

O PAPEL DO CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA ATEROSCLEROSE: POTENCIAIS TERAPÊUTICOS E DESAFIOS REGULATÓRIOS NA MEDICINA

 <https://doi.org/10.56238/arev7n2-112>

Data de submissão: 11/01/2025

Data de publicação: 11/02/2025

Maria Eduarda Carneiro Rizzatti

Discente da graduação de Medicina

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Escola de Ciências Médicas e da Vida - Curso de Medicina

Graziela Torres Blanch

Doutora em Ciências Fisiológicas

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Escola de Ciências Médicas e da Vida - Curso de Medicina

Ana Elisa de Figueiredo Miranda Mundim

Mestre em Ciências Ambientais e Saúde

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Escola de Ciências Médicas e da Vida - Curso de Medicina

Kesia Moraes de Lima

Discente da graduação de Medicina

Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Escola de Ciências Médicas e da Vida - Curso de Medicina

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de mortalidade global, sendo a aterosclerose, caracterizada pelo acúmulo de placas de gordura nas artérias, uma das variantes mais comuns. Recentemente, o Canabidiol despertou interesse como uma potencial abordagem preventiva para a aterosclerose. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo explorar o potencial terapêutico do Canabidiol nesse contexto, revisando estudos clínicos e experimentais relevantes, a fim de promover um diálogo interdisciplinar entre pesquisadores e profissionais de saúde. **Metodologia:** Para isso, a base de dados PubMed Advanced foi empregada para conduzir uma revisão da literatura, com critérios de inclusão específicos que objetivou o encontro de estudos diretos sobre o uso terapêutico do Canabidiol na aterosclerose. **Resultados:** Os resultados destacam a capacidade do Canabidiol de reduzir a inflamação e mitigar complicações associadas à aterosclerose, como disfunção endotelial e infarto do miocárdio. No entanto, apesar dos achados promissores, a validação da eficácia e segurança do Canabidiol requer ensaios clínicos rigorosos. **Conclusão:** O estudo concluiu que o Canabidiol demonstra um grande potencial como agente terapêutico para a aterosclerose, e por isso, mais pesquisas devem ser feitas a respeito dessa substância para que possamos utilizar e compreender completamente seus efeitos.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Canabidiol. Inflamação. Ensaios clínicos.

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos, como: doenças coronárias, cerebrovasculares e outras condições. Em média, 4 de 5 mortes por DCV são devido a ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais.¹ As DCV, de acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde), são a principal causa de morte no mundo, com cerca de 17,9 milhões de vítimas anualmente.^{1,2} A OMS estimou que, a partir de 2015 haveria 20 milhões de óbitos a cada ano por DCV, consolidando a estimativa, em 2016, houveram 17,9 milhões de mortes por doenças cardiovasculares.^{2,3} O Brasil reflete esse padrão mundial, visto que, de acordo com o Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), em 2022 mais de 400 mil mortes tiveram como principal causa eventos cardiovasculares, sendo que deste total, 835 mortes foram ocasionadas pela aterosclerose.⁴

Os principais fatores de risco para DCV estão intrinsecamente ligados a faixa etária entre 50 e 70 anos, com o gênero, sendo mais predominante em homens,⁵ além de outros agravantes como a hiperlipidemia, o tabagismo (aumenta o risco em nove vezes), a hipertensão arterial, o sedentarismo e componentes sociais, como o estresse e a pobreza.^{3,5,6} É observado que certos determinantes se manifestam como reflexo das principais forças que regem as mudanças sociais, econômicas e culturais, sendo algumas delas a globalização, a internet e o aumento do expediente.^{3,5,6}

