

Serie Tabacco & Cannabis

Danni alla salute nei co-utilizzatori di tabacco e cannabis

Health damage in tobacco and cannabis co-users

Vincenzo Zagà, Giovanni Pistone, Daniel L. Amram, Liborio M. Cammarata

Riassunto

La cannabis e il tabacco sono due delle droghe più antiche e diffuse nel mondo, spesso anche utilizzate insieme con varie modalità. Le conseguenze sulla salute dell'uso duale di tabacco e cannabis, molto spesso sottostimate e sottovalutate, investono numerosi organi e apparati. Il sistema nervoso centrale, l'apparato respiratorio, l'orofaringeo e il cardiovascolare, risentono sicuramente degli effetti congiunti, che sono stati evidenziati anche in gravidanza e nel comportamento sessuale, con possibili ripercussioni in ambito sociale e lavorativo. Gli effetti di una droga sulla salute individuale sono legati non solo agli aspetti farmacologici ma anche alla loro disponibilità e accettabilità sociale. Pertanto la tendenza, nei Paesi occidentali, alla legalizzazione per finalità ricreative di una sostanza il cui uso appare fortemente correlato a quello del tabacco, necessita di attente riflessioni riguardo alle possibili conseguenze di questa azione sulla salute pubblica.

Parole chiave: Cannabis, marijuana, tabacco, co-utilizzo, THC, effetti del co-utilizzo.

Abstract

Cannabis and tobacco are two of the most ancient and widespread psychoactive substances in the world, often used in various ways. The health consequences of the dual use of tobacco and cannabis, very often underestimated and neglected, regard numerous organs and systems. The central nervous system, the respiratory system, the oropharyngeal and the cardiovascular systems, are certainly affected by the combined effects, which have also been highlighted on pregnancy and sexual behaviour, with possible issues in the social and working environment. The effects of a drug on individual health are linked not only to the pharmacological properties but also to its availability and social acceptability. Therefore, the tendency, in Western Countries, towards the legalisation also for recreational purposes of a substance whose use appears strongly correlated to that of tobacco, requires careful consideration regarding the possible consequences of this action on public health.

Keywords: Cannabis, marijuana, tobacco, co-use, THC, effects of co-use.

Introduzione

Cannabis e tabacco sono due delle droghe più diffuse a scopo ricreativo nel mondo, spesso anche utilizzate insieme con varie modalità. I termini cannabis e marijuana sono frequentemente usati in modo intercambiabile, anche se il termine cannabis è più generico e include: cannabinoidi, marijuana e altri derivati della canapa dalla pianta *Cannabis sativa* [1]. L'uso documentato della cannabis risale a diversi secoli a.C. e molte civiltà ne hanno fatto uso sia ricreazionale che medicinale

e religioso. Negli Stati Uniti, la marijuana è stata usata in medicina fino al 1941, quando fu abbandonata dalla Farmacopea ufficiale statunitense [2-5].

Il tabacco e la cannabis hanno un importante impatto sugli utilizzatori, che riguarda sia il versante psicosomatico che quello sociale. Le domande chiave che sorgono spontanee sono essenzialmente due. Le conseguenze del consumo acuto e (soprattutto) cronico di cannabis si avvicinano ai quadri clinici correlati con il tabacco, segnatamente per quanto attiene ai tumori, in

particolare quello del polmone e delle vie aerodigestive superiori, e alle malattie croniche cardiovascolari? I rischi legati a questa co-dipendenza semplicemente si sommano o si potenziano? [6].

Effetti congiunti sulla salute

Se da un lato gli effetti tossici del fumo di tabacco sono ben noti, appare utile evidenziare quelli legati alla cannabis, che è ritenuta "poco dannosa" se non addirittura innocua dalle false credenze diffuse tra i consumatori e dagli antiproibi-

zionisti [7]. Gli effetti nocivi dell'uso duale, nella gran parte dei casi, moltiplicano quelli della sostanza usata singolarmente [8] e riguardano numerosi organi e apparati del nostro organismo. Le varietà di cannabis attualmente disponibili sul mercato illecito hanno visto aumentare notevolmente le percentuali di THC (dal 3-4% al 12-18%) a discapito di quelle del cannabidiolo (CBD) (mediamente oggi dell'1,5%), riportando un aumento della potenza della sostanza dal punto di vista degli effetti psicotropi [9]. Tale aumento delle concentrazioni di principio attivo ha determinato, di conseguenza, un aumento del rischio di esacerbare i danni alla salute correlati all'assunzione ricreativa e non controllata di cannabis.

Effetti sul sistema nervoso centrale

La cannabis esercita numerosi effetti dannosi sulla salute dell'individuo che il fumo di tabacco, contemporaneo (*spliff, blunt*), parallelo (*joint* alternati a sigarette) o sequenziale (*chasing*), può sinergicamente e significativamente peggiorare; gli effetti dell'uso congiunto peggiorano quasi sempre rispetto a quelli dell'utilizzo singolo, tranne che nel caso della salute mentale ove l'associazione non appare peggiore della singola dipendenza [10-12]. Il principio attivo responsabile degli effetti psicotropi associati all'assunzione di cannabis e dei suoi derivati è il delta-9-tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC), molecola agonista dei recettori cannabinoidi CB1.

Le evidenze in letteratura indicano che l'esposizione ai fitocannabinoidi può alterare la sequenza di eventi prevista per lo sviluppo dei neurotrasmettitori e può incidere negativamente sullo sviluppo del SNC [8,9,13].

L'uso regolare di cannabis, soprattutto a partire dall'adolescenza, può indurre psicosi e schizofrenia [14,15], con deficit cognitivi e motivazionali nonché disturbi comportamentali importanti e comportamenti paranoici, il cui rischio di in-

sorgenza sembra essere del 10-20% più alto rispetto ai non utilizzatori. Un team di ricerca, guidato da Ian Hamilton, ha rilevato che i maschi utilizzatori di cannabis sono il doppio delle femmine. E questa disparità si rispecchia anche nei tassi di psicosi con un rapporto uomo/donna di 4 a 1 quando si tratta di psicosi specificamente indotta dall'uso di cannabis [16].

L'uso ricreazionale della cannabis potrebbe aumentare il rischio di sviluppare una psicosi o di anticiparne la comparsa. Alla base di questa predisposizione, il disturbo del *signalling* degli endocannabinoidi operato dai THC e la loro interferenza con i recettori CB1, presenti sui neuroni e a livello dei mitocondri. Un'interferenza che potrebbe avere ricadute permanenti sin dagli anni della pubertà [17].

Per quanto riguarda la schizofrenia, è stato realizzato uno studio su 1.200 persone affette da schizofrenia che ha analizzato il possibile ruolo di fattori genetici e ambientali sullo sviluppo di questa patologia. Lo studio, in corso di pubblicazione, dimostra che i soggetti con una storia di consumo di cannabis prima dell'età di 18 anni, tendono a sviluppare i sintomi della schizofrenia circa 10 anni prima degli altri e maggiore è il consumo, più precoce sarebbe la comparsa della malattia. In questa analisi, né i fattori genetici né l'eventuale abuso di alcool risultavano essere fattori predittivi di precocità di comparsa della schizofrenia [18].

