

# Implicações do uso da Cannabis e canabinoides na COVID-19: revisão de escopo

*Implications of Cannabis and Cannabinoid Use in COVID-19: Scoping Review*

*Implicaciones del uso de Cannabis y cannabinoides en el COVID-19: revisión de alcance*

**Caroline Figueira Pereira<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-5578-8753

**Diviane de Vargas<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0003-3140-8394

**Fernanda Lima Toneloto<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-8247-4055

**Victor Daichi Ito<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-5569-8173

**Rosa Jacinto Volpato<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-5709-7008

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil.

## Como citar este artigo:

Pereira CF, Vargas D, Toneloto FL, Ito VD, Volpato RJ. Implications of Cannabis and Cannabinoid Use in COVID-19: Scoping Review. Rev Bras Enferm. 2022;75(Suppl 1):e20201374. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-1374>

## Autor Correspondente:

Caroline Figueira Pereira

E-mail: pereiracf@usp.br



EDITOR CHEFE: Dulce Barbosa  
EDITOR ASSOCIADO: Rafael Silva

**Submissão:** 14-01-2021

**Aprovação:** 01-09-2021

## RESUMO

**Objetivo:** identificar e sintetizar os estudos sobre os efeitos do uso da cannabis e sua relação com o SARS-CoV-2, bem como as possibilidades terapêuticas da utilização de canabinoides na prevenção e no tratamento da COVID-19. **Métodos:** revisão de escopo, sem limitação de linguagem e ano, nas bases BVS, PubMed, SCIELO, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, MedNar, CAPES e ProQuest. Foi realizada síntese narrativa. **Resultados:** o consumo de cannabis provoca alterações no sistema respiratório e vascular; reduz a produção de citocinas, o que afeta o sistema imunológico dos usuários, aumentando a susceptibilidade à infecção e a progressão da COVID-19. No entanto, estudos sugeriram o uso de canabinoides na profilaxia e no tratamento da COVID-19, devido ao seu efeito anti-inflamatório. **Conclusões:** o uso de cannabis inalada aumenta a progressão e a severidade da infecção. Por outro lado, os benefícios dos canabinoides parecem promissores para modular o sistema imunológico, mas necessita de mais estudos. **Descritores:** Uso da Maconha; Cannabis; Infecções por Coronavírus; Saúde Mental; Enfermagem.

## ABSTRACT

**Objective:** to identify and synthesize studies on the effects of cannabis use and its relation with SARS-CoV-2, as well as the therapeutic possibilities of using cannabinoids in the prevention and treatment of COVID-19. **Methods:** scoping review, in the BVS, PubMed, SCIELO, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, MedNar, CAPES and ProQuest databases, with no language restriction and year limitation. Narrative synthesis was performed. **Results:** cannabis use causes changes in the respiratory and vascular system, it reduces the production of cytokines, which affects the users' immune system, increasing the susceptibility to infection and progression of COVID-19. However, studies have suggested the use of cannabinoids in the prophylaxis and treatment of COVID-19, due to their anti-inflammatory effect. **Conclusions:** the use of inhaled cannabis increases the progression and severity of the infection. On the other hand, the benefits of cannabinoids seem promising to modulate the immune system, but it needs further studies. **Descriptors:** Marijuana Use; Cannabis; Coronavirus Infections; Mental Health; Nursing.

## RESUMEN

**Objetivo:** identificar y sintetizar los estudios sobre los efectos del uso de cannabis y su relación con el SARS-CoV-2, así como las posibilidades terapéuticas de los cannabinoides para la prevención y el tratamiento del COVID-19. **Métodos:** revisión de alcance, sin límite de lenguaje y año, planteada en las bases BVS, PubMed, SCIELO, CINAHL, SCOPUS, Web of Science, MedNar, CAPES y ProQuest y desarrollada como síntesis narrativa. **Resultados:** el consumo de cannabis provoca alteraciones en los sistemas respiratorio y cardiovascular; reduce la producción de citosinas, lo que afecta el sistema inmunológico de los usuarios, aumentando la susceptibilidad a la infección y a la progresión del COVID-19. Sin embargo, algunos estudios sugieren el uso de cannabinoides en la profilaxis y en el tratamiento del COVID-19, debido a su efecto antiinflamatorio. **Conclusiones:** el uso de cannabis inhalado aumenta la progresión y la gravedad de la infección. Por otra parte, los beneficios de los cannabinoides parecen prometedores para modular el sistema inmunitario, aunque se necesitan más estudios sobre el tema. **Descritores:** Uso de la Marihuana; Cannabis; Infecciones por Coronavírus; Salud Mental; Enfermería.

## INTRODUÇÃO

Em 2019, o mundo foi surpreendido pela primeira pandemia da contemporaneidade, a COVID-19 (Doença do Coronavírus 2019), causada pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), que se espalhou rapidamente, ocasionando a morte de mais de 1.900.000 pessoas<sup>(1)</sup>. O SARS-CoV-2 faz parte da família *Coronaviridae*, que recebe esse nome devido a aparência de coroa quando visualizado em microscopia eletrônica<sup>(2)</sup>. Esse coronavírus é responsável por causar síndrome respiratória e efeitos em outros sistemas, como o cardíaco, o renal<sup>(3)</sup> e o sistema nervoso central<sup>(4)</sup>. Os coronavírus são conhecidos por causarem Síndromes Respiratórias Agudas (SARS) em humanos, como é o caso do SARS-CoV (2002), na China, e o MERS-CoV (Síndrome respiratória do Oriente Médio) (2012), na Arábia Saudita<sup>(5)</sup>.

A doença causada pelo SARS-CoV-2 alcançou rapidamente o *status* de pandemia, comunicada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020<sup>(6)</sup>. Nesse contexto, um fator preocupante é que cerca de 25% dos indivíduos apresentam uma infecção de modo assintomático<sup>(7)</sup>, o que colabora ainda mais para a rápida disseminação da doença devido a inexistência do isolamento necessário para conter a transmissão<sup>(8)</sup>, principalmente porque esses casos de infecção assintomática são mais comuns entre os jovens, população que menos adere a medidas de isolamento<sup>(9)</sup>. Por outro lado, a possibilidade de agravamento da infecção foi verificada em indivíduos considerados mais susceptíveis e propensos a complicações, dentre os quais estão os idosos e as pessoas com comorbidades clínicas e crônicas (pulmonares, cardiovasculares, cerebrovasculares e diabetes)<sup>(10)</sup>.