Dentre as diversas condições cardiovasculares, a aterosclerose merece destaque. Essa condição, envolve o acúmulo lento e progressivo de placas de gordura nas artérias, conhecido como ateroma, as quais se acumulam de forma difusa ou localizada.^{5,6} O crescimento dessas placas pode culminar no rompimento do ateroma ou no estreitamento do vaso, sendo que para que surjam os primeiros sintomas isquêmicos a obstrução do vaso deve atingir cerca de 75% de seu calibre, comprometendo o fluxo sanguíneo na região afetada, o fornecimento de oxigênio e nutrientes, e sua funcionalidade.⁵

Por ser um problema mundial, a aterosclerose desperta o interesse das indústrias farmacêuticas na busca por tratamentos preventivos eficazes. Nesse contexto, o canabidiol (CBD) atualmente tem emergido como um possível candidato terapêutico.⁷ A sua ação anti-inflamatória e antioxidante são atributos que despertaram uma possibilidade de prevenir ou reduzir alguns fatores de riscos associados à aterosclerose e a condições cardiovasculares, como a pressão arterial e o Diabetes Mellitus.⁸

Depois da comprovação científica de diversos benefícios ainda desconhecidos da Cannabis Sativa, ocorreu uma onda mundial de liberação do seu uso medicamentoso. E apesar de ela ser utilizada há mais de cinco mil anos pela farmacopeia chinesa, o seu uso recreativo tornou a planta imoral e estigmatizada.⁹ Nesse sentido, o Brasil acompanhou o mundo e em 2015 houve um marco

inicial na aceitação da planta para fins terapêuticos com a autorização da prescrição controlada de medicamentos à base de CBD pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),¹⁰ sendo este, um passo significativo rumo à integração de tratamentos alternativos e complementares no cenário da saúde brasileira.

Os cientistas Lumír Hanuš e William Devane (1992) desencadearam a descoberta do Sistema Endocanabinoide (SEC) pelo isolamento do primeiro endocanabinoide, a anandamida.¹¹ Desde então sua importância clínica tem aumentado devido o seu fator estimulatório e produtivo dos endocanabinóides através do receptor CB1, sendo a sua principal função a regulação da aprendizagem, memória, sono, controle da dor e de respostas inflamatórias e imunológicas e a atividade do receptor CB2.^{11,12}

Destoando dos preconceitos sociais envolvendo o CBD, diversas pesquisas têm reforçado o potencial terapêutico do Canabidiol. Nesse ínterim, a indústria farmacológica tem analisado a sua possibilidade na redução das placas ateroscleróticas, atuando como um agonista do receptor periférico CB2¹¹ ou como antagonista do CB1, a Genisteína, inibindo a ativação do receptor, resultando na redução de ateromas.¹³

A hipótese em torno do CBD tem sido evidenciada por pesquisas científicas quanto à redução de marcadores de risco, regulação de moléculas inflamatórias e proteção do sistema cardiovascular, tornando relevante a discussão em torno desses estudos, o seu potencial terapêutico, o interesse médico nesses produtos e os conflitos que emergem em torno da eficácia de uma medicina alternativa.^{10,14,15}

2 OBJETIVOS

Este estudo visa explorar e analisar o potencial terapêutico do CBD no tratamento da aterosclerose, enfatizando uma abordagem holística que une múltiplas facetas da pesquisa médica. Intenciona-se investigar os mecanismos biológicos e farmacológicos através dos quais o CBD pode influenciar a progressão da aterosclerose.

Busca-se nesta revisão, não só consolidar e expandir o conhecimento atual sobre os efeitos do CBD na aterosclerose, avaliando sua potencialidade como um agente terapêutico inovador no tratamento desta condição, como também discutir as implicações práticas dessas descobertas, oferecendo uma nova perspectiva sobre o tratamento e o manejo clínico da aterosclerose considerando o CBD uma possível adição ou alternativa aos regimes de tratamento existentes.

Além disso, este estudo pretende estimular um diálogo interdisciplinar entre pesquisadores, médicos e formuladores de políticas. O intuito é avançar nas aplicações clínicas do CBD, superando

os obstáculos que restringem seu uso terapêutico. Ao estabelecer um diálogo construtivo é possível estabelecer uma base sólida para futuras investigações e promover um entendimento mais amplo sobre a incorporação efetiva do CBD nos protocolos de tratamento para a aterosclerose, com o objetivo final de melhorar os cuidados de saúde e os resultados para pacientes globalmente.