I soggetti *co-user*, con un pattern genetico predisponente a questa patologia, hanno significativamente più probabilità di divenire dipendenti da cannabis e tabacco e le varianti genetiche comuni che sottendono a entrambi i tipi di patologia appaiono sovrapponibili [19]. Riguardo all'associazione col tabagismo, è invece dimostrato il ruolo dei recettori colinergici nicotinici $\beta 2$ che, quando sovraregolati nelle regioni corticali e attivati dalla nicotina, producono nel soggetto una riduzione dei sintomi negativi e dei deficit cognitivi [14].

Attraverso studi di valutazione delle prestazioni e test neuropsicologici, le funzioni cognitive risultate più compromesse dall'assunzione di cannabis sono l'attenzione, l'apprendimento e la memoria (*working memory* verbale e spaziale, memoria a breve e lungo termine, immagazzinamento, manipolazione, recupero) [20]. Risultano inoltre compromesse le funzioni esecutive (fluenza verbale, processi di inibizione, capacità di pianificazione e sequenziamento, *problem solving, decision making*), la velocità di elaborazione e la velocità psicomotoria. Alcuni di questi deficit sembrano essere persistenti anche dopo l'intossicazione acuta, che invece sembra far aumentare il *priming* semantico [21]. Altre correlazioni lineari meno significative ma comunque riportate sembrano esserci con il grado di affettività [22], la depressione, l'ansia, il disturbo bipolare [23], la paranoia [24]. Per quanto attiene l'ideazione suicidaria, è stato suggerito che questo sia un effetto dell'uso cronico e non acuto della cannabis [25]. Sul fronte neurotossico, è stato evidenziato un marcato aumento dello ione ammonio nel plasma e nel corpo striato dopo esposizione al Δ^9 -THC [26]. L'uso cronico di cannabis è anche associato a iperemesi (sindrome nota dal 2004 e spesso sottostimata) [27].

Importanti riflessioni sono infine suggerite dalla letteratura riguardo agli effetti acuti della cannabis sulla guida e sull'attività lavorativa. È noto che la cannabis influenza direttamente le abilità cognitive e visuo-motorie umane dopo il consumo. Alcuni studi indicano anche effetti piuttosto duraturi, soprattutto dopo l'abuso cronico di tetraidrocannabinolo (THC) [28].

Asbridge e coll. [29] hanno realizzato una meta-analisi su 19 database, che ha evidenziato come l'uso di cannabis sia correlato a un significativo aumento di incidenti, soprattutto mortali. Tali risultati collimano con quelli provenienti da studi sperimentali (laboratoristici e *fo-rensi*) e suggeriscono che la cannabis peggiori il rendimento di quel-

le funzioni cognitive e motorie necessarie per una guida sicura, con una diretta proporzionalità tra contenuto di THC nel sangue delle vittime e accadimento di incidenti mortali.

Goldsmith e coll. [30] si sono invece occupati dell'uso della cannabis a scopo terapeutico tra i lavoratori. Essi hanno osservato come livelli al di sotto di 5 ng/mL di sangue siano tollerati e compatibili con le normali attività lavorative, in particolare se queste riguardano la movimentazione di carichi e l'uso di veicoli a motore. L'impiego della cannabis dev'essere comunque giustificato da un punto di vista sanitario e strettamente monitorato da operatori opportunamente formati che testano periodicamente il lavoratore assuntore di cannabis da un punto di vista neurocognitivo, soprattutto se questi riferisce di aver modificato il dosaggio quotidiano, la via di somministrazione e la frequenza di assunzione nell'arco della giornata.

Effetti sull'apparato respiratorio

Rispetto al fumo di tabacco, di cui sono ormai ben noti gli effetti dannosi, poco si conosce dei danni respiratori da fumo di cannabis [31]. Gli effetti sull'apparato respiratorio risentono principalmente della modalità di inalazione, della temperatura e della composizione chimica del fumo di entrambe le sostanze, essendo tra l'altro il fumo di cannabis più caldo e irritante per i bronchi. Il volume aumentato delle aspirazioni, con un'apnea di fine inalazione di circa 4 volte più lunga rispetto alle sigarette di tabacco e la conseguente durata più lunga di ritenzione polmonare, può spiegare in parte la tossicità osservata nei *co-user* [32]. Un *joint* (sola cannabis) equivarrebbe a 2,5-3 sigarette di tabacco in termini di conseguenze sulla salute polmonare [33-35].

Funzione polmonare

Dal punto di vista funzionale, c'è una limitata evidenza statisticamente significativa tra fumo di sola can-

nabis e sviluppo di BPCO, mentre non ci sono evidenze sufficienti a supporto di una associazione statistica tra fumo di cannabis e ricoveri in ospedale per BPCO così come per esacerbazioni di asma bronchiale [36].

Addirittura da un punto di vista spirometrico sembrerebbe che il fumo cronico di cannabis produca aumento della Capacità Vitale Forzata (FVC) [36] confermata anche da Ribeiro nell'uso non cronico [37], mentre altri studi segnalano una diminuzione della conduttanza e dell'indice di Tiffeneau (FEV_1/FVC). Anche altri parametri possono essere modificati dal fumo cronico della sola cannabis come la resistenza delle medio-grandi vie respiratorie e gli indici di iperinsufflazione polmonare con formazione di enfisema bollosa [38].

Tuttavia una recente meta-analisi e review sistematica di Ghasemiesfe e coll. [39] conclude che esiste al momento una insufficiente evidenza per una associazione tra uso di sola cannabis e ostruzione bronchiale. Riguardo all'uso congiunto di cannabis e tabacco, anche se alcuni studi condotti nei primi anni 2000 non riportavano una sinergia tossica sull'apparato respiratorio se il soggetto fuma per circa 20 anni uno *spliff* (tabacco & cannabis) al

giorno, altri studi più recenti, invece, sono cauti nel suffragare tali conclusioni [40].

Se a basse dosi, il THC sembra paradossalmente contribuire a un miglioramento della funzione respiratoria a causa di un probabile effetto broncodilatatore e dell'inalazione profonda del *joint*, con l'uso regolare e congiunto tale "vantaggio" viene abbondantemente perduto anche per la dannosità del tabacco nei confronti della funzione polmonare.

Infatti, se un effetto broncodilatatore a breve termine da inalazione di fumo di sola marijuana è conosciuto, alcuni studi [41] hanno messo in evidenza che il co-utilizzo di tabacco e cannabis aumenta i sintomi clinici (OR: 2,39; IC 95%: 1,58-3,62) e le turbe funzionali (OR: 2,90; IC 95%: 1,53-5,51) della BPCO in maniera più marcata della sola inalazione di tabacco senza cannabis (OR: 1,50; IC 95%: 1,05-2,14 per i sintomi clinici e OR: 2,74; IC 95%: 1,66-4,52 per l'ostruzione bronchiale). L'uso congiunto di tabacco e cannabis aumenta notevolmente lo stress respiratorio rispetto all'uso singolo. In uno studio [42] è stato evidenziato come in due popolazioni esaminate (totale 6.728, adulti 20-59 anni), a parità di numero quotidiano di sigarette fumate, coloro



che usavano anche la cannabis avevano indicatori oggettivi di funzionalità respiratoria nettamente peggiori rispetto agli altri.

