

Terapia con glucocorticoidi nel cane e nel gatto



I glucocorticoidi sono tra i farmaci più frequentemente utilizzati in ambito veterinario. Essi sono in grado di esercitare una vasta gamma di effetti biologici in seguito al legame con recettori specifici ampiamente distribuiti in tutto l'organismo. Gli effetti dei glucocorticoidi sono dose dipendenti; essi sono classificati in base alla loro potenza rispetto a quella del cortisolo e alla durata della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. La terapia con glucocorticoidi ha lo scopo di ridurre i processi patologici che vengono attivati in risposta ad una malattia. Le dosi antinfiammatorie e immunosoppressive sono variabili nel cane e nel gatto, a causa di una minor sensibilità ai glucocorticoidi nella specie felina. La terapia con glucocorticoidi determina spesso la comparsa di effetti collaterali indesiderati. In caso di protocolli terapeutici con durata superiore o uguale a due settimane o che prevedano l'utilizzo di dosi elevate la riduzione dei glucocorticoidi deve sempre essere attuata in modo graduale.



Antonio Maria Tardo¹
Med Vet



Federico Fracassi¹
Med Vet, PhD,
Dipl. ECVIM-CA

INTRODUZIONE

I glucocorticoidi (GC) sono tra i farmaci più utilizzati, spesso in modo improprio, in medicina veterinaria. Nonostante l'uso estremamente diffuso di questa classe di farmaci, in letteratura veterinaria, le informazioni scientifiche riguardanti la dose ottimale, l'intervallo di somministrazione, gli effetti fisiologici e farmacologici non sono così estese come in medicina umana.¹ Infatti, i protocolli di trattamento sono spesso estrapolati dalla medicina umana, da studi di laboratorio o sono il risultato dell'esperienza clinica.^{2,3} Una conoscenza ottimale degli effetti farmacologici, della potenza d'azione, degli effetti avversi e delle possibili controindicazioni nell'uso dei GC di sintesi, metterebbe il clinico nelle condizioni di prendere decisioni oculate ed evitare il più possibile gravi complicazioni.

L'uso diffuso dei GC è strettamente legato ai loro effetti

metabolici, antinfiammatori e immunosoppressivi. Gli effetti metabolici sono di tipo catabolico e comprendono antagonismo dell'attività insulinica, aumento della sintesi di glicogeno e stimolo del-

I GC sono tra i farmaci più utilizzati, e abusati, in medicina veterinaria. Ciononostante, i protocolli terapeutici sono spesso estrapolati dalla medicina umana, da studi di laboratorio oppure dall'esperienza clinica.

la gluconeogenesi.⁴ Elevate concentrazioni plasmatiche di GC possono determinare effetti indesiderati quali insulino-resistenza, perdita di tessuto muscolare, assottigliamento cutaneo e ritardi nella cicatrizzazione. Gli effetti antinfiammatori e immunosoppressivi sono estremamente complessi e prevedono l'interazione dei GC con diverse vie di segnalazione cellulare e mediatori del-

¹Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia, Bologna.

*Corresponding Author (antoniomaria.tardo2@unibo.it)

Ricevuto: 28/03/2020 - Accettato: 31/08/2020

l'infiammazione.³ I GC inibiscono la sintesi e la secrezione dell'ormone adrenocorticotropo (ACTH) a livello ipofisario e dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), prodotto dall'ipotalamo, tramite un meccanismo di feedback negativo (Figura 1). L'entità e la durata della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamus-pituitary-adrenal*, HPA) sono correlati alla dose, potenza, emivita e durata di somministrazione del GC di sintesi utilizzato.¹

Il cortisolo (idro cortisone), prodotto fisiologicamente nella zona fascicolata della corteccia surrenalica, presenta proprietà sia glucocorticoidi che mineralcorticoidi grazie alla sua capacità di interagire con entrambi i tipi di recettori. Modifiche chimiche della molecola di cortisolo hanno permesso di produrre GC sintetici con maggiore attività glucocorticoide e minore attività mineralcorticoide. Le modificazioni della struttura molecolare hanno permesso inoltre di alterare il legame con le proteine plasmatiche e il metabolismo epatico, prolungando così la durata d'azione delle molecole di sintesi.¹

FARMACODINAMICA

Meccanismo d'azione: L'attività dei GC può essere suddivisa in effetti genomici e non genomici (Figura 2). L'effetto genomico classico è mediato dai recettori citoplasmatici dei GC (*glucocorticoid receptors*, GR), appartenenti alla superfamiglia dei recettori intracellulari che include tutti i recettori degli steroidi.¹ I GC entrano nella cellula per diffusione passiva attraverso la membrana cellulare e, sebbene in minor misura, tramite un meccanismo di

trasporto attivo. Successivamente, il complesso GC/GR viene traslocato nel nucleo, dove attiva o reprime la trascrizione del gene bersaglio.⁵ Anche se le principali azioni dei GC sono mediate dal legame con il GR, alcuni effetti sono conseguenza del legame con un altro recettore intracellulare, il recettore per i mineralcorticoidi (*mineralocorticoid receptor*, MR). Il meccanismo di attivazione trascrizionale meglio caratterizzato è l'interazione tra il complesso GC/GR e specifici siti di legame del DNA (*glucocorticoid response elements*, GREs).⁶ Il legame con il GRE positivo induce la sintesi di proteine antinfiammatorie e di proteine regolatrici importanti per il metabolismo (ad es. enzimi coinvolti nella gluconeogenesi). Il processo mediato dal GRE positivo è anche chiamato "transattivazione" ed è considerato responsabile di numerosi effetti collaterali dei glucocorticoidi. Il legame con il GRE negativo porta all'inibizione della trascrizione genica ("transrepressione") della pro-opiomelanocortina (precursore dell'ACTH), dell' α -fetoproteina e del gene della prolattina, nonché della soppressione dei geni che

I GC esplicano la loro azione tramite effetti genomici e non-genomici. Essi possono esercitare una vasta gamma di effetti biologici tramite legame con recettori specifici ampiamente distribuiti in tutto l'organismo.

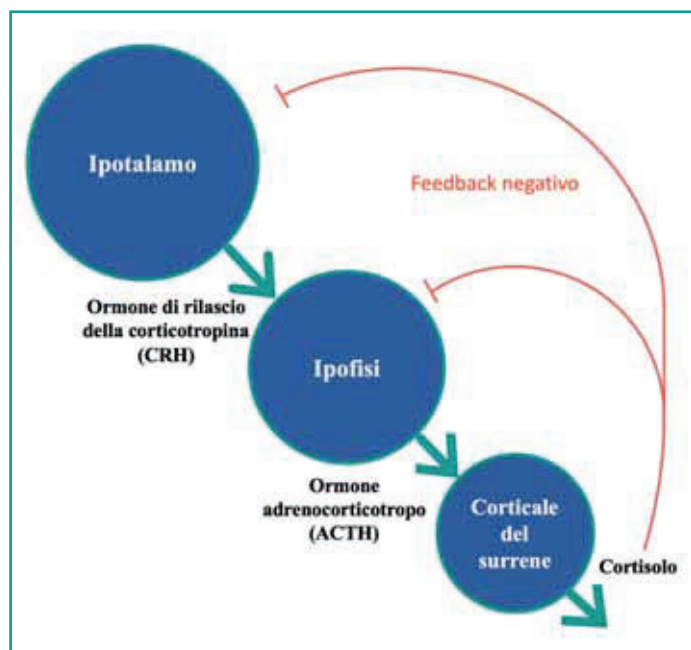


Figura 1 - Rappresentazione schematica dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (*hypothalamus-pituitary-adrenal*, HPA).

codificano per molecole pro-infiammatorie, come l'interleuchina-1 β (IL-1 β) e interleuchina-2 (IL-2).^{7,8} Occorrono circa 30 minuti per l'attivazione del GR, il trasporto nucleare del complesso GC/GR, il legame con le regioni promotrici e l'avvio della trascrizione e della traduzione. Sono necessarie ore o giorni affinché i cambiamenti a livello di cellula, di tessuto o di organismo si rendano evidenti.⁸

