

Desametasone e Covid-19

Il nuovo fascino di una vecchia signora

Dexamethasone and Covid-19

New charm for an old lady

Giovanni Minisola

Fondazione "San Camillo-Forlanini", Roma

Riassunto

I Glucocorticoidi (GC) sono agenti anti-infiammatori e immunosoppressivi che svolgono i loro effetti mediante meccanismi genomici e non genomici. Il Desametasone (DES) è un potente ed economico GC sintetico con alta affinità di legame al suo recettore, lunga emivita biologica, alta attività anti-infiammatoria e basso effetto mineralcorticoide. Il DES, che figura nella lista dei farmaci essenziali redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, viene largamente impiegato nel mondo in diverse condizioni infiammatorie. Recentemente, i risultati di studi su pazienti con forme gravi di COVID-19 hanno dimostrato che il DES per via endovenosa riduce il rischio di morte e aumenta il numero di giorni liberi da ventilazione meccanica.

Parole chiave: desametasone, Covid-19, glucocorticoidi

Summary

Glucocorticoids (GC) are potent anti-inflammatory and immunosuppressive drugs which exert their effects through genomic and non genomic mechanisms. Dexamethasone (DES) is a potent and cheap synthetic GC with high receptor binding affinity, long biologic half-life, low mineralcorticoid effect and high anti-inflammatory activity. DES, that is on the list of essential medicines of the World Health Organization, is widely and worldwide used in different inflammatory diseases. Recently, the results of clinical trials of critically ill patients with COVID-19 have shown that intravenous DES is associated with lower mortality and increase in the number of ventilator-free days.

Key words: dexamethasone, Covid-19, glucocorticoids

Ricevuto: 28 dicembre 2020

Accettato: 26 gennaio 2021

Corrispondenza

Giovanni Minisola

Fondazione "San Camillo-Forlanini", Padiglione "Antonini", Ospedale "San Camillo" circ.ne Gianicolense 87, 00152 Roma
E-mail: gminisola@hotmail.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Minisola G.

Desametasone e Covid-19. Il nuovo fascino di una vecchia signora. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:66-75; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-317>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

I corticosteroidi sono agenti biologici lipofili prodotti dalla corteccia surrenale in grado di controllare e regolare numerosi processi biologici fisiologici o patologici. I corticosteroidi vengono classicamente distinti in mineralcorticoidi e glucocorticoidi (GC). I mineralcorticoidi sono particolarmente importanti per il mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica e minerale, mentre i GC esercitano attività anti-infiammatoria e sono fondamentali per il controllo del metabolismo glicidico e dello stress. I principali agenti endogeni a prevalente attività mineralcorticoide e glicocorticoide sono rispettivamente l'aldosterone e il cortisolo.

Nella pratica clinica è molto frequente il ricorso ai GC in ragione della loro provata efficacia in numerose patologie nelle quali è presente una componente immuno-

infiammatoria di variabile entità e rilevanza (Fig. 1). Infatti, per la loro natura lipofila, i GC possono attraversare agevolmente le membrane cellulari e nucleari e, dopo avere interagito con specifici recettori, svolgere la loro attività antiflogistica e immuno-modulatoria (Fig. 2) ¹.

Nella seconda metà del secolo scorso l'industria farmaceutica ha sintetizzato nuovi GC apportando modifiche chimiche alla struttura del cortisolo. I nuovi cortisonici di sintesi si differenziano dal cortisolo per potenza anti-infiammatoria, sodio-ritentiva e durata d'azione (Tab. I).

Tra i cortisonici di sintesi il Desametasone (DES) si caratterizza per prolungata emivita plasmatica e biologica, intensa attività antiflogistica, assenza di attività mineralcorticoidi, rapidità di azione ed elevato profilo di sicurezza. Sono queste le ragioni per le quali il DES figura nell'Elenco dei Farmaci Essenziali redatto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ed è considerato il GC di riferimento

in numerose condizioni cliniche infiammatorie o immuno-mediate ².

Nel corso degli anni è costantemente aumentato l'interesse nei confronti del DES, come è testimoniato dal continuo incremento del numero delle pubblicazioni sul DES indicizzate su PubMed (Fig. 3).

Peculiarità chimico-farmacologiche del Desametasone

Il DES è una molecola lipofila, frutto della ricerca di un GC che coniugasse rapidità di azione ed efficacia, senza avere proprietà idroritentiva. Per ottenere un cortisonico con tali caratteristiche è stata modificata la struttura chimica del prednisolone, frutto di modifiche del cortisolo, aggiungendo un gruppo fluorico e uno metilico (Fig. 4). Il prodotto così ottenuto risulta essere più stabile rispetto agli altri