Il co-fumatore, inoltre, presenta una maggiore concentrazione di HbCO (circa 5 volte in più) rispetto al fumatore di singola sostanza [43].

Moolchan e coll. [44] hanno valutato i livelli di monossido di carbonio in soggetti utilizzatori di *blunt* (sigari riempiti di cannabis) con riscontro di livelli di CO leggermente più alti rispetto agli utilizzatori senza cannabis.

Sintomi respiratori

Nei soli fumatori di cannabis i sintomi più riportati erano di bronchite cronica con tosse, catarro per più giorni, oltre a sibili espiratori e rumori toracici senza tosse [42].

Secondo la National Academies of Sciences, Engineering and Medicine vi è una correlazione statisticamente significativa tra il fumo di sola cannabis e il peggioramento di sintomi respiratori con sviluppo di bronchite cronica soprattutto nel medio-lungo periodo di fumo cronico [36]. Viceversa è dimostrata una moderata per quanto significativa correlazione tra cessazione del fumo di cannabis e riduzione degli stessi sintomi respiratori.

Moore e coll. [38] parlano chiaramente di "*effetti respiratori della cannabis significativamente simili a quelli del tabacco*", anche se la recente meta-analisi e review sistematica di Ghasemiesfe e coll. [39] dà una bassa forza di evidenza anche per la sintomatologia respiratoria.

È intuibile pensare a effetti sinergici sull'apparato respiratorio di tabacco e cannabis nei *co-user* che consumano spesso ben più di un *joint* (solo cannabis) e di dieci sigarette al giorno, o che consumano *spliff* o *blunt* con quantità imprecise delle due componenti, come evidenziano Tan e coll. [42] sui rischi respiratori aumentati nell'uso congiunto continuo.

Da un punto di vista clinico, rispetto a coloro che usano tabacco o cannabis singolarmente, i *co-dipendenti* sono molto più esposti al



lo sviluppo precoce di una sindrome ostruttiva anche severa. Irritazione rino-faringea, laringea e tracheale sono aggravate dalla cannabis, così come appare aumentato il rischio di formazione di bolle enfisematose e cisti giganti, che possono progredire linearmente con gli anni di consumo e che sembrano legate anche alla particolare modalità di assunzione del *joint* e dello *spliff* (inspirazioni molto profonde e prolungate che determinano grosse oscillazioni della pressione endopleurica). Le biopsie bronchiali dei fumatori regolari di cannabis hanno rivelato delle anomalie istopatologiche bronchiali analoghe a quelle che si riscontrano nei *co-user* [40]. Se la cannabis viene fumata dopo essere stata tagliata con microparticelle di biossido di silicio, si possono verificare alterazioni temporanee che si presentano anche con emottisi; non si possono escludere conseguenze anche gravi a distanza dovute al "taglio" come tosse, espettorato, respirazione sibilante e dispnoica che non sostiene adeguatamente la fonazione, fino al rischio di silicosi [46].

Fibrosi interstiziale

Tra le patologie respiratorie che la cannabis può generare, va ricordata, come già per il tabacco, la fibrosi interstiziale, che può essere dovuta a contaminazione da varie sostanze come erbicidi, metalli pe-

santi (per esempio piombo) e talco [47-49]. Inizialmente questa correlazione fu dimostrata nei primati. Fligel e coll. [50] segnalano la fibrosi interstiziale sulle autopsie di 24 scimmie Rhesus che avevano inalato marijuana. Successivamente la fibrosi interstiziale è stata descritta anche nell'uomo in alcuni *case report* e attribuita a contaminazione da talco della marijuana [47]. La sempre maggiore globalizzazione dell'uso, più o meno legale, con la maggiore domanda del mercato ha portato alla necessità di avere maggiore produzione di cannabis.

Ciò ha portato a colture sempre più intensive con l'utilizzo di diserbanti, come il Paraquat, allo scopo di accelerare il loro rinsecchimento [51]. Quanto di questo erbicida sopravviva alla pirolisi nelle sigarette di marijuana e quanto sia pericoloso per i fumatori di cannabis non è ancora stato stabilito definitivamente. Mentre si sa molto sulla tossicità polmonare del paraquat ingerito, poco si sa sulla tossicità del paraquat inalato e ancor meno sulla sua attività fisiologica con i prodotti di pirolisi. Le recenti tecniche di cromatografia gassosa confermerebbero che il paraquat viene pirolizzato a clorometano e 4,4'-dipiridile alle temperature di combustione della cannabis. La pirolisi della marijuana contaminata produce anche gli stessi due prodotti.

Questa reazione avviene a temperature di almeno 610° C. La quota di tossicità dei residui 4,4'-dipiridilici non è ancora stata appieno determinata [52]. È verosimile che la biotrasformazione degli erbicidi in composti prodotti dalla pirolisi produca radicali liberi, con conseguente perossidazione lipidica e danno cellulare in senso fibrosante a carico di polmoni, reni e fegato [53]. Non va poi sottovalutato l'utilizzo massivo di erbicidi per la distruzione di coltivazioni illecite di cannabis (*Cannabis sativa* L.) [54].

Infezioni respiratorie

Come già per il fumo di tabacco, anche il fumo di cannabis può essere causa di malattie infettive come bronchiti e broncopolmoniti, in particolare da aspergilloso [55], legionellosi [56-58] e tubercolosi [59] provocate da agenti biologici che possono contaminare la pianta nonché da un effetto immunodepressivo prevalente sulla componente cellulosa [10,60] e da una ridotta attività fagocitaria da parte dei macrofagi alveolari causata da delta-9 tetraidrocannabinolo [61,62]. Infatti i modelli sperimentali, in vitro e in vivo, sia negli animali che nell'uomo, mostrano una chiara tendenza a una alterazione immunitaria, sottolineando la soppressione della risposta immunitaria di tipo Th1 [63]. Alcuni studi hanno segnalato anche casi di polmonite eosinofila da fumo di cannabis [64].

Bolle enfisematose polmonari ed enfisema polmonare

Come già per il tabacco, anche l'uso di cannabis è stato associato a bolle enfisematose polmonari [45,65-69] e a enfisema polmonare [70] soprattutto se la cannabis aggiunta al tabacco inizia ad essere fumata già in giovane età [71].

I pazienti affetti condividono alcune caratteristiche: età inferiore ai 45 anni, predominanza di bolle ai lobi superiori e uso intenso di marijuana (definito come almeno 54 spinelli/anno).

La fisiopatologia per lo sviluppo di queste bolle non è chiara [31],

ma l'ipotesi più probante è che siano favorite dall'inalazione profonda con possibile iperinsufflazione e barotrauma [72], specialmente se si realizzano manovre di "Valsalva" finalizzate a un aumento dell'assorbimento del THC [32,73,74].

Paradossalmente, è stato dimostrato che gli effetti psicoattivi della cannabis sono simili, indipendentemente dal fatto che queste manovre siano eseguite o meno [75].

Come conseguenza di tutto ciò si possono avere episodi di Pneumomediastino e Pneumotorace [76].

Negli studi di *imaging* con TC-HR del torace, è possibile osservare nel fumatore di marijuana bolle bilaterali che talora possono raggiungere anche i 7 cm di diametro.

