

Novas abordagens terapêuticas na síndrome de Cushing

New therapeutic approaches in Cushing's syndrome

Nuevos enfoques terapéuticos en el síndrome de Cushing

Mariana Bastos Teixeira Fonseca¹, Livia Harumi Takahashi², Karollyna Maria Henry Moore³, Camila Catâneo Cardoso Borin⁴, Ana Carolina Rioga da Silva¹, Sofia Izabel dos Anjos Duarte⁵, Andressa Karoline Oliveira Pessoa⁶, Mayra Borges da Silva³, Maria Julia Santana Santos Cotta⁷, Neidejany de Assunção do Sacramento⁸.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança das novas abordagens terapêuticas no tratamento da síndrome de Cushing. **Métodos:** Através da plataforma de dados PubMed, foi realizada uma Revisão Integrativa a fim de encontrar fontes relevantes para este intuito. A pesquisa foi realizada através da estratégia de pesquisa: ("Cushing Syndrome"[MeSH]) AND ((Treatment) OR (Chronotherapy) OR (Steroid Synthesis Inhibitors) OR (Antiglucocorticoid)). Foram 600 artigos inicialmente e através da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 17 artigos foram selecionados para análise neste estudo. **Resultados:** Estudos apontam que Osilodrostat é seguro e efetivo controlando o hipercortisolismo, porém têm variados efeitos adversos. Cetoconazol é eficaz e seguro para doença ativa após cirurgia transesfenoidal. Pasireotide apresenta melhoria da qualidade de vida, sinais clínicos e possui diversos efeitos colaterais. O ácido 9-cis retinoico pode ser benéfico com efeito adrenal adicional e o S-707106 melhora sensibilidade à insulina e reduz obesidade. Levocetoconazol mostrou efetividade no quadro clínico, tolerabilidade e segurança. Relacorilant apresentou benefícios clínicos e Metirapona mostrou boa resolubilidade e segurança. Nas recidivas, alguns pontos devem ser considerados quando utilizarem radioterapia externa como terapia auxiliar. **Considerações finais:** As novas abordagens terapêuticas estudadas podem ser consideradas seguras e eficazes para a síndrome de Cushing.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing, Tratamento, Cronoterapia, Inibidores da síntese de esteroides, Anti-Glucocorticoide.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of new therapeutic approaches in the treatment of Cushing's syndrome. **Methods:** An Integrative Review was carried out using the PubMed data platform in order to find relevant sources for this purpose. The search was carried out using the following search strategy: ("Cushing Syndrome"[MeSH]) AND ((Treatment) OR (Chronotherapy) OR (Steroid Synthesis Inhibitors) OR (Antiglucocorticoid)). Initially, there were 600 articles and, by applying the inclusion and exclusion criteria, 17 articles were selected for analysis in this study. **Results:** Studies indicate that Osilodrostat is safe and effective in controlling hypercortisolism, but it has various adverse effects. Ketoconazole is effective and safe for active disease after transsphenoidal surgery. Pasireotide improves quality of life, clinical signs, and has various side effects. 9-cis retinoic acid may be beneficial with additional adrenal effects, and S-707106 improves insulin

¹Centro Universitário de Belo Horizonte (UNIBH), Belo Horizonte – MG.

²Universidade de Marília (Unimar), Marília – SP.

³Fundación Héctor Alejandro Barceló (FHAB), Buenos Aires – Argentina.

⁴Universidade Anhanguera (UNIDERP), Campo Grande – MS.

⁵Faculdade Brasileira de Cachoeiro (MULTIVIX), Cachoeiro de Itapemirim – ES.

⁶Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Recife – PE.

⁷Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova – MG.

⁸Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario – Argentina.

SUBMETIDO EM: 10/2023

ACEITO EM: 11/2023

PUBLICADO EM: 12/2023

sensitivity and reduces obesity. Levoketoconazole has shown effectiveness in clinical presentation, tolerability, and safety. Relacorilant has demonstrated clinical benefits, and Metyrapone has good solubility and safety. In cases of recurrence, some points should be considered when using external radiotherapy as adjunctive therapy. **Final Considerations:** The new therapeutic approaches studied can be considered safe and effective for Cushing's syndrome.

