



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

**O impacto do consumo de *cannabis* em ORL**

Ana Luísa Rodrigues de Freitas

---

**MAIO'2020**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **O impacto do consumo de *cannabis* em ORL**

Ana Luísa Rodrigues de Freitas

**Orientado por:**

Dr. Tomás Carvalho

---

**MAIO'2020**

## RESUMO

Atualmente o *cannabis* é a droga de abuso mais plantada, traficada e consumida na sociedade atual. O seu consumo tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, principalmente nos países desenvolvidos, onde a sua legalização assim como a descriminalização do seu consumo, têm contribuído para o crescente aumento do número de consumidores de *cannabis* a nível mundial. Os seus benefícios medicinais têm sido um dos motores primários para a sua legalização tendo, indiscutivelmente, um papel de deveras importância em determinadas patologias. No entanto, os seus efeitos deletérios, associados ao seu consumo, não podem nem devem ser ignorados. Dado que a via mais comum de administração é por inalação, é de extrema relevância tentar perceber qual é o possível impacto do consumo de *cannabis* em ORL, tanto para os profissionais de saúde, como para os consumidores desta droga.

**Palavras Chave:** *Cannabis*, Efeitos adversos, Otorrinolaringologia, Laringologia

O Trabalho de Final exprime a opinião do autor e não da FML

## ABSTRACT

Cannabis is currently the most widely planted, trafficked and consumed illicit drug in today's society. Its use has increased substantially in the last few decades, mainly in developed countries where its legalization has contributed to an increasingly growth in the number of cannabis users worldwide. Its benefits have been one of the primary drivers for its legalization, which are undeniably useful regarding certain diseases. However, the adverse effects cannot and should not be ignored. Given that the most common route of administration is by inhalation it is extremely important to try to understand the possible impact of cannabis use in ENT for both health professionals as well as for the consumers of this drug.

**Keywords:** Cannabis, Adverse effects, Otolaryngology, Laryngology

## ÍNDICE

SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS .....	6
O IMPACTO DA LEGALIZAÇÃO DO <i>CANNABIS</i> .....	8
FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DO <i>CANNABIS</i> .....	9
O IMPACTO DO CONSUMO DE <i>CANNABIS</i> EM ORL.....	10
AGRADECIMENTO .....	15
BIBLIOGRAFIA .....	16

## **SÍMBOLOS E ACRÓNIMOS**

ORL – Otorrinolaringologia

THC – Tetrahydrocannabinol

CBD – Canabidiol

## INTRODUÇÃO

O *cannabis* é a droga recreativa mais plantada, traficada e consumida no mundo e a evidência mais antiga do cultivo de *cannabis* sativa remonta há cerca de 12.000 anos e ao continente asiático.(1,2) Esta planta foi sendo utilizada, ao longo dos tempos, pelas civilizações arcaicas, com intuitos medicinais assim como para fins recreacionais e até mesmo religiosos e espirituais. (2,3) Os seus efeitos psicotrópicos popularizaram-na pelo mundo fora contribuindo para a sua disseminação por todos os continentes.(3) Estas propriedades psicotrópicas são atribuíveis ao THC, o maior constituinte psicoativo do *cannabis*.(4) O seu consumo só foi considerado ilegal durante o século passado, quando vários países declararam que o THC tinha propriedades prejudiciais e não tinha quaisquer efeitos medicinais. (2) Para além do THC, o *cannabis* também é composto por outros fito-canabinoides, nomeadamente o CBD, que é o seu maior constituinte não psicoativo.(5) No entanto, os estudos que incidiam sobre a sua ação eram escassos e facilmente ignorados pelas potentes afirmações acerca dos efeitos prejudiciais do THC. (6). A partir dos anos 90, um crescente número de pessoas com determinadas patologias com terapêuticas específicas prescritas, cujos efeitos ficavam aquém das expectativas, começaram a encontrar no *cannabis* (1) uma opção viável para apaziguar alguns dos seus sintomas, abrindo assim, caminho para uma maior dedicação à investigação dos possíveis efeitos medicinais e benéficos do consumo de *cannabis*. Desta forma, conhecem-se hoje 560 componentes desta planta (5) e sem dúvida que, de entre os cerca de 100 canabinoides conhecidos, as investigações têm se focado sobretudo no THC e CBD. (7) O interesse na potencial ação do CBD é cada vez maior, revelando assim o enorme potencial na exploração dos vários componentes do *cannabis* (6) mas tendo sempre em mente que os seus efeitos farmacológicos variam consoante a quantidade de fito-canabinoides utilizados. (3) Os estudos com *cannabis* estão se a tornar progressivamente mais fáceis de executar (6) e atualmente, os estudos são consensuais no que diz respeito aos benefícios e indicações terapêuticas (2,3,5,8,10) para determinadas patologias, reconhecendo o papel preponderante que o uso desta droga pode ter na melhoria da qualidade de vida de muitos doentes. (6) Existem três condições médicas cujo efeito do *cannabis* está indicado e apoiado pela evidencia: efeito analgésico para o tratamento da dor crónica, o seu efeito antiemético para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e efeito antiespasmódico em doentes com esclerose múltipla. (9) De referir que existem vários problemas de saúde relacionados com o consumo de *cannabis*