O uso de Substâncias Psicoativas (SPA) inaladas também pode favorecer a susceptibilidade do organismo desses indivíduos. A maconha (*Cannabis sativa*) é a SPA ilícita mais consumida no mundo, sendo que seu uso vem crescendo nos últimos anos<sup>(11)</sup>. Uma das explicações para o aumento do uso são os níveis de THC nas plantas, que aumentaram de 2%, na década de 1990, para cerca de 28%, atualmente<sup>(12)</sup>. No Brasil, a prevalência de usuários de 12 a 65 anos é de 3,1%, entre residentes das capitais brasileiras<sup>(13)</sup>.

O uso de maconha provoca repercussões no sistema respiratório, tais como dispneia, tosse e produção de escarro<sup>(14)</sup>. Tais eventos, associados aos efeitos respiratórios e pulmonares decorrentes da infecção por SARS-CoV-2, propiciam risco maior de complicações do quadro clínico<sup>(15-16)</sup>. Além disso, o uso compartilhado de cigarros de maconha também é um fator preocupante, devido a maior possibilidade de contágio<sup>(17)</sup>. Em relação ao uso da cannabis e seus componentes com fins terapêuticos, as informações ainda são controversas quanto à efetividade. Porém, autores<sup>(18-19)</sup> levantaram a hipótese de que usuários de maconha demonstraram redução sistêmica na produção de citocinas, especulando o canabidiol (CBD) como um potencial inibidor da rápida elevação das citocinas durante a infecção pelo SARS-CoV-2<sup>(20-21)</sup>. Diante do contexto de pandemia, de estudos que relatam efeitos adversos da maconha e de estudos que abordam o efeito terapêutico do CBD, considerando a lacuna de revisões que agrupem essas duas visões, torna-se importante uma revisão que sintetize os principais achados.

## OBJETIVO

Identificar e sintetizar os estudos sobre os efeitos do uso da cannabis e sua relação com o SARS-CoV-2, bem como as possibilidades terapêuticas da utilização de canabinoides na prevenção e no tratamento da COVID-19.

## MÉTODOS

O presente estudo foi delineado como uma revisão de escopo (*scoping review*)<sup>(22)</sup>, a qual tem como objetivos mapear os principais conceitos que apoiam determinada área de conhecimento, examinar a extensão, o alcance e a natureza da investigação, sumarizar e divulgar os dados da investigação e identificar as lacunas de pesquisas existentes. Somado a isso, além dos itens para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA)<sup>(23)</sup>, seguiu-se também a extensão PRISMA específica para revisões de escopo (PRISMA-ScR), ideal para descrever minuciosamente o processo de decisão de pesquisa, tendo em vista o método utilizado<sup>(24)</sup>.

Utilizou-se a estratégia PCC (acrônimo de P: População= usuários de cannabis; C: Conceito = efeitos da cannabis; e C: Contexto = COVID-19) para a elaboração da questão norteadora do estudo: “Qual é o conhecimento disponível na literatura sobre a relação dos efeitos do uso da cannabis e a COVID-19?”.

### Estratégia de busca

A estratégia de busca foi conduzida em três etapas. A primeira etapa da pesquisa foi realizada no PubMed e na BVS (incluindo as bases de dados BDNF, LILACS, MEDLINE, PAHO-IRIS, WHOLIS e MEDCARIB) para análise das palavras contidas no título e no resumo dos artigos, cujo intuito foi aumentar a sensibilidade da estratégia de busca, com a utilização das seguintes palavras-chave: “Cannabis Smoking”, “SARS Virus”, “COVID-19”. Na segunda etapa, os estudos foram identificados por meio de estratégia de busca adaptada para cada base eletrônica de dados (BVS, SCIELO, PubMed, CINAHL, SCOPUS e Web of Science), com o objetivo de identificar artigos sobre o tema, e literatura cinzenta na base MedNar, CAPES e ProQuest-catálogo de teses e dissertações, com o objetivo de identificar diretrizes, manuais, dissertações e teses. Foi desenvolvida a estratégia de busca com os seguintes termos no PubMed, adaptados para as outras bases de dados: (Cannabis OR “Marijuana Smoking” OR “Marijuana Abuse” OR “Marijuana Use”) AND (“COVID19” OR “Corona Virus Disease 2019” OR Coronavirus OR “SARS Virus”).

Na terceira etapa, foi realizada a busca nas referências dos artigos selecionados, para encontrar estudos que não foram coletados pela estratégia de busca. Após coletar todas as referências, foram excluídos artigos duplicados, mediante o uso de software *Mendeley*. As buscas nas fontes de informações eletrônicas foram realizadas no período de 2 de julho de 2020 a 5 de janeiro de 2021.

### Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram estudos quase-experimentais, ensaios clínicos randomizados, coorte, caso-controle, transversais, cartas ao editor ou de opinião, estudos qualitativos, de revisão, diretrizes, manuais, dissertações e teses que abordassem os efeitos

do uso da cannabis e a relação com a COVID-19, sua utilização como forma de prevenção da infecção e a utilização de canabinoides nos casos de infecção. Não houve delimitação de linguagem nem de ano de publicação.

O instrumento "The System for the Unified Management, Assessment and Review of Information" (SUMARI)<sup>(25)</sup> foi utilizado para avaliação metodológica dos artigos incluídos no estudo por dois avaliadores de forma independente.

### Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases pelos autores deste artigo. Inicialmente, examinaram-se de forma independente os títulos e resumos com o intuito de verificar se os estudos contemplavam a pergunta norteadora desta pesquisa e se atendiam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Na fase 2, os mesmos revisores leram de forma independente o texto completo de todos os artigos selecionados, excluindo os estudos que não se adequavam aos critérios de inclusão. Qualquer discordância, seja na primeira ou na segunda fase, foi resolvida por meio de discussão e concordância entre os autores. No caso de ausência de consenso, um terceiro revisor foi envolvido para a decisão final.

Dessa forma, foram triados por meio do seguinte processo: leitura do título; resumo enquadrado nos critérios de inclusão e exclusão; exclusão dos artigos que não respondiam à pergunta de pesquisa; e, por fim, seleção definitiva daqueles elegíveis para leitura na íntegra.

