

# Corticoterapia sistêmica em Otorrinolaringologia

## Systemic Corticotherapy in Otorhinolaryngology

Sónia P. Martins • Maria Inês Saldanha • Margarida Santos • Ricardo P. Vaz

### RESUMO

**Objetivos:** Recapitular as propriedades farmacológicas dos corticosteroides (CCT) e abordar as principais aplicações da corticoterapia sistêmica em Otorrinolaringologia.

**Desenho do estudo:** Revisão da literatura.

**Material e métodos:** Pesquisa de artigos na base de dados Pubmed, acerca de corticoterapia sistêmica. Os estudos com relevância para a prática clínica em Otorrinolaringologia foram selecionados e a sua análise foi concluída em abril/2020.

**Resultados e conclusões:** A ação abrangente dos CCT deve-se à sua atividade intracelular e está associada a efeitos adversos que são dependentes da dose, tempo de tratamento e via de administração.

Os CCT diferem entre si na atividade anti-inflamatória, duração de ação e presença de efeito mineralocorticoide.

O uso de CCT varia entre Otorrinolaringologistas e parece estar relacionado com a experiência individual de cada um. A prescrição de CCT sistêmicos deve ser criteriosa e individualizada, tendo em conta a patologia, as comorbidades do doente e as propriedades farmacocinéticas dos CCT.

**Palavras-chave:** corticosteróides, paralisia facial periférica idiopática, rinosinusite, otite média com efusão, hipoacusia súbita neurosensorial idiopática, neuronite vestibular, edema laríngeo.

### ABSTRACT

**Objectives:** To resume the main characteristics of corticosteroids and discuss the main clinical applications of systemic corticotherapy in Otorhinolaryngology.

**Design:** Literature review.

**Material and methods:** Pubmed search of articles concerning systemic corticosteroids. Studies with clinical relevance to clinical practice in Otorhinolaryngology were selected and analysis concluded in april/2020.

**Results and conclusions:** The systemic action of corticosteroids is due to its intracellular activity and is associated to adverse effects that are dose, time and route of administration dependent. Corticosteroids differ in terms of anti-inflammatory activity, duration of action and presence of mineralocorticoid effect.

The use of corticosteroids varies among Otolaryngologists and it is apparently related to one's experience. The prescription of systemic corticotherapy must be strict and individualized, taking into account the disease, patient comorbidities and pharmacological properties of each corticosteroid.

**Keywords:** corticosteroids, idiopathic facial nerve palsy, sinusitis, idiopathic sudden neurosensorial hearing loss, otitis media with effusion, vestibular neuronitis, laryngeal edema.

### INTRODUÇÃO

A descoberta dos glucocorticóides levou à atribuição do prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 1950. Desde então, a investigação clínica e científica relacionada com a corticoterapia tem aumentado exponencialmente e a sua utilização é praticamente transversal a todas as especialidades médicas, incluindo a Otorrinolaringologia (ORL).

As propriedades anti-inflamatórias dos corticosteróides (CCT) justificam a sua utilização em várias patologias do ouvido, nariz e faringe/laringe. Não obstante, existe ainda muita controvérsia relativamente ao seu uso em cada patologia, bem como a posologia ideal e via de administração mais adequada.

Os objetivos deste trabalho são: rever as principais características dos CCT; estabelecer as diferenças e especificidades dos vários fármacos e resumir o estado de arte sobre a utilização de CCT por via sistêmica nas patologias mais frequentes em ORL.

### MATERIAL E MÉTODOS

#### Pesquisa na literatura

Primeiramente, foi efetuada uma pesquisa na base de dados Pubmed com os termos Mesh "corticosteroids",

#### Sónia P. Martins

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Unidade de Otorrinolaringologia – Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal,

#### Maria Inês Saldanha

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Unidade de Otorrinolaringologia – Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

#### Margarida Santos

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Portugal,

#### Ricardo P. Vaz

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Unidade de Anatomia – Departamento de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS), Portugal,

#### Correspondência:

Sónia P. Martins  
soniamartins19@gmail.com

Artigo recebido a 9 de Maio 2020. Aceite para publicação a 25 de Junho de 2020.