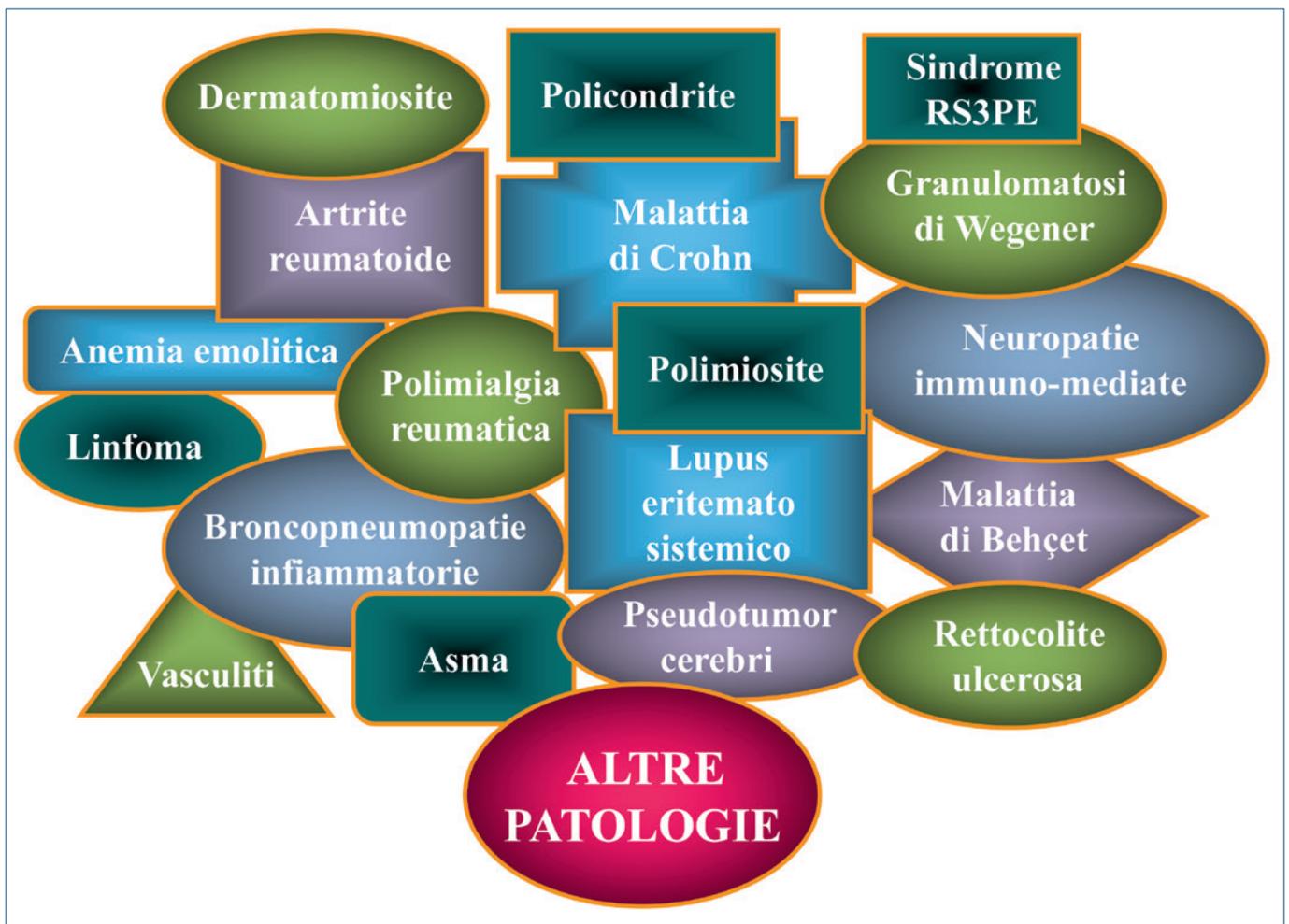


Figura 1. Patologie trattate con glucocorticoidi (RS3PE: *remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema*).