Keywords: Cushing Syndrome, Treatment, Chronotherapy, Steroid Synthesis Inhibitors, Antiglucocorticoid.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de nuevos enfoques terapéuticos en el tratamiento del síndrome de Cushing. **Métodos:** Se realizó una Revisión Integrativa utilizando la plataforma de datos PubMed con el fin de encontrar fuentes relevantes para este propósito. La búsqueda se realizó utilizando la siguiente estrategia de búsqueda: ("Cushing Syndrome"[MeSH]) AND ((Treatment) OR (Chronotherapy) OR (Steroid Synthesis Inhibitors) OR (Antiglucocorticoid)). Inicialmente se encontraron 600 artículos y, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 17 artículos para su análisis en este estudio. **Resultados:** Los estudios indican que el Osilodrostat es seguro y eficaz en el control del hipercortisolismo, pero presenta varios efectos adversos. El ketoconazol es eficaz y seguro para la enfermedad activa después de la cirugía transesfenoidal. El Pasireotida mejora la calidad de vida, los signos clínicos y tiene varios efectos secundarios. El ácido 9-cis retinoico puede ser beneficioso con efectos adicionales en las glándulas suprarrenales, y el S-707106 mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la obesidad. El levocetoconazol ha demostrado eficacia en la presentación clínica, tolerabilidad y seguridad. El relacorilant ha demostrado beneficios clínicos, y la metirapona tiene buena solubilidad y seguridad. En casos de recurrencia, se deben considerar algunos puntos al utilizar la radioterapia externa como terapia adyuvante. **Consideraciones Finales:** Los nuevos enfoques terapéuticos estudiados pueden considerarse seguros y eficaces para el síndrome de Cushing.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, Tratamiento, Cronoterapia, Inhibidores de la Síntesis de Esteroides, Antiglucocorticoides.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Cushing (SC) é definida como o conjunto de sinais, sintomas e anormalidades metabólicas decorrentes de uma exposição crônica e inapropriada a níveis excessivos de glicocorticóides, sejam de causa endógena ou exógena (HINOJOSA-AMAYA JM, et al., 2019). Considerada uma síndrome grave e rara, com incidência anual de aproximadamente 1,2 a 2,4 casos por milhão de habitantes, ela representa um desafio clínico significativo (FLESERIU M e BILLER BMK, 2022; FLESERIU M, et al., 2019).

A Doença de Cushing (DC) é a principal causa de hipercortisolismo endógeno, sendo desencadeada por um adenoma secretor de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em cerca de 70-80% dos casos. Outras causas incluem a Síndrome de Cushing Adrenal e a Síndrome de Cushing Ectópica Dependente de ACTH (HINOJOSA-AMAYA JM, et al., 2019). A Síndrome de Cushing independente de ACTH corresponde a vinte por cento dos casos e geralmente é tratada com adrenalectomia, enquanto a Síndrome de Cushing ectópica é abordada pela remoção do tumor produtor de ACTH (FLESERIU M, et al., 2019).

O tratamento primário, a adenomectomia hipofisária transesfenoidal, é altamente eficaz para a DC, inibindo as vias que causam o excesso de ACTH e cortisol ou a própria ação do cortisol no tecido-alvo (HINOJOSA-AMAYA JM, et al., 2019; FLESERIU M, et al., 2019). No entanto, estudos recentes estão explorando novos alvos terapêuticos e vias fisiopatológicas, oferecendo possibilidades de tratamento medicamentoso para casos em que a cirurgia é contraindicada ou não desejada pelo paciente (FLESERIU M, et al., 2019). Além disso, alguns pesquisadores, como Braun LT e Reincke M (2020), veem o tratamento medicamentoso como uma alternativa considerável em pacientes com risco cirúrgico, mesmo que essa prática seja ainda atípica. Dessa forma, o presente artigo, por meio de uma revisão literária integrativa, pretende avaliar a eficácia e a segurança das novas abordagens terapêuticas no tratamento da Síndrome de Cushing, além de compará-las em relação ao tratamento considerado de primeira linha. Tais abordagens serão as seguintes: Osilodrostat, Ácido 9 -Cis-Retinoide, Pasireotida, Levocetoconazol/Cetoconazol, Relacorilant, Inibidores da esteroidogênese adrenal, Metirapona e radiação.

MÉTODOS

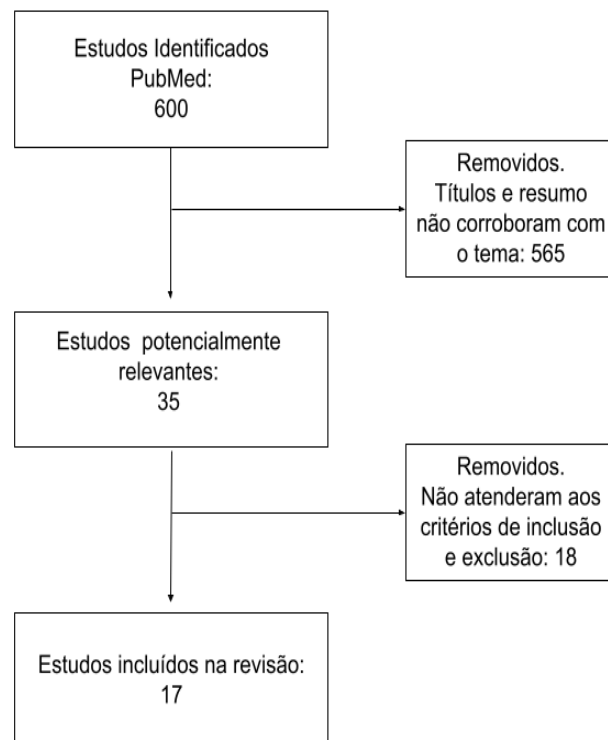
Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida de acordo com os critérios da estratégia PVO, sigla que representa: população ou problema da pesquisa, variáveis e desfecho. Utilizada para a elaboração da pesquisa através de sua questão norteadora: “Quais são as novas abordagens terapêuticas para a síndrome de Cushing e como elas se comparam em termos de eficácia e segurança com os tratamentos padrão?”. Nesse sentido, de acordo com os parâmetros mencionados acima, a população ou problema desta pesquisa refere-se aos pacientes adultos com Síndrome de Cushing com as variáveis relacionadas às novas abordagens do tratamento da doença, comparando-as em relação à eficácia e à segurança das abordagens usuais.