"otolaryngology" ou "otorhinolaryngology", em que foram extraídos os trabalhos acerca do mecanismo de ação e aspetos moleculares com relevância para a prática clínica em ORL, com base no título e resumo dos mesmos. Posteriormente, a pesquisa foi dirigida às patologias de ORL consideradas mais frequentes e relevantes, segundo os autores deste trabalho. Nesta segunda pesquisa, além dos termos Mesh já referidos, foram utilizados os seguintes termos: "idiopathic facial nerve palsy", "Bell's palsy", "idiopathic sudden neurosensory hearing loss", "vestibular neuronitis", "eustachian tube dysfunction", "otitis media with effusion", "sinusitis", "endoscopic sinus surgery", "peritonsillar abscess" e "laryngeal edema". Foram extraídos os trabalhos considerados mais relevantes pelos autores, de acordo com o título e resumo dos mesmos. Os artigos acerca de corticoterapia tópica e escritos noutras línguas que não o Inglês, o Português ou o Espanhol foram excluídos.

### **Seleção e análise dos artigos**

Após a leitura integral dos artigos extraídos, foram selecionados aqueles considerados de maior relevância, dando ênfase aos artigos mais recentes, mais citados e com maior nível de evidência científica, nomeadamente ensaios clínicos, revisões sistemáticas/metanálises e estudos de coorte prospetivos e retrospectivos. A análise dos artigos selecionados foi concluída em abril/2020.

### **Elaboração do texto**

O presente texto foi elaborado a partir da literatura selecionada e analisada, de forma a descrever e discutir o estado da arte no que respeita à utilização de CCT por via sistémica em ORL.

## **RESULTADOS**

### **CCT – breve contextualização biológica e farmacológica Mecanismo de ação e aspetos moleculares**

Os CCT sintéticos mimetizam os efeitos do cortisol, uma hormona endógena produzida pelo córtex da glândula suprarrenal em resposta ao stress. A secreção de cortisol é regulada pelo eixo hipotálamo-hipofisário (EHH) através de um mecanismo de *feedback* negativo. Este mecanismo de *feedback* negativo perde-se em resposta a estímulos de stress, como por exemplo a dor, o trauma, a anestesia, entre outros. As principais propriedades dos CCT, que justificam a sua utilização na prática clínica, são o seu potente efeito anti-inflamatório, imunossupressor e anti-proliferativo<sup>1</sup>.

Os CCT, atuando diretamente no DNA das células, regulam diretamente a expressão génica e conseqüente síntese proteica. Esta ação intracelular é o motivo pelo qual o início de ação da corticoterapia pode durar horas a dias<sup>2</sup>.

### **Efeitos adversos**

Os efeitos secundários provocados pela corticoterapia são dependentes da dose e tempo de tratamento. Alguns dos efeitos adversos mais importantes relacionam-se com o

efeito que os CCT exercem a nível hormonal. Por exemplo, os CCT interferem com o metabolismo da glicose, razão pela qual é necessária prudência na prescrição de corticoterapia em doentes diabéticos. Por outro lado, os CCT interferem com o metabolismo dos lípidos favorecendo a obesidade de tipo central e a síndrome de Cushing. Outros efeitos adversos são a osteoporose e a necrose avascular do fémur devidos a interferência no metabolismo fosfo-cálcico. Um aspeto a ter em conta é o de que os CCT aumentam o risco de hemorragia gastrointestinal, motivo pelo qual estão relativamente contraindicados em doentes com úlcera péptica. Existem relatos de distúrbios psiquiátricos, como a depressão, induzidos pela corticoterapia com reversão após supressão dos CCT. Alguns CCT têm um importante efeito mineralocorticoide, interferindo com o balanço da água. Assim, é de extrema importância a prescrição de CCT desprovidos de efeitos mineralocorticoídeos em doentes com insuficiência cardíaca, renal e hepática<sup>3</sup>.

