

O impacto do consumo de cannabis em Otorrinolaringologia

Luísa Rodrigues de Freitas

RESUMO

Introdução: O consumo de cannabis tem aumentado substancialmente nas últimas décadas, principalmente nos países desenvolvidos, onde a descriminalização do seu consumo e a sua legalização têm contribuído para o crescente aumento do número de consumidores de cannabis a nível mundial. Os benefícios medicinais do cannabis têm sido um dos motores primários para a sua legalização, porém, os seus efeitos deletérios não podem nem devem ser ignorados. Tendo em conta 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 Otorrinolaringologia.

Métodos: Revisão da literatura, com recurso ao PubMed, de artigos de revisão, meta-análise e opinião, em inglês, publicados em várias revistas científicas nos últimos 10 anos e dados oficiais disponibilizados no site da World Health Organization.

Discussão: É evidente que o uso de cannabis em Medicina tem as suas vantagens terapêuticas, mas é necessário estar ciente dos riscos associados ao seu consumo. Os problemas mais comuns associados à inalação de cannabis são rinossinusite crónica, acufenos, alterações das cordas vocais e cancro da cabeça e do pescoço.

Conclusão: É expectável um aumento do número de consumidores de cannabis num futuro próximo, e com a predominância do consumo por inalação, também é expectável um aumento da incidência dos problemas relacionados com as vias respiratórias superiores. Desta forma é necessário incentivar mais investigações sobre o tema de forma a conseguirmos retirar conclusões mais concretas.

Palavras-chave: cannabis, efeitos adversos, via aérea superior, Otorrinolaringologia

INTRODUÇÃO

A 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 ao continente asiático.^{1,2} Esta planta foi sendo utilizada, ao longo dos tempos, pelas civilizações arcaicas, com intuítos 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 As propriedades psicotrópicas são atribuíveis ao Tetrahidrocanabinol (THC), o maior constituinte psicoativo da 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, a cannabis também é composta por outros fitocanabinoides, nomeadamente o Canabidiol (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 diagnosticadas com determinadas patologias, a cumprir terapêuticas específicas prescritas, cujos efeitos ficavam aquém das expectativas, começaram a encontrar na cannabis¹ uma opção viável para apaziguar diversos sintomas como queixas algicas, espasmos musculares, náuseas e vômitos, perda de apetite, entre outros. Assim sendo, abriram caminho para uma maior dedicação à investigação acerca dos possíveis efeitos medicinais e benéficos do consumo de cannabis. Desta forma, conhecem-se hoje cerca de 560 componentes desta planta⁵ e sem dúvida que, de entre os cerca de 100 canabinóides conhecidos, as investigações têm se focado sobretudo nos efeitos do THC e do CBD.⁷ O interesse na potencial ação do CBD é cada vez maior, revelando assim o enorme potencial na exploração dos vários componentes da cannabis⁶ mas tendo sempre em mente que os seus efeitos farmacológicos variam consoante a quantidade de fitocanabinoides utilizados.³ Os estudos com cannabis estão a se tornar progressivamente mais fáceis de executar⁶ 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

Luísa Rodrigues de Freitas
HDES, Portugal

Correspondência:

Luísa Rodrigues de Freitas
Avenida Dom João III, n.º 69, 1.º nascente
9500-310 Ponta Delgada (São Pedro)
luisa.r.defreitas@gmail.com

Artigo recebido 20 de Outubro de 2021. Aceite para publicação a 17 de Janeiro de 2022.



vida de muitos doentes.⁶ Existem assim três condições médicas cujo efeito da cannabis está definitivamente indicado e apoiado pela evidência: o efeito analgésico para o tratamento da dor crónica, o efeito antiemético para o tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia e o 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 documentados¹¹, contudo, investigações que incidam sobre os possíveis efeitos deletérios da cannabis de uma forma mais abrangente e específica no que diz respeito às várias especialidades médicas é ainda escassa, sendo Otorrinolaringologia (ORL) um desses exemplos.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão de literatura foi realizada com recurso ao PubMed usando as palavras-chave “cannabis” com “sativa”, “tobacco”, “side effects”, “health effects”, “otorhinolaryngology”, “ENT”, “otolaryngology”, “laryngology”, “legalization”. Foram utilizados todos os artigos de revisão, de meta-análise e de opinião, em inglês, considerados relevantes e publicados em várias revistas científicas nos últimos 10 anos assim como dados oficiais disponibilizados no site da *World Health Organization* (WHO). Toda a informação considerada pertinente foi analisada e incluída neste trabalho.