Oltre alla classica modalità di azione genomica, i GC possono esercitare la loro azione attraverso meccanismi non genomici. È stato evidenziato che alcuni degli effetti antinfiammatori, immunosoppressivi e antiallergici si verificano troppo velocemente per essere regolati tramite un meccanismo trascrizionale.¹ Rapidi effetti clinici possono essere osservati quando i GC vengono somministrati per via endovenosa o intra-articolare ad alte dosi. Sono stati descritti vari meccanismi responsabili degli effetti non genomici, come interazioni aspecifiche tra i GC e le membrane cellulari, effetti mediati dal GR citosolico e interazioni specifiche con un GR di membrana.^{7,8} È stato dimostrato che i GC ad alte concentrazioni presentano la capacità di intercalarsi nella membrana cellulare, modificando le loro proprietà fisiologiche e l'attività delle proteine transmembrana. Questo determina, ad esempio, una riduzione del flusso di

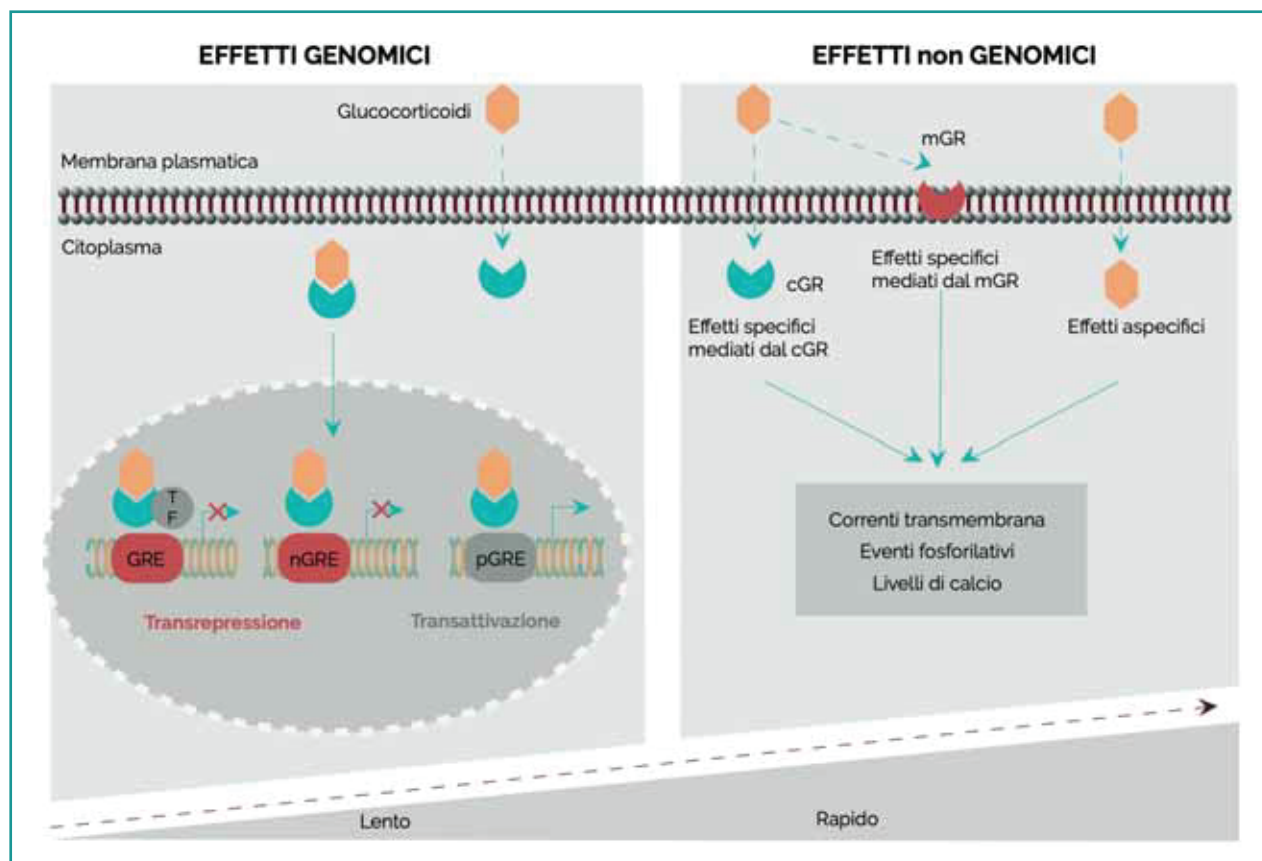


Figura 2 - Effetti genomici e non genomici dei glucocorticoidi. cGR, *cytosolic glucocorticoid receptor*; GRE, *glucocorticoid response element*; mGR, *membrane-bound glucocorticoid receptor*; nGRE, *negative glucocorticoid response element*; pGRE, *positive glucocorticoid response element*; TF, *transcription factor*. Modificato da: Löwenberg M, Verhaar AP, van den Brink, GR, et al. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. *Trends in Molecular Medicine* 13:158-163, 2007.

ioni calcio e sodio attraverso la membrana cellulare delle cellule immunitarie, contribuendo ad una rapida immunosoppressione e alla riduzione del processo infiammatorio. Il legame dei GC al GR citosolico porta all'attivazione di secondi messaggeri, che mediano risposte rapide; il GR citosolico è anche coinvolto nell'inibizione del rilascio di acido arachidonico, un mediatore essenziale per la crescita cellulare e per diverse reazioni metaboliche/infiammatorie. Il legame tra GC e GR di membrana sembra essere coinvolto nel processo di apoptosi e nella mediazione dell'attività delle cellule del sistema immunitario.⁸ Il significato fisiologico degli effetti non genomici non è del tutto chiaro. Si presume che essi svolgano un ruolo importante durante lo stress quando la concentrazione di GC endogeni risulta essere elevata.⁹

Effetti biologici: Il termine «glucocorticoidi» deriva dalle parole «glucosio» e «corteccia» e si riferisce al ruolo dei GC nel metabolismo del glucosio e alla loro origine dalla corteccia surrenalica. I GC, tuttavia, hanno uno spettro di funzioni molto più ampio (Tabella 1), influenzano la maggior parte delle cellule del corpo e senza di essi un individuo non sarebbe in grado di far fronte ad un evento stressante.¹

FARMACOCINETICA

Il cortisolo e i GC sintetici, dopo l'assorbimento, si legano alla proteina legante i corticosteroidi (*corticosteroid binding protein*, CBP), detta anche transcortina, e all'albumina. Solo la frazione libera non legata dei GC è attiva e può entrare nelle cellule. La CBP è una α -globulina secreta dal fegato che presenta un'alta affinità per i GC ma una capacità di legame relativamente bassa; al contrario, l'albumina presenta una minore affinità ma una capacità di legame maggiore. A differenza del cortisolo, i GC di sintesi si legano meno alla CBP; questi ultimi infatti prediligono il legame con le albumine oppure circolano in forma libera, pertanto possono diffondere più rapidamente all'interno dei tessuti.³ I GC si distribuiscono ampiamente in tutti i tessuti del corpo e sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e la membrana placentare. I GC sono metabolizzati a livello epatico e in minor misura nel rene; tuttavia, i farmaci sintetici vengono metabolizzati più lentamente rispetto al cortisolo. Il metabolismo avviene mediante processi di ossidazione o riduzione, seguiti da glucuronidazione o solfatazione e l'escrezione dei metaboliti avviene principalmente tramite la via renale.³ È importante notare

che il cortisone e il prednisone sono composti inattivi (o profarmaci) fino a quando il gruppo chetonico in posizione 11 non viene convertito in gruppo ossidrilico grazie all'azione dell'11- β -idrossisteroide deidrogenasi (11 β -HSD) di tipo 1, enzima espresso principalmente nel fegato.¹⁰

È necessario fare una distinzione tra emivita plasmatica ed emivita biologica dei GC. L'emivita plasmatica è la quantità di tempo necessaria affinché la concentrazione plasmatica di un farmaco si riduca del 50%. Gli effetti biologici dei GC, invece, sono ritardati e prolungati rispetto alla concentrazione plasmatica del farmaco, poiché dipendono, il più delle volte, da meccanismi di trascrizione genica. Pertanto, l'emivita biologica è quella che deve essere presa in considerazione quando si stabilisce

un protocollo di trattamento.