Do ponto de vista analítico, é importante salientar que a corticoterapia pode alterar a contagem de glóbulos brancos, o que pode mascarar estados inflamatórios. Mais especificamente, os CCT induzem a desmarginalização dos neutrófilos, o que leva a leucocitose com neutrofilia<sup>1</sup>. A suspensão brusca da corticoterapia pode levar a insuficiência suprarrenal por supressão do EHH, motivo pelo qual é realizado um desmame progressivo da corticoterapia<sup>1,3</sup>. Apesar de não existirem recomendações baseadas na evidência acerca do desmame da corticoterapia, este é realizado de forma empírica, sendo tanto mais necessário quanto maior for a dosagem e duração do tratamento<sup>3</sup>.

### **Considerações farmacológicas**

Os CCT disponíveis no mercado diferem em termos de intensidade anti-inflamatória e atividade mineralocorticoide (Tabela 1). A dexametasona e a betametasona não possuem atividade mineralocorticoide. A prednisona, a prednisolona e a metilprednisolona têm pouca atividade mineralocorticoide, contudo apresentam menor intensidade anti-inflamatória do que a dexametasona e a betametasona. O deflazacorte não apresenta atividade mineralocorticoide e pouco interfere com o metabolismo da glicose e do fósforo-cálcio, provavelmente devido ao seu efeito anti-inflamatório mais reduzido comparativamente aos outros fármacos<sup>3,4</sup>.

Os CCT também diferem na sua duração de ação. A hidrocortisona é o equivalente exógeno do cortisol. Tem uma curta duração de ação (tempo de semivida de 8 a 12 horas) e é utilizada sobretudo por via endovenosa em situações agudas/emergentes<sup>4</sup>. A prednisona e a prednisolona são CCT de duração de ação intermédia (semivida de 18 a 36h) e são os glucocorticóides mais utilizados em ensaios clínicos. Ambos são ideais para tratamento em regime de ambulatorio. A prednisona é metabolizada pelo fígado no seu metabolito ativo – a prednisolona. Por este motivo, a prednisona não deve ser utilizada em doentes com disfunção hepática<sup>3,4</sup>.

**TABELA 1**

Propriedades dos Corticosteróides

	Duração de ação	Atividade anti-inflamatória	Atividade mineralocorticóide
Hidrocortisona	Curta (8-12h)	1	1
Prednisona/Prednisolona	Intermédia (12-36h)	4	0,8
Metilprednisolona	Intermédia (12-36h)	5	0,5
Deflazacorte	Intermédia (12-36h)	3	0,25
Betametasona	Longa (36-72h)	30	0
Dexametasona	Longa (36-72h)	30	0

A metilprednisolona é outro glucocorticóide de duração de ação intermédia, tendo propriedades semelhantes à prednisolona. Tem utilidade no tratamento crónico em ambulatório, sobretudo quando o efeito mineralocorticóide não é desejável, e no tratamento agudo por via endovenosa. Mais especificamente, a metilprednisolona pode ser administrada em doses até 30 mg/Kg em perfusão durante pelo menos 30 minutos, e a dose pode ser repetida a cada 4 a 6 horas até ao máximo de 48h. É ainda de salientar a formulação “depósito” administrada por via intra-muscular, o acetato de metilprednisolona, que permite uma eficácia terapêutica por longos períodos de tempo. Por exemplo, pode ser útil em exacerbações severas de rinite alérgica<sup>5</sup>. Todavia, a principal desvantagem desta formulação é a de que o efeito do fármaco não pode ser interrompido caso surjam efeitos adversos<sup>3,4</sup>.

O deflazacorte, também um glucocorticóide de duração de ação intermédia, é o fármaco mais recente desta categoria e ainda pouco utilizado em ensaios clínicos. Por este motivo, os riscos e benefícios comparativamente aos outros glucocorticóides permanecem por clarificar. Não obstante, o deflazacorte poderá ser uma boa escolha em doentes crónicos (diabéticos, por exemplo) por ter um perfil farmacocinético favorável, caracterizado pelo seu escasso efeito no metabolismo da glucose e fosfo-cálcico. Em Portugal, além da formulação em comprimidos, existe também uma formulação em suspensão oral, mais utilizada no estrato pediátrico.

