

# Efeitos adversos do uso dos canabinoides: qual o paradigma de segurança?

## *Adverse effects of cannabinoid use: what is the safety paradigm?*

João Batista Santos Garcia<sup>1</sup>, José Osvaldo Barbosa Neto<sup>2</sup>

DOI 10.5935/2595-0118.20230005-pt

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O interesse na utilização da maconha (*Cannabis sativa*) com fins medicinais aumentou de forma exponencial nas últimas décadas e a planta e seus derivados vêm se tornando mais frequentemente encontrados nas prescrições médicas de pacientes com dor crônica. Todos os fármacos prescritos e substâncias ilícitas têm efeitos adversos, mesmo aquelas provenientes de plantas, frutas e flores, como já ficou bem estabelecido com o uso do tabaco, álcool e ópio. A maconha não é exceção. O objetivo deste estudo foi revisar e sintetizar as evidências relacionadas aos efeitos adversos promovidos pelos canabinoides derivados da planta, e às implicações sobre a segurança do uso destas substâncias em pacientes com dor.

**CONTEÚDO:** Foi realizada uma revisão narrativa baseada em artigos publicados em revistas científicas indexadas no Pubmed e Scielo, entre os anos de 2000 e 2022.

**CONCLUSÃO:** As evidências ainda são contraditórias e frágeis em relação a muitos aspectos dos efeitos adversos e claramente há a necessidade de mais pesquisas e avanços para uma elucidação mais detalhada destes efeitos tanto para o uso não medicinal quanto médico de cannabis. É fundamental uma triagem e monitoramento desse uso, identificando situações de vulnerabilidade a doenças mentais e dependência, com cuidadosa vigilância de efeitos adversos.

**Descritores:** Cannabis, Efeitos adversos e reações adversas relacionadas a medicamentos, Maconha medicinal.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Interest in the use of marijuana (*Cannabis sativa*) for medicinal purposes has increased exponentially in recent decades, and the plant and its derivatives are becoming more frequently found in prescriptions for patients with chronic pain. All prescription drugs and illicit substances have adverse effects, even those from plants, fruits, and flowers, as has been well established with the use of tobacco, alcohol, and opium. Marijuana is no exception. The purpose of this study was to review and synthesize the evidence related to the adverse effects promoted by plant-derived cannabinoids, and the implications for the safety of using these substances in pain patients.

**CONTENTS:** A narrative review was conducted based on articles published in scientific journals indexed in Pubmed and Scielo between the years 2000 and 2022.

**CONCLUSION:** The evidence is still contradictory and weak on many aspects of adverse effects and clearly there is a need for further research and advances towards a more detailed elucidation of these effects for both non-medical and medical cannabis use. Screening and monitoring of such use, identifying situations of vulnerability to mental illness and dependence, with careful surveillance for adverse effects, is critical.

**Keywords:** Cannabis, Drug-related side effects and adverse reactions, Medical marijuana.

### INTRODUÇÃO

Os canabinoides constituem um grupo heterogêneo de compostos, naturais, endógenos ou sintéticos, que são capazes de ativar receptores que fazem parte do sistema endocanabinoide. Os primeiros compostos capazes de produzir efeitos clínicos foram obtidos da maconha (*Cannabis sativa*), planta a partir da qual se produz cerca de 60 substâncias classificadas como canabinoides, dentre os quais o de maior relevância é o tetra-hidrocanabinol (THC), mas podem também ser encontrados o canabidiol (CBD), canabinol e canabigerol, entre outros<sup>1</sup>. Posteriormente, com a descoberta do sistema endocanabinoide, foram identificados ligantes endógenos, tais como o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) e a etanolamina O-araquidonoil (AEA), que atuam sobre os receptores canabinoides CB1 e CB2<sup>2</sup>.

Os produtos derivados da cannabis vêm sendo utilizados por seres humanos desde o período pré-histórico, devido à grande versatilidade de usos da planta, tais como fibra, alimento, medicinal, bem como à sua adaptabilidade a uma grande variabilidade de habitats. As primeiras evidências de domesticação, do plantio e do uso medicinal humano datam de 10.000 anos, no Japão e em outras partes do continente Asiático<sup>3</sup>. No Brasil, sua utilização foi introduzida por

João Batista Santos Garcia – <https://orcid.org/0000-0002-3597-6471>.

José Osvaldo Barbosa Neto – <https://orcid.org/0000-0002-7130-8171>.

