismo através do qual a canábis é capaz de promover o desenvolvimento desta arritmia, no entanto muitos autores sugerem que a estimulação simpática constitui um fator desencadeante pelo facto de diminuir a duração do potencial de ação e alterar propriedades eletrofisiológicas atriais, estimulando uma taquicardia micro-reentrante (3,12). O desenvolvimento de isquémia auricular devido a efeitos na circulação coronária provocados pelo uso deste composto também foi considerado um possível fator predisponente para esta doença (81). Foram ainda reportados alguns casos de fibrilhação ventricular provavelmente resultantes de uma libertação de catecolaminas em excesso (4). Foi detetado um caso raro de pausas frequentes num registo de Holter compatíveis com assístolia ventricular numa doente de 21 anos consumidora de canábis e com história prévia de obstrução pulmonar anómala corrigida cirurgicamente às 11 semanas de vida. Esta arritmia foi revertida após a suspensão do consumo de canábis, tendo-se colocado a possibilidade desta patologia estar relacionada com um aumento rápido do tónus e ativação parassimpática e que pode resultar em morte súbita (82).

6.4 Hipertensão arterial

A hipertensão caracteriza-se por uma elevação da pressão arterial para níveis iguais ou superiores a 140 mmHg de sistólica e/ou 90 mmHg de diastólica durante um longo período.

Esta patologia pode dividir-se em dois tipos: hipertensão primária ou essencial, em que não é possível identificar uma causa específica para o seu aparecimento, e hipertensão secundária, estando esta associada a uma causa possível de identificar e à qual vai ser dirigida a terapêutica – sendo esta última a menos prevalente. Podem ainda existir casos de hipertensão sistólica isolada associada a uma redução da complacência arterial. É uma doença crónica normalmente assintomática, o que dificulta a sua deteção. O diagnóstico é feito através da medição dos valores de pressão arterial, sendo confirmado quando esses valores se apresentam acima dos considerados normais em mais do que uma avaliação (68,69,83).

Uma análise de casos clínicos constatou que a prevalência de casos de hipertensão era maior em consumidores de canábis, sendo demonstrado por um estudo retrospectivo um maior risco de morte devido a esta patologia em pessoas que utilizam este produto (24). Para além destes dados, um estudo cruzado demonstrou um aumento na pressão arterial durante o período de abstinência em consumidores frequentes, sendo necessário uma maior investigação de forma a avaliar a associação causa-efeito destes casos e o tempo de duração (64).

Um estudo prospetivo recente em doentes idosos com hipertensão apresentou resultados que indicam uma diminuição nos valores da pressão arterial sistólica e diastólica de 24h após o tratamento destes durante 3 meses com óleo de canábis, no entanto a concentração dos canabinóides pode não ser a mesma que se encontra na planta comumente utilizada e este efeito pode não estar diretamente relacionado com a substância em si, mas sim com outros efeitos por ela induzidos, sendo necessária uma maior investigação deste possível potencial terapêutico (84).

Esta diferença de resultados entre o consumo do óleo de canábis ou da canábis fumada pode dever-se, por exemplo, à presença de compostos tóxicos resultantes da combustão e aumento dos níveis de carboxihemoglobina que não se verifica no consumo do óleo de canábis, concentração de canabinóides diferente e/ou presença de outras substâncias consumidas concomitantemente com a canábis fumada, sendo necessária a realização de estudos que avaliem estes fatores de forma a obter uma conclusão fundamentada.

6.5 Outros efeitos reportados

Existem outras patologias cardiovasculares que foram reportadas após o uso de canábis, no entanto o número de relatos é ainda muito reduzido para permitir caracterizar uma possível associação. Uma dessas patologias é a cardiomiopatia de Takotsubo, uma situação caracterizada por uma disfunção sistólica transitória do ventrículo esquerdo, semelhante à síndrome coronária

aguda, mas que apresenta uma situação de stress subjacente (85), contudo não existem estudos que avaliem a fisiopatologia indutora do desenvolvimento desta doença (4).