Nei *co-user* sembra aumentata la possibilità di formazione di bolle enfisematose e cisti giganti coalescenti (queste ultime riportate in un caso clinico di una forte *co-user*) [65,77] che progrediscono linearmente con gli anni di consumo e che sembrano legate anche alla già citata modalità di assunzione del THC.

Tumore polmonare

L'uso cronico ricreativo di cannabis, pur in assenza di prove conclusive, sembra essere associato a un aumentato rischio di cancro ai polmoni [1]. Tale associazione diventa più forte nell'uso congiunto di cannabis e tabacco [78].

Il fumo di cannabis risulta contenere il 50-70% in più di cancerogeni rispetto al fumo di tabacco [79-82], per cui nei *co-user* i prodotti cancerogeni di combustione della cannabis associati agli oltre 70 cancerogeni del fumo di tabacco, fra i quali benzopirene e Polonio 210 [83], agiscono in sinergia. Sia nel fumo di cannabis che di tabacco è stata riscontrata presenza anche di alluminio a dosi biologicamente tossiche [84].

Altri studi [33,85] che hanno esplorato i dati relativi a una popolazione composta da soggetti compresi tra i 18 e i 20 anni al T0 e la cui salute è stata monitorata per 40 anni, hanno riscontrato presenza di di-

splasie indotte dalle due sostanze sulle cellule delle vie respiratorie e dei polmoni, preclusive allo sviluppo di carcinomi. Coloro che riportano nella loro storia almeno 30 joint/year (1 joint/year equivale a una sigaretta di cannabis fumata ogni giorno consecutivamente per un anno) sono esposti al rischio di sviluppare cancro del polmone e delle vie aero-digestive superiori ma, tendenzialmente, il rischio per tali malattie è inferiore a quello dato dal solo tabacco [86]. In questo ambito, non sembra che il THC sia un potenziale carcinogeno [33].

È stata evidenziata una moderata correlazione, per quanto non statisticamente significativa, tra fumo di cannabis e tumore al polmone, alla testa e all'apparato rinofaringeo [36]. Poiché esiste la plausibilità biologica di un'associazione di fumo di marijuana e cancro del polmone sulla base di risultati molecolari, cellulari e istopatologici, i medici dovrebbero ammonire i pazienti riguardo ai potenziali effetti negativi sulla salute e per chiarire al più presto la questione, vi è la necessità di studi rigorosi su popolazioni più consistenti [87].

Effetti in ambito odontoiatrico e otorinolaringoiatrico

L'incidenza di parodontopatie e soprattutto di carie cresce nettamente in coloro che fumano regolarmente marijuana. Ma questo tipo di fumo, analogamente ai prodotti di combustione del tabacco, può agire anche come carcinogeno e associarsi a mutazioni della mucosa oro-faringea in senso displastico nei suoi vari gradi fino a realizzare vere e proprie lesioni precancerose della mucosa orale. L'abuso favorisce le infezioni orali e uno dei meccanismi che viene teorizzato per spiegare queste conseguenze è l'immunosoppressione [60], senza dimenticare il possibile effetto "favorente" sull'aggressività dei germi patogeni di questa sede, fenomeno già studiato per il fumo di tabacco [56-88]. Tra gli effetti diretti della cannabis sulla salute orale, si osserva la xerostomia (bocca asciutta) dovuta ad

una riduzione della produzione salivare, legata anche allo scarso rispetto delle norme igieniche dentarie. Per il consumo di marijuana esisterebbe una relazione diretta proprio con le carie e i granulomi apicali [89]. Sembra che vadano incontro a questi problemi soprattutto soggetti di sesso maschile, abituali fumatori di cannabis di età inferiore ai 50 anni con una media di 38 anni, in prevalenza bianchi seguiti dai neri. Inoltre, vi è una correlazione con malattie del periodonto (qui l'effetto è indipendente per le due sostanze fumate).

L'uso cronico del fumo di cannabis, come già per il tabacco, può avere anche effetti sulla qualità e timbro della voce [90]. Le alterazioni vocali possono essere conseguenza di problematiche funzionali correlabili al processo infiammatorio cronico che può coinvolgere direttamente il piano glottico con conseguente edema, fibrosi e riduzione della fisiologica elasticità delle corde vocali, ed eventuali alterazioni in termini quali-quantitativi della dinamica respiratoria polmonare. Fumare cannabis avrebbe anche effetti sulla percezione uditiva: è stato studiato l'ascolto della musica in termini qualitativi e quantitativi prima e dopo una fumata. Si è vista una correlazione tra alterazioni elettroencefalografiche a carico della corteccia fronto-temporale e occipitale con una diminuzione della percezione sulle alte frequenze e una variazione soggettiva della percezione qualitativa dell'ascolto [91].

Vi sarebbe anche una relazione diretta tra l'abuso di cannabis e una diminuzione della funzione uditiva dovuta a un meccanismo di ridotta ossigenazione dell'apparato uditivo [92].

Poiché il consumo più frequente di cannabis avviene tramite inalazione di fumo, che comunque è irritante, ne deriva che essa ha conseguenze assai simili al fumo di tabacco sul distretto oro-faringo-laringeo soprattutto per quanto riguarda l'aumento di secrezioni [93]. Gli effetti cancerogeni della cannabis, a differenza di quelli del tabacco, non sono ancora del tutto chiariti, ben-

ché alcuni lavori denunciano un aumento del rischio di contrarre tumori del capo-collo [94], con una moderata evidenza anche se non significativa segnalata dalla *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine USA* [36]. Alcuni autori ipotizzano un ruolo del fumo di cannabis quale promotore precoce della inzializzazione neoplastica [95]. Studi più ampi e specifici sono attesi per consolidare tali ipotesi.

Effetti cardiovascolari

Gli effetti acuti fisiologici del fumo di cannabis sull'apparato cardiovascolare includono principalmente tachicardia e aumento della pressione arteriosa [96]. La cannabis fumata può consolidare l'effetto tachicardizzante della nicotina e favorire gli spasmi coronarici che preludono a veri e propri infarti cardiaci e aumenta fino a 4 volte il rischio di sviluppare un re-infarto in soggetti che già lo hanno sperimentato, se continuano a fumare [97].

Questo discorso vale non solo per gli adulti ma anche per i giovani adulti, che possono sviluppare infarti anche fatali in assenza di altri fattori di rischio accertati. Oltre a tali effetti, uno studio cross-over di Mittleman e coll. [98] del 2001 su 3.882 pazienti che avevano avuto un infarto del miocardio ha mostrato che il consumo di cannabis, ad un'ora dalla sua assunzione, aumenta il rischio di infarto di 4-8 volte rispetto ai non consumatori.

Reece e coll. [97] hanno dimostrato come la cannabis associata ora al tabacco, ora agli oppioidi, può essere un fattore di rischio cardiovascolare molto importante il quale, tra l'altro, accelera l'invecchiamento del cuore e dei vasi sanguigni così come di altri organi.

Tali risultati sono supportati anche da studi di laboratorio e su popolazioni di pazienti che indicano che fumare cannabis comporta un possibile aumento del rischio cerebrovascolare (*stroke* ischemico) nei giovani consumatori [99,100] ed aumenta la probabilità di angina in pazienti che hanno già patologie

cardiache [101,102]. Questo effetto si somma a quello del tabacco, notoriamente correlato all'insorgenza di cerebrovasculopatie. La co-dipendenza è inoltre associata, in *case report*, anche ad arteriti periferiche molto simili alla tromboangiite di Buerger [103].