### Processo de coleta de dados e síntese dos resultados

De cada artigo incluído na análise, os autores extraíram as seguintes informações para síntese descritiva: local (país), ano da publicação, delineamento do estudo e desfechos (resultados).

Posteriormente, de forma independente, foram verificados os dados extraídos, realizando-se alterações, se necessárias. Em seguida, conduziram a avaliação de qualidade dos estudos utilizando o software SUMARI, por meio de *checklist* de avaliação crítica para estudos experimentais, opinião de especialistas e estudos de revisão do Instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>(22)</sup>. Os artigos de opinião e editoriais foram avaliados por meio do *checklist* de avaliação crítica para estudos de opinião<sup>(26)</sup>. Os pontos de corte foram estabelecidos por meio dos *checklists* de avaliação metodológica para estudos experimentais, opinião de especialistas e estudos de revisão com

questões que pontuaram escores de 1 a 10: os artigos que pontuaram entre 1 e 4 foram classificados como de qualidade metodológica fraca; artigos com pontuação entre 5 e 7, de qualidade moderada; e aqueles com pontuação >7, de qualidade elevada.

## RESULTADOS

Foram encontrados 803 estudos, dentre os quais 16 estavam duplicados, restando 787 estudos. Desses, 790 foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade. Dessa forma, foram incluídos 13 estudos. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos artigos desta pesquisa - gráfico de fluxo PRISMA.

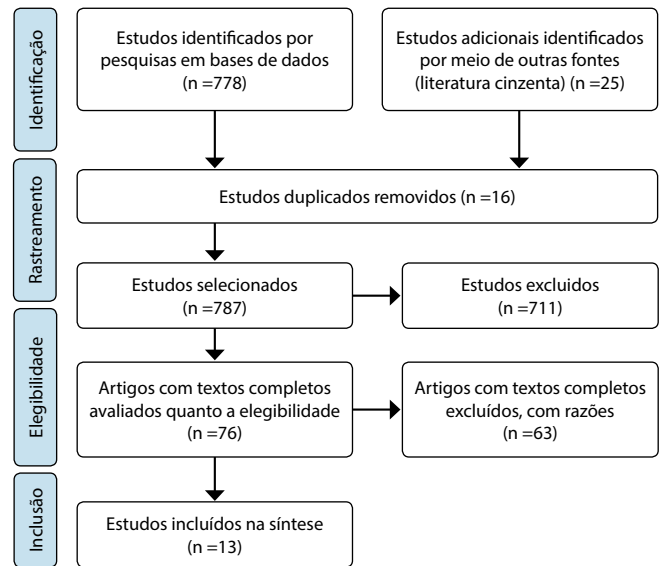


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos

### Características dos estudos

Todos os estudos incluídos foram redigidos em inglês, sendo que sete estudos foram realizados nos Estados Unidos, dois na Itália, dois no Canadá, um na África do Sul e um no Irã. Oito estudos foram de opinião, dois caracterizados como experimental, dois estudos de revisão e um quase-experimental. No Quadro 1, estão resumidas as características descritivas dos estudos.

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos nesta revisão, de acordo com título, ano de publicação, país, delineamento, desfechos e qualidade metodológica, Brasil, 2020 (N=13)

Título	Ano/ País	Delineamento/ objetivo	Desfechos dos estudos em relação aos efeitos do uso da cannabis e sua relação com o SARS-COV2 e as possibilidades terapêuticas dos canabinoides na prevenção e tratamento da COVID-19	Qualidade metodológica
Cannabis in the Time of Coronavirus Disease 2019: The Yin and Yang of the Endocannabinoid System in Immunocompetence <sup>(16)</sup>	2020 EUA	Artigo de opinião Objetivo: Avaliar se os fitocanabinoides podem ser úteis ou prejudiciais para a competência imunológica, no contexto da atual pandemia de COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•O uso crônico de cannabis inalada pode aumentar a tosse, a produção da expectoração, o chiado, a redução da função pulmonar e a ocorrência de doenças respiratórias. Essas alterações reduzem a eficácia da resposta à infecção, aumentando o risco da rápida progressão para a hipóxia;</li> <li>•Usuários de cannabis demonstraram redução sistêmica na produção de citocinas;</li> <li>•O sistema endógeno de sinalização dos canabinoide (ECS) medeia diversos efeitos imunossupressores, incluindo a inibição de proliferação de células imunes, a migração e produção de anticorpos, a indução de apoptose e a supressão de citocinas;</li> <li>•O CBD tem sido percebido como um potencial tratamento para COVID-19, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios.</li> </ul>	Elevada