1. Universidade Federal do Maranhão, Disciplina de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos, São Luís, MA, Brasil.

2. Universidade Ceuma, Faculdade de Medicina, São Luís, MA, Brasil.

Apresentado em 15 de setembro de 2022.

Aceito para publicação em 10 de fevereiro de 2023.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

### DESTAQUES

- As evidências ainda são contraditórias e frágeis em relação a muitos aspectos dos efeitos adversos.
- O aprofundamento do conhecimento sobre extração, purificação e síntese de canabinoides, bem como da farmacologia dos produtos, tem colocado luz sobre os mecanismos envolvidos em seus efeitos.

- Estima-se que existam 1 milhão e 10 milhões de usuários diários (ou quase diários) de cannabis no Canadá e nos Estados Unidos, respectivamente, o que torna a questão uma prioridade na saúde pública.

### Correspondência para:

José Osvaldo Barbosa Neto

E-mail: [osvaldo1983@me.com](mailto:osvaldo1983@me.com)

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

escravos africanos trazidos pelos portugueses, recebendo o nome de cânhamo, não sendo, portanto, uma planta nativa desse País<sup>4</sup>. O uso terapêutico dos produtos da cannabis ganhou força no Brasil e no mundo, sendo agora prescritos para diversos problemas de saúde. No entanto, ao longo dos anos, a documentação científica dos efeitos hedonísticos do uso da maconha começou a ser difundido. O uso não medicinal da cannabis, ilícito no Brasil até o momento, passou a ser visto mundialmente como um problema a ser discutido, tal qual o ópio e a coca, a partir da inclusão do tema pelos representantes brasileiro e egípcio, na II Conferência Internacional do Ópio, realizada em 1924, em Genebra, pela antiga Liga das Nações<sup>4</sup>. O aprofundamento do conhecimento sobre extração, purificação e síntese de canabinoides, bem como da farmacocinética e farmacodinâmica destas substâncias, tem colocado luz sobre os mecanismos envolvidos em seus efeitos. O objetivo deste estudo foi sintetizar as evidências referentes aos efeitos adversos promovidos pelos canabinoides derivados, e as implicações sobre a segurança do uso destas substâncias nos pacientes com dor.

## CONTEÚDO

Foi realizada uma revisão narrativa baseada em uma pesquisa nas bases de dados Pubmed e Scielo, com uso de diferentes combinações dos descritores “*cannabinoids*”; “*cannabis*”; “*adverse effects*”; “*medicinal cannabis*”; “*canabidiol*”, entre os anos de 2000 e 2022.

O interesse na utilização da maconha com fins medicinais (*Cannabis sativa* L.) aumentou de forma exponencial nas últimas décadas em vários países, e a planta está se tornando mais frequentemente encontrada nas prescrições médicas de pacientes com dor crônica. Para ilustrar esse aumento mundial, pode ser citada a estatística de que 40% dos pacientes com câncer usam cannabis para controle da dor em países onde o acesso é legal, como Canadá, Alemanha e Israel. Contudo, os produtos de cannabis à base de plantas e derivados de plantas não são monitorados como os fármacos tradicionais, o que gera dúvidas e incertezas sobre seus verdadeiros riscos à saúde dos pacientes. Apesar de que as apresentações sintéticas de cannabis disponíveis para prescrição tenham seus conteúdos explícitos, as mais variadas plantas e produtos de cannabis contêm concentrações diferentes de THC e CBD, tornando os efeitos da exposição imprevisíveis<sup>5</sup>.

Segundo dados americanos, nos estados que legalizaram a cannabis, a prevalência de uso diário, semanal e mensal de cannabis foi bem superior ao dos países onde ainda é ilegal. As evidências mostram uma tendência de aumento do consumo entre os adolescentes, que constituem uma faixa etária particularmente vulnerável para o início do uso de substâncias psicoativas<sup>6</sup>.

Todos os fármacos prescritos e as substâncias ilícitas têm efeitos adversos, mesmo aquelas provenientes de plantas, frutas e flores, como já ficou bem estabelecido pelo uso do tabaco, álcool e ópio. A maconha não é exceção. Uma revisão de escopo de 72 revisões sistemáticas sobre efeitos da cannabis medicinal evidenciou que efeitos adversos leves foram relatados como frequentes em metade das revisões incluídas no estudo, e em 36% destas, foram relatadas reações graves. Os autores sugerem que há uma possibilidade de que os danos podem superar os benefícios<sup>7</sup>.