que estão bem documentados (11), contudo, investigações que incidam nos possíveis efeitos deletérios do *cannabis* de uma forma mais abrangente e específica no que diz respeito às várias especialidades médicas é ainda escassa, tal como acontece em ORL.

## **O IMPACTO DA LEGALIZAÇÃO DO *CANNABIS***

Na sociedade atual, onde a legalização do consumo de *cannabis* nuns países, e a descriminalização do seu consumo noutros, é uma realidade, este tópico é inevitavelmente um dos mais falados e discutidos pelo mundo fora, quer seja pelos cidadãos apologistas do seu consumo que aclamam as suas diversas propriedades medicinais (7), pressionando cada vez mais governos no sentido da legalização, como para profissionais de saúde que validam cada vez mais o contributo útil desta substância em várias patologias, lembrando que a sua legalização permitiria uma maior facilidade e dedicação em investigações nesta área. Contudo, é de realçar que ainda há muita pouca evidência sobre o impacto da legalização do *cannabis* na prevalência do seu uso na população e pouca evidência sobre os possíveis problemas de saúde que dele possam advir. (12) Os efeitos do *cannabis* na saúde individual são determinados não só pelas suas propriedades farmacológicas como também pela disponibilidade e aceitação social do seu consumo. (10) O mesmo acontece com o álcool e o tabaco, que apesar de terem efeitos bastantes prejudiciais na saúde individual e de terceiros, o seu status legal permite uma exposição da população mais generalizada a estas drogas consideradas legais, (10) e, tudo indica, que o mesmo acontecerá quando a legalização do *cannabis* se replicar pelos vários países se esta substância estiver progressivamente disponível para um grupo de pessoas cada vez maior. Com a legalização do seu consumo, é expectável que o número de consumidores aumente, assim como, se registre um aumento no seu consumo (10), tanto pela curiosidade afeta à sua descoberta bem como devido à maior acessibilidade e disponibilidade do produto. No Canadá, o segundo país a legalizar esta droga, tanto para fins medicinais como recreacionais, foi reportado que a prevalência do uso de *cannabis* tem a tendência a aumentar após sua legalização (13) e nos EUA, mais precisamente naqueles estados onde o seu consumo foi legalizado, também foi reportado um aumento da prevalência do consumo regular de *cannabis* em jovens quando comparado com o consumo tabaco. (12) Com esta informação é possível inferir a possibilidade de um *shift* nos consumos, com preferência pelo *cannabis* em relação ao tabaco, pelo menos grupos