Continua

Continuação do Quadro 1

Título	Ano/ País	Delimitação/ objetivo	Desfechos dos estudos em relação aos efeitos do uso da cannabis e sua relação com o SARS-CoV-2 e as possibilidades terapêuticas dos canabinoides na prevenção e tratamento da COVID-19	Qualidade metodológica
Cannabinoids and the Coronavirus <sup>(20)</sup>	2020 EUA	Artigo de opinião Objetivo: Identificar os benefícios e riscos dos canabinoides no que se refere ao Covid-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•O SARS-CoV-2 desencadeia uma produção excessiva de citocinas, resultando em hiperinflamação. O CBD poderia possivelmente fazer parte do tratamento, associado a drogas anti-inflamatórias não esteroides e outras medicações que atuam sobre o sistema imunológico, com o objetivo de reduzir a produção exacerbada dessas substâncias.</li> </ul>	Elevada
Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA <sup>(21)</sup>	2020 EUA	Estudo experimental com modelo animal. N=15 camundongos. Objetivo: Avaliar se o CBD pode reduzir a tempestade de citocinas e tratar a síndrome do desconforto respiratório agudo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•O tratamento com CBD reverteu os índices inflamatórios e reestabeleceu parcialmente a homeostase do organismo;</li> <li>•Proporcionou a redução da expressão de interleucina (IL)-6 e diminuiu a presença de neutrófilos no pulmão e no sangue;</li> <li>•Aumentou a presença de linfócitos, reduziu o número de neutrófilos e monócitos, bem como o nível de citocinas pró-inflamatórias.</li> </ul>	Elevada
Cerebrovascular and neurological dysfunction under the threat of COVID-19: Is there a comorbid role for smoking and vaping? <sup>(27)</sup>	2020 EUA	Estudo de revisão. N=9 estudos Objetivo: Sintetizar o possível papel do tabagismo e da vaporização na disfunção cerebrovascular e neurológica em pacientes com COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•O uso de cannabis inalada pode deteriorar a condição dos pacientes com COVID-19, em razão da inflamação das vias aéreas, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios neurológicos, devido ao efeito prejudicial no sistema cerebrovascular.</li> </ul>	Moderada
The potential of Cannabidiol in the COVID-19 pandemic <sup>(30)</sup>	2020 Itália	Artigo de opinião Objetivo: Identificar drogas eficazes na nova doença coronavírus 2019 (COVID - 19).	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Extratos de <i>Cannabis sativa</i> com alto teor de canabinoide (CB) são capazes de reduzir a expressão dos dois principais receptores da via para a instalação da infecção por SARS-CoV-2: a enzima conversora de angiotensina 2 e as enzimas serina protease 2;</li> <li>•O CBD exerce ampla gama de efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios, suavizando a produção descontrolada de citocinas em lesão pulmonar aguda, agindo, dessa forma, como um regulador da ativação de fibroblastos/miofibroblastos e melhorando a função pulmonar em pacientes recuperados.</li> </ul>	Elevada
Acute inflammation and pathogenesis of SAR-CoV-2 infection: cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment <sup>(28)</sup>	2020 Canadá	Artigo de opinião Objetivo: Avaliar o potencial do Cannabidiol para atenuar a inflamação excessiva.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Os CB podem suprimir a ativação imunológica e inflamatória, por meio da redução na produção de citocinas, sugerindo potencial para modular a inflamação excessiva;</li> <li>•O uso de cannabis foi associado à redução de monócitos pró-inflamatórios, à redução de células de linfócitos T CD4 e CD8, além de células apresentadoras de antígeno produtoras de fatores de necrose tumoral Alfa (TNF-α), IL-10 e IL-12, em comparação com não usuários de cannabis.</li> </ul>	Moderada
Cannabinoid receptor type 2: a possible target in SARS-CoV-2 (CoV-19) infection <sup>(34)</sup>	2020 Itália	Artigo de opinião Objetivo: Avaliar se o receptor CB2 pode ser um alvo terapêutico na emergência pandêmica de COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•A estimulação do receptor endocanabinoide CB2 é conhecida por limitar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, modificar o fenótipo do macrófago para o tipo M2 anti-inflamatório e aumentar as propriedades de modulação imunológica das células;</li> <li>•Por essas razões, existe a hipótese de que o receptor CB2 pode ser um alvo terapêutico em casos de infecção por COVID-19, desempenhando papel na prevenção e/ou na influência no desenvolvimento e na gravidade da doença.</li> </ul>	Moderada
Opioids/cannabinoids as potential therapeutic approach in COVID-19 patients <sup>(35)</sup>	2020 Irã	Artigo de opinião Objetivo: Avaliar a utilização de opioides/ canabinoides no contexto da COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•A estimulação de CB2 poderia controlar a cascata inflamatória ocasionada pela infecção do SARS-CoV-2, considerando sua capacidade de reduzir a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias;</li> <li>•Diante desse panorama, seu uso pode ser muito benéfico na contenção exacerbada da resposta inflamatória em pacientes com COVID-19.</li> </ul>	Elevada

Continua

Continuação do Quadro 1

Título	Ano/ País	Delimitação/ objetivo	Desfechos dos estudos em relação aos efeitos do uso da cannabis e sua relação com o SARS-COV2 e as possibilidades terapêuticas dos canabinoides na prevenção e tratamento da COVID-19	Qualidade metodológica
Cannabis for COVID-19: can cannabinoids quell the cytokine storm? <sup>(31)</sup>	2020 EUA	Artigo de opinião Objetivo: Avaliar o potencial dos efeitos imunomoduladores farmacológicos dos canabinoides que são constituintes da planta de cannabis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Os CB são efetivos na supressão do sistema imune, possuindo propriedades imunorreguladoras e anti-inflamatórias, decorrentes da ativação dos receptores CB1 e CB2;</li> <li>•O ECS medeia a imunossupressão através da supressão de citocinas, inibição da proliferação de células imunes, migração e produção de anticorpos, permitindo o controle da patogênese viral;</li> <li>•Os fitocanabinoides, tetra-hidrocanabinol (THC) e CBD demonstraram reduzir a produção exacerbada das citocinas inflamatórias, por meio de suas propriedades imunorreguladoras.</li> </ul>	Elevada
Letter to the Editor: Possible Drug-Drug Interactions Between Cannabinoids and Candidate COVID-19 Drugs <sup>(36)</sup>	2020 EUA	Artigo de opinião Objetivo: Identificação precoce de possíveis interações entre canabinoides e medicamentos que podem ser usados para tratar COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•A interação de alguns CB com certas medicações pode ser extremamente grave, podendo causar potencial lesão hepatocelular e sedação;</li> <li>•Os efeitos imunossupressores associados ao CBD podem desencadear um quadro infeccioso primário e/ou secundário, resultando em pior prognóstico em pacientes com COVID-19;</li> <li>•Recente estudo <i>in vitro</i> demonstrou que o CBD pode antagonizar alguns efeitos da dexametasona, substituindo o seu potencial anti-inflamatório, quando usados concomitantemente.</li> </ul>	Elevada
Genetic Liability to Cannabis Use Disorder and COVID-19 Hospitalization <sup>(29)</sup>	2020 EUA	Quasi-experimental. Transtorno por Uso de Cannabis (N caso = 14.080, N controle = 343.726) e hospitalização por COVID-19 (N caso = 6.492, N controle populacional = 1.012.809). Objetivo: Identificar se a responsabilidade genômica para transtorno de uso de cannabis pode contribuir para apresentação grave de COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•O uso pesado e/ou problemático de cannabis associado ao fator genético para transtorno por uso de Cannabis pode aumentar a gravidade da COVID-19 devido às complicações respiratórias;</li> <li>•A formulação de estratégias para reduzir o uso pesado de cannabis é recomendada para mitigar os riscos em relação à COVID-19.</li> </ul>	Elevada
In search of preventive strategies: novel high-CBD Cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues <sup>(32)</sup>	2020 Canadá	Estudo experimental. N=23 Objetivo: Avaliar se os extratos de <i>C. sativa</i> com alto teor de CBD podem ser usados para regular negativamente a expressão de ACE2 em tecidos alvos de COVID-19.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Utilizando-se de modelos de tecido humano 3D artificiais, observou-se que os extratos de <i>Cannabis sativa</i> com alto teor de CBD podem diminuir a expressão de enzima conversora da angiotensina (ACE2) em tecidos alvos do coronavírus, sugerindo a importância desses extratos na prevenção da COVID-19;</li> <li>•Esses resultados não podem ser extrapolados para os efeitos do fumo de cannabis.</li> </ul>	Elevada
Coronavirus Disease-2019 Treatment Strategies Targeting Interleukin-6 Signaling and Herbal Medicine <sup>(33)</sup>	2021 África do Sul	Artigo de revisão. N=15 estudos Objetivo: Mapear as estratégias terapêuticas por meio do bloqueio da tempestade de citocinas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Busca por estratégias potenciais para direcionar a sinalização de IL-6 no tratamento de pacientes COVID-19, como o tocilizumabe (diminui a liberação de citocinas), os inibidores de sinalização de IL-6 (pacritinibe, ruxolitinibe e tofacitinibe), os exossomos derivados da medula óssea e a dexametasona;</li> <li>•Outra estratégia plausível é o uso de compostos naturais com a capacidade de inibir a entrada do vírus nas células hospedeiras;</li> <li>•Dentre eles, está a <i>Cannabis sativa</i>, que é uma planta conhecida por conter compostos anti-inflamatórios, tais como CB, CBD e terpenos.</li> </ul>	Moderada