Dentro do contexto atual de apreciação de leis sobre o uso de cannabis ao redor do planeta e do aumento de sua utilização nas mais variadas indicações médicas, é de suma importância, e é uma questão de saúde pública oferecer informações claras e baseadas em evidências, sobre os efeitos indesejáveis, agudos e persistentes, bem como atentar para os indivíduos mais suscetíveis a complicações quando a cannabis é usada para fins medicinais.

## Intoxicação aguda

O uso de cannabis pode levar a uma gama de alterações comportamentais ou psicológicas com impacto clínico, como ansiedade, euforia, alteração da coordenação motora, lentidão, distorção do tempo, alterações sensoriais, capacidade de julgamento prejudicada e isolamento social, que ocorrem durante ou logo após o uso de cannabis e podem estar relacionadas à dose que foi utilizada, ao ambiente e a experiências anteriores, bem como às expectativas do indivíduo. Os efeitos adversos mais frequentemente observados são ataques de pânico e outras formas de ansiedade, principalmente relatados por iniciantes<sup>8</sup>.

A memória e atenção são impactadas negativamente enquanto a impulsividade é aumentada. Autores demonstraram que o uso agudo de cannabis prejudicou a memória de trabalho e a memória verbal. Um estudo correlacionando farmacogenética e neurocognição, em diferentes tipos de utilização de derivados canabinoides (medicinal e não medicinal), mostrou que as memórias de trabalho, verbais e a visuais, foram mais impactadas durante a intoxicação aguda em indivíduos com o alelo Val COMT, que se acredita ser uma ligação entre a cannabis e a esquizofrenia<sup>9,10</sup>. A toxicidade aguda da cannabis se apresenta tanto com sintomas psiquiátricos (relaxamento, distorção de tempo, perda de inibições), quanto através de efeitos físicos (taquicardia, edema conjuntival, comprometimento em tarefas cognitivas e da memória de curto prazo), mais comuns com proporções mais altas de THC<sup>11</sup>.

Um aspecto de intoxicação pouco conhecido é o que envolve trabalhadores que manipulam as plantas ou que são expostos a elas, como em indústrias, policiais ou técnicos forenses. Sintomas respiratórios imediatos em resposta direta à exposição são mais comuns e são marcados por congestão, rinoconjuntivite e/ou sintomas torácicos como tosse, sibilos, aperto no peito ou falta de ar, relacionados à hiperresponsividade brônquica. Também são observados sintomas cutâneos como urticária (de contato), angioedema e, raramente, sintomas tardios semelhantes à dermatite. Até 20% dos indivíduos afetados também podem apresentar reações do tipo anafilática. Apesar de raras, reações anafiláticas foram relatadas em indivíduos sensibilizados, associadas à ingestão de sementes de cânhamo, que são comercializadas como um alimento proteico saudável<sup>12</sup>.

## Efeitos psiquiátricos

### *Psicose e esquizofrenia*

Foi demonstrado que usuários regulares de cannabis são duas vezes mais propensos a desenvolver psicose e para os usuários com consumo muito elevado e frequente, essa probabilidade aumenta para quatro vezes. Aproximadamente um em cada quatro indivíduos com esquizofrenia tem um diagnóstico concomitante de uso abusivo de cannabis. No geral, esse uso mostrou estar associado ao

início precoce da psicose, aumento da gravidade dos sintomas, taxas mais altas de recaída, hospitalizações mais longas e resultados mais pobres. Os usuários que desenvolvem psicose são mais propensos a desenvolver os sintomas em uma idade mais jovem do que os não usuários, e estão mais associados ao THC. Foi demonstrado, em um estudo experimental, que a administração de THC intravenoso em indivíduos saudáveis pode induzir diretamente o desenvolvimento de sintomas subjetivos de psicose<sup>13</sup>.

Apesar da associação que tem sido observada entre o uso de cannabis e esquizofrenia, há dificuldade em provar uma relação causal. Contudo, existe evidência de que o uso de cannabis afeta os receptores canabinoides cerebrais afetados pela esquizofrenia, a maturação cortical e os mecanismos de dependência. Parece haver uma suscetibilidade genética sobreposta ao uso de cannabis e ao desenvolvimento de esquizofrenia, mas essa afirmativa requer mais investigação<sup>14,15</sup>.