Gli effetti dei GC sono dose-dipendenti e la loro potenza d'azione è rapportata a quella del cortisolo. I GC sintetici sono generalmente divisi in tre gruppi in base alla durata della soppressione dell'asse HPA: ad azione breve, intermedia e prolungata (Tabella 2). La durata d'azione è inoltre influenzata da alcune variabili, in particolare la via di somministrazione, il tipo di preparazione sintetica utilizzata, lo stato di salute del paziente e l'utilizzo concomitante di altri farmaci.¹

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Orale: il cortisolo (idrocortisone) e i GC sintetici sono efficaci per via orale e questa rappresenta la via di somministrazione elettiva per l'uso sistemico, ad eccezione

Tabella 1 - Alcuni effetti fisiologici e patologici dei glucocorticoidi.

Effetti antinfiammatori	Effetti metabolici	Effetti endocrini	Sistema nervoso e muscolare
<ul style="list-style-type: none"> • Soppressione di citochine e chemochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α) • Ridotta espressione molecole di adesione (ICAM-1, E-selectina) • Diminuita attività degli enzimi infiammatori (COX-2, PL-A₂) • Soppressione della proliferazione delle cellule T • Inibizione della fagocitosi mononucleare e della chemiotassi • Induzione di citochine antinfiammatorie (IL-10, TGF-β) • Stabilizzazione delle membrane lisosomiali 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimolo della gluconeogenesi epatica • Aumento del catabolismo proteico • Mobilitazione degli acidi grassi liberi • Antagonismo dell'attività insulinica 	<ul style="list-style-type: none"> • Inibizione della sintesi e della secrezione di ACTH e CRH • Inibizione della sintesi e della secrezione di ADH • Inibizione della sintesi e della secrezione di TSH 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambiamenti comportamentali • Debolezza e atrofia muscolare • Mantenimento del flusso sanguigno cerebrale • Riduzione della formazione del liquido cefalorachidiano • Euforia
Effetti emopoietici	Funzionalità renale	Tratto gastrointestinale	Effetti vari
<ul style="list-style-type: none"> • Incremento dei neutrofili e monociti in circolo • Diminuzione dei linfociti ed eosinofili in circolo • Sequestro dei linfociti; involuzione del tessuto linfoide • Aumento degli eritrociti e delle piastrine in circolo 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento della velocità di filtrazione glomerulare • Inibizione dell'azione dell'ADH • Proteinuria • Ritenzione di acqua, sodio e cloro • Escrezione di potassio e calcio 	<ul style="list-style-type: none"> • Funzione e integrità generali • Riduzione del turnover cellulare della mucosa gastrica • Riduzione della produzione di muco 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimolazione dell'appetito • Incremento del riassorbimento osseo • Azione antiossidante • Inibizione della proliferazione dei fibroblasti e dell'attività del collagene
<p>ACTH, ormone adrenocorticotropo; ADH, ormone antidiuretico; COX-2, ciclossigenasi 2; CRH: ormone di rilascio della corticotropina; ICAM-1, molecola di adesione intercellulare 1; IL, interleuchina; PL-A₂, fosfolipasi A₂; TSH: ormone tireostimolante; TGF-β, fattore di crescita trasformante beta; TNF-α, fattore di necrosi tumorale alfa.</p> <p>Modificato da: Blois S, Mathews KA. "Anti-Inflammatory Therapy". In: Ettinger SJ, Feldman EC, Coté E, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2017, pp. 1782-1793.</p>			

delle situazioni di emergenza. Essa è infatti la via più sicura e più economica; gli svantaggi e limitazioni della via orale includono: vomito come risultato di irritazione della mucosa gastrica, assorbimento variabile a causa di vari fattori (es. patologie gastroenteriche) e la necessità di cooperazione da parte dell'animale. La biodisponibilità orale risulta variabile nei diversi GC; è generalmente più alta per cortisolo, prednisolone e metilprednisolone; è più bassa invece per desametasone e molto bassa per triamcinolone e budesonide.¹ Inoltre, se invece del prednisolone si utilizza il profarmaco (prednisone), saranno necessarie delle dosi maggiori per raggiungere l'effetto desiderato. Nei gatti, solo il 21% circa del prednisone somministrato per via orale si ritrova in circolo sotto forma di prednisolone.¹¹ Non è chiaro se ciò sia conseguenza di un ridotto assorbimento gastrointestinale o di un deficit nel processo di attivazione epatico, ma questi elementi indicano che nella specie felina il prednisolone è da preferire al prednisone.

Gli effetti dei GC sono dose dipendenti e la durata d'azione è condizionata dalla via di somministrazione, dal tipo di farmaco utilizzato e dallo stato di salute dell'animale.

Parenterale: la maggior parte dei GC per uso parenterale sono utilizzati in forma di esteri, ciò ne migliora la solubilità e ne prolunga la durata d'azione. Gli esteri idrosolubili (soluzioni acquose) dei GC sintetici possono essere somministrati per via endovenosa in modo da raggiungere concentrazioni elevate in tempi brevi. Invece, la somministrazione intramuscolare di esteri non idrosolubili (sospensioni) consente di ottenere effetti prolungati. Il principale vantaggio della via parenterale è costituito dal fatto che l'assorbimento del farmaco è più prevedibile rispetto alla via orale, pertanto la dose prescelta risulta essere più accurata. Gli svantaggi di questa via di somministrazione includono la necessità di asepsi, dolore nel sito di inoculo e i costi maggiori.

Topica: i GC per uso topico, con indicazioni oftalmologiche o dermatologiche, sono disponibili in diverse formulazioni (es. colliri, unguenti o shampoo). La somministrazione intra-articolare di GC avviene solitamente tramite l'utilizzo di sospensioni cristalline, in modo da ottenere un effetto antinfiammatorio prolungato nel tempo.¹ Nei pazienti con patologie che colpiscono le vie aeree i GC possono essere utilizzati per via inalatoria. La terapia topica permette di ottenere elevate concentrazioni del farmaco in una determinata parte del corpo con minori effetti collaterali sistemici. I GC per uso topico possono tuttavia essere in parte assorbiti, determinando

Tabella 2 - Caratteristiche dei vari glucocorticoidi a confronto.

Farmaco	Attività glucocorticoide/ antinfiammatoria	Attività mineralcorticoide	Equivalente della dose orale (mg)	Emivita Biologica (ore)
Ad azione breve				
Cortisolo (idro cortisone)	1	1	20	8-12
Cortisone	0,8	0,8	25	8-12
Ad azione intermedia				
Prednisolone/Prednisone	4	0,8	5	12-36
Metilprednisolone	5	0,5	4	12-36
Triamcinolone	5	0	4	12-36
Ad azione prolungata				
Betametasone	25-30	0	0,7-0,8	36-72
Desametasone	25-30	0	0,7-0,8	36-72
Mineralcorticoidi				
Aldosterone	0	200-1000	—	—
Fludrocortisone	10	125-200	—	—

Modificato da: Reusch CE. "Glucocorticoid Therapy". In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis: Elsevier, 2015, p. 559.

gli stessi effetti avversi (es. soppressione dell'asse HPA) degli steroidi somministrati per via sistemica.³

APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

La terapia con GC non è mai diretta nei confronti dell'agente eziologico, ad eccezione della terapia sostitutiva in pazienti con insufficienza corticosurrenalica. Infatti, i GC sono utilizzati con l'obiettivo di ridurre i processi patologici che vengono attivati in risposta ad una malattia, impiegando la dose minima efficace.³ Nelle situazioni di emergenza può essere utile iniziare con la somministrazione del farmaco per via endovenosa, per poi continuare la terapia per via orale. Le formulazioni di GC deposito non sono raccomandate per l'uso di routine a causa della soppressione cronica dell'asse HPA, delle imprevedibili concentrazioni ematiche e dell'incapacità di interrompere la terapia associata a tali prodotti.¹ Come già detto in precedenza, i corticosteroidi sintetici variano in base alla loro attività glucocorticoide (antinfiammatoria) e mineralcorticoide, e alla durata della soppressione dell'asse HPA.