3 METODOLOGIA

A metodologia adotada para esta revisão de literatura foi conduzida por meio da base de dados PubMed Advanced, utilizando os termos de busca DeCS MeSH (“*Cannabidiol*” OR “*Cannabis*” AND “*atherosclerosis*”). Inicialmente, a busca resultou em um total de 67 artigos. Esses foram submetidos a uma fase de análise inicial, onde 27 artigos foram selecionados após a aplicação dos critérios de inclusão predefinidos. O processo de seleção dos artigos foi regido por critérios específicos de inclusão, o qual se concentrou em estudos que exploravam diretamente o uso terapêutico do Canabidiol no contexto da aterosclerose. No que diz respeito à exclusão, os critérios adotados visavam descartar trabalhos que não abordassem esses temas de maneira direta.

Os 27 artigos selecionados foram então submetidos a uma análise detalhada, visando extrair informações relevantes sobre o uso do Canabidiol no tratamento da aterosclerose. Dentre os aspectos analisados estavam os mecanismos de ação propostos, estudos pré-clínicos e clínicos, resultados obtidos e conclusões pertinentes. As informações foram organizadas e sintetizadas em planilha Excel.

É crucial ressaltar que esta revisão de literatura pode apresentar algumas limitações inerentes ao processo, incluindo a possibilidade de que estudos específicos sobre o tema sejam limitados. Todos os artigos incluídos nesta revisão foram avaliados sob as diretrizes éticas e legais pertinentes à pesquisa científica, garantindo a integridade e o rigor ético deste estudo.

4 RESULTADOS

A pesquisa em canabinoides e saúde cardiovascular está desvendando novas perspectivas sobre a interação complexa entre esses compostos e o sistema cardiovascular. Esta área emergente é crucial, pois investiga os benefícios terapêuticos e os riscos associados ao uso de canabinóides, com foco particular em DCV, como a aterosclerose.

Diversos achados apontam os riscos do uso recreativo da maconha, como demonstrado em Desai, que associa o seu uso recreativo a internações hospitalares.¹⁶ Nesse contexto, foi observado um aumento nos eventos cardiovasculares e cerebrovasculares entre esses pacientes, sublinhando a necessidade de maior conscientização sobre os riscos de saúde associados ao uso recreativo de maconha.

Dentre os diversos efeitos colaterais proporcionados pelo uso de tal substância, os riscos para o sistema cardiovascular merecem destaque, assim como é ressaltado pelo autor Subramaniam¹⁷ em seu trabalho realizado em 2019. A pesquisa destaca os efeitos adversos do THC no sistema cardiovascular, apontando, especificamente, para a arterite, vasoespasmos e agregação plaquetária. Este estudo é crucial, pois sublinha a necessidade de uma compreensão mais aprofundada sobre como o uso de maconha pode influenciar a progressão de DCV. Esta doença também pode ser potencializada pela liberação de um neurotransmissor influenciado diretamente pelo uso da Cannabis, como é citado em Skipina.¹⁸ Sendo que esse artigo também explora o papel central do endocanabinóide N-araquidonoil etanolamina (anandamida) no aumento da aterosclerose, comprovando a relação direta entre sua liberação no organismo e a ocorrência de placas ateroscleróticas.

Em consonância, a influência dos canabinóides sobre a ocorrência de infartos também foi investigada. De acordo com o estudo de El-Dahan,¹⁹ as ações dos canabinóides, incluindo a modulação da biologia dos adipócitos, afetam diretamente a distribuição regional de gordura e a aterosclerose. Portanto, os canabinóides podem influenciar estressores hemodinâmicos no contexto de um infarto do miocárdio. Ademais, alguns estudos objetivam alertar os usuários acerca da amplitude das consequências acerca do uso da substância em questão.