### *Ansiedade*

Há pouca literatura sobre cannabis e ansiedade, apesar das hipóteses de que o THC pode provocar sintomas de ansiedade por meio de seus efeitos na serotonina e norepinefrina. Há uma escassez de dados, que derivem dos estudos disponíveis, que permitam uma análise longitudinal, e, portanto, os dados disponíveis não refletem o potencial para a causalidade reversa. O uso de cannabis por si só não é suficiente para o desenvolvimento de ansiedade a longo prazo e é, no máximo, um fator de risco menor que pode atuar em conjunto com outros fatores<sup>16</sup>.

Um estudo genético sobre os efeitos da cannabis nos sintomas de ansiedade em 1.424 adolescentes ao longo de cinco anos, demonstrou que o uso de cannabis está associado a um aumento nos sintomas de ansiedade apenas em portadores do alelo curto do gene 5-HTTLPR, não sendo um comportamento observado na população geral<sup>17</sup>.

### *Depressão e ideação suicida*

Há maior prevalência do uso de cannabis entre os pacientes com transtorno depressivo maior em comparação com a população geral. Contudo, as evidências sobre os efeitos da cannabis nos sintomas de depressão são variadas. Alguns autores relataram que a cannabis pode ser terapêutica para pacientes com depressão, enquanto outros mostraram que a substância pode exacerbar os sintomas. Supõe-se que a cannabis pode tanto atuar como uma saída para sintomas depressivos como pode causar um aumento de emoções embotadas e anedonia<sup>18,19</sup>.

Há preocupações sobre o aumento da ideação suicida ou tentativas de suicídio com uso agudo ou crônico de cannabis, embora não haja evidências suficientes para afirmar a causalidade. Estudos de revisão com metanálise demonstraram uma associação, embora os estudos incluídos não reflitam padrões de uso atuais e têm amostras não representativas da população em geral<sup>20,21</sup>.

Em uma coorte nacionalmente representativa de adultos de 20 a 59 anos nos Estados Unidos, com dados coletados entre 2005 e 2018, foi demonstrado que há uma associação significativa entre uso de cannabis nos últimos 30 dias e ideação suicida. O uso recente também foi associado a perfis de sintomas de depressão moderada a grave. Estes resultados geram uma reflexão maior sobre o tema e a necessidade de cuidado adicional em indivíduos usuários do fármaco<sup>22</sup>.

### *Transtorno de personalidade*

Em relação a esse aspecto, chama a atenção um estudo realizado com 1.419 indivíduos com diagnósticos permanentes de DSM-IV, que mostraram que alguns transtornos de personalidade, como o antissocial e o *borderline*, estavam fortemente associados ao uso de cannabis e ao uso abusivo desta, indicando uma possível correlação genética e fenotípica. Fica o alerta para essa questão que nem sempre é abordada sistematicamente<sup>18</sup>.

### **Efeitos cardiovasculares**

Um possível aumento do risco de eventos cardiovasculares (CV) associados ao uso de cannabis tem sido relatado e gerado preocupação. Diferentes mecanismos foram sugeridos como possíveis causas de risco CV relacionado à cannabis, incluindo vasoconstrição cerebral reversível direta (um possível mecanismo de acidente vascular cerebral), aumento de proteínas pró-coagulantes, isquemia pela modulação de receptores canabinoides em músculos lisos vasculares e cardiomiócitos humanos e arritmia. Em uma revisão sistemática de 116 relatos de casos e 29 estudos observacionais, os autores concluíram que, embora os dados sejam limitados, há a sugestão de que o uso de cannabis pode ter consequências CV negativas<sup>23,24</sup>.

Em um estudo que avaliou o risco de visita ao departamento de emergência cardiovascular e hospitalização em 18.653 pacientes adultos autorizados a usar cannabis medicinal em Ontário, Canadá, de 2014 a 2017, observou-se que a autorização de cannabis medicinal foi associada a um risco aumentado de visitas ao pronto-socorro ou de hospitalização por eventos CV, incluindo acidente vascular cerebral e síndrome coronariana aguda<sup>25</sup>.

Em um estudo americano avaliando 4.610 indivíduos entre 18 e 44 anos, o uso recente de cannabis foi associado a maiores chances de história de infarto. A magnitude dessa associação aumentou entre os usuários mais frequentes de cannabis. O grande tamanho da amostra, a generalização e os dados detalhados sobre o consumo de cannabis deste estudo transversal fornecem uma visão única sobre esse crescente problema de saúde pública<sup>26</sup>.