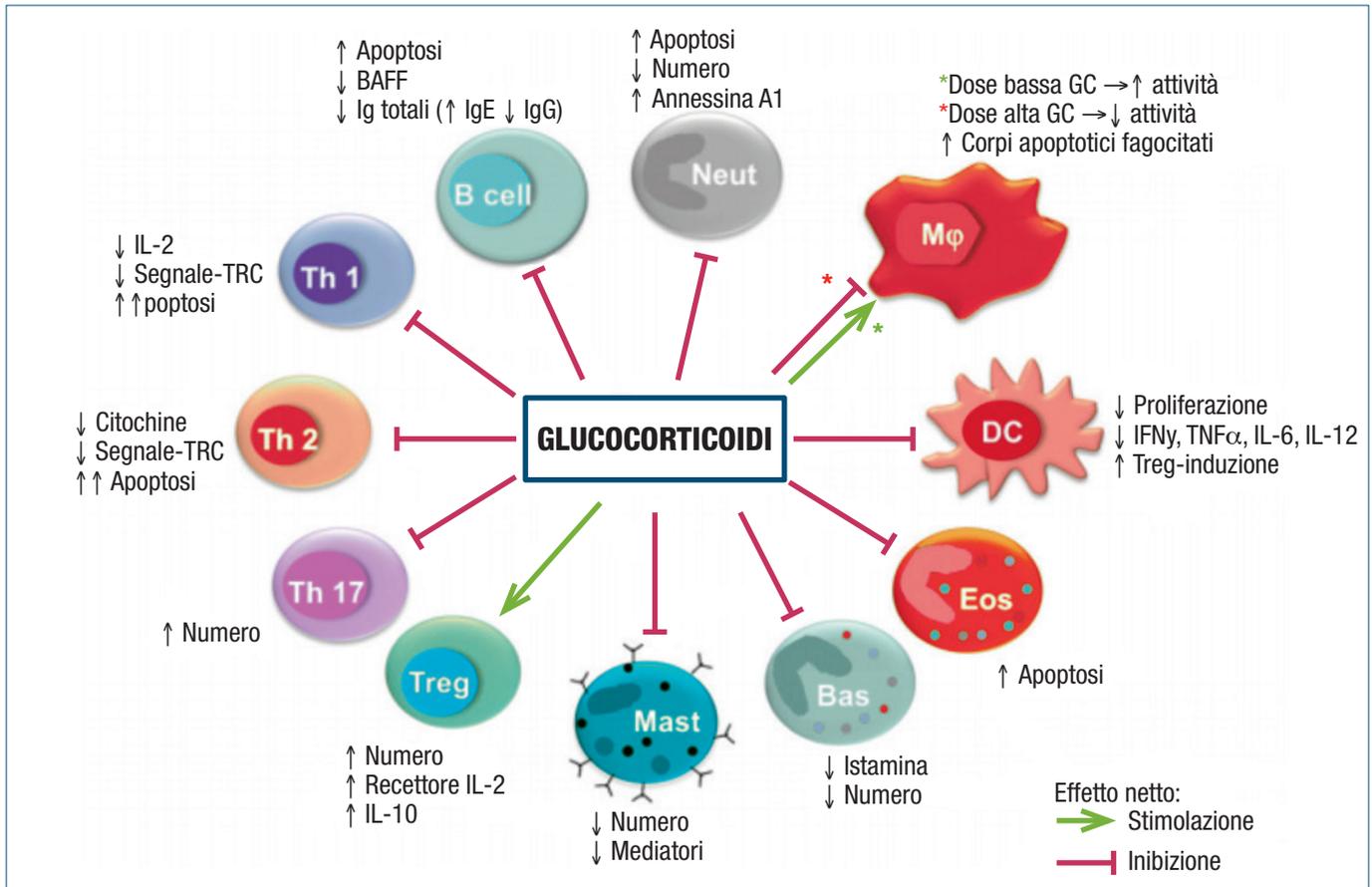


Figura 2. Effetti dei glucocorticoidi sulle cellule immunitarie (da Zen et al., 2011, mod.)¹.

Tabella I. Confronto tra il cortisolo e i principali glucocorticoidi di sintesi.

Durata d'azione	Dose equivalente di glucocorticoide (mg)	Attività glucocorticoide relativa	Attività mineralcorticoide relativa	Legame con le proteine plasmatiche	Emivita plasmatica (ore)	Emivita biologica (ore)
Breve						
Cortisolo	20	1	1	++++	1,5-2	8-12
Intermedia						
Metilprednisolone	4	5	0,5	-	> 3,5	18-36
Prednisolone	5	4	0,6	++	2,1-3,5	18+36
Prednisone	5	4	0,6	+++	3,4-3,8	18-36
Triamcinolone	4	5	0	++	2->5	18-36
Lunga						
Betametasone	0,6	20-30	0	++	3-5	36-54
Desametasone	0,75	20-30	0	++	3-4,5	36-54

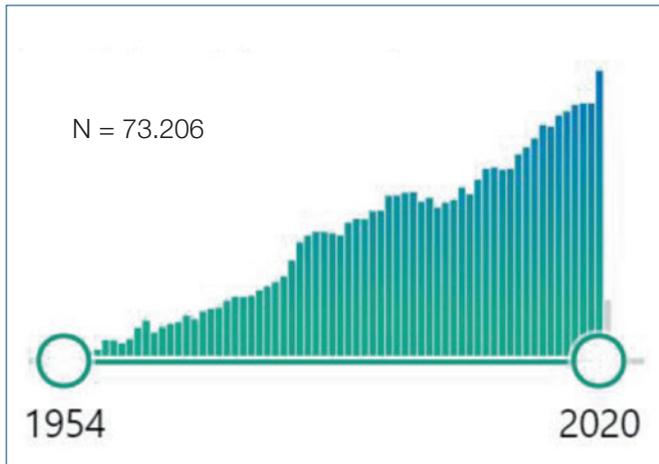


Figura 3. Numero di pubblicazioni sul desametasone indicizzate su PubMed dal 1954 al 2020.

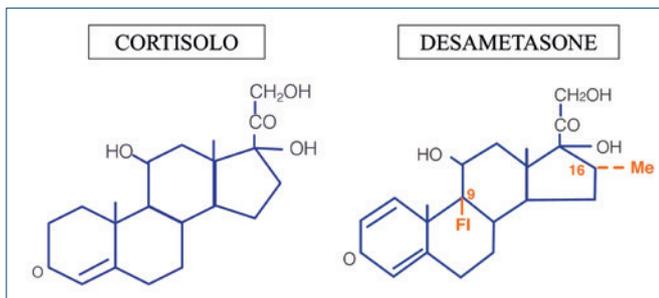


Figura 4. Struttura chimica del cortisolo e del desametasone.

derivati sintetici del cortisolo e, pertanto, ha una emivita plasmatica più elevata.

La particolare efficacia e l'elevata sicurezza del DES sono legate alla presenza del gruppo metilico che aumenta l'affinità per il *glucocorticoid receptor* (GR), recettore citoplasmatico e di membrana specifico per i GC. L'elevata affinità del DES per il GR permette di realizzare un'attività antiflogistica nettamente superiore rispetto a quella svolta dal cortisolo e dal prednisone, minimizzando la riten-

zione idrica per irrilevante affinità verso il recettore dei mineralcorticoidi.

A seguito dell'interazione DES-GR, il complesso trasloca nel nucleo cellulare per svolgere attività genomiche e non genomiche (Fig. 5). Rispetto ad altri analoghi sintetici del cortisolo, il DES si caratterizza per una considerevole potenza anti-infiammatoria genomica combinata con un rapido effetto antiflogistico non genomico (Fig. 6) ³.

Gli effetti genomici avvengono quale conseguenza dell'interazione tra il complesso DES-GR con il DNA, cui fanno seguito a) upregolazione dell'espressione di geni target (trans-attivazione), b) repressione di geni coinvolti nella cascata infiammatoria (trans-repressione) e c) interazione con proteine nucleari in grado di inibire la trascrizione di geni facilitanti l'insorgenza e il mantenimento della flogosi mediante la produzione di citochine infiammatorie e l'inibizione o l'apoptosi di linfociti pro-infiammatori ⁴. Gli effetti genomici, come per tutti i GC, avvengono tardivamente (non prima di 30 minuti) rispetto alla somministrazione del DES, a differenza di quelli non genomici che si realizzano dopo pochi minuti dalla somministrazione del farmaco.