La valutazione conclusiva della *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine* statunitense è che l'evidenza di una associazione statisticamente significativa tra uso di cannabis e *trigger* di infarto miocardico, di *stroke* ischemico o di emorragia subaracnoidea è, seppur presente, limitata [36].

Effetti su gravidanza e comportamento sessuale

Sempre tenendo a mente gli effetti del tabacco, si consideri che il fumo frequente di cannabis prima e durante una gravidanza è un fattore causale dimostrato di eventi avversi nel nascituro, che si sostanziano in: basso peso alla nascita (sostanziale evidenza statistica), ricovero più frequente del neonato in terapia intensiva (limitata evidenza statistica) [36] per supporti cardio-respiratori e nutrizionali, maggior rischio di parto pretermine, ritardo di maturazione del feto [104].

Inoltre, riduce la fertilità ed è associata a effetti a lungo termine nel figlio, che coinvolgono la memoria, l'attenzione, il *problem solving* e che potrebbero condurlo ad ADHD e uso di sostanze stupefacenti nell'adolescenza.

In Canada, Paese molto attivo in concrete politiche antitabagiche, è stata da poco ratificata la legalizzazione della cannabis per uso ricreativo. In quello stesso Paese l'uso di sostanze illecite in gravidanza riguarda il 5% delle donne e l'11% di esse consuma cannabis. Non esiste, esattamente come per il tabacco, una dose quotidiana "sicura" di cannabis che metta al riparo dagli eventi avversi sopra citati e, quindi, sono avviati programmi molto estesi di "warning" per l'uso di marijuana quando si cerca una gravidanza o la si ottiene [105].

La cannabis può portare a disfunzioni del comportamento sessuale: l'uso di basse dosi in modo non frequente può avere effetti positivi percepiti da alcuni come un aumentato desiderio e piacere, una maggiore disinibizione nella ricerca del partner, maggiore rilassamento durante l'atto sessuale (con attenuazione o scomparsa della cosiddetta "ansia da prestazione"), un rallentamento della percezione temporale [106,107]. D'altro canto, l'uso quotidiano versus il non uso di cannabis, non correlato a problematiche sessuali nelle donne, nel maschio appare associato a un'aumentata riferita inabilità a raggiungere l'orgasmo (3,94, 1,71-9,07; $p < 0,01$), a raggiungere l'orgasmo troppo rapidamente (2,68, 1,41-5,08; $p < 0,01$), e troppo lentamente (2,05, 1,02-4,12; $p = 0,04$, non significativo) [106]. Alte dosi sono associate a disfunzione erettile, ipofertilità e riduzione dei livelli plasmatici di testosterone [106,107].

Altri effetti nocivi

Non appare esserci al giorno d'oggi una correlazione con evidenza statisticamente certa tra tumore alla prostata e vescica con l'uso di cannabis mentre è segnalata una evidenza limitata per il tumore del testicolo non seminoma [36,108]. È nota invece una aumentata incidenza di tumore alla vescica nei fumatori di tabacco [109-112], per cui è da valutare un eventuale effetto sinergico nell'incidenza nei *co-user*.

Nel testicolo in particolare sono molto presenti i CB2R che rendono quell'area particolarmente sensibile agli effetti dei cannabinoidi esogeni [108].

In letteratura sono riportati casi di pancreatiti acute ricorrenti, dovute all'effetto pro-infiammatorio correlato ai recettori per i cannabinoidi presenti nel pancreas [113,114], e di eventi acuti gastrici [114]. Sono stati segnalati anche vari casi di arteriti indotte da uso di cannabis [115-117].

Danni da fumo passivo duale

Alcuni Autori hanno focalizzato la loro attenzione su un altro aspetto che riguarda l'utilizzo duale, e cioè l'esposizione al fumo passivo di cannabis e tabacco. Infatti, come già ampiamente dimostrato per il fumo passivo di tabacco, anche quello di cannabis sembra trasferire i suoi effetti negativi ai non fumatori, con una sinergia di azione. Springer e coll. [118] utilizzando modelli animali hanno dimostrato come vi sia una riduzione della funzione dei vasi sanguigni fino al 70% appena 30 minuti dopo l'esposizione al fumo passivo di cannabis (anche quando deprivato del THC, che non esercita quindi un'azione specifica) e come questa disfunzione, foriera di aterosclerosi e di rischio di ischemia cardiaca, permanga fino a oltre 40 minuti dopo l'inalazione, ovvero più di quanto succeda col fumo di tabacco [119,120].

Anche i metaboliti del THC sono reperiti nelle urine di non fumatori esposti al fumo di cannabis in ambienti con scarsa ventilazione. Anche se questa positività si risolve dopo alcune ore dall'esposizione, il fenomeno indica come il fumatore passivo di cannabis vada incontro non solo ai rischi connessi alle componenti del fumo di tabacco ma anche a quelli connessi all'azione del principio psicoattivo del joint. Ancora, Wang e coll. [121] hanno dimostrato come dopo un minuto di esposizione al fumo passivo di un *joint* peggiorino le funzioni endoteliali dei ratti per almeno un'ora e mezza dopo l'inalazione.

Effetti sulla disassuefazione

L'associazione tabacco-cannabis rende significativamente più difficile il conseguimento di una disassuefazione completa, principalmente per due motivi. Anzitutto, la fascia demografica più colpita da questa co-dipendenza è quella degli adolescenti e giovani adulti, ovvero una popolazione che: percepisce meno i rischi sanitari legati al consumo

(soprattutto quelli a lungo termine); si trova in una fase di vita ove la sperimentazione e la ricerca di sensazioni nuove sono molto spiccate (a prescindere dalle variabili temperamentali e genetiche del singolo individuo); impiega spesso i prodotti a base di queste due sostanze a scopo ricreativo, socializzante, iporessizzante (il tabacco), iperoressizzante (la cannabis), rilassante, ansiolitico; tende a non considerarsi come "dipendente" e quindi come portatrice di una malattia che necessita cure e supporti di vario tipo. In queste condizioni l'intervento, sia in chiave preventiva che meramente terapeutica, è molto più arduo e difficile nel conseguimento degli obiettivi.

L'altro motivo è l'azione di rinforzo che si esercita reciprocamente tra nicotina e THC, in cui l'una fa da traino biomolecolare all'altra e viceversa nell'innescare e nella perpetuazione della dipendenza.

Il tabacco, inoltre, aumenta l'efficienza di vaporizzazione del THC fino al 45% e, di conseguenza, incrementa notevolmente l'inalazione e l'assorbimento di quest'ultimo, rendendo gli effetti ricercati più intensi rispetto a quando il *joint* è formato solo da cannabis [7,10,11,43].

Conclusione

In questa seconda parte della rassegna abbiamo voluto riportare le conseguenze sulla salute dell'uso duale di tabacco e cannabis, molto spesso sottostimate e sottovalutate, che investono numerosi organi ed apparati.