### **Efeitos de contaminantes**

A comunidade não médica geralmente considera a cannabis uma droga relativamente segura. Existem, no entanto, incertezas significativas em torno da prevalência e dos efeitos de contaminantes tóxicos associados às preparações, salvo quando boas práticas são empregadas.

Além dos vários fatores que afetam o perfil de farmacocinética e farmacodinâmica, contaminantes, como substâncias bioativas, podem afetar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fitocannabinoides e, portanto, potencialmente alteram seu efeito. Há escassez de pesquisa formal investigando esse tema. Há uma pequena série de casos (n=5) descrevendo os efeitos da adulteração colinérgica de preparações de cannabis. Seus resultados sugerem que a adição de compostos colinérgicos (agonistas nicotínicos, antagonistas muscarínicos e substâncias antiacetilcolinesterase) está associada a um aumento dos efeitos do THC, servindo para destacar que as substâncias coadministradas podem interagir com o THC e outros canabinoides de uma maneira que modula tanto sua farmacocinética quanto seu efeito clínico. É necessária mais investigação sobre os efeitos farmacológicos dos contaminantes, especialmente em países em que formulações não controladas com rigor são usadas por pacientes<sup>27</sup>.

### Efeitos gastrointestinais

O uso crônico de cannabis tem o potencial de alterar e interromper a homeostase no trato gastrointestinal. O TCH pode aumentar a absorção de alimentos e inibir a atividade motora gástrica via ativação do receptor CB1. E apesar da descrita ação antiemética dos canabinoides, existe a síndrome de hiperêrese canabinoide, que se apresenta como uma condição rara associada a náuseas e vômitos cíclicos, que podem ser induzidos pelo uso abusivo e prolongado, não medicinal, de cannabis<sup>28,29</sup>.

O conhecimento de que o agonismo em receptores canabinoides possivelmente possa influenciar a motilidade gastrointestinal fez com que o sistema endocanabinoide seja um novo alvo para a tratamento de algumas doenças, como a colite ulcerativa e a doença de Crohn. Vale ressaltar que uma grande limitação para essas terapias dirigidas ao trato gastrointestinal com o uso de canabinoides são seus potenciais efeitos adversos, que não podem ser desprezados<sup>28</sup>.

### Efeitos sobre o sistema respiratório

A possibilidade de que fumar cannabis pode ter um efeito negativo no sistema respiratório gerou um aumento do foco para essa questão nos últimos anos, considerando também que o tabagismo é um dos pontos cardinais de doenças respiratórias.

Já existem evidências clínicas consistentes entre a associação de cannabis fumada a uma maior inflamação das vias aéreas, o que é semelhante ao impacto do tabaco. A partir de estudos clínicos foi observado que os fumantes de cannabis apresentam maiores percentuais de sintomas de bronquite crônica, como tosse, broncoespasmo, hiper-insuflação e produção de escarro, quando comparados com usuários de tabaco<sup>30</sup>.

### Efeitos sobre o sistema imune

O uso de cannabis foi associado a reduções estatisticamente significativas nas células T CD4 e CD8 em indivíduos com e sem síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), contudo a exposição à cannabis não foi associada a um aumento do risco de progressão para SIDA ou aumento de infecção por HPV oral em pacientes com e sem o vírus HIV. É importante ressaltar que os indivíduos que fazem uso diário de cannabis apresentam sintomas da infecção pelo HIV mais graves e mais efeitos adversos de fármacos do que os usuários que utilizam a substância com menor frequência<sup>31,32</sup>.

### Câncer

Foi demonstrada mutagenicidade da cannabis *in vitro* e que o consumo de cannabis fumada produz substâncias carcinógenas, como nitrosaminas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que são semelhantes aos produzidos por indivíduos que fumam tabaco. Além disso, a fumaça da cannabis contém imunossupressores e uma mistura de produtos químicos potencialmente mutagênicos. Apesar desses estudos, a cannabis, ao contrário do tabaco e do álcool, não foi ainda estabelecida como fator de risco para câncer de cabeça e pescoço, apesar de questionamentos que necessitam de explicações e esclarecimentos acerca do assunto nos próximos anos<sup>33</sup>.

Autores mostraram riscos aumentados com qualquer tipo de uso da cannabis, incluindo no momento da realização da pesquisa, em relação a tumores de células germinativas testiculares, especialmente em usuários com mais de 10 anos de consumo, o que vale de alerta

para esta população, pois o resultado de risco aumentado pode ser até o dobro<sup>34</sup>.