A dexametasona e a betametasona são CCT de longa duração de ação (semivida de 36 a 72 horas). Geralmente são fármacos reservados para situações agudas e severas, dado o seu potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor. A dexametasona é amplamente utilizada por via de administração parentérica e tem a capacidade de penetrar a barreira hemato-encefálica, motivo pela qual é muito útil em patologia intra-craniana<sup>3</sup>. Em Portugal, existem duas formulações de betametasona: uma formulação líquida utilizada sobretudo na população pediátrica; e uma formulação “depósito” semelhante à que existe para a metilprednisolona<sup>4</sup>.

Talvez a maior dificuldade durante a prescrição de CCT seja a dosagem. Curiosamente, a dose máxima recomendada para a maioria dos CCT ainda não foi estabelecida<sup>3</sup>. Por

outro lado, também não tem interesse administrar uma dose subterapêutica que aumente o risco de efeitos adversos. A diminuição progressiva da dose de CCT depende da duração e dosagem do tratamento.

A individualização da dose para cada caso específico deverá ser a regra, tendo em consideração o doente e suas comorbilidades, resposta ao tratamento, severidade dos sintomas, interações com outros medicamentos, a patologia propriamente dita e as particularidades dos fármacos disponíveis para o tratamento.

#### **CCT – aplicação na ORL**

##### ***Paralisia facial periférica idiopática***

O efeito anti-inflamatório dos CCT é muito importante na redução do edema e inflamação do nervo facial presentes na fase mais precoce da paralisia facial periférica idiopática, também denominada paralisia de Bell.

No entanto, aproximadamente 85% dos doentes com paralisia de Bell recuperam totalmente ao final de 3 semanas sem qualquer tipo de tratamento. Nos restantes 15%, a recuperação parcial poderá ocorrer entre 3 a 6 meses depois do início dos sintomas<sup>6</sup>. Não obstante, a partir do bom nível de evidência obtido a partir de ensaios clínicos randomizados, a revisão sistemática mais recente da Cochrane conclui que existe benefício na utilização de CCT na paralisia de Bell<sup>7</sup>. Também a Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAO-HNSF) recomenda a utilização de CCT nas primeiras 72h após início da sintomatologia. Os cursos de corticoterapia para tratamento da paralisia de Bell são curtos e em doses progressivamente menores, o que torna a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos reduzida. A dose recomendada de prednisolona para o tratamento da paralisia de Bell é de 1mg/kg ou 50 mg/dia durante pelo menos 5 dias, seguido de desmame, perfazendo um total de 10 dias de tratamento<sup>8</sup>.

##### ***Surdez neurosensorial súbita idiopática (SNSI)***

A história natural da SNSI é francamente variável e a recuperação espontânea ocorre geralmente numa fase precoce após o início da hipoacusia. O prognóstico tende a piorar com a persistência dos sintomas no tempo. Atualmente, não existe um nível de evidência científico suficiente para recomendar formalmente o uso de CCT na

SNSI. Inclusive, e de acordo com as recomendações mais recentes da AAO-HNS, a prescrição de CCT nas primeiras duas semanas após o início da sintomatologia é opcional. Em associação à corticoterapia sistêmica, a oxigenioterapia hiperbárica é opcional e poderá ser implementada nas seguintes circunstâncias: nas primeiras 2 semanas após o início da sintomatologia; ou como terapêutica de resgate durante o primeiro mês após o início da SNSI<sup>9</sup>. A corticoterapia intra-timpânica está recomendada em doentes com recuperação parcial, 2 a 6 semanas após o início da sintomatologia, ou como terapêutica inicial em doentes que não toleram corticoterapia sistêmica<sup>9</sup>. Apesar da fraca evidência atual na literatura, a SNSI tem um impacto negativo muito significativo na qualidade de vida do doente. Além disso, os efeitos adversos associados ao uso de CCT nesta patologia são raros. Segundo o consenso da Sociedade Espanhola de Otorrinolaringologia, a utilização de CCT orais e/ou intra-timpânicos deverá ser implementada em todos os doentes com o diagnóstico de SNSI<sup>10</sup>.