Nesse sentido, em seu artigo realizado em 2012, Singla.²⁰ explora a relação entre o uso de maconha e os efeitos cardiovasculares, como arritmias. É evidenciado o papel dos receptores canabinóides na modulação de elementos celulares nos vasos sanguíneos e sua contribuição potencial para a aterosclerose.

Já o estudo de Liberale²¹ discute as propriedades farmacológicas dos canabinóides derivados de plantas e seu impacto na saúde cardiovascular. Esta pesquisa destaca a necessidade de pesquisas adicionais para entender plenamente os efeitos cardiovasculares dos fitocanabinoides e como eles podem ser utilizados para beneficiar pacientes com doenças cardiovasculares.

Diversas pesquisas científicas têm explorado o potencial terapêutico da Cannabis Sativa no que diz respeito à saúde cardiovascular. Tal fato também é observável na produção científica do pesquisador Liberale²¹ visto que as propriedades farmacológicas dos canabinóides derivados de plantas e seu impacto na saúde cardiovascular se mostraram promissoramente favoráveis. Este estudo destaca a necessidade de pesquisas adicionais para entender plenamente os efeitos cardiovasculares dos fitocanabinoides e como eles podem ser utilizados para beneficiar pacientes com doenças cardiovasculares.

Sob tal ótica, os benefícios em relação ao tratamento e principalmente no que tange à prevenção da Aterosclerose, são proeminentes em diversos artigos. Em primeira instância, o estudo

realizado em Mach²² merece destaque para o tema, pois examina a proteína C-reativa (PCR) e a cannabis no contexto do desenvolvimento, diagnóstico ou tratamento da aterosclerose. Nessa mesma perspectiva, o estudo "Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress", também apontou o CBD como um redutor do estresse oxidativo das células imunológicas, revelando seu potencial para tratar doenças como artrite reumatoide, aterosclerose, Alzheimer e dor neuropática. Ainda sobre isso, a ideia explorada no artigo de Teichmann²³ demonstra que tanto o CBD quanto o THCV, possuem um grande potencial para reduzir a inflamação em tecidos cardiovasculares.

Os benefícios do CBD são amplamente explorados em Kleiner²⁴ que traz em seu texto o uso do canabidiol como uma terapia adjuvante para a síndrome metabólica. Nesse ínterim, o CBD demonstra efeitos como antagonista dos receptores de serotonina e canabinóides, aliviando a hiperfagia sem efeitos colaterais associados a outras terapias. Além disso, seu efeito imunomodulador pode ajudar a reduzir a progressão da aterosclerose induzida pela alta glicose, sugerindo um papel potencial em complicações isquêmicas associadas à síndrome metabólica.

Outros apontamentos promissores foram feitos por Huang²⁵, que reforçou em seu trabalho o uso do Canabidiol tanto para o tratamento quanto para a prevenção das placas de ateroma. Portanto, esse artigo demonstra os efeitos anti ateroscleróticos do óleo de semente de cannabis, sugerindo uma estratégia preventiva na progressão da aterosclerose.

É válido ressaltar que o autor Rajesh²⁶ evidenciou em seu trabalho que o CBD também demonstra capacidade de mitigar a disfunção da barreira endotelial e a adesão e migração de monócitos, sugerindo seu potencial terapêutico contra complicações diabéticas e aterosclerose. O estudo investigou os efeitos do CBD na disfunção endotelial induzida por altas concentrações de glicose. Os resultados sugerem o potencial do CBD em atenuar a geração de superóxido mitocondrial, a ativação do NF-kappaB e a disfunção da barreira endotelial associada a altos níveis de glicose, indicando uma possível aplicação terapêutica nesse contexto.