A arterite por canábis é outra doença rara reportada, que apresenta características clínicas semelhantes à doença de Buerger (12,23). As manifestações clínicas desta patologia são normalmente idênticas às da doença vascular periférica, podendo apresentar síndrome de Raynaud, claudicação intermitente, úlceras isquémicas e necrose digital. Geralmente a realização de uma angiografia deteta alterações ateroscleróticas nestes casos, existindo uma melhoria da sintomatologia aquando da cessação da canábis (73). Apesar do aumento do número de relatos deste problema ao longo dos anos, ainda não é possível estabelecer uma relação causal entre o consumo deste composto e o desenvolvimento da patologia devido à existência de outros fatores de risco, como é o caso do tabaco que foi reportado na maioria dos casos (3), sendo sugerido apenas que a canábis pode constituir um fator agravante devido ao seu efeito vasoconstritor (86).

Conclusão

A escassez de estudos relativos aos efeitos dos canabinóides isolados quer relativos à própria canábis no sistema cardiovascular constitui um problema ao nível da saúde pública, não sendo possível afirmar com segurança se existe um possível potencial terapêutico destes compostos ou se estes levam ao aumento da morbidade e/ou mortalidade das doenças cardiovasculares.

O THC demonstrou provocar diversos efeitos ao nível do sistema cardiovascular, apresentando um possível papel cardioprotetor *in vitro* e *in vivo* em animais e um efeito benéfico em situações de EAM e aterosclerose *in vivo* em animais. Contudo, aquando do estudo dos seus efeitos ao nível do organismo humano, esse efeito benéfico não foi observado, tendo apenas induzido um aumento na frequência cardíaca e uma possível diminuição da pressão arterial, efeito este ainda pouco demonstrado.

Quanto ao CBD, os seus estudos *in vitro* demonstraram propriedades antiangiogénicas e a sua capacidade de modular a proliferação e migração das células musculares lisas, apresentando um possível efeito benéfico na aterosclerose. Os estudos em animais também mostraram que este composto apresenta benefícios em casos de EAM, stress e hipertensão, neste último caso devido ao seu papel antioxidante. Por sua vez, os estudos em humanos resultaram numa variedade de efeitos dependendo da dose e da forma de administração. O papel favorável em situações de hipertensão provocada por stress manteve-se, sendo também demonstrado um efeito positivo deste composto em doenças vasculares como a aterosclerose aquando da sua administração crónica.

Apesar dos principais constituintes da canábis terem demonstrado um possível efeito cardiovascular benéfico em determinadas situações, os efeitos do consumo desta planta foram essencialmente prejudiciais, apresentando-se como um fator de risco para o desenvolvimento de diversas patologias. Contudo, a maioria dos dados disponíveis referem-se a relatos de casos que, apesar de mostrarem uma relação temporal causa-efeito, apresentam muitas limitações e não têm em conta possíveis fatores associados que possam intervir nesse efeito, como é o caso do teor de THC, a via de administração, sendo que fumar a planta é a forma mais utilizada e é capaz de gerar outros produtos tóxicos que vão ser igualmente consumidos, e a presença de outros comportamentos de risco geralmente associados, como o consumo de tabaco, álcool e/ou drogas de abuso.

Estas lacunas presentes na investigação dos efeitos cardiovasculares da canábis induzem, desta forma, à necessidade da realização de estudos prospetivos desenhados e controlados no futuro, inclusive ensaios clínicos, permitindo determinar rigorosamente a repercussão da utilização de canábis no sistema cardiovascular e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Referências Bibliográficas