As buscas foram realizadas por meio da pesquisa na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados os descritores em combinação com os termos booleanos “AND” e “OR” através da seguinte estratégia de pesquisa: “Cushing Syndrome” AND ((Treatment) OR (Chronotherapy) OR (Steroid Synthesis Inhibitors) OR (Antiglucocorticoid)). Desta busca foram encontrados 600 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês; publicados no período de 2018 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo (revisão literária, revisão sistemática meta-análise, ensaio clínico, coorte, estudos experimentais e estudos observacionais), disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Foram selecionados um total de 17 artigos para compor o presente estudo.

RESULTADOS

Após a associação dos descritores utilizados na base pesquisada, foram encontrados um total de 600 artigos na base de dados após a aplicação das estratégias de pesquisa. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 35 artigos, sendo removidos 18 artigos após a leitura e análise inicial. Isso totalizou 17 artigos para análise completa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Figura 1 – Critérios e resultados de seleção dos estudos.



Fonte: Fonseca MBT, et al., 2023.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados sobre o tema.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Frontiers in Endocrinology	Viecceci C, et al. (2022)	Este estudo retrospectivo de coorte que avaliou o tratamento com cetoconazol em pacientes com doença de Cushing (DC) e hipercortisolismo em hospital universitário brasileiro. Concluiu-se que o cetoconazol é eficaz no controle do hipercortisolismo em pacientes com doença de Cushing e relativamente seguro para aqueles que não apresentam remissão após a cirurgia transesfenoidal.
The Lancet Diabetes & Endocrinology	Fleseriu M, et al. (2019b)	Este ensaio clínico analisou o uso do Levocetocanazol no tratamento da síndrome de Cushing endógena. Os resultados do estudo multicêntrico de fase 3 mostraram que o tratamento foi eficaz e seguro, com melhorias sustentadas no cortisol livre urinário e um perfil de segurança e tolerabilidade aceitável.
Journal of endocrinological investigation	Lacroix A, et al. (2020)	Ensaio clínico randomizado explorou o efeito do pasireotide de ação prolongada nos sinais clínicos de hipercortisolismo e na qualidade de vida em um grande subgrupo de pacientes com DC. O Pasireotide de longa duração foi descoberto como um tratamento eficaz para pacientes com a doença de Cushing. Ao longo de 12 meses, resultou em melhorias significativas nos sinais clínicos e na qualidade de vida, independentemente do controle do cortisol livre urinário.
Scientific Reports	Giraldi FP, et al. (2021)	Estudo experimental com o objetivo de avaliar os efeitos do ácido 9-cis retinoico na secreção de cortisol e nos genes envolvidos na esteroidogênese e na ação dos retinóides nas glândulas adrenais de pacientes com doença de Cushing. Os resultados indicam que embora tal ácido possa estimular a secreção de cortisol, seu efeito é contrariado pela redução dos receptores de ACTH adrenal na presença de ACTH. Isso sugere que os retinóides podem ter um efeito adrenal adicional que poderia ser benéfico no tratamento de pacientes com doença de Cushing.
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	Oda S, et al. (2021)	Este ensaio clínico utilizou o S-707106, um inibidor de 11 β -HSD1, em 16 pacientes com síndrome de Cushing. Embora não tenha havido redução de 25% na área sob a curva da glicose plasmática, a medicação melhorou a sensibilidade à insulina e reduziu a obesidade.
Frontiers in endocrinology	Pivonello R, et al. (2021)	Ensaio clínico com objetivo de avaliar a eficácia e segurança do relacorilant. 35 adultos com Síndrome de Cushing (SC) e hipertensão e/ou hiperglicemia (tolerância à glicose diminuída ou diabetes mellitus tipo 2) foram incluídos. As medidas de resultado incluíram a proporção de pacientes com alterações clinicamente significativas na hipertensão e/ou hiperglicemia desde a linha de base até a última visita observada. O relacorilante proporcionou benefícios clínicos a pacientes com SC sem efeitos indesejáveis da antiprogesterona ou hipocalcemia induzida pela droga.
Endocrine	Ceccato F, et al. (2018)	Este estudo observacional analisou a eficácia do metirapona (MET) no tratamento de pacientes com síndrome de Cushing (CS). Foi constatado que a terapia com MET foi segura e eficaz, normalizando o cortisol urinário livre (UFC) em 70% dos pacientes e o cortisol salivar noturno tardio (LNSC) em 37% dos indivíduos.
Pituitary	Pivonello R, et al. (2021)	Este estudo analisou a efetividade e segurança dos inibidores da esteroidogênese, como o cetoconazol, metirapona, levocetoconazol e osilodrostat. O cetoconazol é recomendado para mulheres e pacientes sem doença hepática grave, enquanto o levocetoconazol é mais potente e menos tóxico para o fígado. A metirapona é preferida para homens e pacientes sem hipocalcemia grave ou descontrolada. O cetoconazol e a metirapona são recomendados para uso a curto prazo, enquanto o osilodrostat pode ser melhor para tratamento a longo prazo e pacientes que têm dificuldade em cumprir várias doses diárias.