### Sistema reprodutor

O uso crônico de cannabis pode causar alteração na função do sistema reprodutivo. Há evidências *in vivo* que sugerem que a cannabis pode afetar negativamente a produção de testosterona e a mobilidade do esperma em homens. Em animais, o tratamento repetido com agonistas canabinoides reduz a secreção de testosterona, altera a produção e a motilidade dos espermatozoides e pode inibir a ovulação. Parece, portanto, que a exposição a longo prazo, principalmente ao THC, pode resultar em infertilidade, mais observada em homens<sup>35,36</sup>.

Apesar dessas associações relatadas entre o uso de cannabis e o prejuízo da fertilidade, atualmente não se tem evidências clínicas concretas e suficientes para entender o grau de risco da exposição à substância nesse aspecto específico. Contudo, é aconselhável que indivíduos evitem o uso de cannabis ao tentar conceber.

### Lesões no binômio materno-fetal

Em humanos, o uso de cannabis parece não estar associado a baixo peso ao nascer, parto prematuro ou descolamento de placenta. Contudo, está relatado a um risco aumentado de síndrome da morte súbita infantil em casos de uso de cannabis na concepção, durante a gravidez e pós-natal. Em um estudo de crescimento pós-natal, foi encontrada uma relação dose-resposta entre perímetro cefálico e exposição à cannabis, na qual a exposição materna intensa foi associada a uma menor circunferência craniana que persistiu até 12 anos de idade<sup>37,38</sup>.

Demonstrou-se que o CBD e outros canabinoides atravessam a barreira placentária e crianças que são expostas no período pré-natal são mais propensas a experimentar inúmeras alterações de desenvolvimento, como desatenção, menores escores de inteligência e baixo desempenho acadêmico. A exposição pela lactação pode atrasar marcos do desenvolvimento na primeira infância e afetar a comunicação no início da vida<sup>39,40</sup>.

### Vício

O uso regular de cannabis pode se tornar um vício da mesma maneira que ocorre com outras substâncias, como opioides ou tabaco. O sentimento de estar “alto” gera, consequentemente, o desejo de uso repetido e, para alguns usuários, esse desejo tem o potencial de se transformar em um transtorno, com uso inadequado da substância, especialmente naqueles que iniciam essa prática mais jovens e nos que têm uma frequência de exposição maior<sup>41,42</sup>.

Foi demonstrado que o uso abusivo de cannabis é um dos vícios mais comuns após o cigarro e o álcool em países como Austrália, Canadá e Estados Unidos, apesar de a taxa de dependência ser menor quando comparada a outras drogas. No entanto, isso não significa que essa situação deva ser considerada uma doença trivial, até porque é mais prevalente em pessoas que também abusam de álcool e outras drogas. Tem-se observado nos últimos anos um aumento constante no número de usuários que procuram assistência para controlar ou abandonar o uso de cannabis em vários países. Essa questão tem que ser vista com muita atenção nos próximos anos<sup>41</sup>.

Nos estados norte-americanos que implementaram novas leis de regulamentação da cannabis, há potencial para o vício aumentar

devido à maior disponibilidade. Estima-se que existam 1 milhão e 10 milhões de usuários diários (ou quase diários) de cannabis no Canadá e nos Estados Unidos, respectivamente, o que torna a questão uma prioridade na saúde pública<sup>43</sup>.

## CONCLUSÃO

O entendimento do uso de cannabis está em franca modificação, envolvendo desde novas indicações médicas e legalização do uso até o paradigma de que não é uma substância inofensiva e sem consequências para quem a utiliza, como às vezes é narrado na internet, em muitos sites e mídias sociais. O uso prolongado tem implicações variadas na saúde, que envolvem dependência física e vício, prejuízo cognitivo, alterações psiquiátricas, problemas cardiovasculares, infertilidade e até risco de câncer.

Um desafio importante é comparar os efeitos adversos do uso não medicinal de cannabis, que geralmente é feito por jovens adultos que fumam cannabis, e os riscos do uso médico por adultos mais velhos, geralmente por via oral. É fundamental uma triagem e monitoramento desse uso, identificando situações como vulnerabilidade a doenças mentais e dependência, com cuidadosa vigilância de efeitos adversos e fazendo titulação de dose, com observação rigorosa da relação dose-reposta antes de prescrever doses orais mais altas.