I GC sono usati per minimizzare i processi patologici che vengono attivati in risposta ad una malattia. L'utilizzo parenterale di preparazioni deposito non è consigliato nella pratica clinica quotidiana.

Gli intervalli di dosaggio forniti devono essere considerati come linee guida generali e necessitano di essere adattati al singolo soggetto, infatti la sensibilità ai GC varia nei diversi individui. È opinione comune che i gatti necessitino di dosaggi di GC più alti rispetto ai cani. Questa idea è supportata da alcuni studi in cui è stato evidenziato che la specie felina presenta meno GR rispetto alla controparte canina, e che tali recettori possiedono una minore affinità di legame.^{12,13} Gli effetti fisiologici dei GC si manifestano a dosaggi molto più bassi rispetto agli effetti antinfiammatori e immunosoppressivi. Pertanto, prima di intraprendere una terapia steroidea, il clinico avveduto dovrebbe stabilirne l'obiettivo (terapia sostitutiva, riduzione dell'infiammazione, soppressione del sistema immunitario, o altro). Le principali applicazioni terapeutiche dei GC possono essere riassunte nelle seguenti categorie:

1. Terapia sostitutiva: gli animali con insufficienza corticosurrenalica primaria o secondaria richiedono la terapia sostitutiva con GC, in quanto essi non sono in grado di produrli in modo adeguato. In caso di malattia primaria (morbo di Addison), la maggior parte dei pazienti necessita anche della supplementazione di mineralcorticoidi. Terapia sostitutiva significa fornire GC in quantità simili a

quelle prodotte fisiologicamente dall'organismo. Il prednisolone è il preparato glucocorticoide più comunemente usato per la terapia sostitutiva ad una dose giornaliera variabile da 0,1 a 0,25 mg/kg. Ogni animale presenta, tuttavia, una diversa tolleranza alla terapia corticosteroidica; i cani di grande taglia spesso mostrano una particolare sensibilità, mentre i gatti appaiono più resistenti. Pertanto, le dosi sostitutive sono soggettive e per evitare dosaggi eccessivi o insufficienti ci si basa, principalmente, sulle osservazioni del proprietario. Nei periodi di stress il fabbisogno di GC aumenta. In linea generale, si consiglia di incrementare la dose da 2 a 5 volte in caso di stress moderato e da 5 a 20 volte in caso di stress grave (ad esempio in caso di intervento chirurgico).²

2. Terapia antinfiammatoria: le patologie su base infiammatoria e allergica sono i motivi più comuni per l'uso dei GC. Se nessun trattamento specifico può essere iniziato o se questo risulta essere insufficiente, i GC possono aiutare a combattere i segni clinici. Tuttavia, la maggior parte dei casi di uso improprio di GC ricadono in questa categoria. Difatti, se al processo infiammatorio che si intende trattare si associa un processo infettivo, l'uso di GC può avere effetti deleteri perché l'infezione può progredire e il risultato può rivelarsi potenzialmente fatale. A causa degli effetti generali dei GC (es. riduzione della pressione, stimolazione del senso di appetito, sensazione di euforia e soppressione dei segni clinici di infiammazione), il medico può avere l'impressione di un miglioramento clinico dell'animale, mentre in realtà la malattia sta progredendo.¹⁴ Nel cane, la dose antinfiammatoria di prednisolone è compresa tra 0,5-1 mg/kg/die. Nel gatto, di solito si consiglia di somministrare una dose doppia rispetto al cane (1-2 mg/kg/die). Non appena i segni clinici sono sotto controllo, la dose deve essere ridotta al fine di ottenere la concentrazione plasmatica minima efficace. Il periodo di induzione varia generalmente da 5 a 7 giorni.¹⁵ Vi sono alcune controversie sul fatto che la dose giornaliera di prednisolone debba essere somministrata singolarmente o divisa in due somministrazioni. Poiché mancano studi a sostegno di entrambe le teorie, alcuni autori suggeriscono di avvalersi della singola somministrazione, in particolare negli animali difficili da trattare.¹³ I GC topici, anziché sistemici, possono rivelarsi utili in condizioni infiammatorie che colpiscono l'occhio, la cute, le vie respiratorie, il tratto gastrointestinale e le articolazioni. I GC ad uso topico riducono il processo infiammatorio locale, mi-

Le patologie allergiche e infiammatorie sono i motivi per cui si ricorre più spesso all'uso dei GC. Queste sostanze presentano tuttavia un rischio elevato di uso improprio.

nimizzando gli effetti sistemici. I GC inalatori sono usati con nebulizzatori o inalatori predosati in pazienti con patologie infiammatorie croniche delle vie aeree. Essi hanno una biodisponibilità sistemica relativamente bassa data dal loro scarso assorbimento e da un intenso metabolismo di primo passaggio epatico. Esempi sono fluticasone e budesonide, la cui potenza locale risulta essere estremamente alta;¹⁶ entrambi utilizzati con successo come GC inalatori nel cane e nel gatto.¹⁷⁻²⁰ La budesonide è disponibile in commercio anche come formulazione orale e può essere utilizzata per il trattamento della malattia infiammatoria intestinale cronica del cane.^{21,22}

I GC rappresentano la terapia di prima scelta in varie malattie immunomediate. Essi, inoltre, prevengono il rigetto d'organo dopo trapianto e riducono le reazioni immunologiche associate ad alcune patologie infettive.

3. Terapia immunosoppressiva: i GC rappresentano il caposaldo terapeutico della maggior parte delle patologie immunomediate (es. anemia emolitica immunomediata, trombocitopenia immunitaria, poliartrite immunomediata). Vengono inoltre utilizzati per prevenire il rigetto del trapianto d'organo e per ridurre le reazioni immunologiche associate ad alcune malattie infettive come la peritonite infettiva felina, l'ehrlichiosi e l'anaplasmosi.²³⁻²⁶ L'obiettivo della terapia immunosoppressiva è quello di raggiungere rapidamente la remissione della malattia, il che di solito richiede dosi elevate del farmaco; successivamente, la dose viene ridotta lentamente fino alla dose minima efficace per mantenere la remissione. La formulazione elettiva è costituita dal prednisolone per via orale. Anche se, in situazioni acute o di emergenza, può essere indicata la somministrazione endovenosa di esteri idrosolubili di prednisolone o metilprednisolone. Le formulazioni deposito non consentono adeguamenti della dose e non devono essere utilizzate. La dose iniziale di prednisolone orale è tipicamente 2-4 mg/kg/die nei cani e 2-8 mg/kg/die nei gatti.⁴ La dose viene generalmente suddivisa in due somministrazioni giornaliere, poiché si suppone che questo permetta di ridurre gli effetti collaterali sull'apparato gastroenterico. In genere, i cani di grande taglia devono essere trattati con la dose inferiore dell'intervallo sopracitato. La dose più alta nei gatti (8 mg/kg/die) deve essere usata con estrema cautela. Alcuni clinici preferiscono utilizzare il desametasone per le prime somministrazioni, dopodiché sostituirlo con il prednisolone orale. Non ci sono attualmente studi clinici che confermino alcun vantaggio di questo tipo approccio. Si rammenta, tuttavia, che in caso di terapia immunosoppressiva con preparazioni di

glucocorticoidi diverse dal prednisolone, il dosaggio deve essere calcolato in base alla potenza relativa del principio attivo rispetto al prednisolone (2 mg/kg di prednisolone equivalgono a circa 0,3 mg/kg di desametasone, quest'ultimo è infatti circa 7 volte più potente del prednisone/prednisolone). Si continua con dosi elevate di prednisolone fino alla remissione; di solito ottenibile in 1-4 settimane. Successivamente, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente nell'arco di settimane o mesi (vedi "Protocollo di riduzione dei glucocorticoidi"). L'aggiunta di altri agenti immunosoppressivi può consentire di ottenere il controllo della patologia con dosi più basse di GC e di attuare una riduzione più rapida della dose.