etários mais jovens. É consensual que o abuso regular, diário e continuado desta droga é prejudicial para o cérebro dos adolescentes e quando iniciado em idades mais jovens a probabilidade de dependência a longo prazo é maior. (13) Assim sendo, aliando a permissividade cultural às políticas sociais e ao seu uso e abuso descontrolado a longo prazo, a dependência do *cannabis* (10) pode ser uma realidade bastante provável caso o indivíduo não tenha contenção nos seus consumos individuais. Com o tempo, esta dependência condiciona, inevitavelmente, uma exposição prolongada do organismo a esta droga recreativa. Desta forma, será expectável um aumento das complicações que advêm do seu abuso (10) mas muitas delas são ainda desconhecidas, quer pela falta de dados acerca dos padrões de consumo como pela falta de investigações mais centradas nesta nova realidade.

## **FORMAS DE ADMINISTRAÇÃO DO CANNABIS**

A legalização do *cannabis*, para fins medicinais e recreacionais, para além de influenciar o seu consumo, tem impacto nas formas de administração disponíveis no mercado nos dias de hoje.(12) Existe portanto uma panóplia muito heterogénea e diversificada de formas para consumir *cannabis*, tanto por inalação como por ingestão de alimentos ou bebidas que contêm esta substância (10,11,14) e estas diferentes vias de administração condicionam a quantidade de fito-canabinoides absorvidos que por sua vez exercem, inevitavelmente, diferentes efeitos ao nível do nosso organismo.(7) No que diz respeito ao *cannabis* para fins medicinais, a forma melhor forma de administração e que facilita a rápida absorção da substância é através dos pulmões por inalação (7) e, apesar da diversidade de produtos disponíveis no mercado, que podem suscitar a curiosidade de muitos, a forma tradicional e mais comum de consumo recreacional desta droga também continua a ser por inalação. (10,11) Hipoteticamente a inalação de *cannabis* poderá causar lesões químicas através dos produtos de degradação da inalação, lesões por aquecimento devido às altas temperaturas de inalação da substância e lesões biomecânicas associadas à tosse. (14) Para além disto o *cannabis* contém carcinogéneos semelhantes ao do tabaco tanto que os seus produtos de combustão incluem carcinógenos como a nitrosamina e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.(15) Mais ainda, quando inalado sob a forma de um cigarro, que continua a ser a forma mais predominante de inalação desta droga, a mistura de *cannabis* com tabaco continua a ser uma prática corrente e que se tem revelado

mais prejudicial do que o consumo de *cannabis* isolado.(11) Assim, com este hábito de misturar *cannabis* com tabaco, é de salientar a co-exposição ao tabaco associado ao consumo desta substância.(14) O consumo isolado do tabaco só por si tem efeitos deletérios na mucosa nasal e a sua inalação é responsável por provocar alterações estruturais e funcionais na mesma. Para além disso, a gravidade destas alterações patológicas é também influenciada pela duração da exposição ao fumo do tabaco.(16)

## **IMPACTO DO CONSUMO DE CANNABIS EM ORL**

Dado que a forma de administração mais comum do *cannabis* é por inalação (10,11), que a prática de consumo desta substância misturada com tabaco continua a ser muito frequente (11), que os seus produtos de combustão contêm carcinogêneos semelhantes aos do tabaco (15) com registo de níveis mais elevados no próprio fumo do *cannabis*(14) e que há um risco de exposição prolongada associado esta substância quando a possibilidade de dependência a longo prazo é um risco a considerar, é razoável inquirir-se sobre quais as possíveis repercussões do consumo desta substância em ORL.