Gli effetti di una droga sulla salute individuale sono legati non solo agli aspetti farmacologici ma anche alla loro disponibilità e accettabilità sociale. L'alcool e il tabacco sono associati a un enorme numero di malattie non solo perché siano intrinsecamente dannosi, ma anche perché la loro legalizzazione secolare ha permesso nel tempo un'ampia diffusione dei consumi nel mondo. È ragionevole ipotizzare che se la legalizzazione ricreativa della marijuana si diffonderà, aumenterà a

dismisura il suo utilizzo e di conseguenza il numero di persone che sperimenteranno, loro malgrado, i suoi effetti negativi legati all'uso singolo ed al poliabuso [122].

Nel quadro di un ipotetico progresso nel miglioramento della qualità di vita, anziché combattere razionalmente la diffusione e la persistenza di due elementi notoriamente dannosi e additogeni come il tabacco e l'alcool attraverso un costante ed efficace processo di de-normalizzazione e di smantellamento della sotto-cultura dell'abuso, ci si avvia ad aggiungere un terzo le cui

azioni, combinate con quelle degli altri due, si preannunciano esponenzialmente dannose per la salute pubblica mondiale. Non ne abbiamo davvero bisogno.

[*Tabaccologia* 2018; 2:26-36]

Vincenzo Zagà

Presidente SITAB,
Medico Pneumologo, Giornalista
medico-scientifico, Bologna

Giovanni Pistone

Dirigente Medico, Dipartimento
di Patologia delle Dipendenze,
Referente C.T.T., ASL NO, Novara

Daniel L. Amram

Medico della Prevenzione,
Ambulatorio Tabaccologico
Consuloriale, Az. USL 5 Pisa

Liborio M. Cammarata

Direttore, Dipartimento Interaziendale
Patologia delle Dipendenze,
AA.SS.LL. NO, BI, VC, VCO

Corresponding author:

Vincenzo Zagà

✉ presidenza@tabaccologia.it

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

Bibliografia

- Jett J, Stone E, Warren G, Cummings KM. Cannabis use, lung cancer, and related issues. *J Thorac Oncol* 2018;13:480-7.
- Long T, Wagner M, Demske D, Leipe C, Tarasov PE. Cannabis in Eurasia: origin of human use and Bronze Age transcontinental connections. *Vegetation History and Archaeobotany* 2017;26:245-58.
- American Cancer Society. Marijuana. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/complementary-and-alternative-medicine/complementary-and-alternative-methods-and-cancer.html>. [Accessed 21 april 2018].
- Aggrawal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag* 2009;5:153-68.
- Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr* 2006;28:153-7.
- Sasco A. Cannabis et risques somatiques. *Drogues et addictions, données essentielles*. Saint-Denis, OFDT, 2013.
- Hall W. What has research over the past two decades revealed about the adverse health effects of recreational cannabis use? *Addiction* 2015;110:19-35.
- Rooke SE, Norberg MM, Copeland J, Swift W. Health outcomes associated with long-term regular cannabis and tobacco smoking. *Addict Behav* 2013;38:2207-13.
- Serpelloni G, Gomma M, Rimondo C et al. Cannabis e danni alla salute. *Italian Journal of Addiction* 2011; 1, 1-2:35-42.
- Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med* 2014;370:2219-27.
- Agrawal A, Budney AJ, Lynskey MT. The co-occurring use and misuse of cannabis and tobacco: a review. *Addiction* 2012;107:1221-33.
- Yu J, Williford WR. The age of alcohol onset and alcohol, cigarette and marijuana use patterns: an analysis of drug use progression of young adults in New York State. *Int J Addict* 1992;27:1313-23.
- Downer EJ, Campbell VA. Phytocannabinoids, CNS cells and development: A dead issue? *Drug Alcohol Rev* 2010; 29:91-8.
- Esterlis I, Ranganathan M, BOIS F, Pittman B, Picciotto MR, Shearer R, et al. In vivo evidence for beta2 nicotinic acetylcholine receptor subunit upregulation in smokers as compared with nonsmokers with schizophrenia. *Biol Psych* 2014;76:495-501.
- Rabin RA, Giddens JL, George TP. Relationship between tobacco and cannabis use status in outpatients with schizophrenia. *Am J Add* 2014;23:170-5.
- Hamilton I, Galdas P, Essex H. Cannabis psychosis, gender matters. *Advances in Dual Diagnosis* 2015;8:153-62.
- Douglas Fields R. Link between adolescent pot smoking and psychosis strengthens. *Scientific American*, published on line on October 20, 2017. <https://www.scientificamerican.com/article/link-between-adolescent-pot-smoking-and-psychosis-strengthens/>.
- Montebelli AR. Adolescenti: possibile correlazione tra uso di cannabis e schizofrenia. *Quotidianosanità.it*, 25 ottobre 2017. http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmacologia/articolo.php?articolo_id=55061&fr=n.
- Verweij KJH, Abdellaoui A, Nivard MG et al. Short communication: genetic association between schizophrenia and cannabis use. *Drug Alcohol Depend* 2017;171:117-21.
- Battisti RA, Roodenry S, Johnstone SJ, Respondek C, Hermens DF, Solowij N. Chronic use of cannabis and poor neural efficiency in verbal memory ability. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;209:319-30.
- Pertwee R. *Handbook of Cannabis*. Oxford 1 ago 2016.
- Martens KM, Gilbert DG. Marijuana and tobacco exposure predicts affect-regulation expectancies in dual users. *Addict Behav* 2008;33:1484-90.
- Silberberg C, Castle D, Koethe D. Cannabis, cannabinoids and bipolar disorder. In: Castle D, Murray R, D'souza D. *Marijuana and madness*, 2nd edn. New York: Cambridge University Press 2012:129-36.