Revista	Autores (Ano)	Principais achados
Frontiers in Endocrinology	Detomas M, et al. (2022)	Este estudo de coorte comparou a eficácia da metirapona e osilodrostat como monoterapia por pelo menos 4 semanas em 16 pacientes com CS endógeno. Ambos os grupos apresentaram níveis médios comparáveis de UFC em T0, mas o osilodrostat reduziu os níveis de cortisol e controlou a pressão arterial mais rapidamente do que a metirapona. Foi observada uma prolongação do intervalo QTc sob osilodrostat em T3.
Drug Design, Development and Therapy	Perosevic M e Tritos NA (2023)	O uso de Osilodrostat, constatou que, para a maioria dos pacientes com doença de Cushing, Osilodrostat é efetivo no controle do hipercortisolismo e apresenta um perfil de segurança aceitável. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo do medicamento, bem como seu papel quando utilizado em conjunto com outras terapias
Springer Nature	Fleseriu M e Biller BMK (2022)	O presente trabalho avaliou o uso do medicamento osilodrostat para pacientes com doença de cushing, abordando considerações e recomendações clínicas com base em estudos de caso ilustrativos. Foi concluído que o medicamento em questão está passível de diversos efeitos adversos mas que foram observadas melhoras clínicas e nos parâmetros bioquímicos dos pacientes que a utilizaram.
Springer Nature	Dzialach L, et al. (2022)	O uso dos medicamentos Etomidato e Osilodrostat para tratamento dos pacientes e concluiu que essa associação permitiu uma maior ação anticortisólica sinérgica mais tolerada, sendo uma alternativa de tratamento aos esquemas terapêuticos atuais.
Springer Nature	Duggan S (2020)	Osilodrostat é um medicamento inibidor de 11 β -hidroxilase, uma pequena molécula disponível de forma oral que está sendo desenvolvido pela indústria Novartis para o tratamento da doença de Cushing. O presente artigo resume os pontos que levaram a utilização e aprovação desse medicamento.
Clinical Endocrinology	Fleseriu M, et al. (2019a)	Ensaio clínico que avaliou a eficácia e segurança do pasireotide em pacientes com doença de Cushing. Dos 150 participantes iniciais, 81 prosseguiram para a fase de extensão, mas apenas 39 a completaram. A desistência foi comum devido a várias razões, como falta de eficácia e efeitos adversos. No entanto, o pasireotide mostrou-se eficaz e seguro para tratamento de longo prazo da doença.
European journal of endocrinology	Fleseriu M, et al (2022)	Estudo de avaliação estendida do Ensaio Clínico SONICS. Avaliou-se uso de o levocetoconazol por mais 6 meses após o tratamento de manutenção aberto de 6 meses na síndrome de Cushing endógena. Utiliza-se o método de titulação de doses e conclui-se que nessa fase de estudo o medicamento foi bem tolerado e os achados encontrados corroboram no prognóstico positivo do tratamento.
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism	Gheorghiu M (2021)	Este estudo apresentou as atualizações na eficácia e segurança das técnicas de radiação estereotáxica em pacientes portadores da doença de Cushing. Alguns pontos práticos devem ser considerados pelo clínico antes de recomendar radioterapia externa como tratamento adjuvante eficaz com potencial para curar o hipercortisolismo em pacientes selecionados com doença de Cushing que apresentam excesso de cortisol persistente ou recorrente.
Frontiers in Endocrinology	Viecceli C, et al. (2023).	Esta revisão sistemática e meta análise aborda o uso do cetozonazol doença de Cushing após cirurgia transesfenoidal. Concluiu-se que o cetozonazol controlou efetivamente o hipercortisolismo em aproximadamente 63% dos pacientes quando usado de acordo com sua indicação principal. Esses achados indicam que, com base na literatura atual disponível, o cetozonazol é uma droga eficaz e segura para o tratamento da DC ativa após cirurgia hipofisária.

Fonte: Fonseca MBT, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A Síndrome de Cushing é uma rara desordem endócrina caracterizada por níveis elevados de cortisol no sangue. Essa condição pode ter várias etiologias. Uma delas é a presença de tumores na hipófise, como adenomas que secretam o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), levando a uma produção excessiva de cortisol pelas glândulas adrenais. Outra causa comum é o adenoma adrenocortical, um tumor na glândula adrenal que produz cortisol de forma autônoma. Além disso, o uso prolongado de medicamentos glicocorticoides também pode desencadear a síndrome (LACROIX A, et al., 2020).

A exposição crônica a altos níveis de cortisol tem implicações sérias para a saúde, contribuindo para o desenvolvimento de várias comorbidades. Por exemplo, o cortisol em excesso pode causar resistência à insulina, levando a diabetes mellitus. Também pode resultar em acúmulo de gordura corporal, especialmente na região abdominal, contribuindo para a obesidade e, por consequência, para a síndrome metabólica. O cortisol elevado também tem efeitos vasoconstritores, o que pode levar à hipertensão arterial sistêmica (HAS). Além disso, o cortisol interfere no metabolismo ósseo, aumentando o risco de osteoporose. Também pode causar atrofia muscular e várias alterações cutâneas e neuropsiquiátricas, como depressão e ansiedade (LACROIX A, et al., 2020). O tratamento mais eficaz para a Síndrome de Cushing é a remoção cirúrgica do tumor causador, frequentemente realizada através de uma cirurgia transfenoidal (DZIALACH L, et al., 2022; FLESERIU M, et al., 2019).