Além disso, no artigo realizado por Kaushal²⁷ evidenciou que o uso, não apenas do Canabidiol, mas de componentes da própria planta a qual o CBD é extraído, demonstrou eficiência na redução de fatores que potencializam o aparecimento da aterosclerose. O estudo investiga o impacto das sementes de cânhamo na saúde cardiovascular em modelos de hipercolesterolemia. Nesse contexto, resultados indicaram melhorias nos perfis lipídicos e na saúde do tecido aórtico, sugerindo que a inclusão de sementes de cânhamo na dieta pode ter efeitos protetores contra alterações cardivasculares associadas à hipercolesterolemia.

Ainda sobre isso, foi selecionado outro estudo do pesquisador Takeda²⁸ que reforça os benefícios do Canabidiol através da exploração da capacidade do canabidiol-2',6'-dimetil éter (CBDD) na inibição da oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) mediada pela 15-lipoxygenase, sendo um fator crítico na aterosclerose. Os resultados fornecem evidências de que compostos derivados do CBD podem ser agentes terapêuticos eficazes na prevenção e tratamento da aterosclerose.

Ademais, a pesquisa realizada por Scharf²⁹ sugere o CBD como um candidato terapêutico para a prevenção do AVC, potencializando a sinalização endocanabinóide e melhorando a síndrome metabólica enquanto atrasa o desenvolvimento da aterosclerose. Em sua pesquisa, Liberale²¹ discute as propriedades farmacológicas dos canabinóides derivados de plantas e seu impacto na saúde cardiovascular. Este estudo destaca a necessidade de pesquisas adicionais para entender plenamente os efeitos cardiovasculares dos fitocannabinoides e como eles podem ser utilizados para beneficiar pacientes com doenças cardiovasculares. Esses estudos coletivos ilustram a complexidade e o vasto potencial dos canabinóides na modulação da saúde cardiovascular e além. Eles ressaltam o papel terapêutico potencial desses compostos e enfatizam a necessidade de compreensão aprofundada de seus efeitos em diferentes contextos clínicos. A pesquisa contínua é essencial para desvendar plenamente os benefícios e riscos dos canabinóides na saúde cardiovascular e em outras áreas.

5 DISCUSSÃO

A pesquisa sobre o CBD no tratamento da aterosclerose, uma condição cardiovascular prevalente, revela um campo emergente na medicina. As propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes do CBD, juntamente com sua interação com o sistema endocanabinóide, oferecem um potencial terapêutico significativo para doenças cardiovasculares, incluindo a aterosclerose.^{9,10,11} Estudos sugerem que o CBD pode atenuar a progressão da aterosclerose ao reduzir a inflamação e melhorar o perfil lipídico, dois fatores críticos na formação de placas ateroscleróticas.^{4,26,30}

A pesquisa sobre o CBD ainda está em estágios iniciais, e embora os resultados iniciais sejam promissores, ensaios clínicos rigorosos e análises de longo prazo são necessários para validar a eficácia e a segurança do CBD em pacientes com aterosclerose.¹⁰ Além disso, a padronização e a qualidade dos produtos de CBD são cruciais para a confiabilidade dos resultados dos estudos, dada a variação nos produtos à base de cannabis.^{13,31,32}

A legalização progressiva do uso medicinal da cannabis e a crescente aceitação do CBD na medicina convencional estão abrindo novas oportunidades de pesquisa.¹³ Isso pode levar ao

desenvolvimento de novos medicamentos à base de CBD para o tratamento da aterosclerose, oferecendo alternativas terapêuticas para pacientes com doenças cardiovasculares.

Contudo, a compreensão dos efeitos do CBD no contexto cardiovascular requer uma abordagem holística. Além de sua aplicação terapêutica, é crucial considerar os desafios regulatórios, éticos e práticos associados ao uso de produtos à base de cannabis, incluindo questões de padronização, qualidade e percepção pública.^{13,31,32}

Em conclusão, o CBD apresenta um potencial significativo como um agente terapêutico para a aterosclerose. No entanto, pesquisas futuras são fundamentais para superar as atuais limitações e estabelecer o CBD como uma terapia eficaz e segura para doenças cardiovasculares. A colaboração contínua entre pesquisadores, profissionais de saúde e formuladores de políticas será crucial para avançar na compreensão e aplicação do CBD na medicina cardiovascular.