As revisões de literatura ainda são contraditórias e frágeis em muitos aspectos dos efeitos adversos e claramente há a necessidade de mais pesquisas e avanços para elucidação mais detalhada destes efeitos tanto para o uso não medicinal quanto médico de cannabis.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

### João Batista Santos Garcia

Conceitualização, Metodologia, Redação - Revisão e Edição, Supervisão

### José Osvaldo Barbosa Neto

Coleta de Dados, Metodologia, Redação - Revisão e Edição

## REFERÊNCIAS

- Li J, Zhang Y, Zhou Y, Feng XS. Cannabinoids: recent updates on public perception, adverse reactions, pharmacokinetics, pretreatment methods and their analysis methods. *Crit Rev Anal Chem.* 2022;52(6):1197-222.
- Lu HC, Mackie K. Review of the endocannabinoid system. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021;6(6):607-15.
- Pisanti S, Bifulco M. Medical cannabis: a plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8342-51.
- Carlini EAA. história da maconha no Brasil. *J Bras Psiq.* 2006;55(4):314-7.
- Hauser W, Welsch P, Klose P, Radbruch L, Fitzcharles MA. Efficacy, tolerability and safety of cannabis-based medicines for cancer pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Schmerz.* 2019;33(5):424-36.
- Hasin DS, Wall M, Keyes KM, Cerdá M, Schulenberg J, O'Malley PM, Galea S, Pacula R, Feng T. Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the USA from 1991 to 2014: results from annual, repeated cross-sectional surveys. *Lancet Psychiatry.* 2015;2(7):601-8.
- Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, Clemons M, Kanji S, Hutton B. Benefits and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst Rev.* 2019;8(1):320.
- Sideli L, Trotta G, Spinazzola E, La Cascia C, Di Forti M. Adverse effects of heavy cannabis use: even plants can harm the brain. *Pain* 2021;162(Suppl 1):S97-S104.
- Cosker E, Schwitzer T, Ramoz N, Ligier F, Lalanne L, Gorwood P, Schwan R, Laprévote V. The effect of interactions between genetics and cannabis use on neurocognition. A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;82:95-106.
- Hindocha C, Freeman TP, Xia JX, Shaban NDC, Curran HV. Acute memory and psychotomimetic effects of cannabis and tobacco both 'joint' and individually: a placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2017;47(15):2708-19.
- Baraniecki R, Panchal P, Malhotra DD, Aliferis A, Zia Z. Acute cannabis intoxication in the emergency department: the effect of legalization. *BMC Emerg Med.* 2021;21(1):32.
- Decuyper II, Green BJ, Sussman GL, Ebo DG, Silvers WS, Pacheco K, King BS, Cohn JR, Zeiger RS, Zeiger JS, Naimi DR, Beezhold DH, Nayak AP. Occupational allergies to cannabis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3331-8.
- Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269(1):107-20.
- Vaucher J, Keating BJ, Lasserre AM, Gan W, Lyall DM, Ward J, Smith DJ, Pell JP, Sattar N, Paré G, Holmes MV. Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study. *Mol Psychiatry.* 2018;23(5):1287-92.
- Aas M, Melle I, Bettella F, Djurovic S, Le Hellard S, Bjella T, Ringen PA, Lagerberg TV, Smeland OB, Agartz I, Andreassen OA, Tesli M. Psychotic patients who used cannabis frequently before illness onset have higher genetic predisposition to schizophrenia than those who did not. *Psychol Med.* 2018;48(1):43-9.
- de Jong L, Schäfer AT, Damen T, Uittenboogaard A, Krolinski P, Nwo-su CV, Pinckaers FME, Rotee ILM, Smeets APW, Ermis A, Kennedy JL, Nieman DH, Tiwari A, van Os J, Drukker M. The interaction between cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: a transdiagnostic meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192658.
- Twomey CD. Association of cannabis use with the development of elevated anxiety symptoms in the general population: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2017;71(8):811-6.
- Orhurhu V, Olusunmade M, Akinola Y, Urits I, Orhurhu MS, Viswanath O, Hirji S, Kaye AD, Simopoulos T, Gill JS. Depression trends in patients with chronic pain: an analysis of the nationwide inpatient sample. *Pain Physician.* 2019;22(5):E487-E494.
- Khadrawy YA, Sawie HG, Abdel-Salam OME, Hosny EN. Cannabis exacerbates depressive symptoms in rat model induced by reserpine. *Behav Brain Res.* 2017;324:41-50.