#### ***Disfunção vestibular aguda unilateral idiopática (DVAI)***

O benefício da corticoterapia no tratamento de doentes com disfunção vestibular aguda unilateral idiopática, também denominada neuronite vestibular, ainda não foi totalmente esclarecido. Até à data, o nível de evidência atual ainda não é o suficiente para recomendar o uso sistemático de CCT nesta patologia<sup>11</sup>. Contudo, foi demonstrado que o tratamento da DVAI com CCT em alta dose reduz o tempo de recuperação da função vestibular<sup>12</sup>. Assim, e apesar de ainda serem necessários estudos de maior qualidade, a corticoterapia sistêmica é a única arma terapêutica com benefício demonstrado na DVAI.

#### ***Disfunção da trompa auditiva e otite média com efusão (OME)***

A OME é a causa mais frequente de hipoacusia na população pediátrica. O prognóstico é bom, dado que mais de metade dos episódios de OME resolvem espontaneamente ao final de 3 meses e 95% resolvem ao final de um ano<sup>13</sup>. O papel dos CCT na OME é controverso. Estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram que os CCT reduzem a efusão e a pressão no ouvido médio<sup>14</sup>. O estudo OSTRICH, o ensaio clínico mais recente e que incluiu mais de 1000 crianças com OME, concluiu que a administração de um ciclo curto de prednisolona oral, apesar de bem tolerada, não é eficaz na maioria das crianças com idade compreendida entre os 2 e os 8 anos<sup>15</sup>. A evidência científica aponta contra o uso de CCT no tratamento de crianças com OME<sup>16</sup>.

Na população adulta, o uso de CCT na disfunção da trompa auditiva e/ou OME é generalizado. Contudo, mais uma vez, a literatura acerca do uso de CCT nesta patologia é muito escassa, não havendo estudos com evidência científica suficiente que suporte o uso de CCT na OME no adulto<sup>17</sup>.

#### ***Rinossinusite aguda***

Nos casos de rinossinusite aguda bacteriana severa, os CCT associados a antibioterapia poderão ter benefício no alívio sintomático, ainda que por um curto período de tempo<sup>18,19</sup>. A qualidade da evidência na literatura é considerada baixa<sup>20</sup>. Os efeitos adversos reportados são ligeiros e incluem náuseas, vômitos e epigastralgiás<sup>19</sup>.

No que respeita ao tratamento da rinossinusite aguda viral, devido ao baixo nível de evidência, as guidelines mais recentes da EPOS não recomendam a corticoterapia sistêmica isolada<sup>20</sup>. Pelo contrário, a Academia Americana de ORL refere que a corticoterapia oral pode ser administrada, em monoterapia ou associada a outros fármacos, para alívio sintomático<sup>19</sup>.

#### ***Rinossinusite crónica com polipose nasal***

Existe evidência de que, após 2 a 3 semanas de tratamento com corticoterapia oral, os doentes com rinossinusite crónica com polipose têm melhor qualidade de vida e melhoria sintomática significativa comparativamente aos doentes tratados com placebo, apesar de terem sido reportados efeitos adversos da corticoterapia, sobretudo alterações gastrointestinais e insónia<sup>21</sup>. No grupo de doentes com rinossinusite crónica com polipose, demonstrou-se que a administração conjunta de CCT por via oral e intranasal conduziam a uma franca diminuição dos pólipos ao final de 3 semanas de tratamento. Na faixa etária pediátrica, comprovou-se que a administração de metilprednisolona oral (1mg/kg/dia) com desmame progressivo perfazendo um total de 15 dias de tratamento, em associação a antibioterapia levou a uma melhoria sintomática significativa em comparação com as crianças apenas sob antibióticos<sup>22</sup>. Globalmente, as recomendações atuais são a favor do uso de CCT sistémicos na rinossinusite crónica com polipose<sup>19,20</sup>. Uma vez que o efeito da corticoterapia sistêmica é inferior a 3 meses recomenda-se a associação a corticosteroides tópicos<sup>23</sup>. O grupo EPOS2020 menciona um potencial benefício no tratamento com ciclos curtos de CCT sistémicos, uma ou duas vezes por ano, nos casos em que a doença não está controlada<sup>20</sup>. Em relação aos CCT sistémicos não existem dados suficientes para suportar a sua recomendação no tratamento da RSC sem polipose nasal.