4. Terapia antineoplastica: i GC sono spesso inclusi nei protocolli di chemioterapia in associazione ad altri farmaci. Essi infatti esplicano un'attività citotossica nei confronti delle cellule ematopoietiche neoplastiche tramite interazione con i GR²⁷ e induzione di diversi meccanismi di apoptosi.^{28,29} Oltre ad essere utilizzati a scopo curativo, i GC offrono spesso un supporto di tipo palliativo poiché permettono di alleviare i sintomi correlati al processo neoplastico o conseguenti alla chemioterapia (es. nausea, vomito, anoressia, astenia).³⁰ Ulteriori effetti desiderati dei GC includono la riduzione di edema ed infiammazione.¹ Essi sono infatti in grado di inibire il rilascio di citochine, enzimi ed altre molecole pro-infiammatorie e indurre la sintesi di lipocortina, bloccando quindi la produzione di mediatori flogistici come le prostaglandine. A tal proposito l'utilizzo dei GC può rivelarsi utile in pazienti veterinari con edema cerebrale secondario a neoplasie intracraniche.³¹ Il prednisolone orale rappresenta un'ottima opzione terapeutica per alleviare il dolore cronico causato dal processo neoplastico; la dose raccomandata è compresa tra 0,25-1 mg/kg nel cane e tra 0,5-1 mg/kg nel gatto.³² I GC sono inoltre utilizzati in pazienti con neoplasie linfoidi, mastocitoma, ipercalcemia maligna e per aumentare le concentrazioni di glucosio ematico nei casi di insulinoma.^{1,31} Il prednisolone viene spesso usato in associazione ad altri farmaci in pazienti affetti da linfoma.³³ Qualora il proprietario non accetti l'utilizzo di un regime chemioterapico multifarmaco, il prednisolone viene talvolta utilizzato come singolo farmaco con un possibile controllo della neoplasia per un arco di tempo di 1-2 mesi.³³ Oltre al bre-

Il prednisolone è spesso incluso nei protocolli chemioterapici, in associazione ad altri farmaci, per la sua attività citotossica. Esso è anche usato per alleviare il dolore cronico causato dal tumore.

ve periodo di remissione, altri svantaggi includono gravi effetti collaterali e il rischio di compromettere la risposta ad una chemioterapia successiva. Inoltre, i GC inducono l'apoptosi dei linfociti neoplastici e possono interferire con la diagnosi; dovrebbero quindi essere utilizzati solo dopo che questa è stata ottenuta.¹ I GC possono, infine, essere usati a dosi antiinfiammatorie per la gestione di effetti avversi, come ad esempio reazioni di ipersensibilità o cistite emorragica, causati dalla tossicità di alcuni farmaci chemioterapici.³¹

5. Shock: l'utilizzo di elevati dosaggi di GC nel trattamento dello shock ha perduto progressivamente consensi. Diversamente dal passato, i GC ad alto dosaggio sono attualmente menzionati soprattutto nei protocolli per il trattamento dello shock anafilattico.³⁴⁻³⁶ Il principale meccanismo d'azione di questa classe di farmaci nel trattamento dell'anafilassi consiste nel limitare la fase tardiva della risposta infiammatoria. I GC sono infatti in grado di reprimere la trascrizione dei geni che codificano per molecole pro-infiammatorie e di bloccare la cascata dell'acido arachidonico, evitando il protrarsi dei sintomi.³⁴ Essi, inoltre, possono inibire la liberazione di mediatori flogistici da parte dei macrofagi attivati e il rilascio di istamina e serotonina da parte di mastociti e piastrine.³⁷ Ulteriori potenziali effetti benefici dei GC in corso di shock anafilattico includono il mantenimento del tono vascolare e la riduzione di infiammazione, edema e broncocostrizione delle vie aeree.³⁷ Nell'uomo, il farmaco di prima linea per il trattamento dell'anafilassi con una rapida insorgenza d'azione è l'epinefrina, e sebbene i GC siano spesso usati, la loro insorgenza d'azione è considerata piuttosto lenta.^{35,38} Allo stesso modo, nel cane e nel gatto, i GC sono comunemente utilizzati per il trattamento dell'anafilassi, spesso in associazione ad altri farmaci come l'epinefrina, antistaminici (antagonisti dei recettori H1 e H2) e broncodilatatori (agonisti dei

recettori β 2-adrenergici).^{34,36,37} Si rammenta che gli stessi GC possono causare reazioni allergiche e persino anafilassi.³⁹ In medicina umana è stato dimostrato che in corso di shock settico può essere presente una "insufficienza surrenalica relativa"; in questi casi la terapia con GC a basso dosaggio per alcuni giorni appare sicura e può sortire qualche beneficio nella risoluzione dello shock e per la sopravvivenza a breve termine.⁴⁰ Benché una insufficienza surrenalica relativa possa manifestarsi anche in cani e gatti, la letteratura veterinaria risulta carente di studi riguardanti l'uso di GC a basso dosaggio in soggetti con shock settico. Pertanto, attualmente non è possibile formulare alcuna raccomandazione in merito.⁴¹

I GC sono spesso utilizzati, in associazione ad altri farmaci, per il trattamento dell'anafilassi nei piccoli animali. Essi permettono infatti di limitare il processo flogistico e il protrarsi della sintomatologia.

6. Malattie neurologiche: in passato i GC venivano raccomandati per il trattamento di lesioni cerebrali di origine traumatica per ridurre l'edema cerebrale. Tuttavia, nell'uomo, l'uso del metilprednisolone ad alte dosi è stato associato ad un aumento del tasso di mortalità.^{42,43} Attualmente, l'utilizzo dei GC in corso di lesioni cerebrali di origine traumatica costituisce argomento di dibattito sia in medicina umana che veterinaria e alcuni autori non raccomandano il loro impiego nei piccoli animali.⁴⁴⁻⁴⁶ In corso di traumi acuti del midollo spinale, si ritiene che il metilprednisolone abbia un effetto di rimozione dei radicali liberi, se somministrato entro 8 ore dal momento dell'insulto.⁴⁷ Tuttavia, si tratta di dosi molto elevate che possono causare gravi effetti collaterali. Nel cane e nel gatto mancano dati a sostegno



Figura 3 - Cane, Rottweiler con atopia e ipercortisolismo iatrogeno. **A)** L'utilizzo di glucocorticoidi depositato aveva causato marcata astenia, addome a botte e calcinosi cutis complicata da piodermite nella regione del garrese; **B)** Lo stesso cane 6 mesi dopo la sospensione della terapia con glucocorticoidi e remissione completa della sintomatologia.