1. World Drug Report 2019. United Nations Publication. 2019.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. The world drug report. United Nations publication. 2020.
3. Goyal H, Awad HH, Ghali JK. Role of cannabis in cardiovascular disorders. *J Thorac Dis.* 2017;9:2079–2092.
4. Latif Z, Garg N. The Impact of Marijuana on the Cardiovascular System: A Review of the Most Common Cardiovascular Events Associated with Marijuana Use. *J Clin Med.* 2020;9:1925.
5. Balakumar P, Maung-U K, Jagadeesh G. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res.* 2016;113:600–609.
6. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1–25.
7. WHO - Mortality and Global Health estimates. [cited 2021 Jan 29].
https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates?fbclid=IwAR341oP-jBb8TfmkHTuSas0FkPgoKsiCIOTKSVcMGUkmm_14gVwSUB2mm2E
8. Estatística IN de. Anuário Estatístico de Portugal 2019 / Statistical Yearbook of Portugal 2019. 2020.
9. WHO - Leading Causes of Death. [cited 2021 Jan 29].
https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gho-leading-causes-of-death?fbclid=IwAR0FRaYfHvRaSbGUusWO6C-Fif4uBMbkbBHUu3-jIKZUVDrkK_shv-aTxZY
10. WHO - Leading Causes of DALYs. [cited 2021 Jan 29].
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>
11. Direção Geral da Saúde. Programa Nacional para as Doenças Cérebro-Cardiovasculares. 2017.

12. Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of marijuana. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29:403–407.
13. Ghosh M, Naderi S. Cannabis and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21:1–6.
14. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018;227:300–315.
15. SICAD. Relatório Anual 2019. A Situação do País em Matéria de Drogas e Toxicodependências. Anexo - Caracterização e Evolução da Situação. 2020.
16. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids. 2018.
17. Farag S, Kayser O. Chapter 1 - The Cannabis Plant: Botanical Aspects. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies*. Elsevier Inc.2017.1–12.
18. UNODC. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products. 2009.
19. Spitzer-Rimon B, Duchin S, Bernstein N, Kamenetsky R. Architecture and florogenesis in female Cannabis sativa plants. *Front Plant Sci*. 2019;10:1–11.
20. Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J. Phytocannabinoids. Vol. 103. 2017. 1–130.
21. Cardoso KD. Cannabis sativa : legalization , commercialization and medicinal use. Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia; 2019.
22. Hartsel JA, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. Chapter 53: Cannabis sativa and Hemp. In: *Nutraceuticals*. Elsevier Inc.2016.735–754.
23. Page RL, Allen LA, Kloner RA, Carriker CR, Martel C, Morris AA, et al. Medical marijuana, recreational cannabis, and cardiovascular health: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*. 2020;142:e131-152.
24. 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;15:151–166.

25. Lima IC. Potenciais Terapêuticos da Canábis Medicinal. Mecanismos Antitumorais. Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia; 2019.
26. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: Different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2012;2:241–254.
27. Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, Zarandona I, Etxebarria N, Usobiaga A. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today.* 2017;22:105–110.
28. Martín Giménez VM, Noriega SE, Kassuha DE, Fuentes LB, Manucha W. Anandamide and endocannabinoid system: an attractive therapeutic approach for cardiovascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12:177–190.
29. Bruni N, Pepa C Della, Oliaro-Bosso S, Pessione E, Gastaldi D, Dosio F. Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules.* 2018;23:2478.
30. OPCM - Canábis Medicinal Aprovada. [cited 2021 May 28]. <https://opcm.pt/canabis-medicinal-aprovada/>
31. Fonseca B, Costa M, Almada M, Soares A, Correia-da-Silva G, Teixeira N. O Sistema Endocanabinóide – uma perspetiva terapêutica. *Acta Farm Port.* 2013;2:97–104.
32. Freeman TP, Hindocha C, Green SF, Bloomfield MAP. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ.* 2019;365:1–7.
33. Diário de Notícias. [cited 2021 May 28]. <https://www.dn.pt/sociedade/primeira-substancia-a-base-da-planta-da-canabis-para-fins-medicinais-aprovada-em-portugal-13301345.html>
34. Shmist YA, Goncharov I, Eichler M, Shneyvays V, Isaac A, Vogel Z, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol protects cardiac cells from hypoxia via CB2 receptor activation and nitric oxide production. *Mol Cell Biochem.* 2006;283:75–83.
35. O’Sullivan SE, Kendall DA, Randall MD. The effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol in rat mesenteric vasculature, and its interactions with the endocannabinoid anandamide. *Br J Pharmacol.* 2005;145:514–526.
36. O’Sullivan SE, Kendall DA, Randall MD. Vascular effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC), anandamide and N-arachidonoyldopamine (NADA) in the rat isolated aorta.