Um dos problemas mais revelantes e com grande impacto na população a nível mundial é a rinosinusite crónica, patologia cujos fatores ambientais, como os alérgenos ou o fumo do tabaco, parecem ter um papel preponderante no seu aparecimento e desenvolvimento.(17) Existe, de facto, evidências que apoiam a relação entre o consumo de tabaco e a rinosinusite crónica (16) sendo este um problema que se agrava à custa das alterações estruturais e funcionais que o fumo do tabaco provoca na mucosa nasal. Como é prática comum consumir *cannabis* juntamente com tabaco, o consumidor ficaria hipoteticamente exposto a efeito semelhantes. Há evidências de que o consumo habitual simultâneo de *cannabis* e tabaco é mais prejudicial para as fossas nasais e para os seios perinasais quando comparado com o consumo exclusivo de tabaco. Para além disto, sabe-se que os consumidores de *cannabis* têm maior incidência de rinorreia mais espessa e purulenta com presença de edema severo e que o consumo prolongado de *cannabis* induz rinosinusite crónica mais severa do que o consumo de tabaco isolado.(17) Estas alterações devem-se provavelmente ao possível potencial inflamatório do *cannabis*. Apesar de não existir um fármaco específico para tratamento da rinosinusite crónica, com base no conhecimento atual surgem terapêuticas inovadoras para contrariar este

possível efeito inflamatório como o uso de agonistas seletivos do recetor da prostaglandina E2, que pode conferir um efeitos protetor ou o *target* de citocinas relevantes como IL-5, IL-4 e 7 ou IL-13 que visam suprimir o efeito pro-inflamatório dos anticorpos IgE policlonais .(18)

Outro problema com algum impacto relevante nos consumidores de *cannabis* são os acufenos. O seu consumo regular está associado à prevalência de acufenos (8) e até mesmo à sua exacerbação.(9) No entanto, esta relação é complexa e os seus efeitos não são totalmente claros. (8) De salientar que, aparentemente, o consumo de *cannabis* não tem efeitos agudos na audição ou na função vestibular. No entanto os fumadores crónicos podem ter alterações significativas da função vestibular. (9)

Outra situação preocupante é o possível efeito que o consumo de *cannabis* tem a níveis das cordas vocais tendo em conta as possíveis lesões que advêm da sua inalação. As investigações sugerem que os indivíduos que consomem *cannabis* por inalação podem experienciar alterações negativas a nível da voz e alterações visuais das cordas vocais, com escurecimento das mesmas. Nestes casos está recomendado avaliação por laringoscopia, principalmente em fumadores regulares, para avaliar as estruturas laríngeas e a vibração das cordas vocais. (14) É de referir também que existe uma associação entre o consumo de *cannabis* e o risco aumentado de cancro laríngeo, e que o seu consumo pode constituir uma causa *major* para a instalação precoce de cancro laríngeo agressivo. (9) Relativamente aos cancros da cabeça e do pescoço, o tabaco é um fator de risco *major* e como os produtos de combustão provenientes do consumo de *cannabis* por inalação incluem carcinógenos do tabaco e como a mistura de *cannabis* com tabaco é uma prática comum, suspeita-se da possível relação do consumo de *cannabis* e os cancros da cabeça e pescoço. (15) De referir que estas associações são complicadas de avaliar tendo em conta a forte associação que o papel do consumo combinado de tabaco e álcool tem sobre o risco de cancro da cabeça e do pescoço. (15) É de salientar que o consumo de *cannabis* demonstrou ser um fator de risco para a infeção oral pelo vírus do papiloma humano e consequentes lesões orais associadas. (9) Por sua vez este vírus constitui um fator de risco para cancros da cabeça e pescoço, mais especificamente para cancro orofaríngeo. Desta forma relatou-se a observação de uma associação causal entre o consumo de *cannabis* e o cancro orofaríngeo. (15) A maioria dos estudos acerca do *cannabis* referem a possível associação do seu consumo com a incidência de cancros da

cabeça e do pescoço. (9) No entanto, o consumo irregular e pouco frequente desta substância não é considerado um fator de risco para estas neoplasias. (15)