O tratamento da Síndrome de Cushing tem como objetivo normalizar os níveis elevados de cortisol, alcançar o controle do tumor, gerenciar comorbidades e melhorar a qualidade e a expectativa de vida (FLESERIU M e BILLER BMK, 2022). Dentre as opções terapêuticas atualmente existentes, a ressecção das glândulas adrenais por cirurgia transesfenoidal é de primeira escolha, podendo resultar em remissão imediata do distúrbio. Porém, cerca de 1/3 dos pacientes requer tratamento adicional (fármaco, radioterapia, nova cirurgia, adrenalectomia bilateral) (LACROIX A, et al., 2020; DZIALACH L, et al., 2022).

A intervenção farmacológica é proposta quando há contraindicações cirúrgicas, quando a cirurgia não foi resolutiva e/ou em casos recorrentes de hipercortisolismo (FLESERIU M e BILLER BMK, 2022; DZIALACH L, et al., 2022). As opções medicamentosas utilizadas na DC incluem fármacos com os seguintes mecanismos de ação: inibição da gênese adrenal de esteroides, agentes direcionados a hipófise que inibem a secreção de ACTH das células tumorais, e antagonistas dos receptores de glicocorticóides (GR) (PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023). Aqui serão abordados os seguintes medicamentos: Osilodrostat, Pasireotida, ácido retinóico all-trans e o derivado 9-cis,levocetoconazol, cetoconazol e relacorilant.

O medicamento "Osilodrostat" é uma substância farmacológica notável que desempenha um papel crucial no tratamento da Doença de Cushing endógena em adultos. Este fármaco atua como um inibidor potente, de ação rápida e reversível da enzima 11-beta hidroxilase (CYP11B1), que é responsável por catalisar a etapa final da biossíntese do cortisol na glândula adrenal. Além disso, ele também tem a capacidade de inibir a CYP11B2, conhecida como aldosterona sintase. Essa dupla ação torna o Osilodrostat uma intervenção importante para regular os níveis excessivos de cortisol no organismo. O Osilodrostat é administrado por via oral, e sua característica de ação rápida o torna eficaz no controle dos sintomas da Doença de Cushing. Aprovado em 2020 como tratamento para a condição, a dosagem inicial geralmente recomendada é de 2 mg via oral, duas vezes ao dia, podendo ser ajustada gradualmente até um máximo de 30 mg, também administrados duas vezes ao dia (DUGGAN S, 2020; DZIALACH L, et al., 2022).

Embora o "Osilodrostat" tenha demonstrado um bom perfil geral de segurança, é importante estar ciente dos possíveis efeitos colaterais. Alguns dos efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, cefaléia, fadiga, artralgias, tonturas, prolongamento do intervalo QTc e hipocalcemia. Nas mulheres, o medicamento pode também causar hirsutismo (crescimento excessivo de pelos) e acne (PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023; DUGGAN S, 2020; PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023).

É importante notar que, apesar dos possíveis efeitos colaterais, o Osilodrostat demonstrou melhorar significativamente diversos parâmetros de saúde em pacientes com Doença de Cushing. Estudos relataram melhorias no padrão cardiovascular e metabólico, na pressão arterial sistólica e diastólica, no peso corporal,

na circunferência de cintura e na HbA1c em alguns pacientes (DUGGAN S, 2020). Portanto, o este medicamento representa uma opção terapêutica importante e eficaz para o tratamento da Doença de Cushing, proporcionando melhorias substanciais na qualidade de vida e no bem-estar dos pacientes (FLESERIU M e BILLER BMK, 2022; PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023).

O "Pasireotide" é um fármaco ligante do receptor de somatostatina de segunda geração. Ele atua ativando os subtipos 1, 2, 3 e 5 deste receptor, e sua principal ação terapêutica é a inibição da secreção de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico), que por sua vez regula a produção de cortisol (EFSTATHIADOU ZA, et al., 2023; LACROIX A, et al., 2020).

Uma característica importante do Pasireotide é que ele possui duas formulações distintas: uma de ação curta e outra de ação prolongada. A formulação de ação curta é administrada por via subcutânea duas vezes ao dia. Essa forma do medicamento é particularmente eficaz em pacientes com doença de Cushing menos grave, pois ajuda a diminuir a secreção de ACTH e normalizar os níveis de cortisol no organismo (PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023; LACROIX A, et al., 2020). Já a formulação de ação prolongada do Pasireotide é administrada por via intramuscular uma vez ao mês. Essa modalidade de tratamento é capaz de proporcionar reduções rápidas e sustentadas nos níveis de cortisol livre na urina, demonstrando benefício clínico significativo em pacientes com Doença de Cushing (PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023; LACROIX A, et al., 2020).