Estudos<sup>(16,27-28)</sup> apontam evidências de que a cannabis na forma inalada provoca alterações importantes no sistema respiratório e no sistema vascular, ocasionando danos na estrutura cerebral dos indivíduos, redução da concentração de T CD4, CD8 e citocinas, o que pode resultar em ativação ineficiente dos sistemas imunológicos dos usuários. Ademais, a presença do fator de risco genético para

o transtorno do uso de cannabis está correlacionada à COVID-19 e ao aumento dos casos de hospitalização<sup>(29)</sup>.

Por outro lado, pesquisas<sup>(16,20-21,30-35)</sup> abordaram a possibilidade do uso de CB exógenos, principalmente CBD e THC, na profilaxia e no tratamento da COVID-19, por meio da supressão da ativação imunológica, apresentando efeito anti-inflamatório e redução

na expressão de ACE2 em tecidos alvos do coronavírus. Um estudo<sup>(36)</sup> destaca o risco da ocorrência de interação medicamentosa do THC e/ou do CBD com anti-inflamatórios utilizados no tratamento para a infecção causada pelo SARS-CoV-2.

## DISCUSSÃO

Este estudo foi elaborado com o objetivo de analisar a literatura acerca dos efeitos da cannabis e a sua relação com o SARS-CoV-2, além de discorrer acerca da possibilidade do uso de CB exógenos para a intervenção terapêutica em casos de infecção por esse vírus, bem como na prevenção da doença em si. Durante a pandemia e o período de *lockdown*, observaram-se modificações na rotina da população, refletidas diretamente na saúde mental dos indivíduos<sup>(37)</sup>, acometidos por graus diferentes de sofrimento mental. Especialistas alertam para a possibilidade de agravamento dos padrões de uso de SPA, pois essa é uma das estratégias apontadas para o enfrentamento do sofrimento mental<sup>(38)</sup>. Um estudo<sup>(39)</sup> realizado no Canadá destacou que, nos períodos de maio a junho de 2020, o uso de maconha se manteve, mas quando comparados a período anterior à pandemia esses índices aumentaram. Por outro lado, a literatura aponta que na Bélgica e nos Estados Unidos da América não houve alteração do uso de cannabis durante a pandemia<sup>(40-41)</sup>.

Independentemente dessa controvérsia, o uso da cannabis, na forma inalada, causa preocupação quando no contexto da COVID-19. Essa SPA acarreta consequências prejudiciais para a saúde pulmonar, pois reduz a eficácia da resposta à infecção por meio da inflamação das vias aéreas, podendo, dessa forma, aumentar o risco da rápida progressão para a hipóxia em casos de infecção por SARS-CoV-2<sup>(15,27)</sup>. Outras alterações são a inflamação crônica dos pulmões e o comprometimento do sistema vascular, devido ao grande aumento nos níveis de THC<sup>(42)</sup>. Ressalta-se que o SARS-CoV-2 provoca o recrutamento massivo de macrófagos e monócitos, mas que, em alguns casos, essa resposta imune é disfuncional, de modo a afetar diretamente o sistema respiratório, podendo exacerbar-se de forma sistêmica<sup>(43)</sup>.

O uso crônico de cannabis está relacionado a eventos cardíacos (fibrilação atrial e síndromes coronárias agudas) e a efeitos nos vasos sanguíneos cerebrais<sup>(44-45)</sup>. Essas evidências podem ser importantes para observações mais detalhadas na terapêutica dos indivíduos, pois o SARS-CoV-2 afeta diretamente o miocárdio, além de provocar o tromboembolismo venoso e a trombose arterial no sistema neurovascular<sup>(46)</sup>. Outros fatores importantes destacados foram que os CB presentes na cannabis podem causar importante interação medicamentosa, apontando para a necessidade de investigação adequada em relação ao uso durante uma suspeita de contaminação pelo SARS-CoV-2<sup>(36)</sup>. Além disso, é necessária atenção ao fator genético que predispõe para o transtorno por uso de cannabis, sendo elencado como um risco ao aumento de hospitalização em casos de COVID-19<sup>(29)</sup>. Além das alterações sistêmicas provocadas pelo consumo da cannabis, os indivíduos que fazem o uso como recurso medicinal podem ter o risco aumentado para contrair a infecção, em virtude das condições crônicas de saúde, tais como câncer e cardiopatias<sup>(29,47)</sup>.