24. Freeman D, Dunn G., Murray RM, Evans N, Lister R, Antley A, et al. How cannabis causes paranoia: using the intravenous administration of delta9tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr Bull* 2015;41:391-9.
25. Borges G., Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analysis of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord* 2016;195:63-74.
26. Abulseoud OA, Zuccoli ML, Zhang L, Barnes A, Huestis MA, Lin DT. The acute effect of cannabis on plasma, liver and brain ammonia dynamics, a translational study. *Eur Neuropsychopharm* 2017;27:679-90.
27. Pélissier F, Claudet I, Gandia-Mailly P, Benyamina A, Franchitto N. Cannabis hyperemesis syndrome in the emergency department: how can a specialized addiction team be useful? A pilot study. *J Emerg Med* 2017;52:760-1.
28. Huestegge L, Radach R, Kunert HJ. Long-term effects of cannabis on oculomotor function in humans. *J Psychopharmacol* 2009;23:714-22.
29. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: a systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012;344: e536 doi: 10.1136/bmj.e536.
30. Goldsmith RS, Targino MC, Fanciullo GJ, Martin DW, Hartenbaum NP, White JM, et al. Medical marijuana in the workplace. Challenges and management options for occupational physicians. *J Occup Environ Med* 2015;57:518-25.
31. Tashkin DP. What we still need to know about its effects on the lung? *Respirology* 2014;19:619-20.
32. Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML. Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:560-9.
33. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al.; Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-control study. *Eur Respir J* 2008;31:280-6.
34. Tashkin DP. Effects of marijuana smoking on the lung. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:239-47.
35. Underner M, Urban T, Perriot J, Peiffer G, Meurice J-C. Usage du cannabis et retentissement fonctionnel respiratoire. *Rev Mal Respir* 2013;30:272-85.
36. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. The health effects of cannabis and cannabinoids: the current state of evidence and recommendations for research. National Academies Press 2017.
37. Ribeiro LI, Ind PW. Effect of cannabis smoking on lung function and respiratory symptoms: a structured literature review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:16071.
38. Moore BA, Augustson EM, Moser RP, Budnay AJ. Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a U.S. sample. *J. Gen Intern Med* 2004;20:33-7.
39. Ghasemiesfe M, Ravi D, Vali M, Korenstein D, Ariomandi M, Frank J, et al. Marijuana use, respiratory symptoms, and pulmonary function: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2018 [Epub ahead of print 3 July 2018].
40. Lutchmansingh D, Pawar L, Savici D. Legalizing cannabis: a physician's primer on the pulmonary effects of marijuana. *Curr Resp Care Rep* 2014;3:200-5.
41. Macleod J, Robertson R, Copeland L, McKenzie J, Elton R, Reid P. Cannabis, tobacco smoking, and lung function: a cross-sectional observational study in a general practice population. *Br J Gen Pract* 2015;65:e89-95.
42. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, FitzGerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population based study. *CMAJ* 2009;180:814-20.
43. Van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels. *Inhal Toxicol* 2009;21:87-90.
44. Moolchan ET, Zimmerman D, Sehnert SS, Zimmerman D, Huestis MA, Epstein HD. Recent marijuana blunt smoking impacts carbon monoxide as a measure of adolescent tobacco abstinence. *Subst Use Misuse* 2005;40:231-40.
45. Fiorelli A, Accardo M, Vicidomini G, Messina G, Laperuta P, Santini M. Does cannabis smoking predispose to lung bulla formation? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:65-71.
46. Goldstein-Daruech N, Cope EK, Zhao KQ, Vukovic K, Kofonow JM, Doghramji L, et al. Tobacco smoke mediated induction of sinonasal microbial biofilms. *PLoS One* 2011; 6:e15700.
47. Scheel AH, Krause D, Haars H, Schmitz I, Junker K. Talcum induced pneumoconiosis following inhalation of adulterated marijuana, a case report. *Diagn Pathol* 2012;7:26.
48. Phan TD, Lau KK, Li X. Lung bullae and pulmonary fibrosis associated with marijuana smoking. *Australas Radiol* 2005;49:411-4.
49. Wolkschlager E, Wolf C. Pulmonary problems after consumption of contaminated drugs. *Atemwegs und Lungenkrankheiten* 2008;34:404-5.
50. Fligel SEG, Beals TF, Tashkin DP, Paule MG, Scallet AC, Ali SF, et al. Marijuana exposure and pulmonary alterations in primates. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;40:637-42.
51. Turner CE, Elsolhy MA, Cheng FP. Marijuana and paraquat. *JAMA* 1978;240:1857.
52. Beutler JA, Varano A, DerMarderosian A. Pyrolysis analysis of the herbicide paraquat on cannabis by coupled gas chromatography-infrared spectroscopy. *J Forensic Sci* 1979; 24:808-13.
53. Honoré P, Hantson P, Fauville JP, Peeters A, Manieu P. Paraquat poisoning. State of the art. *Acta Clin Belg* 1994;49:220-8.
54. Horowitz M. Herbicidal treatments for control of Cannabis sativa L. *Bull Narc* 1977;29:75-84.
55. Cescon DW, Page AV, Richardson S, Moore MJ, Boerner S, Gold WL. Invasive pulmonary aspergillosis associated with marijuana use in a man with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2214-5.
56. Inabo HI. The relationship between drug abuse and microbial infections. *African Journal of Biotechnology* 2005;4: 1588-90.
57. Nguyen LT, Picard-Bernard V, Perriot J. Legionnaires disease in cannabis smokers. *Chest* 2010;138:989-91.
58. Klein TW, Newton CA, Nakachi N, Friedman H. Tetrahydrocannabinol treatment suppresses immunity and early IFN- γ , IL-12 and IL-12 receptor B2 responses to Legionella Pneumophila infection. *J Immunol* 2000;164:6461-6.

59. Oeltmann JE, Oren E, Haddad MB, Lake LK, Harrington TA, Kashef Ijaz, et al. Tuberculosis outbreak in marijuana users Seattle, Washington, 2004. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1156-9.
60. Kulkarni R, Antala S, Wang A, Amaral FE, Rampersaud R, Larussa SJ, et al. Cigarette smoke increases *Staphylococcus aureus* biofilm formation via oxidative stress. *Infect Immun* 2012;80:3804-11.
61. Shay AH, Choi R, Wittaker K, Salehi K, Kitchen CM, Tashkin DP, et al. Impairment of antimicrobial activity and nitric oxide production in alveolar macrophages from smokers of marijuana and cocaine. *J Infect Dis* 2003;187:700-4.
62. Roth MD, Whittaker K, Salehi K, Tashkin DP, Baldwin GC. Mechanisms for impaired effector function in alveolar macrophages from marijuana and cocaine smokers. *J Neuroimmunol* 2004;147:82-6.
63. Narvaez Quintero GO, Guerrero Fonseca CA. Bases moleculares de la inmunotoxicología experimental de la marihuana/Molecular bases of experimental immunotoxicology of marijuana. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2006;54:290-300.
64. Liebling PD, Siu S. A novel cause of eosinophilic pneumonia: recreational marijuana exposure. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013;20:183-5.
65. Hii SW, Tam JD, Thompson BR, Naughton MT. Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology* 2008;13:122-7.
66. Golwala H. Marijuana abuse and bullous emphysema. *Lung India* 2012;29:56-8.
67. Figueredo S, Fernandes G, Morais A. Bullous emphysema associated with drug abuse. *Rev Port Pneumol* 2010;16:157-61.
68. Johnson MK, Smith RP, Morrison D, Lazlo G, White RJ. Large lung bullae in marijuana smokers. *Thorax* 2000;55:340-2.
69. Thompson CS, White RJ. Lung bullae and marijuana. *Thorax* 2002;57:563.
70. Van Landeghem A, Arys B, Heyse C, Gosselin R. Lung emphysema caused by marijuana smoking. *JBR-BTR* 2012;95:166-7.
71. Ruppert AM, Perrin J, Khalil A, Vieira T, Abou-Chedid D, Masmoudi H, et al. Effect of cannabis and tobacco on emphysema in patients with spontaneous pneumothorax. *Diagn Interv Imaging* 2018 Mar 20. pii: S2211-5684(18)30039-1.
72. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988;318:347-51.
73. Azorlosa JL, Heishman SJ, Stitzer ML, Mehaffey JM. Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;261:114-22.
74. Lange P. Cannabis and the lung. *Thorax* 2007;62:1036-7.
75. Rodríguez-Reyes Y, Pérez-Padilla R. Efectos de la marihuana en el sistema respiratorio. *Neumol Cir Torax* 2013;72:194-6.
76. Beshay M, Kaiser H, Niedhart D, Reymond MA, Schmid RA. Emphysema and secondary pneumothorax in young adults smoking cannabis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:834-8.
77. Reece AS. Giant cystic lung disease with mediastinal compression in a short-term heavy cannabis smoker. *BMJ Case Reports* 2011; doi: 10.1136/bcr.04.2010.2934.
78. Khalid B, Rajae B, Hicham F, Herrak L. Cannabis smoking and risk of lung cancer. A systematic review and meta-analysis. *Int J Med Surg* 2014;1:3-9.
79. Novotny M, Lee ML, Bartle KD. A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marijuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* 1976;32:280-2.
80. Hashibe M, Straif K, Tashkin DP. Epidemiologic review of marijuana use and cancer risk. *Alcohol* 2005;35:265-75.
81. Moir D, Rickert WS, Levasseur G, Larose Y, Maertens R, White P, et al. A comparison of mainstream and sidestream marijuana and tobacco cigarette smoke produced under two machine smoking conditions. *Chem Res Toxicol* 2008;21:494-502.
82. McGuinness TM. Update on marijuana. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2009;47:19-22.
83. Zagà V, Lygidakis C, Chaouachi K, Gattavecchia E. Polonium and lung cancer. *Journal of Oncology* 2011;Article ID 86010.
84. Exley C, Begum A, Woolley MP, Bloor RN. Aluminium in tobacco and cannabis and smoking-related disease. *Am J Med* 2006;119:276:e9-11.
85. Callaghan RC, Allebeck P, Sidorchuk A. Marijuana use and risk of lung cancer: a 40-year cohort study. *Cancer Causes Control* 2013;24:1811-20.
86. Hashibe M, Morgenstern H, Cui Y, Tashkin DP, Zhang ZF, Cozen W, et al. Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: results of a population based case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1829-34.
87. Mehra R, Moore BA, Crothers K, Tetrault J, Fiellin DA. The association between marijuana smoking and lung cancer. A systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:1359-67.
88. Versteeg PA, Slot DE, van der Velden U, van der Weijden GA. Effects of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg* 2008;6:315-20.
89. Thomson WM, Poulton R, Broadbent JM, Moffitt TE, Caspi A, Beck JD, et al. Cannabis smoking and periodontal disease among young adults. *JAMA* 2008;299:525-9.
90. Mueller PB, Wilcox JC. Effects of marijuana smoking on vocal pitch and quality. *Ear Nose Throat J* 1980;59:506-9.
91. Fachner J. Topographic EEG changes accompanying cannabis-induced alteration of music perception – Cannabis as a hearing aid? *J Cannabis Therapeutics* 2002;2:3-36.
92. Iqbal N. Recoverable hearing loss with amphetamines and other drugs. *J Psychoactive Drugs* 2004;36:285-8.
93. Owen KP, Sutter ME, Albertson TE. Marijuana: respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014;46:65-81.
94. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz M, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:1071-8.