#### ***Complicações da rinossinusite na criança***

Alguns estudos apontam para o benefício dos CCT sistémicos em crianças com complicações orbitárias secundárias a rinossinusite aguda<sup>24,25</sup>. Foi demonstrado que a corticoterapia endovenosa é segura<sup>24,25</sup> e diminui a necessidade de antibioterapia após a alta<sup>24</sup>. Além disso, Chen et al. demonstraram que a duração do internamento hospitalar diminuiu significativamente com a associação de dexametasona endovenosa e antibioterapia<sup>25</sup>. Não obstante, a prescrição de CCT por via endovenosa nos casos de rinossinusite aguda com complicações orbitárias permanece controversa<sup>26</sup>.



### **Cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS)**

Apesar de a literatura ainda não ser sólida o suficiente para recomendar o uso sistemático de CCT antes da CENS, foi demonstrado que a corticoterapia oral pré-operatória diminui a hemorragia e melhora significativamente o campo cirúrgico em doentes com rinossinusite crônica com polipose nasal submetidos a CENS<sup>27</sup>. Os benefícios da corticoterapia intra- e pós-operatória ainda não foram clarificados. Não parece haver benefício na administração de um ciclo curto de CCT por via oral no pós-operatório da CENS<sup>20</sup>. É necessária maior investigação para aferir a dose ideal, duração do tratamento e melhor via de administração de CCT na CENS.

### **Abcesso periamigdalino**

Alguns estudos apontam para o benefício de uma dose única, endovenosa, de CCT (como a metilprednisolona ou a dexametasona) como tratamento adjuvante nos casos de abscessos periamigdalinos. Mais especificamente, a corticoterapia endovenosa em associação com a drenagem do abscesso periamigdalino demonstrou ser benéfica no alívio da dor, diminuição do trismo, desaparecimento da febre e melhoria da disfagia durante as primeiras 24h após tratamento<sup>28</sup>. Contudo, o efeito da corticoterapia parece ser limitado no tempo. Mais estudos randomizados e em larga escala são necessários para esclarecer o benefício real da corticoterapia sistêmica no tratamento adjuvante de abscessos periamigdalinos.

### **Edema da laringe relacionado com a extubação**

O edema laríngeo após extubação é uma das principais causas de dispneia em doentes internados em unidades de Cuidados Intensivos. Foi demonstrado que a administração de CCT previamente à extubação reduz a incidência de edema laríngeo e consequentemente a incidência de re-entubação<sup>29</sup>. No entanto, os estudos variam consideravelmente no tipo de corticoide e dose administrada. O tratamento preferencial do edema laríngeo após a extubação consiste na administração de corticoterapia endovenosa ou por nebulização, combinada com nebulizações de adrenalina. Independentemente do facto de ser com intuito profilático ou como forma de tratamento, não existe consenso acerca do tipo de corticoide e posologia para o edema laríngeo relacionado com a extubação. Assim, a decisão da administração de CCT deverá ser tomada a título individual e com base no teste de fuga peri-cuff.

### **CONCLUSÕES**

A prescrição de CCT varia entre os Otorrinolaringologistas e parece estar relacionada com a experiência individual de cada um. Em todas as áreas da ORL, a evidência acerca do tipo de corticoide e posologia ideal é escassa, sobretudo no estrato pediátrico. A utilização de CCT sistémicos deve ser criteriosa e individualizada, tendo em conta a patologia, as comorbilidades do doente e as propriedades farmacocinéticas dos CCT.