## CONCLUSÕES FINAIS

É evidente que o uso de *cannabis* em Medicina traz consigo vantagens e benefícios no que diz respeito a determinadas patologias. No entanto, é necessário estar ciente que o consumo desta substância acarreta os seus riscos e são vários os indícios que o confirmam. (19) Para além do fumo do tabaco ser uma mistura de moléculas farmacologicamente ativas, tóxicas e carcinogéneas (16), o *cannabis* tem ações inflamatórias de grande importância nas vias aéreas respiratórias devido à quantidade elevada de irritantes que o seu fumo contém. (17) A mistura destas duas substâncias é, potencialmente, e muito à custa da forma habitual de consumo desta droga, uma grande fonte de problemas. A verdade é que as investigações sobre os efeitos deletérios do *cannabis* têm se centrado na relação entre o consumo de *cannabis* e a psicose ou o trato respiratório inferior, renegando para segundo plano os efeitos a nível do trato respiratório superior. (17) Apesar das suas propriedades medicinais, principalmente no alívio sintomático, propriedades muito apelativas aos doentes crónicos (8), o seu uso não deve ser encarado de forma leviana, sem qualquer consideração pelos efeitos adversos. É necessário, portanto, mais investigações que incidam sobre os efeitos adversos em patologias relacionadas com ORL (9), quer seja em prol dos doentes que beneficiam dos seus efeitos por via inalatória, surgindo a necessidade de sermos capazes de fazer uso das suas propriedades benéficas sem os expor aos riscos intrínsecos da sua inalação (10), quer seja para os que a consumem de forma recreativa. Hipoteticamente, uma maior noção dos perigos inerentes à sua inalação poderia oferecer, àqueles que a consumem, uma noção mais abrangente dos riscos que incorrem, e conseqüentemente potenciar consumos mais conscientes.

Nesta altura, e seguindo a onda de legalização que se vai perpetuando pelos países, com a crescente aceitação social do seu consumo e com uma permissividade social cada vez mais extensa, é razoável, e provavelmente prudente, assumir, que de uma forma hipotética, num futuro próximo, o consumo de *cannabis* irá aumentar assim como o número de consumidores, e desta forma, com o passar dos tempos, haverá um maior

conhecimento do possível impacto negativo que o seu consumo tem no organismo humano.(10) Nos regimes onde a legalização de *cannabis* é uma realidade, há a oportunidade única de regular os diferentes aspetos do consumo de *cannabis* assim como informar e educar os seus consumidores em relação aos objetivos de saúde pública. (11) A perceção reduzida dos efeitos adversos do *cannabis* associa-se a um aumento da prevalência do seu consumo (14) daí ser relevante continuar as investigações e estudos acerca dos seus efeitos a longo prazo na saúde.(17) Também, a heterogeneidade das formas de administração disponíveis no mercado, que surgem na linha de legalização deste produto, têm, aparentemente, influência nas consequências negativas que o *cannabis* provoca. Contudo, ainda existe um caminho longo a percorrer, com uma maior necessidade de investigações e estudos nessa área.(11) Recomenda-se assim uma maior vigilância da diversidade de produtos que aparecem à venda assim como vigilância dos seus padrões de consumo mais prevalentes (12), nomeadamente pela via inalatória, para ser possível informar e educar melhor acerca dos potenciais efeitos negativos da inalação de *cannabis*.(14) Por conseguinte, deve haver uma maior recolha de informação acerca dos padrões de consumo de *cannabis* (14) e uma correta documentação dos mesmo que permitirá uma avaliação mais certa do impacto da sua legalização e dos seus padrões de consumo, que se podem revelar problemáticos. (12)

O estudo do consumo *cannabis* e do seu impacto no organismo e na saúde é uma fonte infindável de potenciais descobertas. A crescente acessibilidade a esta substância, nos dias que correm, é um facto. Esta nova realidade é uma conquista na liberdade individual. A liberdade anda, necessariamente, de mãos dadas com a responsabilidade. Quanto maior a liberdade de um indivíduo para fazer determinadas escolhas, maior a responsabilidade individual que carrega a seus ombros para as fazer da maneira mais acertada e consciente possível. Para isso, é necessário acesso a informação transparente, robusta e correta acerca das consequências que determinadas escolhas acarretam. Desta forma, é necessário haver mais investigações e estudos nesta área dado a escassez das informações que temos quando comparadas com outros tópicos relevantes em Medicina. Deve ser estimulado o investimento e entusiasmo à volta deste tópico tão relevante e atual na sociedade de hoje porque a verdade é que as investigações têm de ser ajustadas às necessidades atuais da sociedade moderna e das novas realidades que delas nascem. Assim, num futuro, com maior conhecimento nesta área, poderá ser possível instituir políticas educacionais em saúde com informações mais completas e fidedignas acerca dos