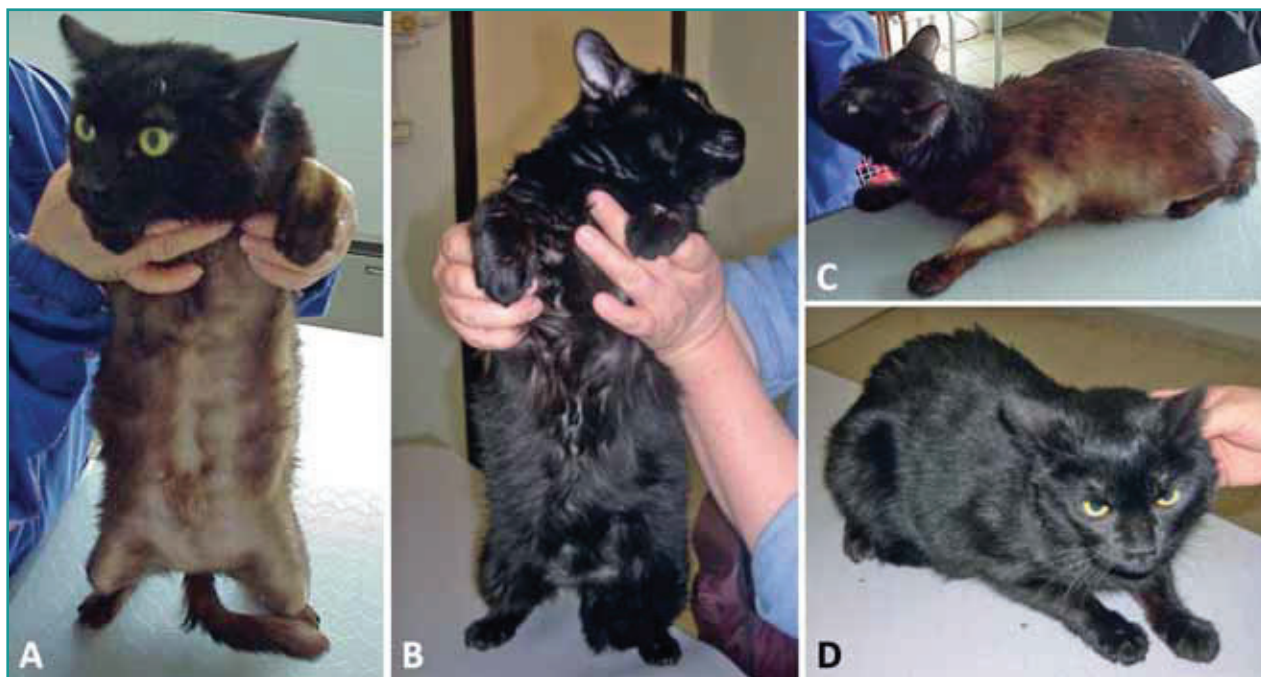


Figura 4 - Gatto, Comune Europeo con granuloma eosinofilo e ipercortisolismo iatrogeno. **A - C)** L'utilizzo di glucocorticoidi depositato aveva causato marcato diradamento del pelo a livello di addome, tronco ed arti. **B - D)** Lo stesso gatto 12 mesi dopo la sospensione della terapia con glucocorticoidi e remissione completa della sintomatologia.

dell'uso di questo protocollo, per cui l'uso di GC nelle lesioni acute del midollo spinale è attualmente controverso.⁴⁷ Inoltre, in uno studio recente non è stato possibile evidenziare alcun vantaggio nell'utilizzo del metilprednisolone sodio succinato in cani con trauma spinale acuto.⁴⁸

EFFETTI AVVERSI

Gli effetti avversi della terapia con GC derivano spesso dall'uso prolungato con alti dosaggi. I gatti sono considerati meno suscettibili a tali effetti, ma quando questi si verificano sono spesso gravi e includono atrofia e fragilità cutanea, insufficienza cardiaca congestizia e diabete mellito.¹⁵

I GC esogeni possono sopprimere l'asse HPA e causare ipercortisolismo iatrogeno.^{49,50} I segni clinici sono simili all'ipercortisolismo ipofisario o surrenalico (Figura 3 e 4). Nella specie canina, sintomi quali poliuria, polidipsia, polifagia e polipnea si rendono manifesti solitamente nell'arco di breve tempo (ore o settimane dall'inizio della terapia) e migliorano dopo sospensione completa o graduale dei GC.¹ Segni clinici come alterazioni dermatologiche (es. alopecia, calcinosi cutanea, iperpigmentazione e assottigliamento cutaneo), addome a botte, epatomegalia e atrofia muscolare possono rendersi evidenti dopo settimane o mesi di terapia.^{15,49} Questi ultimi impiegano molto più tempo per risolversi (settimane o mesi) dopo la sospensione della terapia e in alcuni casi

possono persistere (es. calcinosi cutanea).^{1,49} I gatti sono considerati più resistenti dei cani allo sviluppo di ipercortisolismo iatrogeno e spesso la poliuria/polidipsia non si manifesta fino a che i GC esogeni non inducono diabete mellito. Caratteristica peculiare del gatto è la comparsa di vere e proprie lacerazioni spontanee e distacco dei lembi cutanei e, in rari casi, incurvamento mediale del padiglione auricolare.^{13,51}

Le infezioni secondarie, in particolare a carico del tratto urinario e piodermite, possono derivare da una terapia steroidea prolungata.⁵² Ulteriori effetti collaterali dei GC includono astenia, letargia, alterazioni comportamentali, obesità e alterazioni della coagulazione.^{1,53} I GC causano insulino-resistenza e innalzano i livelli di glucosio nel sangue;⁵⁴ pertanto, devono essere evitati nei cani e nei gatti con diagnosi di diabete mellito.

La terapia con GC determina spesso la comparsa di effetti collaterali indesiderati. I gatti sembrano essere meno suscettibili a tali effetti, ma quando questi si verificano presentano una gravità maggiore.

La somministrazione di GC può causare una vasta gamma di effetti gastrointestinali, che vanno da lesioni della mucosa gastrica con decorso subclinico fino ad ulcerazioni del tratto gastroenterico in caso di alti dosaggi.^{55,56}

Tabella 3 - Potenziali interazioni farmacologiche dei glucocorticoidi.

Farmaco	Potenziale interazione farmacologica
Antiacidi	Riduzione dell'assorbimento dei glucocorticoidi se somministrati per via orale
Amfotericina B	Aumento del rischio di ipokaliemia
Anticolinesterasici	Debolezza muscolare
Aspirina e altri salicilati	Riduzione della concentrazione ematica di salicilati
Ciclofosfamide	Inibizione del metabolismo epatico della ciclofosfamide
Ciclosporina	Inibizione del metabolismo epatico di glucocorticoidi e ciclosporina e conseguente aumento della concentrazione ematica di entrambi i farmaci
Digossina	Aumento del rischio di aritmie se presente ipokaliemia
Diuretici (furosemide, tiazidici)	Aumento del rischio di ipokaliemia
Efedrina	Aumento del metabolismo dei glucocorticoidi
Estrogeni	Potenziamento dell'effetto dei glucocorticoidi
Insulina	Riduzione dell'effetto insulinico
Ketoconazolo	Riduzione del metabolismo dei glucocorticoidi
Macrolidi (eritromicina, claritromicina)	Riduzione del metabolismo dei glucocorticoidi
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	Aumento del rischio di ulcerazione gastrica
Fenobarbitale	Aumento del metabolismo dei glucocorticoidi
Fenitoina	Aumento del metabolismo dei glucocorticoidi
Rifampicina	Aumento del metabolismo dei glucocorticoidi
Vaccini	Dosi immunosoppressive di glucocorticoidi possono aumentare la replicazione virale, evitare l'uso di vaccini vivi attenuati
Modificato da: Reusch CE. "Glucocorticoid Therapy". In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis: Elsevier, 2015, p. 570.	

A causa dell'azione immunosoppressiva dei GC, il loro uso è relativamente controindicato in pazienti con processi infettivi. Tuttavia, il trattamento di alcune malattie infettive può beneficiare della terapia aggiuntiva con GC per ridurre l'infiammazione o modulare la risposta immunitaria, se combinata con antimicrobici appropriati.⁴ Poiché i GC possono influire sulla funzione del muscolo cardiaco e causare ritenzione idrica, si raccomanda un uso prudente nei pazienti con malattie cardiache; infatti, l'insufficienza cardiaca congestizia rappresenta un rischio potenziale, specialmente nella specie felina.⁵⁷ I GC possono inoltre alterare l'efficacia o incrementare la tossicità di altri farmaci (Tabella 3). Uno degli esempi più importanti è il rischio sostanzialmente aumentato di ulcerazione gastrica quando i GC sono somministrati in

concomitanza con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS).

Le anomalie di laboratorio più comuni nei cani sottoposti a terapia con GC sono rappresentate da un aumento dell'attività degli enzimi epatici. Tutti i GC di sintesi, indipendentemente dalla via di somministrazione (orale, parenterale o topica), possono determinare un aumento dell'attività sierica della fosfatasi alcalina (ALP), dell'alanina aminotransferasi (ALT) e della gamma glutamil transferasi (GGT).¹ Nei gatti, l'assenza dell'isoenzima dell'ALP indotto dagli steroidi fa sì che i valori di questo enzima in corso di terapia cortisonica siano spesso nella norma, il più delle volte si ha però un aumento dell'ALT.⁵¹ I GC possono causare un incremento dei livelli sierici di colesterolo e trigliceridi, una diminuzione del-

la concentrazione sierica di potassio e, soprattutto nella specie felina, la comparsa di iperglicemia e glicosuria.^{49,54,58} Un recente studio, inoltre, ha messo in evidenza che l'uso del prednisone nel cane può determinare un incremento dei livelli sierici di cistatina C in modo dose dipendente.⁵⁹