- Eur J Pharmacol. 2005;507:211–221.
37. O’Sullivan SE, Tarling EJ, Bennett AJ, Kendall DA, Randall MD. Novel time-dependent vascular actions of Δ^9 - tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;337:824–831.
 38. Ali RM, Al Kury LT, Yang KHS, Qureshi A, Rajesh M, Galadari S, et al. Effects of cannabidiol on contractions and calcium signaling in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium*. 2015;57:290–299.
 39. Solinas M, Massi P, Cantelmo AR, Cattaneo MG, Cammarota R, Bartolini D, et al. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms. *Br J Pharmacol*. 2012;167:1218–1231.
 40. Schwartz M, Böckmann S, Hinz B. Up-regulation of heme oxygenase-1 expression and inhibition of disease-associated features by cannabidiol in vascular smooth muscle cells. *Oncotarget*. 2018;9:34595–34616.
 41. O’Sullivan SE, Sun Y, Bennett AJ, Randall MD, Kendall DA. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol*. 2009;612:61–68.
 42. Stanley CP, Hind WH, Tufarelli C, O’Sullivan SE. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation. *Cardiovasc Res - Eur Soc Cardiol*. 2015;107:568–578.
 43. Sultan SR, Millar SA, O’Sullivan SE, England TJ. A systematic review and meta-analysis of the in vivo haemodynamic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmaceuticals*. 2018;11:1–19.
 44. O’Sullivan SE, Randall MD, Gardiner SM. The in vitro and in vivo cardiovascular effects of Δ^9 - tetrahydrocannabinol in rats made hypertensive by chronic inhibition of nitric-oxide synthase. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321:663–672.
 45. Waldman M, Hochhauser E, Fishbein M, Aravot D, Shainberg A, Sarne Y. An ultra-low dose of tetrahydrocannabinol provides cardioprotection. *Biochem Pharmacol*. 2013;85:1626–1633.
 46. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature*.

2005;434:782–786.

47. Walsh SK, Hepburn CY, Kane KA, Wainwright CL. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *Br J Pharmacol.* 2010;160:1234–1242.
48. Kossakowski R, Schlicker E, Toczek M, Weresa J, Malinowska B. Cannabidiol affects the bezold-jarisch reflex via TRPV1 and 5-HT₃ receptors and has peripheral sympathomimetic effects in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Front Pharmacol.* 2019;10:1–17.
49. Remiszewski P, Jarocka-Karpowicz I, Biernacki M, Jastrząb A, Schlicker E, Toczek M, et al. Chronic cannabidiol administration fails to diminish blood pressure in rats with primary and secondary hypertension despite its effects on cardiac and plasma endocannabinoid system, oxidative stress and lipid metabolism. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1–24.
50. Ramana K V., Srivastava S, Singhal SS. Lipid peroxidation products in human health and disease 2019. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2013:1–3.
51. Resstel LBM, Tavares RF, Lisboa SFS, Joca SRL, Corrêa FMA, Guimarães FS. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br J Pharmacol.* 2009;156:181–188.
52. Martin-Santos R, A. Crippa J, Batalla A, Bhattacharyya S, Atakan Z, Borgwardt S, et al. Acute Effects of a Single, Oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) Administration in Healthy Volunteers. *Curr Pharm Des.* 2012;18:4966–4979.
53. Hunault CC, Mensinga TT, De Vries I, Kelholt-Dijkman HH, Hoek J, Kruidenier M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) serum concentrations and pharmacological effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg THC. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;201:171–181.
54. Karschner EL, Darwin WD, McMahon RP, Liu F, Wright S, Goodwin RS, et al. Subjective and physiological effects after controlled sativex and oral THC administration. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:400–407.