O tratamento com "Pasireotide" tem apresentado resultados promissores em diversos aspectos. Estudos relatam melhorias na pressão arterial sistólica e diastólica em alguns pacientes tratados com este medicamento. Além disso, observou-se uma redução na circunferência da cintura em resposta ao tratamento com Pasireotide. Essas melhorias na pressão arterial e na circunferência da cintura são particularmente importantes, pois os pacientes com Doença de Cushing frequentemente sofrem de hipertensão arterial e ganho de peso abdominal. É interessante notar que o uso de Pasireotide não tem sido associado ao aumento do tamanho dos microadenomas ou macroadenomas mensuráveis em pacientes com Doença de Cushing (LACROIX A, et al., 2020). Isso indica que o medicamento não promove o crescimento dos tumores hipofisários, o que é uma preocupação importante em pacientes com essa condição.

Além disso, Fleseriu M, et al. (2019) destacou que o Pasireotide de ação prolongada demonstrou benefícios bioquímicos e clínicos ao longo de três anos de tratamento. Ele foi eficaz na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e no controle do tamanho do tumor. Em alguns casos, o medicamento conseguiu induzir o encolhimento dos adenomas hipofisários corticotróficos, o que é um resultado significativo no tratamento da Doença de Cushing.

A hiperglicemia é um efeito adverso comum, que pode ser contornado com a adição de metformina e um inibidor de DPP-4 (FLESERIU M, et al., 2019; PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023). Somado a isso, esperam-se também manifestações como nasofaringite, colelitíase, diarreia, náusea e dor abdominal, bradicardia, aumento das enzimas hepáticas, pancreatite, cefaleia e fadiga (FLESERIU M, et al., 2019).

O aumento da glicemia e da HbA1c são os efeitos adversos mais comuns desse medicamento e devem ser controlados por monitoramento rigoroso. Esse efeito adverso é um dos mais comuns desse medicamento e pode ser controlado com uma combinação de metformina e um inibidor de DPP-4 (EFSTATHIADOU ZA, et al., 2023). A hiperglicemia ocorre como consequência da inibição da secreção de insulina e incretina e desaparece após a interrupção da terapia (PEROSEVIC M e TRITOS NA, 2023).

Estudos clínicos recentes têm fornecido evidências promissoras sobre o potencial terapêutico dos ácidos retinóicos, incluindo o all-trans retinóico e o 9-cis retinóico, no tratamento de pacientes com excesso de cortisol devido a um adenoma hipofisário secretor de ACTH. Esses compostos medicamentosos, originalmente investigados por seus efeitos em células de diversos tipos, incluindo células da pele, da mama e do sistema nervoso, têm demonstrado a capacidade de inibir o crescimento celular. Atualmente, esses ácidos retinóicos são amplamente reconhecidos e utilizados no tratamento da leucemia promielocítica aguda. Além disso, estão sendo estudados quanto aos seus potenciais benefícios em outros tipos de câncer, como o neuroblastoma e o câncer de mama (GIRALDI FP, et al., 2021).

No contexto do câncer de adrenal e da Doença de Cushing, o ácido retinóico demonstrou ter a capacidade de regular a produção de hormônios corticosteróides e de controlar a multiplicação celular. Estudos experimentais revelaram que tanto o ácido retinóico all-trans quanto o derivado 9-cis são capazes de inibir o crescimento de linhas celulares tumorais associadas à produção excessiva de ACTH em modelos animais, como ratos. Além disso, eles demonstraram a capacidade de reduzir a produção desta hormona em adenomas corticotróficos em pacientes humanos (GIRALDI FP, et al., 2021).

Um achado notável nos estudos é que o ácido 9-cis retinóico, em particular, exibe uma ação intrigante no sistema endócrino. Ele estimula a produção espontânea de cortisol, um hormônio corticosteróide, e, ao mesmo tempo, reduz a síntese dos receptores de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico). Isso sugere que o ácido 9-cis retinóico pode desempenhar um papel significativo na regulação do feedback negativo dentro da glândula adrenal, o que é fundamental para o controle dos níveis de cortisol no organismo (GIRALDI FP, et al., 2021). É relevante notar que, embora o ácido 9-cis retinóico estimule a produção de cortisol quando não há a presença de ACTH, essa ação é neutralizada na presença de ACTH. Essa característica é crucial para o entendimento de como os retinóides podem ser eficazes no tratamento de pacientes com doença de Cushing. Ao regular a produção de cortisol e afetar o feedback negativo, eles podem contribuir para a normalização dos níveis de cortisol e, conseqüentemente, para o controle da doença (GIRALDI FP, et al., 2021).

Essas descobertas representam avanços significativos na busca por tratamentos mais eficazes para a Doença de Cushing, uma condição caracterizada por altos níveis de cortisol e que pode causar uma série de complicações de saúde. A capacidade dos ácidos retinóicos de afetar diretamente a produção de cortisol e sua ação no feedback negativo oferecem perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias direcionadas aos pacientes com essa condição. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para avaliar completamente a eficácia e a segurança desses medicamentos em pacientes com Doença de Cushing (GIRALDI FP, et al., 2021).

Em resumo, os ácidos retinóicos, incluindo o all-trans retinóico e o 9-cis retinóico, demonstraram potencial terapêutico no tratamento da Doença de Cushing, influenciando diretamente a produção de cortisol e interagindo com o feedback negativo no sistema endócrino. Essas descobertas abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes para pacientes que sofrem com excesso de cortisol devido a um adenoma hipofisário secretor de ACTH.