Em síntese, o ato de fumar cannabis pode ser extremamente danoso aos indivíduos infectados pelo coronavírus, colaborando

para um desfecho negativo da doença. Nesse contexto, torna-se necessário o desenvolvimento de estudos longitudinais que avaliem de que modo usuários de cannabis, na forma inalada, reagem à infecção pelo SARS-CoV-2. Destaca-se o papel de suma importância de orientações, prevenção e redução de danos realizadas pela enfermagem nos serviços de atenção primária à saúde e serviços especializados. Através dessas abordagens, objetiva-se alertar a população para consequências em relação ao consumo de cannabis inalada, visto que a cannabis é a segunda droga mais utilizada em todo o mundo, por cerca de 192 milhões de pessoas<sup>(48)</sup>.

Os dados apresentados demonstram a necessidade da realização de rastreamento do uso e abuso de cannabis entre os indivíduos que apresentam sintomas da contaminação pelo SARS-CoV-2, pois é essencial mitigar os efeitos causados por esse vírus. Posteriormente, seria possível traçar um perfil de contaminação para estabelecer um prognóstico a tal população. Com isso, o enfermeiro tem potencial para realizar o rastreamento e a intervenção breve de forma eficaz<sup>(49-50)</sup>, fortalecendo, assim, a atuação do profissional na atenção à saúde mental<sup>(51)</sup>, independentemente do setor de atenção à saúde em que atue. Somando-se a isso, os enfermeiros que atuam nos serviços especializados em álcool e outras drogas devem identificar e intervir nas situações de risco que favorecem a infecção das pessoas pelo SARS-CoV-2.

Em relação a prováveis usos terapêuticos, tanto o THC como o CBD têm sido mencionados na literatura como apresentando função importante de modulação do sistema imunológico, os quais agem na inibição de citocinas inflamatórias e na estimulação das citocinas anti-inflamatórias<sup>(52)</sup>, resultado confirmado por diversos estudos<sup>(16,20-21,30-33,35)</sup>. Apesar de divergências sobre a segurança do uso de cannabis e CB, algumas agências reguladoras liberaram o uso de medicamentos à base de CB para o tratamento de epilepsia e esclerose múltipla e no alívio de sintomas da quimioterapia, permitindo novas perspectivas para futuras aplicações<sup>(51,53)</sup>.

Sabe-se que o ECS medeia diversos efeitos imunossupressores, incluindo a inibição de proliferação de células imunes, a migração e produção de anticorpos e a indução de apoptose e supressão de citocinas (via regulação negativa de genes imunorreguladores). Isso sugere a possibilidade do uso de CB exógenos nos casos de infecção por SARS-CoV-2<sup>(16,28,30-31,33)</sup>, visando reduzir o excesso de citocinas<sup>(20)</sup>. Esses achados vêm ao encontro das diretrizes de tratamento propostas para COVID-19, com o uso de agentes que realizam a imunomodulação para reduzir o excesso de citocinas no processo inflamatório<sup>(46)</sup>.

O uso de CBD também pode ser um agente promissor para pacientes em recuperação da COVID-19 devido à melhora da função pulmonar<sup>(30)</sup>. Além disso, tem-se cogitado na literatura o potencial terapêutico no tratamento de patologias cardiovasculares<sup>(51)</sup>. Outro recurso seria a estratégia de prevenção contra a entrada do SARS-CoV-2 por meio do uso de enxaguantes bucais contendo *Cannabis sativa* com alto teor de CBD<sup>(30)</sup>, que atuaria através da modulação da expressão de ACE2 expressada na cavidade oral<sup>(32)</sup>. Estudos<sup>(31,33)</sup> reforçam a necessidade de mais pesquisas visando-se ratificar os achados benéficos em relação à cannabis, aos CB e aos outros componentes apontados até o momento como promissores para o tratamento de diversas patologias, inclusive de COVID-19. No entanto, estudos<sup>(21,35-36)</sup> alertam para a

necessidade de mais evidências acerca dos mecanismos de ação, interação medicamentosa e uso no tratamento da COVID-19.

Observaram-se poucas evidências que abordam o uso de CB exógenos para fins terapêuticos durante e após o indivíduo contrair a COVID-19, mas com indicativos positivos para o efeito imunomodulador através da ativação e inibição de citocinas<sup>(16,20-21,28,30-35)</sup>. Sendo assim, torna-se necessário o desenvolvimento de novas pesquisas que explorem esse uso, principalmente em indivíduos que apresentam a infecção pelo coronavírus. Quanto ao uso não terapêutico da cannabis entre pessoas que contraíram COVID-19, estudos<sup>(16,27,30)</sup> apontam para os riscos à saúde em relação ao potencial desencadeador inflamatório dos sistemas vascular e respiratório, além do provável perigo da interação medicamentosa com os componentes da cannabis<sup>(36)</sup>.

A enfermagem e os demais profissionais de saúde devem estar cientes desse cenário, a fim de orientar adequadamente a população, garantindo a compreensão entre a diferença do uso indiscriminado de cannabis e o uso terapêutico baseado em evidências científicas. Dessa forma, evitam-se interpretações errôneas e uso indiscriminado dessa SPA como um recurso para prevenção da COVID-19, principalmente entre indivíduos que não a utilizavam.

### Limitações do estudo

Algumas limitações deste estudo devem ser levadas em consideração, tais como a falta de evidências em relação ao uso da cannabis e seus substratos em pacientes que desenvolveram COVID-19, apontando que esses fatores podem estar sendo pouco observados em pesquisas robustas. Além disso, há o desenho metodológico dos estudos incluídos na revisão, pois oito trabalhos<sup>(16,20,28,30-31,34-36)</sup> selecionados são artigos de opinião, o que limita o poder de afirmação dos resultados em relação ao fenômeno investigado. Porém, esse gênero se configura como um dos tipos de manuscritos preconizados para inserção em uma revisão de escopo.

### Contribuições para a área da Enfermagem, Saúde ou Política Pública

Esta revisão visa trazer um aporte de conhecimento acerca do uso da cannabis, na forma inalada e terapêutica, no contexto da pandemia da COVID-19. Os enfermeiros são a coluna vertebral do sistema de saúde, buscando proporcionar o cuidado centrado no indivíduo, independentemente do ambiente de atuação. Sendo assim, durante a pandemia da COVID-19, esses profissionais certamente prestarão cuidados aos usuários de cannabis, utilizando-se da abordagem empática, acolhedora e sempre

atenta às peculiaridades da associação entre o uso da cannabis e a SARS-CoV-2. Somado a isso, o enfermeiro deve ficar atento aos sintomas respiratórios e cardiovasculares, além de realizar um rastreamento de uso de SPA, principalmente a cannabis, nos indivíduos sob seus cuidados, visando proporcionar uma assistência mais adequada e abrangente, pautada no modelo de cuidado biopsicossocial. Dessa forma, contribuirá para melhorar o prognóstico advindo da infecção causada por tal vírus, objetivando melhorar o prognóstico para a COVID-19.