55. Pratap B, Korniyenko A. Toxic effects of marijuana on the cardiovascular system. *Cardiovasc Toxicol.* 2012;12:143–148.
56. Gorelick DA, Goodwin RS, Schwilke E, Schwoppe DM, Darwin WD, Kelly DL, et al. Tolerance to effects of high-dose oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers. *J Anal Toxicol.* 2013;37:11–16.
57. Kicman A, Toczek M. The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1–49.
58. Hobbs JM, Vazquez AR, Remijan ND, Trotter RE, McMillan T V., Freedman KE, et al. Evaluation of pharmacokinetics and acute anti-inflammatory potential of two oral cannabidiol preparations in healthy adults. *Phyther Res.* 2020;34:1696–1703.
59. Sultan SR, Millar SA, England TJ, O’Sullivan SE. A systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017;8:1–13.
60. Jadoon KA, Tan GD, O’Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI insight.* 2017;2:e93760.
61. Sultan SR, O’Sullivan SE, England TJ. The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: A randomised controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86:1125–1138.
62. Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, Nuzzo PA, Cooper ZD, Bedi G, et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:1974–1982.
63. 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;19:1–15.
64. Vandrey R, Umbricht A, Strain EC. Increased blood pressure after abrupt cessation of daily cannabis use. *J Addict Med.* 2011;5:16–20.
65. Kattoor A, Mehta JL. Marijuana and Coronary Heart Disease. *Am Coll Cardiol.* 2016;

66. Spindle TR, Cone EJ, Schlienz NJ, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, 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.
67. Reis JP, Auer R, Bancks MP, Goff DC, Lewis CE, Pletcher MJ, et al. Cumulative lifetime marijuana use and incident cardiovascular disease in middle age: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2017;137:601–606.
68. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Manual of Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill Education; 2016.
69. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. Elsevier Inc; 2012.
70. Tarkin JM, Kaski JC. Pharmacological treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Med (Northfield Il)*. 2013;13:63–70.
71. Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: Speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol*. 2007;118:141–144.
72. SNS - Enfarte Agudo do Miocárdio. [cited 2021 Jan 23]. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/enfarte-agudo-do-miocardio/#sec-2>
73. 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;113:187–190.
74. Chetty K, Lavoie A, Deghani P. A Literature Review of Cannabis and Myocardial Infarction—What Clinicians May Not Be Aware Of. *CJC Open*. 2021;3:12–21.
75. Malinowska B, Baranowska-Kuczko M, Schlicker E. Triphasic blood pressure responses to cannabinoids: Do we understand the mechanism? *Br J Pharmacol*. 2012;165:2073–2088.
76. Menahem S. Chapter 50: Cardiovascular Effects of Cannabis Usage. In: *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. 2017.481–485.
77. Singh NN, Pan Y, Muengtaweponsa S, Geller TJ, Cruz-Flores S. Cannabis-related stroke: Case series and review of literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:555–

560.

78. Hackam DG. Cannabis and stroke: Systematic appraisal of case reports. *Stroke - Am Hear Assoc.* 2015;46:852–856.
79. CUF - Arritmias. [cited 2021 Jun 1]. <https://www.cuf.pt/saude-a-z/arritmias>
80. Mayo Clinic - Arritmias cardíacas. [cited 2021 Jun 1]. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-arrhythmia/symptoms-causes/syc-20350668>
81. Sánchez Artiles AE, Awan A, Karl M, Santini A. Cardiovascular effects of cannabis (marijuana): A timely update. *Phyther Res.* 2019;33:1592–1594.
82. Menahem S. Cardiac asystole following cannabis (marijuana) usage - Additional mechanism for sudden death? *Forensic Sci Int.* 2013;233:e3–5.
83. SNS - Hipertensão Arterial. [cited 2021 Feb 16]. <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#sec-0> –
84. Abuhasira R, Haviv YS, Leiba M, Leiba A, Ryvo L, Novack V. Cannabis is associated with blood pressure reduction in older adults – A 24-hours ambulatory blood pressure monitoring study. *Eur J Intern Med.* 2021;86:79–85.
85. Nóbrega S, Brito D. Miocardiopatia Takotsubo: estado da arte. *Rev Port Cardiol.* 2012;31:589–596.
86. Cottencin O, Karila L, Lambert M, Arveiller C, Benyamina A, Boissonas A, et al. Cannabis arteritis: Review of the literature. *J Addict Med.* 2010;4:191–196.