Gli effetti non genomici sono essenzialmente riconducibili all'interazione tra il DES e le membrane cellulari mediata da meccanismi aspecifici e da meccanismi specifici di interazione con il GR, ma indipendenti dall'interazione con il DNA. In particolare, l'effetto immunosoppressivo rapido e diretto sulla popolazione linfo-monocitaria nelle sedi di flogosi è da ascrivere ad effetti non genomici mediati dal legame DES-GR, tra i quali l'inibizione della sintesi e del rilascio di acido arachidonico ⁵.

Le specifiche caratteristiche chimico-fisiche del DES lo rendono molto versatile quanto a modalità e dosi di somministrazione; può infatti essere impiegato per via intramuscolare, endovenosa, orale, intra-articolare, peri-lesionale e topica a dosi variabili e personalizzate a seconda del soggetto, della patologia da trattare e della relativa gravità (Tab. II).

Numerose sono le condizioni cliniche in cui il DES ha dato nel corso degli anni sicure prove di efficacia e sicurezza: patologie reumatologiche, dermatologiche, neoplastiche, oftalmologiche, respiratorie, enteriche, endocrine e immuno-mediate con interessamento di vari organi e apparati.

Tabella II. Dosi di desametasone per uso locale.

Punti di iniezione	Volume di iniezione (ml)	Quantità di desametasone fosfato
Grandi articolazioni (es. ginocchio)	0,5-1	2-4
Piccole articolazioni (es. interfalangee)	0,2-0,25	0,8-1
Borse	0,5-0,75	2-3
Guaine tendinee	0,1-0,25	0,4-1
Tessuti molli	0,5-1,5	2-6

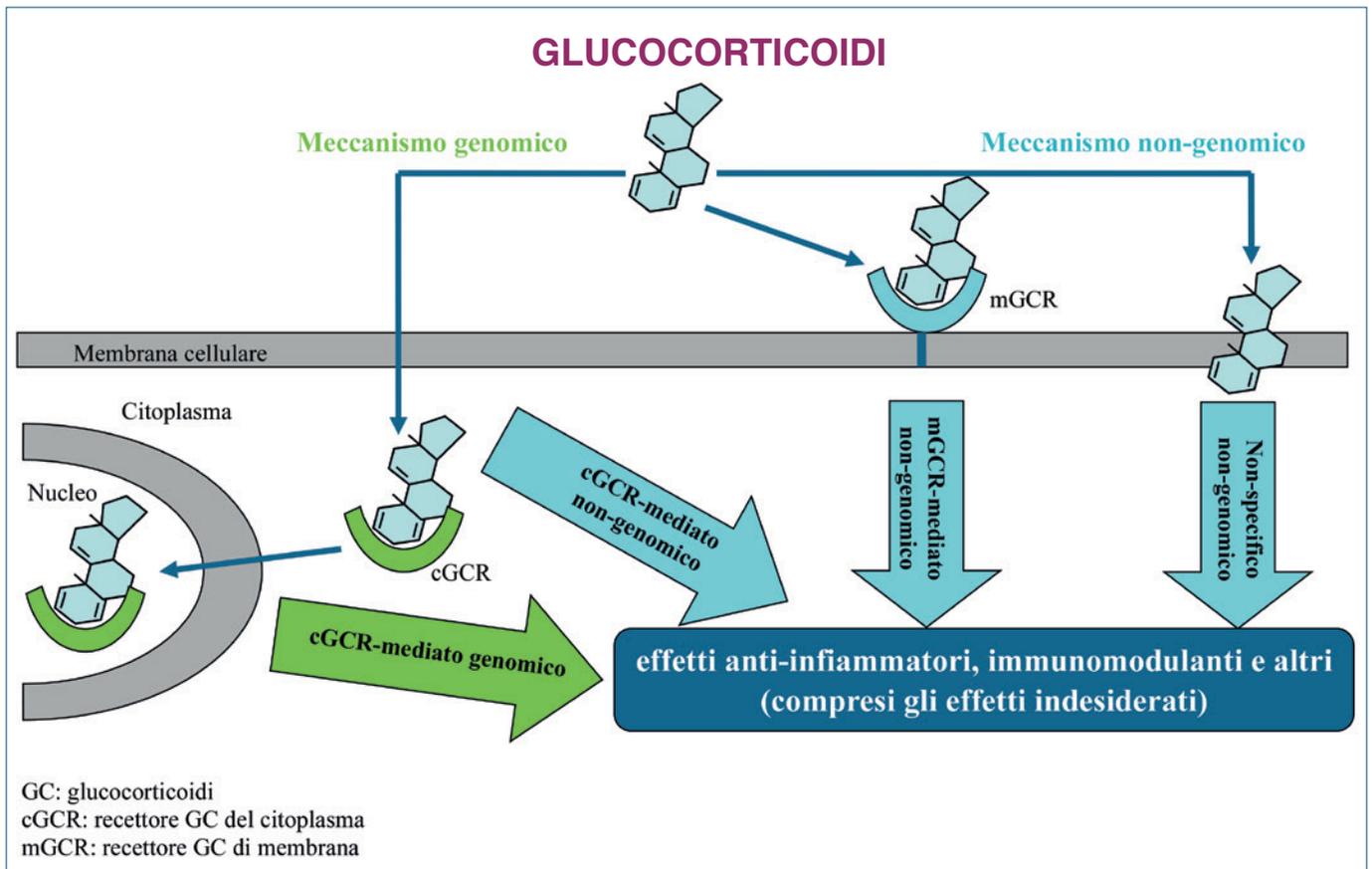


Figura 5. Meccanismi genomici e non genomici del desametasone.