benefícios e dos riscos do consumo desta substância e, de forma mais consciente, termos noção das consequências dos nossos consumos. Já Antoine de Saint-Exupéry dizia “Cada um é responsável por todos. Cada um é o único responsável. Cada um é o único responsável por todos”.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho fosse realizado, particularmente ao Professor Dr. Óscar Dias pela disponibilidade e amabilidade para seguir comigo neste percurso e ao Dr. Tomás Carvalho pelo seu acompanhamento e tempo generosamente despendido na orientação deste trabalho. Um especial agradecimento ao Dr. Diamantino Barão Helena pelo apoio dado no início do deste trabalho e um agradecimento final à minha família e amigos que me apoiaram ao longo desta jornada.

## BIBLIOGRAFIA

1. A potted history | Nature [Internet]. Nature. 2015 [citado 25 de Março de 2020]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/525S10a>
2. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. Curr Biol. Janeiro de 2020;30(1):R8–9.
3. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, et al. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. J Ethnopharmacol. Dezembro de 2018;227:300–15.
4. WHO | Cannabis [Internet]. [citado 25 de Março de 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/substance\\_abuse/facts/cannabis/en/](https://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/)
5. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. Em: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editores. Phytocannabinoids [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 25 de Março de 2020]. p. 1–36. (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products; vol. 103). Disponível em: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45541-9\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45541-9_1)
6. Owens B. The treasure chest. Nature. 24 de Setembro de 2015;S6.
7. Gould J. Cannabis: 4 big questions. Nature. Setembro de 2015;525(7570):S18–S18.
8. Qian ZJ, Alyono JC. An association between marijuana use and tinnitus. Am J Otolaryngol. Janeiro de 2020;41(1):102314.
9. Valentino WL, McKinnon BJ. What is the evidence for cannabis use in otolaryngology?: A narrative review. Am J Otolaryngol. Setembro de 2019;40(5):770–5.
10. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. N Engl J Med. 5 de Junho de 2014;370(23):2219–27.
11. Russell C, Rueda S, Room R, Tyndall M, Fischer B. Routes of administration for cannabis use – basic prevalence and related health outcomes: A scoping review and synthesis. Int J Drug Policy. Fevereiro de 2018;52:87–96.
12. Goodman S, Wadsworth E, Leos-Toro C, Hammond D. Prevalence and forms of cannabis use in legal vs. illegal recreational cannabis markets. Int J Drug Policy. Fevereiro de 2020;76:102658.
13. Rotermann M. What has changed since cannabis was legalized? Health Rep. 19 de Fevereiro de 2020;31(2):11–20.
14. Korzun T, Ziegler A. Cannabis Inhalation and Voice Disorders: A Systematic Review. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 de Outubro de 2019;145(10):956.
15. Berthiller J, Lee Y -c. A, Boffetta P, Wei Q, Sturgis EM, Greenland S, et al. Marijuana Smoking and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the INHANCE Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1 de Maio de 2009;18(5):1544–51.

16. Elwany S, Shewel Y, Bazak R, Talaat I, Elwany M. Quitting smoking reverses nasal mucosal changes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 12 de Março de 2020 [citado 26 de Março de 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00405-020-05896-x>
17. Awad OGA-N. Impact of habitual marijuana and tobacco smoke on severity of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. Julho de 2019;40(4):583–8.
18. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. Outubro de 2011;128(4):728–32.
19. Sohn E. Balancing act. *Nature*. 29 de Agosto de 2019;3.