Outras alternativas terapêuticas, como o uso de levocetoconazol, um inibidor de esteroidogênese, tem sido indicado para adolescentes e adultos, para os quais a cirurgia não é uma opção ou não foi curativa (PIVONELLO R, et al., 2022). Este estereoisômero, tem formulação oral e levou a melhorias sustentadas no cortisol urinário livre, com um perfil aceitável de segurança e tolerabilidade (FLESERIU M, et al., 2019). Evidências atuais recentes também indicam que o uso dessa droga levou a melhora do quadro clínico e das comorbidades associadas à enfermidade (PIVONELLO R, et al., 2022). No entanto, efeitos adversos também foram relatados, como hipercalemia e prolongamento do intervalo QT. Ressalta-se que, para garantir a segurança do tratamento, é necessário realizar a monitoração das dosagens da medicação (FLESERIU M, et al., 2022).

Outra terapia disponível é o uso de cetoconazol em casos eventuais em que não houve remissão após cirurgia transesfenoidal ou cujos sintomas devem ser controlados até que uma nova terapia definitiva seja realizada (VIECCELI C, et al., 2022). Este composto apresenta efeitos adversos como níveis elevados de transaminases, dor abdominal, erupção cutânea, ginecomastia e insuficiência adrenal (VIECCELI C, et al., 2022). Ainda assim, tal medicamento se mostrou uma alternativa eficaz e segura no tratamento da Síndrome de Cushing (VIECCELI C, et al., 2022). O fármaco modulador seletivo do receptor de glicocorticoide (SGRM) sem atividade no receptor de progesterona, conhecido como Relacorilant, emergiu como uma promissora opção terapêutica para pacientes diagnosticados com Síndrome de Cushing (SC). O Relacorilant tem se destacado devido à sua capacidade de oferecer benefícios clínicos significativos, ao mesmo tempo em que evita os efeitos indesejáveis associados à ação antiprogesterona e à hipocalemia induzida por drogas (PIVONELLO R, et al., 2021).

Uma das características notáveis do Relacorilant é sua capacidade de melhorar os critérios clínicos em pacientes com SC, incluindo aqueles que apresentam hipertensão e hiperglicemia. Isso representa um avanço terapêutico significativo, pois esses sintomas são comuns em pacientes com a síndrome devido ao excesso de cortisol. A capacidade do Relacorilant de aliviar esses sintomas contribui para uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o fato de o Relacorilant não afetar negativamente o receptor de progesterona é um aspecto importante de sua segurança e tolerabilidade. Isso significa que os pacientes que recebem esse medicamento podem evitar os efeitos colaterais associados à ação antiprogesterona, o que é particularmente relevante em pacientes do sexo feminino. Isso contribui para tornar o Relacorilant uma opção terapêutica atraente para um espectro mais amplo de pacientes com SC (PIVONELLO R, et al., 2021).

Já entre o grupo dos inibidores da esteroidogênese, a metirapona (MET), atua através da inibição da 11- β -hidroxilase. Esta enzima é responsável por catalisar uma etapa chave na síntese do cortisol. Ao bloquear essa enzima, o medicamento reduz a produção de cortisol pelas glândulas adrenais, ajudando a normalizar os níveis desse hormônio no corpo. Como resultado, os sintomas associados à hipercortisolismo, como ganho de peso, hipertensão arterial, fraqueza muscular e alterações metabólicas, podem ser controlados e aliviados. Relatando-se uma redução da secreção de cortisol em metade dos casos, e em pacientes tratados por 9 meses, uma normalização sustentada dos níveis de cortisol livre urinário em 2 anos. Apresentando-se como um tratamento médico de início rápido, eficaz a longo prazo e seguro, além de ser um medicamento bem tolerado e sem efeitos adversos graves (CECCATO F, et al., 2018). Embora o seja uma opção terapêutica eficaz para pacientes com Síndrome de Cushing, é importante ressaltar que seu uso deve ser monitorado de perto por profissionais de saúde, pois a dosagem precisa ser ajustada de acordo com a resposta individual de cada paciente. Além disso, seu uso pode estar associado a efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e distúrbios gastrointestinais, que também requerem acompanhamento médico adequado.

Segundo Detomas M, et al. (2022), em comparação com o Osilodrostat, embora a metirapona apresente uma semelhança de efetividade terapêutica, o primeiro parece diminuir os níveis de cortisol de forma mais rápida e também controlar a pressão arterial. Pivonello R, et al. (2022), em uma reavaliação dos inibidores da esteroidogênese, categorizados como tratamentos de primeira linha para a Síndrome de Cushing, constatou a eficácia e a segurança de tal grupo farmacológico. Nesse contexto, o cetoconazol e a metirapona são os mais utilizados desse conjunto de drogas e os mais recentes no mercado são o levocetoconazol e o osilodrostat.