Più recentemente il DES si è imposto all'attenzione della comunità scientifica per il suo ruolo cruciale nelle fasi critiche della Covid-19, rappresentando in tale malattia lo *standard of care*.

Il Desametasone nelle patologie reumatologiche

La rapida efficacia antidolorifica e anti-infiammatoria dei GC per via intra-articolare nell'Artrosi del ginocchio è nota da tempo e confermata da varie meta-analisi ⁶⁻⁸. Tale forma di trattamento è raccomandata in numerose e accreditate linee-guida ⁹⁻¹².

Il DES, quando iniettato nell'articolazione del ginocchio ha dimostrato di essere in grado di modificare positivamente la storia naturale dell'Artrosi e di contenere il danno cartilagineo, senza indurre effetti collaterali locali e sistemici di rilievo ¹³. L'eventuale rialzo dei valori glicemici è modesto e si verifica a seguito di trattamenti ripetuti a dosi elevate ¹⁴. Per le sue peculiarità fisico-chimiche, il DES si contraddistingue, rispetto ad altri GC impiegati per via intra-arti-

colare, per maggiore potenza degli effetti non-genomici, efficacia più protratta, prolungata persistenza nel cavo articolare, mancata formazione di cristalli del farmaco e assenza di condrolesività ^{3, 15-17}. L'attività anti-infiammatoria e quella antidolorifica del DES sono dovute alla neutralizzazione dell'effetto flogistico svolto dalle citochine e dalle chemochine all'interno dell'articolazione del ginocchio.

Spesso i traumi a carico del ginocchio determinano la comparsa di una forma di Artrosi secondaria, detta post-traumatica, dovuta a rilascio di agenti flogogeni, morte dei condrociti, distruzione della matrice cartilaginea extra-cellulare e ridotta sintesi delle macromolecole costituenti la matrice. In tale contesto clinico il DES può essere impiegato per via intra-articolare e svolgere effetti benefici, anche a basse dosi, per le sue pleiotropiche proprietà e attività. In modelli *in vitro* e animali il DES ha infatti dimostrato di avere potere inibente sul rilascio di citochine pro-infiammatorie e di svolgere attività protettiva sui condrociti e sulla matrice ¹⁸⁻²⁰.

Le iniezioni perilesionali di GC vengono impiegate con successo per trattare tendinopatie croniche con lo scopo di neutralizzare gli effetti della sostanza P, il cui rilascio lo-

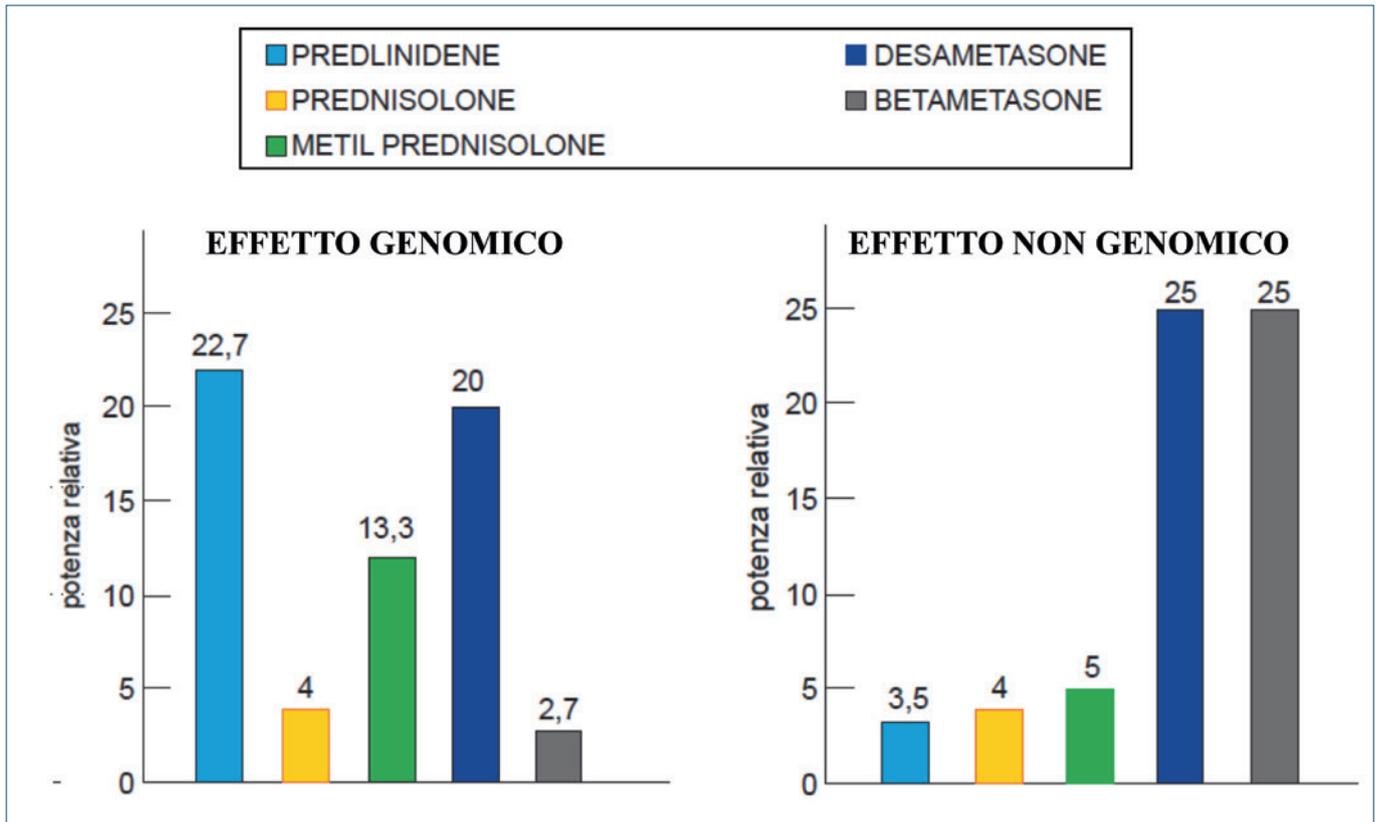


Figura 6. Potenza anti-infiammatoria relativa di vari glucocorticoidi per effetto genomico (A) e non genomico (B) ³.