DISCUSSÃO

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 medicinais⁷, pressionando cada vez mais os 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 da cannabis na prevalência do seu consumo na população e pouca evidência sobre os possíveis problemas de saúde que dele possam advir¹². Os efeitos da cannabis na saúde individual são determinados não só pelas suas propriedades farmacológicas como também pela disponibilidade e aceitação social do seu consumo¹⁰. A permissividade social e a aceitação do consumo abrem uma janela para a exposição dos consumos sem preconceito, o que por sua vez permite uma avaliação efetiva dos seus efeitos. O descrito anteriormente acontece com outras drogas legais como o álcool e o tabaco, que apesar de terem efeitos bastantes prejudiciais na saúde individual e de terceiros, e de não terem qualquer efeito benéfico para

o indivíduo que as consome, o seu *status* legal permite uma exposição da população mais generalizada a estas drogas consideradas legais¹⁰. Desta maneira, a amostra populacional para o estudo das consequências do seu uso e abuso, traduz-se numa amostra substancialmente maior quando comparado com a cannabis precisamente porque o seu consumo é amplamente conhecido e sem tabus associados. Tudo indica que o mesmo acontecerá com a cannabis quando a sua legalização se replicar pelos vários países e estiver progressivamente disponível para um grupo de pessoas cada vez maior. Com a sua legalização é expectável que o número de consumidores aumente, assim como, se registre um aumento no seu consumo¹⁰ 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 para fins recreacionais, foi reportado um aumento tendencial da prevalência do uso de cannabis após sua legalização¹³ 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 tabaco¹². Com esta informação é possível inferir a possibilidade de um *shift* nos consumos, com preferência de cannabis em relação ao tabaco, pelo menos nos grupos etários mais jovens. É consensual que o abuso regular, diário e continuado desta droga é prejudicial para o desenvolvimento neurocognitivo dos adolescentes e que, quando iniciado em idades mais jovens, a probabilidade de dependência a longo prazo é maior¹³. Assim sendo, aliando a permissividade cultural às políticas sociais e ao seu uso e abuso descontrolado a longo prazo, a dependência de cannabis¹⁰ 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 abuso¹⁰ 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 de cannabis

A legalização da cannabis, tanto medicinal como recreacional, para além de influenciar os hábitos de consumo, tem um impacto enorme nas formas de administração disponíveis no mercado hoje em dia¹². Existe, portanto, uma panóplia muito heterogênea e diversificada de formas para consumir cannabis, tanto por inalação como por ingestão de alimentos, soluções orodispersíveis, óleos ou bebidas que contêm esta substância^{10,11,14}. A via administração condiciona a quantidade de fitocanabinoides absorvidos pelo organismo do ser humano. Diferentes vias implicam diferentes quantidades absorvidas e diferentes

quantidades absorvidas implicam diferentes efeitos ao nível do nosso organismo⁷. No que diz respeito ao cannabis para fins medicinais, a melhor forma de administração é por inalação⁷ uma vez que a absorção pulmonar permite uma rápida absorção da substância. Apesar da diversidade de produtos disponíveis no mercado, a forma tradicional e mais comum de consumo recreacional de cannabis continua a ser por inalação^{10,11}. Esta prática pode ser feita através do recurso a vaporizadores ou pode ser fumada em forma de cigarro. 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 tosse¹⁴. Para além disto, a cannabis contém carcinogénicos semelhantes ao do tabaco sendo que os seus produtos de combustão também incluem carcinogénicos como a nitrosamina e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos¹⁵. Para além disso, e tendo em conta que a forma de consumo mais comum e predominante continua a ser inalação sob a forma de um cigarro, há potencialmente um aumento dos riscos associados ao seu consumo uma vez que esta prática implica, na grande maioria dos casos, a mistura de cannabis com tabaco, o que se tem revelado mais prejudicial do que o consumo de cannabis isolado¹¹. O consumo isolado de 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 tabaco¹⁶. Salienta-se assim os prováveis malefícios que surgiram de uma co-exposição ao tabaco associado ao consumo de cannabis¹⁴.