Este estudo vem contribuir para formulação de novas políticas de saúde, atuando como uma literatura baseada em evidências. Além disso, evidencia a temática atual da pandemia e suas implicações, reforçando a perspectiva dos prejuízos ao organismo dos indivíduos no uso/abuso da cannabis. Por outro lado, mostra o potencial promissor de componentes isolados (CB exógenos) para fins terapêuticos e as novas possibilidades de tratamento a diversas patologias que envolvem ativação exacerbada do sistema imunológico.

Ressalta-se a necessidade de desenvolvimento de mais estudos que abordem e investiguem os prognósticos de pacientes com COVID-19 que fazem uso de cannabis inalada, bem como o uso terapêutico de canabinoides exógenos na prevenção e no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2, para que ocorra a regulamentação e a adoção de política pública do seu uso para esses fins.

### CONCLUSÕES

Os indivíduos que utilizam a cannabis de forma inalada podem apresentar maior susceptibilidade à infecção e à progressão do SARS-CoV-2, devido aos efeitos decorrentes desse uso, que interferem em vários sistemas do organismo humano. Além disso, o uso não terapêutico pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios neurológicos em pessoas acometidas pela COVID-19. Isso evidencia a necessidade de realização de intervenções voltadas para prevenção do uso e abuso da maconha, reforçando a relação prejudicial com a infecção pelo SARS-CoV-2. Nesse contexto, os profissionais de enfermagem encontram-se em situação privilegiada, devido ao intenso contato com os indivíduos sob seus cuidados em todos os níveis de atenção à saúde.

Outro fator importante é a conscientização dos profissionais de saúde sobre os estudos que apontam a cannabis como um promissor medicamento imunomodulador e anti-inflamatório, trazendo à luz os benefícios dos princípios ativos isolados da planta, como CBD e THC, para o tratamento da doença causada pelo SARS-CoV-2.

### REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Painel do WHO Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. WHO; 2020[cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

4. Groiss SJ, Balloff C, Elben S, Brandenburger T, Müttel T, Kindgen-Milles D, et al. Prolonged neuropsychological deficits, central nervous system involvement, and brain stem affection after COVID-19-A case series. *Front Neurol.* 2020;11:574004. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.574004>
5. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130-137. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>
6. World Health Organization . WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. WHO Director General's speeches. 2020[cited 2020 Sep 12];(Mar):4. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> .
7. Dennison HCR, Baptiste D. Coronavirus Disease (COVID-19): Implications for Cardiovascular and Socially At-risk Populations. *J Cardiovasc Nurs.* 2020;35(4):318-21. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000710>
8. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS?. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):e102-e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30129-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30129-8)
9. Nikolai LA, Meyer CG, Kremsner PG, Velavan TP. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. *Int J Infect Dis.* 2020;100:112-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.076>
10. Dunlop A, Lokuge B, Masters D, Sequeira M, Saul P, Dunlop G, et al. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic. *Harm Reduct J.* 2020;17(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12954-020-00370-7>
11. World Drug Report 2018. Executive summary - Conclusions and Policy Implications [Internet]. Vol. 1, United Nations publication, Sales No. E.18.XI.9; 2018 [cited 2020 Nov 28]. Available from: [https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18\\_Booklet\\_1\\_EXSUM.pdf](https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EXSUM.pdf)
12. Stuyt E. The Problem with the Current High Potency THC Marijuana from the Perspective of an Addiction Psychiatrist. *Mo Med [Internet].* 2018 [cited 2020 Nov 28];115(6):482-486. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30643324>
13. Bastos FIPM, Vasconcellos MTL, De Boni RB, et al. 3rd National Survey on Drug Use by the Brazilian Population [Internet]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ/ICICT, 2017[cited 2020 Nov 27]. 528 p. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/34614>
14. Gracie K, Hancox RJ. Cannabis use disorder and the lungs. *Addiction.* 2020;add.15075. <https://doi.org/10.1111/add.15075>
15. El Biali M, Broers B, Besson M, Demeules J. Cannabinoids and COVID-19. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2020:1-5. <https://doi.org/10.1159/000510799>
16. Sexton M. Cannabis in the Time of Coronavirus Disease 2019: The Yin and Yang of the Endocannabinoid System in Immunocompetence. *J Altern Complement Med.* 2020;26(6):444-8. <https://doi.org/10.1089/acm.2020.0144>
17. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. EMCDDA Update on the Implications of COVID-19 for People who use Drugs (PWUD) and Drug Service Providers [Internet]. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2020[cited 2020 Nov 28];(1):6. Available from: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/12879/emcdda-covid-update-1-25.03.2020v2.pdf>
18. McCoy KL. Interaction between Cannabinoid System and Toll-Like Receptors Controls Inflammation. *Mediators of inflammation.* 2016;5831315. <https://doi.org/10.1155/2016/5831315>
19. Sexton M, Cudaback E, Abdullah RA, Finnell J, Mischley LK, Rozga M, et al. Cannabis use by individuals with multiple sclerosis: effects on specific immune parameters. *Inflammopharmacology.* 2014;22(5):295-303. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0214-z>
20. Hill KP. Cannabinoids and the Coronavirus. *Med Cannabis Cannabinoids.* 2020;5(2):118-120. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0035>
21. Khodadadi H, Salles ÉL, Jarrahi A, Chibane F, Costigliola V, Yu JC, et al. Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(3):197-201. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0043>
22. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8(1):19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
25. Piper C. System for the unified management, assessment, and review of information (SUMARI). *J Med Libr Assoc.* 2019;107(4):634-636. <https://doi.org/10.5195/jmla.2019.790>
26. Aromataris E, Munn Z (Eds). *JBI Manual for Evidence Synthesis.* JBI, 2020. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>
27. Archie SR, Cucullo L. Cerebrovascular and neurological dysfunction under the threat of COVID-19: Is there a comorbid role for smoking and vaping? *Int J Mol Sci.* 2020;21(11). <https://doi.org/10.3390/ijms21113916>
28. Costiniuk CT, Jenabian MA. Acute inflammation and pathogenesis of SARS-CoV-2 infection: Cannabidiol as a potential anti-inflammatory treatment? *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020;53:63-65. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.008>
29. Hatoum AS, Morrison CL, Winiger EA, Johnson EC, Agrawal A, Bogdan R. Genetic liability to cannabis use disorder and COVID-19 hospitalization. *medRxiv.* 2020[cited 2021 Jan 03]. <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.20229971>
30. Esposito G, Pesce M, Seguella L, Sanseverino W, Lu J, Corpetti C, et al. The potential of cannabidiol in the COVID-19 pandemic. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4967-70. <https://doi.org/10.1111/bph.15157>