cale da parte dei fibroblasti tendinei è associato a dolore e danno tissutale. In uno studio in vitro, il DES ha dimostrato di ridurre l'espressione di sostanza P da parte di fibroblasti tendinei umani e di prevenire la sua induzione da parte dell'interleuchina-1 β e del carico meccanico ²¹.

Un elemento caratterizzante l'impiego loco-regionale del DES è la sua caratteristica di non determinare fenomeni di cristallizzazione, necrosi del tessuto adiposo e atrofie o discromie cutanee.

Un ulteriore campo applicativo del DES è l'Artrite Reumatoide, patologia nella quale l'impiego del farmaco diminuisce i livelli del fattore reumatoide IgM e degli anticorpi anti-CCP ²². Oltre a un possibile impiego per via intra-articolare in condizioni nelle quali la malattia ha una prevalente espressione mono- o oligo-articolare, il DES può essere utilizzato con successo per via sistemica o per la *pulse therapy*. Nella *pulse therapy*, modalità di trattamento alla quale si fa ricorso in occasione di episodi di riacutizzazione dell'Artrite Reumatoide, il DES si è dimostrato efficace sia per via endovenosa in bolo, sia per via orale ^{23, 24}. La *pulse therapy* per via orale con DES è una modalità di intervento rapida ed efficace anche nella Miosite ²⁵.

Covid-19 e Desametasone

Il 2 settembre 2020 sono state pubblicate le linee guida dell'OMS relative all'impiego dei GC, e specificamente del DES, per il trattamento della malattia da infezione da SARS-COV-2 nota come Covid-19 ²⁶. Le potenzialità dei GC nel trattamento della Covid-19 erano emerse per la prima volta nel giugno 2020 dai risultati dello studio *Recovery (Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy*, vide infra), che aveva evidenziato i benefici effetti del DES nella Covid-19 ²⁷.

Secondo le linee guida dell'OMS, i GC sono da impiegare in prima linea nei casi più gravi e in condizioni critiche. Il documento distingue le diverse categorie di pazienti (critici, gravi e non gravi) sulla base di parametri respiratori (saturazione dell'ossigeno, frequenza respiratoria, dispnea) e della presenza o meno di altre condizioni cliniche (come sepsi o shock settico).

Nei pazienti gravi e critici i GC sono fortemente raccomandati e devono costituire lo *standard of care* per il trattamento di prima linea, mentre per i casi che non rientrano nelle precedenti categorie, ovvero nei pazienti con sinto-



Figura 7. Titoli di due lavori pubblicati nel 2020 che hanno evidenziato l'importanza del desametasonone per il trattamento della Covid-19 ^{30,31}.

matologia lieve o moderata, i GC non sono consigliati perché attualmente, mancano prove che i benefici superino i rischi.

L'OMS formula le raccomandazioni sulla base dei dati di sette trial clinici randomizzati, oggetto di una meta-analisi, che hanno valutato l'efficacia di tre steroidi (DES, idrocortisone e metilprednisolone) somministrati per via sistemica in oltre 1.700 pazienti con Covid-19 ²⁸. Questi farmaci, in generale, riducevano di un terzo il rischio di morte tra i pazienti più gravi affetti da Covid-19, se confrontati alla consueta terapia e al placebo.

Gli esperti dell'OMS hanno quindi formulato due raccomandazioni:

1. una forte raccomandazione per il ricorso alla terapia sistemica con GC (6 mg di DES per via orale o endovenosa al giorno o 50 mg di idrocortisone per via endovenosa ogni 8 ore) per 7-10 giorni in pazienti con Covid-19 grave e critica;
2. una raccomandazione condizionale a non utilizzare la terapia con GC nei pazienti con Covid-19 non grave.

La formulazione delle linee guida è allineata con i risul-

tati della meta-analisi sopra citata effettuata per valutare differenze quanto a mortalità a distanza di 28 giorni dalla randomizzazione tra i pazienti trattati con GC e quelli trattati con terapia standard o placebo. La meta-analisi ha evidenziato a) che il DES riduceva del 36% i decessi in 1.282 pazienti partecipanti a tre studi, b) che l'idrocortisone, testato su 374 pazienti in tre studi, riduceva il tasso di mortalità del 31% e c) che il metilprednisolone, sperimentato in un piccolo studio su 47 pazienti, era associato a un calo dei decessi nella misura del 9%. La meta-analisi evidenziava inoltre un favorevole profilo di sicurezza dei GC impiegati.

L'efficacia dei GC nella Covid-19 grave e critica sembra doversi ascrivere alla loro capacità di controllare l'infiammazione provocata da una reazione abnorme ed esagerata del sistema immunitario in seguito all'infezione da SARS-CoV-2.

