



## ***Intervenções Farmacológicas no Tratamento da Síndrome de Cushing: Terapia e Resultados***

Isadora Melgaço Gonzaga, Jayme da cruz melo junior, Cândida Lisiê Fernandes Cosme Macedo, Sophia Correa Lemos, Liduina Maria Dantas e Melo, Francine Batistela de Oliveira Kodama, Letícia Leite Loiola, Wellington Santos de Oliveira, Leticia Favaro Rodrigues Lamelas, Maria Silvia do Vale Senedese, Priscylla Lucena Santos, Poliana Höhl de Paiva, Soraia Miranda, Daniel de Souza Matos Vital, Elivania da Silva Vital Matos

### **REVISÃO INTEGRATIVA**

#### **RESUMO**

**Introdução:** A Síndrome de Cushing é uma condição endócrina complexa, caracterizada pela exposição prolongada a níveis excessivos de cortisol, o que pode levar a uma série de complicações sistêmicas graves. Dessa forma, a terapia medicamentosa emerge, então, como uma estratégia terapêutica essencial, visando controlar a produção ou a ação do cortisol. **Objetivo:** Explorar as diversas abordagens medicamentosas utilizadas para tratar a Síndrome de Cushing, condição caracterizada pela produção excessiva de cortisol. **Metodologia:** Foram utilizadas as bases de dados Cochrane, Scielo e Medline, buscando artigos publicados entre os anos de 2021 e 2024, nos idiomas Português ou Inglês. **Considerações Finais:** A Síndrome de Cushing requer uma abordagem terapêutica individualizada, considerando os diferentes tipos e causas subjacentes. Assim, o tratamento farmacológico deve ser cuidadosamente monitorado devido aos potenciais efeitos colaterais e à necessidade de ajustes contínuos na dosagem para evitar tanto a insuficiência adrenal quanto a persistência dos sintomas de hipercortisolismo.

**Palavras-chave:** Síndrome de Cushing, Cortisol, Fármaco.

# **Pharmacological Interventions in the Treatment of Cushing's Syndrome: Therapy and Results**

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Cushing's Syndrome is a complex endocrine condition, characterized by prolonged exposure to excessive levels of cortisol, which can lead to a series of serious systemic complications. In this way, drug therapy emerges as an essential therapeutic strategy, aiming to control the production or action of cortisol. **Objective:** To explore the different medicinal approaches used to treat Cushing's Syndrome, a condition characterized by excessive production of cortisol. **Methodology:** The Cochrane, Scielo and Medline databases were used, searching for articles published between 2021 and 2024, in Portuguese or English. **Final Considerations:** Cushing's Syndrome requires an individualized therapeutic approach, considering the different types and underlying causes. Therefore, pharmacological treatment must be carefully monitored due to potential side effects and the need for continuous dosage adjustments to avoid both adrenal insufficiency and the persistence of hypercortisolism symptoms.

**Keywords:** Cushing's Syndrome, Cortisol, Drug.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 11 de Julho e publicado em 01 de Setembro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p178-190>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome de Cushing é uma condição endócrina, causada por uma exposição prolongada e excessiva ao hormônio esteroide produzido pelas glândulas suprarrenais, o cortisol. Dessa forma, esse distúrbio pode resultar do uso prolongado de corticosteroides exógenos ou da produção endógena excessiva de cortisol devido a tumores adrenais, hipofisários ou ectópicos<sup>4,6</sup>.

A condição clínica do hipercortisolismo pode ser classificada em diferentes tipos, com base na origem do excesso de cortisol, sendo eles: exógena ou endógena. Partindo dessa afirmativa, com relação à fisiopatologia, a hipófise secreta hormônio adrenocorticotrófico, que estimula a glândula adrenal a produzir cortisol. Ademais, o excesso desse hormônio pode resultar em feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fazendo com que a produção continue devido à causa subjacente<sup>1,8</sup>.