O impacto do consumo de cannabis em ORL

Dado que a forma de administração mais comum de cannabis é por inalação^{10,11}, que a co-exposição ao tabaco¹¹ está frequentemente envolvida, que os seus produtos de combustão contêm carcinogénicos duas vezes superiores aqueles encontrados no fumo do tabaco^{14,15} e que o risco de exposição prolongada associado a uma dependência a longo prazo poderá ser uma realidade, é razoável inquirir-se sobre quais as possíveis repercussões do consumo desta substância em ORL.

Um dos problemas mais relevantes e com grande impacto na população a nível mundial é a rinosinusite crónica. Os fatores ambientais como alérgenos e fumo do tabaco parecem ter um papel preponderante no aparecimento e desenvolvimento desta patologia¹⁷. Existem, de facto, evidências que apoiam a relação entre o consumo de tabaco e a rinosinusite crónica¹⁶ sendo este um problema que se agrava à custa das alterações estruturais e funcionais que o fumo do tabaco provoca na mucosa nasal. Nestas alterações inclui-se edema entre as células epiteliais, perda de cílios e células colunares, diminuição das células caliciformes e congestão vascular¹⁶. Como

é prática comum consumir cannabis juntamente com tabaco, o consumidor ficaria, hipoteticamente, exposto a efeitos 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 uma incidência maior 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 exclusivo de tabaco isolado¹⁷. Especula-se que, da mesma maneira que a inalação de cannabis provoca inflamação nas vias respiratórias inferiores, o mesmo aconteça com as vias aéreas superiores. Embora a ativação dos recetores CB1, localizados tanto na mucosa nasal como nos pulmões, promova um estado anti-inflamatório no imediato, a exposição a longo prazo aos produtos de combustão induz um estado inflamatório generalizado nos tecidos, o que se sobrepõe ao potencial anti-inflamatório que os cannabinoides possam ter¹⁷.

Outro problema com algum impacto relevante nos consumidores de cannabis são os acufenos. O seu consumo regular está associado à prevalência de acufenos⁸ e até mesmo à sua exacerbação⁹. Apesar desta relação ser complexa e os seus efeitos não serem totalmente claros⁸, em recentes investigações foram identificados recetores do sistema endocanabinoide expressos no núcleo coclear: os recetores CB1 e CB2. Ao que parece, os recetores CB1, agonistas parciais do THC (canabinoide exógeno), *down regulate* a libertação de glutamato, mecanismo esse que parece ser responsável pela hiperatividade neuronal e consequente aparecimento e exacerbação dos acufenos²⁰. De salientar que o seu consumo parece não ter efeitos agudos na audição ou na função vestibular. No entanto, os fumadores crónicos podem ter alterações significativas da função vestibular⁹.

Outra situação preocupante é o possível efeito que o consumo de cannabis tem a nível das cordas vocais tendo em conta as possíveis lesões que advêm da sua inalação. As investigações sugerem que indivíduos que consomem cannabis por inalação podem experimentar alterações negativas a nível da voz e alterações visuais das cordas vocais. É expectável que se observe eritema, edema e escurecimento das cordas vocais assim como aparecimento de disfonia. Nestes casos está recomendado avaliação por laringoscopia complementada por estroboscopia, principalmente em fumadores regulares, para avaliar as estruturas laríngeas e a vibração das cordas vocais¹⁴.

Relativamente aos cancros da cabeça e do pescoço, sabe-se que o consumo irregular e pouco frequente de cannabis não constitui um fator de risco¹⁵. Por outro lado, consumos de longa duração de cannabis estão associados a um risco aumentado de cancro laríngeo. Desta forma, o seu consumo pode constituir