Para evitar complicações a longo prazo e maiores efeitos adversos, o tratamento deve ser direcionado e levar em conta as particularidades de cada paciente. Em casos de pacientes do sexo feminino, o cetoconazol é mais indicado, enquanto para homens, a metirapona pode ser priorizada para iniciar o tratamento. As duas drogas selecionadas são indicadas para medidas terapêuticas de curto prazo. Para tratamentos em períodos mais longos, opta-se pelo Osilodrostat (PIVONELLO R, et al., 2022). Em casos de recorrência da doença, pacientes foram submetidos a radioterapia fracionada ou estereotáxica para normalizar os níveis hormonais elevados. Dentre as complicações mais comuns nesses casos estão a radionecrose cerebral, toxicidade visual induzida por radiação, neuropatia dos nervos cranianos e tumores cerebrais secundários (GHEORGHIU M, et al., 2021). Entretanto, não foi possível evidenciar uma relação entre esse recurso terapêutico e os efeitos adversos presentes nos pacientes. Em suma, esse método busca regularizar o cortisol e evitar possíveis complicações futuras (GHEORGHIU M, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Síndrome de Cushing representa um desafio clínico significativo, especialmente na seleção de terapias eficazes. Tradicionalmente, a cirurgia transesfenoidal é a primeira linha de tratamento, mas nem sempre é viável devido a contraindicações ou recidivas. Recentemente, surgiram terapias inovadoras que oferecem novas opções de tratamento, mostrando-se eficazes e seguras. Estas incluem Osilodrostat, Ácido 9-Cis-Retinóide, Pasireotide, Levocetoconazol/Cetoconazol, Relacorilant, Inibidores da esteroidogênese adrenal, Metirapona e radiação. Estas abordagens representam avanços significativos, especialmente em casos onde as opções convencionais são limitadas. Contudo, ainda há uma lacuna considerável na pesquisa sobre a

eficácia e segurança a longo prazo dessas terapias alternativas. Investimentos em estudos adicionais e ensaios clínicos são cruciais para o aprimoramento destas terapias. Essa pesquisa é fundamental para compreender melhor a eficácia e segurança dessas opções terapêuticas e para melhorar o manejo e a qualidade de vida dos pacientes com Síndrome de Cushing.

REFERÊNCIAS

1. BRAUN LT e REINCKE M. What is the role of medical therapy in adrenal-dependent Cushing's syndrome?. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020; 34(3): 101376.
2. CECCATO F, et al. Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study. *Endocrine*, 2018; 62(3): 701-711.
3. DETOMAS M, et al. Metyrapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: e903545.
4. DUGGAN S. Osilodrostat: first approval. *Drugs*, 2020; 80(5): 495-500.
5. DZIALACH L, et al. Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia. *Hormones*, 2022; 21(4): 735-742.
6. EFSTATHIADOU ZA, et al. Complete and sustained remission of hypercortisolism with pasireotide treatment of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-secreting thoracic neuroendocrine tumor: an n-of-1 trial. *Endocrine Journal*, 2023; 70(2): 229-232.
7. FLESERIU M, BILLER BMK. Treatment of Cushing's syndrome with osilodrostat: practical applications of recent studies with case examples. *Pituitary*, 2022; 25(6): 795-809.
8. FLESERIU M, et al. "Long-term efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: A Phase III extension study." *Clinical Endocrinology*, 2019; 91(6): 776-785.
9. FLESERIU M, et al. Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre, open-label, single-arm trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2019; 7(11): 855-865.
10. FLESERIU M, et al. Levoketoconazole treatment in endogenous Cushing's syndrome: extended evaluation of clinical, biochemical, and radiologic outcomes. *European journal of endocrinology*, 2022; 187(6): 859-871.
11. GHEORGHIU ML. Updates in the outcomes of radiation therapy for Cushing's disease. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 2021; 35(2): 101514.
12. GIRALDI FP, et al. Dual effects of 9-cis retinoic acid on ACTH-dependent hyperplastic adrenal tissues. *Sci Rep*, 2021; 11(1): 14315.
13. HINOJOSA-AMAYA JM, et al. Medical management of Cushing's syndrome: current and emerging treatments. *Drugs*, 2019; 79: 935-956.
14. LACROIX A, et al. Long-acting pasireotide improves clinical signs and quality of life in Cushing's disease: results from a phase III study. *J Endocrinol Invest*, 2020; 43(11): 1613-1622.
15. ODA S, et al. An Open-label Phase I/IIa Clinical Trial of 11 β -HSD1 Inhibitor for Cushing's Syndrome and Autonomous Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021; 106(10): e3865-e3880.
16. PEROSEVIC M, TRITOS NA. Clinical Utility of Osilodrostat in Cushing's Disease: Review of Currently Available Literature. *Drug Design, Development and Therapy*, 2023; 17: 1303-1312.
17. PIVONELLO R, et al. Relacorilant, a Selective Glucocorticoid Receptor Modulator, Induces Clinical Improvements in Patients With Cushing Syndrome: Results From A Prospective, Open-Label Phase 2 Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021; 12: 662865.
18. PIVONELLO R, et al. Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors. *Pituitary*, 2022; 25(5): 726-732.
19. VIECCOLI C, et al. Evaluation of ketoconazole as a treatment for Cushing's disease in a retrospective cohort. *Frontiers in Endocrinology*, 2022; 13: 1-13.
20. VIECCOLI C, et al. Ketoconazole as second-line treatment for Cushing's disease after transsphenoidal surgery: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 2023; 14: 1-8.