Essa condição é marcada por uma variedade de manifestações clínicas, como obesidade, estrias roxas ou vermelhas na pele, fraqueza muscular, hipertensão arterial, hipertensão arterial, diabetes mellitus e osteoporose, além de complicações metabólicas e psíquicas. Assim, o diagnóstico precoce e individualizado é crucial para o manejo eficaz da condição, que pode envolver intervenções farmacológicas, cirúrgicas ou radioterápicas<sup>3,5</sup>.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é explorar as diversas abordagens medicamentosas utilizadas para tratar a Síndrome de Cushing, condição caracterizada pela produção excessiva de cortisol. Portanto, o foco está em analisar a eficácia, os mecanismos de ação, os efeitos colaterais, e os resultados clínicos das terapias farmacológicas disponíveis.

## **METODOLOGIA**

Este estudo baseia-se em uma Revisão Integrativa da literatura, a qual estabelece o entendimento atual sobre um tópico específico. Este método é utilizado para identificar, analisar e sintetizar os resultados de pesquisas independentes sobre o mesmo tema, tendo como foco a temática: “Intervenções Farmacológicas no Tratamento da Síndrome de Cushing: Terapia e Resultados”.

Foram utilizados as bases de dados Cochrane, Scielo e Medline, além do operador booleano OR, utilizado para associar os termos das pesquisas nas referidas bases. Utilizaram-se termos de buscas relacionados às terapias medicamentosas em pacientes com Síndrome de Cushing, com a utilização do DeCs (descritores de saúde): “Cushing Syndrome”, “Drug Therapy”, “Patient Care”

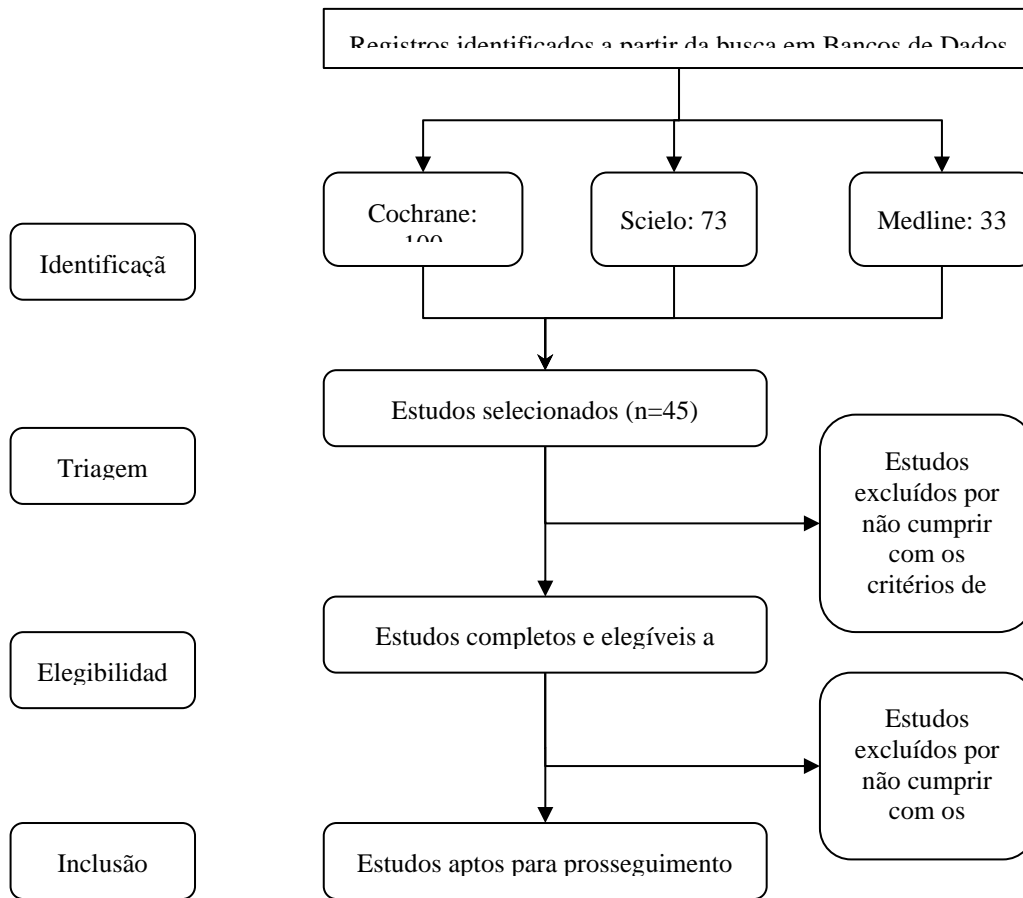
Os artigos tiveram seus resumos lidos e foram selecionados aqueles que apresentaram os seguintes critérios de inclusão: Estudo Prospectivo, Estudo Retrospectivo, Ensaio Clínico Randomizados e Relato de Caso, publicados entre os anos de 2021 a 2024, nos idiomas Português ou Inglês. Como critérios de exclusão foram utilizados: revisões sistemáticas e/ou integrativas, artigos de revisão e estudos duplicados.