6 CONCLUSÃO

A investigação do Canabidiol (CBD) no tratamento da aterosclerose abre novos horizontes na medicina cardiovascular. Estudos recentes indicam que o CBD, com suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e efeitos benéficos sobre o sistema endocanabinóide, pode ser um caminho terapêutico inovador para combater a progressão da aterosclerose e outras doenças cardiovasculares.

O CBD tem o potencial de influenciar fatores de risco para a aterosclerose, como hiperlipidemia, inflamação e estresse oxidativo. Estudos mostram que o CBD pode reduzir a formação de placas ateroscleróticas, diminuir marcadores inflamatórios e melhorar o perfil lipídico, destacando seu potencial como um agente terapêutico valioso.

Entretanto, a pesquisa sobre o CBD ainda está em seus estágios iniciais. Apesar dos resultados promissores, mais estudos são necessários para compreender completamente seu impacto no sistema cardiovascular. Isso inclui ensaios clínicos bem desenhados para avaliar a eficácia e segurança do CBD em diferentes populações, além de estudos para determinar as dosagens ideais e métodos de administração.

A pesquisa também deve abordar preocupações regulatórias e desafios associados ao uso de produtos baseados em canabinóides. A padronização dos extratos de CBD, a qualidade e a pureza dos produtos são aspectos cruciais que necessitam de regulamentação rigorosa para garantir a segurança e eficácia do tratamento. É igualmente importante diferenciar claramente o CBD de outros compostos da planta Cannabis sativa, como o THC, que possui efeitos psicoativos e pode ter implicações negativas para a saúde cardiovascular.

Outro ponto crucial é o aprimoramento da coleta de informações sobre a cannabis no Brasil, visto que a escassez de dados sobre o uso e a comercialização da cannabis, juntamente com os endocanabinoides, apresentou-se como um entrave significativo. A recente legalização do uso medicinal da planta no Brasil trouxe consigo uma falta substancial de informações consolidadas e atualizadas. A ausência de levantamentos específicos sobre a cannabis em bases de dados fundamentais, como o Datasus, reflete a carência de informações epidemiológicas que poderiam fundamentar uma análise mais abrangente.

A falta de registros atualizados compromete a precisão e a generalização das conclusões deste estudo, uma vez que as dinâmicas em torno do uso de cannabis estão em constante evolução. Portanto, é urgente a necessidade de pesquisas mais extensas e abrangentes para preencher as lacunas na compreensão do papel do canabidiol na aterosclerose. Paralelamente, é fundamental incentivar a coleta de dados específicos sobre os usuários de cannabis para fornecer uma base sólida para investigações futuras e promover avanços significativos na gestão desse valioso recurso.

O aumento da aceitação do CBD na medicina convencional e a legalização progressiva do uso medicinal da cannabis em vários países oferecem oportunidades para a expansão da pesquisa clínica. Isso pode levar ao desenvolvimento de novos medicamentos baseados em CBD para o tratamento da aterosclerose, melhorando potencialmente a qualidade de vida e os resultados de saúde de milhões de pessoas em todo o mundo.

Finalmente, é crucial que a comunidade médica e científica continue a abordar as questões pendentes relacionadas ao CBD e seu papel no tratamento da aterosclerose. A colaboração entre cardiologistas, farmacologistas, botânicos e outros especialistas é essencial para avançar nosso entendimento e aplicação do CBD na medicina cardiovascular. Com um compromisso contínuo com a pesquisa rigorosa e ética, o CBD pode se tornar uma ferramenta valiosa no combate às doenças cardiovasculares, oferecendo uma nova esperança para pacientes em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases [Internet]. World Health Organisation, 2024. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Acesso em: 11 fev. 2025.