### **Conflito de Interesses**

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

### **Financiamento**

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

### **Disponibilidade dos Dados científicos**

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

### **Referências bibliográficas**

1. Barnes P. Glucocorticoids. *Chem Immunol Allergy*. 2014 May;100:311-6. doi: 10.1159/000359984.
2. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol*. 2007 Sep;275(1-2):71-8. Doi: 10.1016/j.mce.2007.05.019.
3. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug;9(1):30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
4. Caramona M, Costa F, Gonçalves J, Osswald W et al. *Prontuário Terapêutico*. Lisboa: Infarmed Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP/Ministério de Saúde; 2016. 637 p.
5. Mygind N, Laursen LC, Dahl M. Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. *Allergy*. 2000 Jan;55(1):11-5. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00108.x.
6. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2009 Jul;(549):4-30. doi: 10.1080/000164802760370736.
7. Madhok VB, Gagyor I, Daly F, Somasundara D et al. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul;7:CD001942. doi: 10.1002/14651858.CD001942.pub5.
8. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Nov;149(3 Suppl):S1-27. doi: 10.1177/0194599813505967.
9. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update) Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Aug;161(2):195-210. doi: 10.1177/0194599819859883.
10. Herrera M, García Berrocal JR, García Arumí A, Lavilla MJ et al. Actualización del consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la sordera súbita idiopática. *Acta Otorrinolaringol Esp*. Sep-Oct 2019;70(5):290-300. doi: 10.1016/j.otorri.2018.04.010.
11. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May;(5):CD008607. doi:10.1002/14651858.CD008607.pub2.
12. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, Niklas D et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med*. 2004 Jul;351(4):354-61. doi: 10.1056/NEJMoa033280.
13. Zielhuis G, Rach G, van den Broek P. Screening for otitis media with effusion in preschool children. *Lancet* 1989 Feb;1(8633):311-4. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91317-2.
14. Yaman H, Ozturk K, Uyar Y, Gurbilek M. Effectiveness of corticosteroids in otitis media with effusion: an experimental study. *J Laryngol Otol*. 2008 Jan;122(1):25-30. doi: 10.1017/S0022215107007724.
15. Francis NA, Cannings-John R, Waldron CA, Thomas-Jones E et al. Oral steroids for resolution of otitis media with effusion in children (OSTRICH): a double-blinded, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2018 Aug;392(10147):557-568. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31490-9.
16. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, Coggins R et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Feb;154(1 Suppl):S1-S41. doi: 10.1177/0194599815623467.
17. Llewellyn A, Norman G, Harden M, Coatesworth A et al. Interventions for adult Eustachian tube dysfunction: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014 Jul;18(46):1-180, v-vi. doi: 10.3310/hta18460.
18. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, Heneghan CJ et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 25;(3):CD008115. doi: 10.1002/14651858.CD008115.pub3.

19. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr;152(2 Suppl):S1-S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
20. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
21. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C et al. Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr;4:CD011991. doi: 10.1002/14651858.CD011991.pub2.
22. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C et al. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr;4:CD011992. doi:10.1002/14651858.CD011992.pub2.
23. Rudmik L, Soler ZM. Medical Therapies for Adult Chronic Sinusitis: A Systematic Review. *JAMA.* 2015 Sep;314(9):926-39. doi: 10.1001/jama.2015.7544.
24. Yen MT, Yen KG. Effect of corticosteroids in the acute management of pediatric orbital cellulitis with subperiosteal abscess. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2005 Sep;21(5):363-6. doi:10.1097/01.iop.0000179973.44003.f7.
25. Chen L, Silverman N, Wu A, Shinder R. Intravenous Steroids With Antibiotics on Admission for Children With Orbital Cellulitis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2018 Jun;34(3):205-208. doi:10.1097/IOP.0000000000000910.
26. Williams KJ, Allen RC. Paediatric orbital and periorbital infections. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 Sep;30(5):349-55. doi: 10.1097/ICU.0000000000000589.
27. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic corticosteroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: Evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope.* 2007 Nov;117(11 Pt 2 Suppl 115):1-28. doi: 10.1097/MLG.0b013e31814842f8.
28. Hur K, Zhou S, Kysh L. Adjunct steroids in the treatment of peritonsillar abscess: A systematic review. *Laryngoscope.* 2018 Jan;128(1):72-77. doi: 10.1002/lary.26672.
29. Zhang W, Zhao G, Li L, Zhao P. Prophylactic Administration of Corticosteroids for Preventing Postoperative Complications Related to Tracheal Intubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016 Apr;36(4):255-65. doi: 10.1007/s40261-015-0369-4.