Secondo la scheda informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblicata il 6 ottobre 2020, tenendo conto del meccanismo d'azione dei GC e del decorso delle infezioni virali gravi (fase di replicazione virale seguita da

fase di risposta infiammatoria del sistema immunitario), è probabile che l'effetto benefico dei GC nella Covid-19 sia influenzato dalla tempistica del trattamento, dalla gravità e dallo stadio della malattia, dalla dose somministrata e dalle caratteristiche di ciascun paziente²⁹.

Vengono di seguito riportati i risultati di due recenti e importanti studi pubblicati e inclusi nella meta-analisi, che hanno evidenziato la particolare efficacia del DES nella Covid-19 (Fig. 7).

Lo studio *Recovery* è uno studio randomizzato controllato multicentrico in aperto, condotto in Inghilterra e coordinato dall'Università di Oxford, che confrontava differenti trattamenti in soggetti ospedalizzati per Covid-19³⁰. Lo studio ha incluso 6.425 soggetti randomizzati in due bracci per ricevere DES (2.104 pazienti) o la terapia usuale (4.321 pazienti). Il DES veniva somministrato alla dose giornaliera di 6 mg, per via orale o endovenosa, fino a 10 giorni consecutivi o fino alla dimissione. L'*endpoint* primario era la mortalità a 28 giorni. L'età media dei soggetti arruolati era di 66,1 anni (SD ± 15,7), 36% erano donne e il 56% aveva ≥ 1 comorbidità di rilievo (diabete nel 24% dei casi, cardiopatie nel 27% e patologie polmonari croniche nel 21%). Al momento della randomizzazione, il 16% stava ricevendo ventilazione meccanica invasiva o ECMO (ossigenazione extracorporea a membrana) e il 60% riceveva solo supplementazione di ossigeno (con o senza ventilazione non invasiva). La durata mediana del trattamento era pari a 7 giorni (range interquartile 3-10). Quanto ai trattamenti concomitanti, le percentuali di impiego di azitromicina erano simili nel gruppo trattato con DES e in quello di controllo (24% vs 25%), mentre era minima la percentuale (0 vs 3%) dei pazienti in co-trattamento con idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir o anti-IL6. L'analisi dei dati ha dimostrato una mortalità significativamente inferiore nel braccio in trattamento con DES rispetto al braccio di controllo (22,9% vs 25,7%; rate ratio 0,83; P < 0,001). Nell'analisi prespecificata per sottogruppi, nel braccio trattato con DES, rispetto al braccio di controllo, la riduzione del tasso di mortalità si osservava sia nel sottogruppo supplementato con ossigeno senza ventilazione meccanica invasiva (23,3% vs 26,2%; rate ratio 0,82), sia in quello con ventilazione meccanica invasiva (29,3% vs 41,4%; rate ratio 0,64); non si riscontravano evidenti differenze tra i sottogruppi di entrambi i bracci che alla randomizzazione non ricevevano alcuna supplementazione di ossigeno (17,8% vs 14,0%; rate ratio 1,19). I risultati dello studio indicano una riduzione del rischio di mortalità statisticamente significativo nei pazienti con Covid-19 che ricevevano ossigeno con o senza ventilazione meccanica invasiva trattati con DES alla dose giornaliera di 6 mg fino a un periodo massimo di 10 giorni consecutivi.

Lo studio CoDEX (*The Covid-19 Dexamethasone random-*

mized clinical trial) è uno studio randomizzato controllato multicentrico in aperto, condotto in Brasile³¹. Programmato per arruolare 350 soggetti, è stato interrotto prima del previsto quando sono stati resi noti i risultati dello studio *Recovery* (sopra riportato), non essendosi ritenuto eticamente corretto arruolare nuovi casi. Lo studio prevedeva l'arruolamento di soggetti adulti affetti da Covid-19 assistiti con ventilazione meccanica da ≤ 48 ore precedenti l'insorgenza di ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) moderata o grave (ventilazione meccanica o PaO₂/FiO₂ ≤ 200). I soggetti erano randomizzati con rapporto 1:1 a ricevere DES per via endovenosa (20 mg al giorno per i primi 5 giorni e quindi 10 mg al giorno per un periodo massimo di altri 5 giorni) e la terapia standard o solo quest'ultima. L'*endpoint* primario era rappresentato dal numero di giorni senza ventilazione meccanica nei primi 28 giorni dall'ingresso nello studio e il principale *endpoint* secondario era la mortalità per tutte le cause nello stesso periodo di osservazione. L'analisi è stata condotta su 299 soggetti (151 nel braccio trattato con DES e 148 nel braccio di controllo) con un'età media rispettivamente di 60,1 e 62,7 anni, prevalentemente di sesso maschile. La popolazione in studio si caratterizzava per la grave compromissione respiratoria (PaO₂:FiO₂ ≤ 100 nel 71,5% dei casi trattati con DES e nel 73,0% dei casi di controllo) e per la coesistenza di comorbidità, quali ipertensione (60,3% vs 72,3%), diabete (37,8% vs 46,6%) e obesità (30,5% vs 23,7%). I trattamenti concomitanti nei due bracci di studio erano idrossiclorochina (23,8% vs 18,9%), azitromicina (68,9% vs 73,65) e oseltamivir (29,1% vs 35,1%). Una percentuale elevata di soggetti (65,6% vs 68,2%) era in trattamento con agenti vasopressori. Il 35,1% (52 soggetti) del braccio di controllo aveva ricevuto durante lo studio almeno una dose di GC. La durata mediana del trattamento con DES è risultata pari a 10 giorni (range interquartile 6-10). Nel gruppo trattato con DES la media dei giorni liberi da ventilazione meccanica era pari a 6,6 giorni rispetto a una media di 4,0 nel gruppo di controllo (differenza 2,26; P = 0,04). Nessuna differenza significativa veniva rilevata relativamente all'*endpoint* secondario mortalità a 28 giorni (56,3% vs 61,5%⁹). Dopo 7 giorni, peraltro, i pazienti trattati con DES avevano un punteggio medio SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) significativamente migliore (6,1 vs 7,5; P = 0,004). L'incidenza di infezioni secondarie e la percentuale di eventi avversi gravi sono state inferiori nel gruppo trattato con DES (rispettivamente 21,9% vs 29,1% e 3,3% vs 6,1%). La percentuale dei pazienti per i quali si era reso necessario un trattamento insulinico era leggermente più alta nei soggetti trattati con DES rispetto a quelli del gruppo di controllo (31,1% vs 28,3%).