- Gobbi G, Atkin T, Zytynski T, Wang S, Askari S, Boruff J, Ware M, Marmorstein N, Cipriani A, Dendukuri N, Mayo N. Association of cannabis use in adolescence and risk of depression, anxiety, and suicidality in young adulthood: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(4):426-34.
- Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord* 2016;195:63-74.
- Diep C, Bhat V, Wijesundera DN, Clarke HA, Ladha KS. The association between recent cannabis use and suicidal ideation in adults: a population-based analysis of the NHANES from 2005 to 2018. *Can J Psychiatry.* 2022;67(4):259-67.
- Jouanjan 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(6):26.
- Richards JR, Bing ML, Moulin AK, Elder JW, Rominski RT, Summers PJ, Laurin EG. Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(10):831-41.
- Zongo A, Lee C, Dyck JRB, El-Mourad J, Hyshka E, Hanlon JG, Eurich DT. Medical cannabis authorization and the risk of cardiovascular events: a longitudinal cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):426.
- Ladha KS, Mistry N, Wijesundera DN, Clarke H, Verma S, Hare GMT, Mazer CD. Recent cannabis use and myocardial infarction in young adults: a cross-sectional study. *CMAJ.* 2021;193(35):E1377-E1384.
- Dryburgh LM, Bolan NS, Grof CPL, Galettis P, Schneider J, Lucas CJ, Martin JH. Cannabis contaminants: sources, distribution, human toxicity and pharmacologic effects. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(11):2468-76.
- Saaga M AR, Fichna J. Cannabis and cannabinoids and the effects on gastrointestinal function: an overview. In: V. P, ed. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* Cambridge, MA.: Elsevier Editora Ltda.; 2017:471-80p.
- Krowicki ZK, Moerschbaecher JM, Winsauer PJ, Digavalli SV, Hornby PJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits gastric motility in the rat through cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1999;371(2-3):187-96.
- Hancox RJ, Poulton R, Ely M, Welch D, Taylor DR, McLachlan CR, Greene JM, Moffitt TE, Caspi A, Sears MR. Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 2010;35(1):42-7.
- Bonn-Miller MO, Oser ML, Bucossi MM, Trafton JA. Cannabis use and HIV antiretroviral therapy adherence and HIV-related symptoms. *J Behav Med.* 2014;37(1):1-10.
- Slawson G, Milloy MJ, Balneaves L, Simo A, Guillemi S, Hogg R, Montaner J, Wood E, Kerr T. High-intensity cannabis use and adherence to antiretroviral therapy among people who use illicit drugs in a Canadian setting. *AIDS Behav.* 2015;19(1):120-7.
- Xie M, Gupta MK, Archibald SD, Stanley Jackson B, Young JEM, Zhang H. Marijuana and head and neck cancer: an epidemiological review. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;47(1):73.
- Ghasemiesfe M, Barrow B, Leonard S, Keyhani S, Korenstein D. Association between marijuana use and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2(11):e1916318.
- Nielsen JE, Rolland AD, Rajpert-De Meyts E, Janfelt C, Jørgensen A, Winge SB, Kristensen DM, Juul A, Chalmel F, Jégou B, Skakkebaek NE. Characterisation and localisation of the endocannabinoid system components in the adult human testis. *Sci Rep.* 2019;9(1):12866.
- Walker OS, Holloway AC, Raha S. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):3.

37. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(7):765-70.
38. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23(1):1-11.
39. Grant KS, Petroff R, Isoherranen N, Stella N, Burbacher TM. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacol Ther.* 2018;182:133-51.
40. Scheyer AE, Borsoi M, Wager-Miller J, Pelissier-Alicot AL, Murphy MN, Mackie K, Manzoni OJJ. Cannabinoid Exposure via lactation in rats disrupts programming of the gamma-aminobutyric acid trajectory and select early-life behaviors. *Biol Psychiatry.* 2020;87(7):666-77.
41. Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 2015;110(1):19-35.
42. Budney AJ, Sofis MJ, Borodovsky JT. An update on cannabis use disorder with comment on the impact of policy related to therapeutic and recreational cannabis use. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269(1):73-86.
43. Nations U. Cannabis and allucinogens. In: Crime OoDa, ed. *World Drug Report 2019.* <https://wdr.unodc.org/wdr2019/en/cannabis-and-hallucinogens.html>: United Nations; 2019.