BATISTA, M.; SANTOS, A. de M. V.; VIEIRA, J. A. de M.; CÉSAR, B.; CARVALHO, M.; NOVAES, G. Hábitos e perfil sócioeconômico dos pacientes com doença aterosclerótica no Brasil [Internet]. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/co/revista_arco/2011/Revista05/10-revisao-habitos.pdf. Acesso em: 11 fev. 2025.

DOENÇAS cardiovasculares - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares#:~:text=Dados%2FEstat%C3%ADsticas%3A>. Acesso em: 11 fev. 2025.

TABNET Win32 3.0: Mortalidade - Brasil [Internet]. Datasus.gov.br, 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 11 fev. 2025.

EINSTEIN. Atherosclerose [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/cardiologia/doencas-sintomas/atherosclerose>. Acesso em: 11 fev. 2025.

ATROESCLEROSE – SBACV [Internet]. sbacv.org.br. Disponível em: <https://sbacv.org.br/aterosclerose/>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SANTOS, M. G. dos; SESSO, R.; BATISTA, M.; FONSECA, F.; MEIRELES, L.; MAZZARO, C. Risk factors for the development of atherosclerosis in childhood and adolescence. Arq Bras Cardiol, v. 90, n. 4, p. 301-308, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2008000400012>. Acesso em: 11 fev. 2025.

GHASEMI-GOJANI, E.; KOVALCHUK, I.; KOVALCHUK, O. Cannabinoids and terpenes for diabetes mellitus and its complications: from mechanisms to new therapies. Trends Endocrinol Metab, v. 33, n. 12, p. 828-849, dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.08.003>. Acesso em: 11 fev. 2025.

DROGAS – MACONHA – HISTÓRICO – CENPRE – Centro Regional de Estudos, Prevenção e Recuperação de Dependentes Químicos da FURG. Disponível em: <https://cenpre.furg.br/drogas?id=62>. Acesso em: 18 nov. 2023.

ANUÁRIO DA Cannabis Medicinal: os avanços legislativos e o impacto da regulamentação no mercado e na saúde no Brasil. [S.l.]: [s.n.], 2023. Disponível em: https://kayamind.com/wp-content/uploads/2023/11/Kaya-Mind-Anuario-da-Cannabis-Medicinal-no-Brasil-2023.pdf?utm_campaign=envio_download_-_anuario_da_cannabis_medicinal_2023&utm_medium=email&utm_source=RD+Station. Acesso em: 11 fev. 2025.

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, v. 9, n. 6, p. 1925, jun. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9061925>. Acesso em: 11 fev. 2025.

PUHL, S.-L. Cannabinoid-sensitive receptors in cardiac physiology and ischaemia. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, v. 1867, n. 3, p. 118462, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.03.009>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SHAFFER, B. L. et al. Application of medical cannabis in unstable angina and coronary artery disease: a case report. *Medicine (Baltimore)*, v. 100, n. 11, p. e25172, mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000025172>. Acesso em: 11 fev. 2025.

WORLD HEALTH STATISTICS 2015 [Internet]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240694439>. Acesso em: 11 fev. 2025.

RORABAUGH, B. R.; GUINDON, J.; MORGAN, D. J. Role of cannabinoid signaling in cardiovascular function and ischemic injury. *J Pharmacol Exp Ther*, v. 387, n. 3, p. 265-276, dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/jpet.123.001665>. Acesso em: 11 fev. 2025.

DESAI, R. et al. Primary causes of hospitalizations and procedures, predictors of in-hospital mortality, and trends in cardiovascular and cerebrovascular events among recreational marijuana users: a five-year nationwide inpatient assessment in the United States. *Cureus*, v. 10, n. 8, p. e3093, ago. 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6200442/>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SUBRAMANIAM, V. N.; MENEZES, A. R.; DESCHUTTER, A.; LAVIE, C. J. The cardiovascular effects of marijuana: are the potential adverse effects worth the high? *Mo Med*, v. 116, n. 2, p. 146-153, mar. 2019. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6461323/>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SKIPINA, T. M. et al. Relation of cannabis use to elevated atherosclerotic cardiovascular disease risk score. *Am J Cardiol*, v. 165, p. 46-50, fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.10.051>. Acesso em: 11 fev. 2025.