All'esame emocromocitometrico è possibile evidenziare il cosiddetto "leucogramma da stress" caratterizzato da neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e, principalmente nel cane, monocitosi.^{1,49,51} Nel gatto, infatti, l'aumento dei monociti è un riscontro possibile ma meno frequente rispetto alla controparte canina.^{49,51} In uno studio condotto su cani con ipercortisolismo iatrogeno, l'eosinopenia rappresentava uno dei reperti più comuni del leucogramma da stress.⁴⁹ Nel cane, infine, è descritto il rilievo di trombocitosi in corso di terapia con GC.⁶⁰

I GC sono inclusi nella lista dei farmaci, stilata dall'organizzazione mondiale della sanità (OMS), sospettati di indurre pancreatite nell'uomo.⁶¹ Nei cani e nei gatti, l'idea che i GC possano causare pancreatite è stata in gran parte smentita. Infatti, i GC non sono più annoverati nell'elenco dei farmaci sospettati di poter causare pancreatite.^{62,63} È possibile, tuttavia, che i GC costituiscano un fattore aggravante in animali già debilitati o che soltanto una ridotta percentuale di cani e gatti sia suscettibile alla pancreatite indotta dai GC.¹

PROTOCOLLO DI RIDUZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI

Esistono diversi metodi per ridurre gradualmente la terapia con GC, ma non esiste nessuna pubblicazione scientifica che dimostri che un metodo sia migliore dell'altro. Alcuni punti chiave, tuttavia, sono ampiamente condivisi dalla maggior parte degli autori.^{1,2,15,64} La riduzione graduale della dose di GC deve sempre essere eseguita in caso di terapie ≥ 2 settimane o quando siano state utilizzate dosi elevate (>1 mg/kg di prednisolone/die o suo equivalente).² In quest'ultimo caso (vale a dire, dose elevata per breve tempo), la riduzione graduale può essere ottenuta rapidamente nell'arco di pochi giorni. La riduzione della dose di GC deve essere iniziata dopo la remissione della malattia, e gli animali devono essere rivalutati prima di passare allo stadio di riduzione successivo. In caso di recidiva della patologia, il dosaggio di GC va immediatamente riportato a quello iniziale, o anche superiore. Le malattie infiammatorie di solito richiedono da 5 a 7 giorni di terapia di induzione, mentre le malattie immunomediate possono richiedere da 10 a 28 giorni.¹⁵ In generale, più lunga è la fase di induzione e/o maggiore è la dose di induzione, più graduale e lungo sarà il periodo di riduzione della dose. I GC usati per

Tabella 4 - Esempio di protocollo per la riduzione graduale di prednisolone orale usato per le malattie immunomediate.

Fase della malattia	Dose	Durata
Induzione	2 mg/kg divisa q12h	10-28 giorni
Riduzione Graduale	1,5 mg/kg divisa q12-24h	10-28 giorni
	1,0 mg/kg divisa q12-24h	10-28 giorni
	0,5 mg/kg divisa q12-24h	10-28 giorni
	0,25 mg/kg q24h	10-28 giorni
	0,5 mg/kg a giorni alterni	10-28 giorni
	0,25 mg/kg a giorni alterni	≥ 21 giorni

Modificato da: Sieber-Ruckstuhl NS, Reusch CE. "Glucocorticoid Therapy". In: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME. Feline Endocrinology, 1st ed. Milano: Edra, 2019, p. 429.

malattie potenzialmente fatali dovrebbero essere ridotti più lentamente rispetto agli equivalenti protocolli usati per altre patologie. Il protocollo di riduzione per le patologie immunomediate può richiedere diversi mesi (Tabella 4); alcuni animali potrebbero inoltre aver bisogno della terapia con GC per tutta la loro vita. Solitamente, quando la dose giornaliera di prednisolone è stata ridotta a 0,25-0,5 mg/kg/die, è possibile passare alla terapia a giorni alterni. Quest'ultimo accorgimento dovrebbe consentire all'asse HPA di riprendersi nei «giorni di riposo» e si presume che fornisca una maggiore sicurezza rispetto ad una cessazione improvvisa. La riuscita della terapia a giorni alterni si basa sul fatto che gli effetti terapeutici dei GC durano più a lungo degli effetti soppressivi sull'asse HPA.² Il prednisolone è il GC d'elezione per la terapia a giorni alterni per la sua durata d'azione (12-36 ore); l'azione del cortisolo (idrocortisone) è troppo breve (8-12 ore) e quella del desametasone è troppo lunga (36-72 ore) per questo approccio. Se la terapia a giorni alterni permette di mantenere la patologia in remissione si può tentare un'ulteriore riduzione, somministrando il farmaco ogni tre giorni fino a cessazione completa della terapia.¹⁵

Il protocollo di riduzione graduale dei GC deve sempre essere attuato quando si effettuano trattamenti con durata maggiore o uguale a due settimane o che prevedano l'uso di dosi elevate.

PUNTI CHIAVE

- Gli effetti dei GC sono dose dipendenti; essi sono classificati in base alla loro potenza rispetto a quella del cortisolo e alla durata della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene.
- Tutte le formulazioni sintetiche di GC sono in grado di inibire l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene; l'entità e la durata dell'inibizione dipendono da dose, potenza, emivita e durata di somministrazione.
- Le dosi antinfiammatorie e immunosoppressive sono variabili nel cane e nel gatto, a causa di una minor sensibilità ai GC nella specie felina.
- In caso di protocolli terapeutici con durata superiore o uguale a due settimane o che prevedano l'utilizzo di dosi elevate (> 1 mg/kg di prednisolone/die o suo equivalente) la riduzione dei GC deve sempre essere attuata in modo graduale.
- La dose dei GC utilizzati per malattie potenzialmente fatali deve essere ridotta con maggiore gradualità rispetto agli equivalenti protocolli usati per altre patologie.

Glucocorticoid therapy in dogs and cats

Summary

Glucocorticoids are among the most frequently used drugs in veterinary medicine. They can exert a wide range of biological effects after binding with specific receptors widely distributed throughout the body. The effects of glucocorticoids are dose-dependent, and they are classified according to their potency in relation to the potency of cortisol and the duration of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression. Glucocorticoids are used to reduce the processes that are activated in response to a disease. The anti-inflammatory and immunosuppressive doses are variable in dogs and cats, due to a lower sensitivity to glucocorticoids in the feline species. Adverse effects are common with glucocorticoid therapy, in particular if the protocol includes high doses and/or long-term application. Tapering of the glucocorticoid dose should always be done if the therapeutic protocols was longer than or equal to two weeks, or if high doses have been used.

BIBLIOGRAFIA

1. Reusch CE. Glucocorticoid Therapy. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E, eds. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis: Elsevier, 2015, pp. 555-577.
2. Ferguson DC, Dirikolu L, Hoenig M. Glucocorticoids, mineralocorticoids and adrenolytic drugs. In: Riviere JE, Papich MG, eds. Veterinary Pharmacology & Therapeutics. Ames: Wiley-Blackwell, 2009, pp. 771-802.
3. Boothe DM, Mealey KA. Glucocorticoids and mineralocorticoids. In: Boothe DM, ed. Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics, St. Louis: Saunders Elsevier, 2012, pp. 1119-1149.
4. Blois S, Mathews KA. Anti-Inflammatory Therapy. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th ed. St. Louis: Elsevier, 2017, pp. 1782-1793.
5. Nixon M, Andrew R, Chapman KE. It takes two to tango: dimerisation of glucocorticoid receptor and its anti-inflammatory functions. Steroids 78: 59-68, 2013.
6. Vandevyver S, Dejager L, Tuckermann J, et al. New insights into the anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids: an emerging role for glucocorticoid-receptor-mediated transactivation. Endocrinology 154: 993-1007, 2013.
7. Löwenberg M, Verhaar AP, van den Brink, GR, et al. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. Trends in Molecular Medicine 13:158-163, 2007.
8. Stahn C, Löwenberg M, Hommes DW, et al. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. Molecular and Cellular Endocrinology 275: 71-78, 2007.
9. Jiang CL, Liu L, Tasker JG. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms?. Frontiers in Neuroendocrinology 35: 72-75, 2014.
10. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiological Reviews 93: 1139-1206, 2013.
11. Graham-Mize CA, Rosser EJ. Bioavailability and activity of prednisone and prednisolone in the feline patient. Veterinary Dermatology 15: 7-10, 2004.
12. Van den Broek AHM, Stafford WL. Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in cats and dogs. Research in Veterinary Science 52: 312-315, 1992.
13. Lowe AD, Campbell KL, Graves T. Glucocorticoids in the cat. Veterinary Dermatology, 19: 340-347, 2008.
14. Calvert CA, Cornelius LM. Corticosteroid hormones: endogenous regulation and the effects of exogenous administration. Veterinary Medicine 85: 810, 1990.
15. Behrend EN, Kemppainen RJ. Glucocorticoid therapy: pharmacology, indications, and complications. Veterinary Clinics: Small Animal Practice 27: 187-213, 1997.
16. Viviano KR. Update on immunosuppressive therapies for dogs and cats. Veterinary Clinics: Small Animal Practice 43: 1149-1170, 2013.
17. Bexfield NH, Foale RD, Davison LJ, et al. Management of 13 cases of canine respiratory disease using inhaled corticosteroids. Journal of Small Animal Practice 47: 377-382, 2006.
18. Padrid P. Use of inhaled medications to treat respiratory diseases in dogs and cats. Journal of the American Animal Hospital Association 42: 165-169, 2006.