uma causa *major* para a instalação precoce de cancro laríngeo agressivo⁹. Suspeita-se ainda de uma possível relação entre o consumo de cannabis e outros cancros da cabeça e pescoço uma vez que os seus produtos de combustão incluem carcinógenos semelhantes aos que se encontram no tabaco, que a co-exposição ao tabaco é mais do que expectável e que o tabaco por si só é um fator de risco major para estas neoplasias¹⁵. Porém, estas associações são complicadas de avaliar tendo em conta o impacto que o consumo combinado de tabaco e álcool têm sobre o risco de desenvolvimento destas neoplasias¹⁵. Salienta-se ainda que se observou uma associação causal entre o consumo de cannabis e o cancro orofaríngeo¹⁵. O consumo de cannabis demonstrou ser um fator de risco para a infeção oral pelo vírus do papiloma humano (HPV) e consequentes lesões orais associadas. Tal demonstração explica-se pela correlação dos fatores de risco comportamentais alegadamente associados ao grupo populacional tipo consumidor de cannabis. Como o HPV constitui um fator de risco para cancros da cabeça e pescoço, mais especificamente para cancro orofaríngeo, conclui-se então esta relação causal entre ambos⁹. Apesar de ser uma área em que é difícil avaliar qual o potencial carcinogénico da inalação de cannabis a maioria dos estudos continua a referir a possível associação do seu consumo com a incidência de cancros da cabeça e do pescoço⁹.

O impacto das investigações do consumo de cannabis

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 confirmam¹⁹.

A associação entre os problemas das vias respiratórias e a inalação de cannabis não segue uma tendência linear, ao contrário do tabaco. Porém, o consumo de cannabis misturado com tabaco é uma prática frequente e é uma grande fonte de problemas. A verdade é que as investigações sobre os efeitos deletérios do cannabis se têm centrado na relação entre o consumo de cannabis e a psicose ou o consumo de cannabis e o trato respiratório inferior, relegando para segundo plano os efeitos a nível do trato respiratório superior¹⁷. Para além do fumo do tabaco ser uma mistura de moléculas farmacologicamente ativas, tóxicas e carcinogéneas¹⁶, a cannabis tem ações inflamatórias de grande importância nas vias aéreas respiratórias devido à quantidade elevada de irritantes que o seu fumo contém¹⁷ como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (benzopireno e benzantraceno), acetaldeído e formaldeído, monóxido de carbono, nitrosaminas, amónia entre outras substâncias^{14,17}.

Apesar das suas propriedades medicinais, principalmente no tratamento sintomático, o que a torna muito apelativa aos doentes crónicos⁸, o seu uso não deve ser encarado de forma leviana, sem qualquer consideração pelos efeitos adversos. É fundamental continuar a desenvolver

investigações que incidam sobre os efeitos adversos e patologias relacionadas com ORL 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, quer seja para os que a consomem de forma recreativa. Atualmente, o desenvolvimento de dispositivos médicos específicos, como os vaporizadores regulados por entidades próprias, permitem a administração de cannabis por via inalatória quase livre de carcinogéneos, prevendo-se assim a possível eliminação do potencial carcinogénico que possa estar associado à inalação desta substância²¹. Hipoteticamente, uma maior noção dos perigos inerentes à sua inalação poderia oferecer, àqueles que a consomem, uma noção mais abrangente dos riscos que incorrem, e consequentemente potenciar consumos mais conscientes. Seguindo a onda de legalização que se vai perpetuando pelos países desenvolvidos, com a crescente aceitação social do seu consumo e com uma permissividade social cada vez mais extensa, é razoável, e provavelmente prudente, assumir que, num futuro próximo, o consumo de cannabis irá aumentar assim como o número de consumidores. Desta forma também é expectável que, com o passar dos tempos, haja um maior conhecimento do possível impacto negativo que o seu consumo tem no organismo humano. 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. A perceção reduzida dos efeitos adversos do cannabis associa-se a um aumento da prevalência do seu consumo, daí ser relevante continuar as investigações e estudos acerca dos seus efeitos a longo prazo na saúde. Para além disso, a heterogeneidade de produtos disponíveis no mercado aumenta substancialmente a possibilidade de consequências nefastas por falta de regulação adequada. Recomenda-se assim uma maior vigilância da diversidade de produtos que aparecem à venda no mercado assim como uma maior vigilância dos padrões de consumo mais prevalentes. No que diz respeito à área de otorrinolaringologia é imperativo perceber em que moldes o doente inala a substância, se em formato de cigarro ou se recorrendo ao uso de dispositivos médicos como os vaporizadores, que são dispositivos próprios para o consumo de cannabis por via inalatória. Por conseguinte, deve haver uma maior recolha de informação acerca dos padrões de consumo e uma correta documentação dos mesmos, uma vez que essa ação conduzirá a uma avaliação mais certa do impacto da legalização do cannabis na saúde e na sociedade em geral. Desta forma prevê-se a possibilidade de melhorar as políticas educacionais e informar adequadamente acerca dos potenciais efeitos negativos da inalação de cannabis.