EL-DAHAN, K. S. et al. Cannabinoids and myocardial ischemia: novel insights, updated mechanisms, and implications for myocardial infarction. *Curr Med Chem*, v. 28, n. 18, p. 3581-3604, jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/0929867328666210608144818>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SINGLA, S.; SACHDEVA, R.; MEHTA, J. L. Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clin Cardiol*, v. 35, n. 6, p. 329-335, jun. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/clc.21962>. Acesso em: 11 fev. 2025.

LIBERALE, L.; MONTECUCCO, F.; CARBONE, F. Pharmacological properties of the plant-derived natural products cannabinoids and implications for cardiovascular health. *Adv Exp Med Biol*, v. 1308, p. 249-255, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-030-64872-5_17. Acesso em: 11 fev. 2025.

MACH, F. New anti-inflammatory agents to reduce atherosclerosis. *Arch Physiol Biochem*, v. 112, n. 2, p. 130-137, abr. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13813450600736026>. Acesso em: 11 fev. 2025.

TEICHMANN, E.; BLESSING, E.; HINZ, B. Non-psychoactive phytocannabinoids inhibit inflammation-related changes of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cells*, v. 12, n. 19, p. 2389, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells12192389>. Acesso em: 11 fev. 2025.

KLEINER, D.; DITRÓI, K. The potential use of cannabidiol in the therapy of metabolic syndrome. *Orv Hetil*, v. 153, n. 13, p. 499-504, abr. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1556/oh.2012.29308>. Acesso em: 11 fev. 2025.

HUANG, W. et al. Cannabis seed oil alleviates experimental atherosclerosis by ameliorating vascular inflammation in apolipoprotein-E-deficient mice. *J Agric Food Chem*, v. 69, n. 32, p. 9102-9111, ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07251>. Acesso em: 11 fev. 2025.

RAJESH, M. et al. Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 293, n. 1, p. H610-619, jul. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00236.2007>. Acesso em: 11 fev. 2025.

KAUSHAL, N.; DHADWAL, S.; KAUR, P. Ameliorative effects of hempseed (*Cannabis Sativa*) against hypercholesterolemia associated cardiovascular changes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 29, n. 9, p. 890-900, set. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.006>. Acesso em: 11 fev. 2025.

TAKEDA, S. et al. Cannabidiol-2',6'-dimethyl ether as an effective protector of 15-lipoxygenase-mediated low-density lipoprotein oxidation in vitro. *Biol Pharm Bull*, v. 34, n. 8, p. 1252-1256, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/bpb.34.1252>. Acesso em: 11 fev. 2025.

SCHARF, E. L.; EBBERT, J. O. Endocannabinoids and stroke prevention: review of clinical studies. *Cannabis Cannabinoid Res*, v. 4, n. 1, p. 65-71, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/can.2018.0066>. Acesso em: 11 fev. 2025.

WEI, T.-T. et al. Cannabinoid receptor 1 antagonist genistein attenuates marijuana-induced vascular inflammation. *Cell*, v. 185, n. 10, p. 1676-1693.e23, mai. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.005>. Acesso em: 11 fev. 2025.

ANVISA simplifica importação de Canabidiol. ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-simplifica-importacao-de-canabidiol>. Acesso em: 11 fev. 2025.

DATASENADO. Uso medicinal da cannabis. [S.l.]: [s.n.]. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/institucional/datosenado/arquivos/tres-em-cada-quatro-brasileiros-apoiam-a-producao-de-medicamentos-a-base-de-cannabis>. Acesso em: 11 fev. 2025.