31. Onaivi ES, Sharma V. Cannabis for COVID-19: Can cannabinoids quell the cytokine storm? *Future Sci OA*. 2020;6(8). <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0124>
32. Wang B, Kovalchuk A, Li D, Illynskyy Y, Kovalchuk I, Kovalchuk O. In search of preventative strategies: novel high-CBD cannabis sativa extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(22):22425. <https://doi.org/10.18632/aging.202225>
33. Dzobo K, Chiririwa H, Dandara C, Dzobo W. Coronavirus disease-2019 treatment strategies targeting interleukin-6 signaling and herbal medicine. *OMICS*. 2020;25(1):13-22. <https://doi.org/10.1089/omi.2020.0122>
34. Rossi F, Tortora C, Argenziano M, di Paola A, Punzo F. Cannabinoid receptor type 2: a possible target in SARS-CoV-2 (CoV-19) infection? *Int J Mol Sci*. 2020;21(11). <https://doi.org/10.3390/ijms21113809>
35. Tahamtan A, Tavakoli-Yaraki M, Salimi V. Opioids/cannabinoids as a potential therapeutic approach in COVID-19 patients. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(10):965-967. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1787836>
36. Land MH, MacNair L, Thomas BF, Peters EN, Bonn-Miller MO. Letter to the editor: possible drug-drug interactions between cannabinoids and candidate COVID-19 drugs. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020;5(4):340-343. <https://doi.org/10.1089/can.2020.0054>
37. Usher K, Bhullar N, Jackson D. Life in the pandemic: Social isolation and mental health. *J Clin Nurs*. 2020;29(15-16):2756-2757. <https://doi.org/10.1111/jocn.15290>
38. Rojas-Jara C. Quarantine, forced isolation and substance use. *J Neuropsychol*. 2020;14(1):24-28. <https://doi.org/10.7714/CNPS/14.1.203>
39. Imtiaz S, Wells S, Rehm J, Hamilton HA, Nigatu YT, Wickens CM, et al. Cannabis use during the COVID-19 pandemic in Canada: a repeated cross-sectional study. *J Addict Med*. 2020[cited 2021 Jan 03];00(00):1-7. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000798>
40. Vanderbruggen N, Matthys F, Van Laere S, Zeeuw D, Santermans L, Van den Aemele S, et al. Self-reported alcohol, tobacco, and cannabis use during COVID-19 lockdown measures: results from a web-based survey. *Eur Addict Res*. 2020;26(6):309-315. <https://doi.org/10.1159/000510822>
41. Sharma P, Ebbert JO, Rosedahl JK, Philpot LM. Changes in substance use among young adults during a respiratory disease pandemic. *SAGE Open Med*. 2020;8:205031212096532. <https://doi.org/10.1177/2050312120965321>
42. Elsohly MA, Mehmedic Z, Foster S, Gon C, Chandra S, Church JC. Changes in cannabis potency over the last 2 decades (1995-2014): Analysis of current data in the United States. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):613-619. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.01.004>
43. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363-374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
44. Pascale A. Psychoactive substance use during the COVID-19 pandemic: toxicological implications from a comprehensive approach and therapeutic challenges. *Rev Méd. Urug [Internet]*. 2020 [cited 2020 Nov 28];36(3):247-251. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v36n3/1688-0390-rmu-36-03-247.pdf>
45. Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of marijuana. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(7):403-407. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.11.004>
46. Pillai P, Joseph JP, Fadzillah NHM, Mahmod M. COVID-19 and Major Organ Thromboembolism: Manifestations in Neurovascular and Cardiovascular Systems. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(1):105427. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105427>
47. Vidot DC, Islam JY, Marlene Camacho-Rivera, Harrell MB, Rao DR, Chavez JV, Lucas G Ochoa, et al. The COVID-19 cannabis health study: Results from an epidemiologic assessment of adults who use cannabis for medicinal reasons in the United States. *J Addict Dis*. 2020 [cited 2021 Jan 03];15:1-11. <https://doi.org/10.1080/10550887.2020.1811455>
48. World Drug Report 2020. Drug use and health consequences [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 28];2: E.20.XI.6. Available from: [https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2021\\_booklet-2.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2021_booklet-2.html)
49. Gonçalves AMS, Ferreira PS, Abreu ÁMM, Pillon SC, Jesus SV. Screening and brief interventions strategies as possibilities for preventive nurses' practice. *Rev Eletr Enf*. 2011;13(2):355-360. <https://doi.org/10.5216/ree.v13i2.10502>
50. Anderson P, Kloda K, Kaner E, Reynolds J, Bendtsen P, Pelgrum-Keurhorst MN, et al. Impact of practice, provider and patient characteristics on delivering screening and brief advice for heavy drinking in primary healthcare: Secondary analyses of data from the ODHIN five-country cluster randomized factorial trial. *Eur J Gen Pract*. 2017;23(1):241-5. <https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1374365>
51. 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*. 2017;15. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130>
52. Mamber SW, Krakowka S, Osborn J, Saberski L, Rhodes RG, Dahlberg AE, et al. Can Unconventional Immunomodulatory Agents Help Alleviate COVID-19 Symptoms and Severity? *mSphere*. 2020;5(3). <https://doi.org/10.1128/msphere.00288-20>
53. Thibaut F, Hoehe MR. Cannabinoids: For better and for worse. *Dialogues Clin Neurosci*. 2020;22(3):201-204. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/FTHIBAUT>