Conclusioni

Il DES è un derivato del cortisone largamente e da molto tempo impiegato da numerosi medici in tutto il mondo nell'ambito della Medicina Generale e Specialistica.

Il successo del DES si fonda su documentata efficacia clinica, sicurezza di impiego, maneggevolezza, basso costo, pronta e ampia disponibilità.

La pandemia di Covid-19 ha messo in evidenza, sulla base di studi randomizzati e controllati, che il DES è da considerare, anche in questa patologia, una risorsa farmacologica efficace, sicura e poco costosa nei casi in cui, a causa di un'evoluzione della malattia particolarmente grave e sfavorevole, sono necessarie la ventilazione meccanica assistita o la supplementazione di ossigeno.

La rinnovata popolarità e la recente riconsiderazione del DES correlate all'efficacia del suo utilizzo nei soggetti con Covid-19 rappresentano un esempio paradigmatico di come un vecchio farmaco possa vivere una seconda giovinezza, dimostrando una nuova e inaspettata validità in una grave malattia, altrettanto nuova e inaspettata.

Bibliografia

- 1 Zen M, Canova M, Campana C, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev* 2011;10:305-10. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.11.009>
- 2 <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPEM-PIAU2019.06>
- 3 Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22. <https://doi.org/10.1136/ard.61.8.718>
- 4 Alangari AA. Genomic and non-genomic actions of glucocorticoids in asthma. *Ann Thorac Med* 2010;5:133-9. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.65040>
- 5 Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoids act within minutes to inhibit recruitment of signalling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 2000;130:289-98. <https://doi.org/10.1038/sj.bjph.0703272>
- 6 He W-W, Kuang M-J, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Surg* 2017;39:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.087>
- 7 Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD005328. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>
- 8 Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review. *Orthop J Sports Med* 2015;3:2325967115581163. <https://doi.org/10.1177/2325967115581163>
- 9 Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483-9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113100>
- 10 Dhawan A, Mather RC 3rd, Karas V, et al. An epidemiologic analysis of clinical practice guidelines for non-arthroplasty treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy* 2014;30:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.09.002>
- 11 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27:1578-9. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- 12 Kolasiński SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72:149-62. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
- 13 Adami G. Desametasone, una nuova svolta a una vecchia storia. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:223-7. <https://doi.org/10.32050/0390-0134-268>
- 14 Choudhry MN, Malik RA, Charalambous CP. Blood glucose levels following intra-articular steroid injections in patients with diabetes: a systematic review. *JBJS Rev* 2016;4:01874474-201603000-00002. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.O.00029>
- 15 Behrens F, Shepard N, Mitchell N. Metabolic recovery of articular cartilage after intra-articular injections of glucocorticoid. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:1157-60.
- 16 Lu YC, Evans CH, Grodzinsky AJ. Effects of short-term glucocorticoid treatment on changes in cartilage matrix degradation and chondrocyte gene expression induced by mechanical injury and inflammatory cytokines. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R142. <https://doi.org/10.1186/ar3456>
- 17 Huebner KD, Shrive NG, Frank CB. Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res* 2014;32:566-72. <https://doi.org/10.1002/jor.22568>
- 18 Huebner KD, Shrive NG, Frank CB. Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res* 2014;32:566-72. <https://doi.org/10.1002/jor.22568>
- 19 Grodzinsky AJ, Wang Y, Kakar S, et al. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res* 2017;35:406-11. <https://doi.org/10.1002/jor.23295>
- 20 Black R, Grodzinsky AJ. Dexamethasone: chondroprotective corticosteroid or catabolic killer? *Eur Cell Mater* 2019;38:246-63. <https://doi.org/10.22203/eCM.v038a17>
- 21 Mousavizadeh R, Backman L, McCormack RG, et al. Dexamethasone decreases substance P expression in human tendon cells: an in vitro study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:318-23. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu315>

- ²² Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:571-4. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.105767>
- ²³ Kroot EJ, Huisman AM, Van Zeben J, et al. Oral pulsed dexamethasone therapy in early rheumatoid arthritis: a pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:300-6. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.028>
- ²⁴ Sadra V, Khabbazi A, Kolahi S, et al. Randomized double-blind study of the effect of dexamethasone and methylprednisolone pulse in the control of rheumatoid arthritis flare-up: a preliminary study. *Int J Rheum Dis* 2014;17:389-93. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12278>
- ²⁵ van der Meulen MF, Hoogendijk JE, Wokke JH, et al. Oral pulsed high-dose dexamethasone for myositis. *J Neurol* 2000;247:102-5. <https://doi.org/10.1007/pl00007789>
- ²⁶ <https://www.who.int/publications/i/item-WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- ²⁷ Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: evidence and hope during the pandemic. *JAMA* 2020;324:1292-95. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16747>
- ²⁸ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330-41. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
- ²⁹ <https://www.aifa.gov.it/-/covid-19-scheda-informativa-aifa-relativa-all-utilizzo-dei-corticosteroidi>
- ³⁰ RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- ³¹ Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al.; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and Covid-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1307-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>