CONCLUSÃO

O estudo do consumo de cannabis e do seu impacto na saúde e no organismo do ser humano é uma fonte infundável 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 de determinadas escolhas. 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 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.

Agradecimentos

O autor gostaria de agradecer ao Professor Dr. Óscar Dias e ao Dr. Diamantino Barão Helena pela disponibilidade, orientação e apoio durante a realização deste trabalho.

Conflito de Interesses

O autor declara não existir conflito de interesses.

Financiamento

Este trabalho não recebeu nenhum subsídio ou bolsa de agência públicas, comerciais ou de sectores not-for-profit

Disponibilidade dos Dados científicos

Este trabalho foi desenvolvido e apresentado no âmbito do Trabalho Final do Mestrado Integrado de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em Maio de 2020 e nunca foi publicado numa revista científica.

Referências bibliográficas

1. Pain S. A potted history. *Nature* [Internet] 2015 Sep 24 [cited 2020 Mar 25]; 525(7570):S10-1 Available from: <https://www.nature.com/articles/525S10a>.
2. Schilling S, Melzer R, McCabe PF. Cannabis sativa. *Curr Biol*. 2020 Jan 6;30(1):R8-R9. doi: 10.1016/j.cub.2019.10.039.
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*. 2018 Dec 5;227:300-315. doi: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
4. WHO | Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours Unit: Cannabis [Internet]. [cited 2020 Mar 25]. Available from: 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. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editors. *Phytocannabinoids* [Internet]. Switzerland: Springer Nature; 2017 [cited 2020 Mar 25]. p. 1–36. (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products; vol. 103). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45541-9_1
6. Owens B. Drug development: the treasure chest. *Nature*. 2015 Sep 24;525(7570):S6-8. doi: 10.1038/525S6a.
7. Gould J. Cannabis: 4 big questions. *Nature*. 2015 Sep 24;525(7570):S18. doi: 10.1038/525S18a.
8. Qian ZJ, Alyono JC. An association between marijuana use and tinnitus. *Am J Otolaryngol*. Jan-Feb 2020;41(1):102314. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102314.
9. Valentino WL, McKinnon BJ. What is the evidence for cannabis use in otolaryngology?: A narrative review. *Am J Otolaryngol*. Sep-Oct 2019;40(5):770-775. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.05.025.
10. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2219-27. doi: 10.1056/NEJMra1402309.
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*. 2018 Feb;52:87-96. doi: 10.1016/j.drugpo.2017.11.008.
12. Goodman S, Wadsworth E, Leos-Toro C, Hammond D, International Cannabis Policy Study team. Prevalence and forms of cannabis use in legal vs. illegal recreational cannabis markets. *Int J Drug Policy*. 2020 Feb;76:102658. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.102658.
13. Roter M. What has changed since cannabis was legalized? *Health Rep*. 2020 Feb 19;31(2):11-20. doi: 10.25318/82-003-x202000200002-eng.
14. Meehan-Atrash J, Korzun T, Ziegler A. Cannabis Inhalation and Voice Disorders: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Oct 1;145(10):956-964. doi: 10.1001/jamaoto.2019.1986.
15. Berthiller J, Lee YC, 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*. 2009 May;18(5):1544-51. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0845.
16. Elwany S, Shewel Y, Bazak R, Talaat I, Elwany M. Quitting smoking reverses nasal mucosal changes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;277(6):1691-1698. doi: 10.1007/s00405-020-05896-x.
17. Awad OGA. Impact of habitual marijuana and tobacco smoke on severity of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. Jul-Aug 2019;40(4):583-588. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.05.014.
18. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):728-32. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.049.
19. Sohn E. Balancing act. *Nature Internet* 2019 Aug 29; 572:S16-S18. Available from: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-019-02530-7/d41586-019-02530-7.pdf>
20. Smith, P. F. The endocannabinoid system in the cochlear nucleus and its implications for tinnitus treatment. In: Møller AR, Langguth B, De Ridder Kleinjung T, editors. *Textbook of tinnitus*. New York: Springer; 2011. P. 639-647.
21. Melamed R. Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic. *Harm Reduct J*. 2005 Oct 18;2:21. doi: 10.1186/1477-7517-2-21.