19. Leemans J, Kirschvink N, Clercx C, *et al.* Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *The Veterinary Journal* 192: 41-48, 2012.
20. Galler A, Shibly S, Bilek A, *et al.* Inhaled budesonide therapy in cats with naturally occurring chronic bronchial disease (feline asthma and chronic bronchitis). *Journal of Small Animal Practice* 54: 531-536, 2013.
21. Dye TL, Diehl KJ, Wheeler SL, *et al.* Randomized, controlled trial of budesonide and prednisone for the treatment of idiopathic inflammatory bowel disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27: 1385-1391, 2013.
22. Pietra M, Fracassi F, Diana A, *et al.* Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research* 74: 78-83, 2013.
23. Gregory CR, Kyles AE, Bernstein L, *et al.* Results of clinical renal transplantation in 15 dogs using triple drug immunosuppressive therapy. *Veterinary Surgery* 35: 105-112, 2006.
24. Hopper K, Mehl ML, Kass PH, *et al.* Outcome after renal transplantation in 26 dogs. *Veterinary Surgery* 41: 316-327, 2012.
25. Pedersen NC. An update on feline infectious peritonitis: diagnostics and therapeutics. *The Veterinary Journal* 201: 133-141, 2014.
26. Sainz Á, Roura X, Miró G, *et al.* Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & Vectors* 8: 75, 2015.
27. Baxter JD, Harris AW, Tomkins GM, *et al.* Glucocorticoid receptors in lymphoma cells in culture: relationship to glucocorticoid killing activity. *Science* 171: 189-191, 1971.
28. Moalli PA, Rosen ST. Glucocorticoid receptors and resistance to glucocorticoids in hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma* 15: 363-374, 1994.
29. Greenstein S, Ghias K, Krett NL, *et al.* Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. *Clinical Cancer Research* 8: 1681-1694, 2002.
30. Maurice-Dror C, Perets R, Bar-Sela G. Glucocorticoids as an adjunct to oncologic treatment in solid malignancies - not an innocent bystander. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 126: 37-44, 2018.
31. Gustafson DL, Bailey DB. Cancer Chemotherapy. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM eds. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2020, pp. 182-208.
32. Nolan MW, Meneses C, Fan TM, *et al.* Supportive care for the cancer patient. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM eds. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2020, pp. 286-329.
33. Vail DM, Pinkerton M, Young KM. Hematopoietic Tumors. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM eds. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2020, pp. 688-772.
34. Shmuel DL, Cortes Y. Anaphylaxis in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23: 377-394, 2013.
35. Simons FER, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, *et al.* 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organization Journal* 8: 1, 2015.
36. Hoehne SN, Hopper K. Hypersensitivity and Anaphylaxis. In: Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski EA, Silverstein DC, eds. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*, 1st ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2018, pp. 936-941.
37. Aharon MA, Prittie JE, Buriko K. A review of associated controversies surrounding glucocorticoid use in veterinary emergency and critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 27: 267-277, 2017.
38. Lieberman PL. Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. *The American Journal of Medicine* 127: S6-S11, 2014.
39. Schaer M, Ginn PE, Hanel RM. A case of fatal anaphylaxis in a dog associated with a dexamethasone suppression test. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 15: 213-216, 2005.
40. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Medicine* 43: 1751-1763, 2017.
41. Creedon JMB. Controversies surrounding critical illness-related corticosteroid insufficiency in animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25: 107-112, 2015.
42. Roberts I, Yates D, Sandercock P, *et al.* Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10,008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364:9442, 2004.
43. Edwards P, Arango M, Balica L, *et al.* Final results of MRC CRASH, a randomized placebo-controlled trial of intravenous corticosteroids in adults with head injury - outcomes at 6 months. *Lancet* 365: 1957-1959, 2005.
44. DiFazio J, Fletcher DJ. Updates in the management of the small animal patient with neurologic trauma. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 43: 915-940, 2013.
45. Di Fazio J, Fletcher DJ. Traumatic Brain Injury. In: Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski EA, Silverstein DC, eds. *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*, 1st ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2018, pp. 111-117.
46. Kenney E. Head Trauma. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 8th ed. St. Louis: Elsevier, 2017, pp. 618-621.
47. Park EH, White GA, Tieber LM. Mechanisms of injury and emergency care of acute spinal cord injury in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22: 160-178, 2012.
48. Olby NJ, Muguet-Chanoit AC, Lim JH, *et al.* A placebo-controlled, prospective, randomized clinical trial of polyethylene glycol and methylprednisolone sodium succinate in dogs with intervertebral disk herniation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30: 206-214, 2016.
49. Huang HP, Yang HL, Liang SL, *et al.* Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 35: 200-207, 1999.
50. Lien YH, Huang HP, Chang PH. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 12 cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42: 414-423, 2006.
51. Lowe AD, Campbell KL, Barger A, *et al.* Clinical, clinicopathological and histological changes observed in 14 cats treated with glucocorticoids. *Veterinary Record* 162: 777-783, 2008.
52. Torres SM, Diaz SF, Nogueira SA, *et al.* Frequency of urinary tract infection among dogs with pruritic disorders receiving long-term glucocorticoid treatment. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 227: 239-243, 2005.
53. O'Kell AL, Grant DC, Panciera DL, *et al.* Effects of oral prednisone administration with or without ultralow-dose acetylsalicylic acid on coagulation parameters in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 73: 1569-1576, 2012.
54. Lowe AD, Graves TK, Campbell KL, *et al.* A pilot study comparing the diabetogenic effects of dexamethasone and prednisolone in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 45: 215-224, 2009.
55. Boston SE, Moens NM, Kruth SA, *et al.* Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research* 64: 1369-1375, 2003.
56. Rohrer CR, Hill RC, Fischer A, *et al.* Gastric hemorrhage in dogs given high doses of methylprednisolone sodium succinate. *American Journal of Veterinary Research* 60: 977-981, 1999.
57. Ployngam T, Tobias AH, Smith SA, *et al.* Hemodynamic effects of methylprednisolone acetate administration in cats. *American Journal of Veterinary Research* 67: 583-587, 2006.
58. Plumb DC, editor: *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 9th ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2018.
59. Muñoz J, Soblecherio P, Duque FJ, *et al.* Effects of Oral Prednisone Administration on Serum Cystatin C in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31: 1765-1770, 2017.
60. Neel JA, Snyder L, Grindem CB. Thrombocytosis: a retrospective study of 165 dogs. *Veterinary Clinical Pathology* 41: 216-222, 2012.
61. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, *et al.* Drug induced pancreatitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 24: 143-155, 2010.
62. Armstrong PJ, Williams DA. Pancreatitis in cats. *Topics in Companion Animal Medicine* 27: 140-147, 2012.
63. Mansfield C. Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnostics, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine* 27: 123-132, 2012.
64. Sieber-Ruckstuhl NS, Reusch CE. Glucocorticoid Therapy. In: Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME, eds. *Feline Endocrinology*, 1st ed. Milano: Edra, 2019, pp. 422-430.