- 95.** Rosenblatt K, Daling J, Chen C, Sherman KJ, Schwartz SM. Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2004;64:4049-54.
- 96.** Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol* 2014;113:187-90.
- 97.** Reece AS, Norman A, Hulse GK. Cannabis exposure as an interactive cardiovascular risk factor and accelerant of organismal ageing: a longitudinal study. *BMJ Open* 2016;6:e011891.
- 98.** Mittleman MA, Lewis RA, Mclure M, Sherwood JB, Muller JE. Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001;103:2805-9.
- 99.** Hemachandra D, McKetin R, Cherbuin N, Anstey KJ. Heavy cannabis users at elevated risk of stroke: evidence from a general population survey. *Aust N Z J Public Health* 2016;40:226-30.
- 100.** Wolff V, Lauer V, Rouyer O, Sellal F, Meyer N, Raul JS, et al. Cannabis use, ischemic stroke, and multifocal intracranial vasoconstriction. *Stroke* 2011;42:1778-80.
- 101.** Sidney S. Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 2002;42(11 Suppl):64S-70S.
- 102.** Gottschalk L, Aronow W, Prakash R. Effect of marijuana and placebo-marijuana smoking on psychological state and on psychophysiological and cardiovascular functioning in angina patients. *Biol Psychiatry* 1977;12:255-66.
- 103.** El Omri N, Eljaoudi R, Mekouar F, Jira M, Seccach Y, Amezyane T, et al. Cannabis arteritis. *Pan Afr Med J* 2017;26:53.
- 104.** Hayatbakhsh MR, Flenady VJ, Gibbons KS, Kingsbury AM, Hurrion E, Mamun AA, et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. *Pediatr Res* 2012;71:215-20.
- 105.** Canada FASD Research Network. Cannabis use during pregnancy. May 2017.
- 106.** Scimeca G, Chisari C, Muscatello MRA, Cedro C, Pandolfo G, Zoccali R, et al. Cannabis and sexual behavior. In: Preedy VR. *Handbook of cannabis and related pathologies*. New York: Elsevier Inc. 2017:198-205.
- 107.** Smith AM, Ferris JA, Simpson JM, Shelley J, Pitts MK, Richters J. Cannabis use and sexual health. *J Sex Med* 2010;7 (2 Pt 1):787-93.
- 108.** Daling JR, Doody DR, Sun X, Trabert BL, Weiss NS, Chen C, et al. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer* 2009;115:1215-21.
- 109.** Quirk JT, Li Q, Natarajan N, Mettlin CJ, Cummings KM. Cigarette smoking and the risk of bladder cancer in men and women. *Tob Induc Dis* 2004;2:141-4.
- 110.** Baris D, Karagas MR, Verrill C, Johnson A, Andrew AS, Marsit CJ, et al. A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1553-61.
- 111.** Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-45.
- 112.** Nieder AM, John S, Messina CR, Granek IA, Adler HL. Are patients aware of the association between smoking and bladder cancer? *J Urol* 2006;176(6 pt 1):2405-8.
- 113.** Nayak SK, Preethi M, Zanwar S, Palaniswamy KR. Cannabis induced recurrent acute pancreatitis. *Trop Doct* 2016;46:238-9.
- 114.** Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembiński M, Cieszkowski J, Pawlik WW, et al. Cannabinoids in acute gastric damage and pancreatitis. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 (suppl 5):137-54.
- 115.** Disdier P, Granel B, Serratrice J, Constans J, Michon-Pasturel U, Hachulla E, et al. Cannabis arteritis revisited – ten new case reports. *Angiology* 2001;52:1-5.
- 116.** Sterne J, Ducastraing G. Les artérites du cannabis indica. *Arch Mal Coeur* 1960;53:143-7.
- 117.** Nahas GG. Cannabis arteritis. *N Engl J Med* 1971;284:113.
- 118.** American Heart Association. Secondhand marijuana smoke may damage blood vessels as much as tobacco smoke. Meeting report abstract 19538. Springer M. & A.H.A A.H.A. – November 16, 2014.
- 119.** Berthet A, De Cesare M, Favrat B, Sporkert F, Augsburger M, Thomas A, et al. A systematic review of passive exposure to cannabis. *Forensic Sci Int* 2016;269:97-112.
- 120.** Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, Mitchell JM, LoDico C, Flegel R, et al. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke I. Urine screening and confirmation results. *J Anal Toxicol* 2015;39:1-12.
- 121.** Wang X, Derakhshandeh R, Liu J, Narayan S, Nabavizadeh P, Le S, et al. One minute of marijuana secondhand smoke exposure substantially impairs vascular endothelial function. *J Am Heart Ass* 2016;5:e003858.
- 122.** Richter KP, Levy S. Big marijuana – lessons from big tobacco. *N Engl J Med* 2014;371:399-401.