Portanto, o intuito deste estudo é oferecer uma abordagem sólida sobre o tema escolhido, revisando os títulos e realizando uma análise detalhada dos textos. Este método aumenta a credibilidade do trabalho e amplia a variedade de informações sobre o manejo medicamentoso em pacientes com Síndrome de Cushing.

## **RESULTADOS**

Na sequência, a partir da busca realizada com a utilização dos descritores e operadores booleanos, obtivemos 206 estudos dispostos nas bases de dados. Dessa forma, 45 trabalhos foram filtrados com base nos anos escolhidos. Após isso, com os critérios de exclusão, foram separados 20 estudos para uma análise mais detalhada. Em síntese, 5 estudos foram selecionados para compor a mostra final desse estudo.

**Figura 1.** Fluxograma (Análise detalhada dos resultados da revisão).



**Tabela 1:** Estudos dispostos em ordem crescente dos anos.

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO	METODOLOGIA	CONCLUSÃO
GEER, Eliza et al., 2021.	Ensaio Clínico Randomizado	Demonstrar a eficácia do levocetoconazol no tratamento do hipercortisolismo.	77 pacientes titulados para uma dose terapêutica individualizada entraram em uma fase de manutenção de 6 meses.	O tratamento com levocetoconazol foi associado a melhorias significativas e sustentadas na qualidade de vida, depressão e certos sinais e sintomas clínicos característicos da CS.



GARCÍA, Matilla et al., 2021.	Relato de Caso	Apresentar um caso de Síndrome de Cushing associado à interação entre cobicistat e fluticasona em uma mulher soropositiva em tratamento com elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/TAF (Genvoya®).	Mulher de 53 anos, ex-usuária de medicamentos parenterais, portadora do HIV. Foi detectada a interação entre cobicistate e fluticasona e a terapia foi ajustada.	Pode-se propor a mudança do esquema antirretroviral, desde que os testes de resistência permitam, para outro esquema cuja metabolização não seja feita pela via do CYP3A4, ou o uso de outros corticosteroides, que não sejam metabolizados por essa via, como a beclometasona.
PIVONELLO, Rosario et al., 2022.	Ensaio Clínico Randomizado	Avaliar a especificidade do fármaco (levocetoconazol) na normalização do cortisol.	79 pacientes receberam levocetoconazol durante a titulação-manutenção; 39 pacientes em uma dose estável prosseguiram para a randomização. Esses e 5 completadores do SONICS que não necessitaram de titulação da dose foram	O levocetoconazol normalizou reversivelmente o cortisol urinário em pacientes com síndrome de Cushing. Nenhum novo risco do tratamento com levocetoconazol foi identificado.



			randomizados para levocetoconazol (n = 22) ou placebo (n = 22).	
DORMOY, Alexandre et al., 2023.	Estudo Retrospectivo	Avaliar na França a eficácia e a segurança no mundo real do osilodrostat em pacientes com PNCS/EAS.	33 pacientes receberam osilodrostat entre maio de 2019 e março de 2022 em uma dose inicial mediana (intervalo) de 4 mg/dia (1-60) e dose máxima de 20 mg/dia (4-100), primeiro sob autorizações temporárias do paciente, depois da coorte e após autorização de comercialização.	Osilodrostat é uma terapia rapidamente eficiente para PNCS/EAS com hipercortisolismo grave/intenso. Osilodrostat foi geralmente bem tolerado; insuficiência adrenal foi o principal efeito colateral.
KOH, Jung-Min et al., 2024.	Estudo Prospectivo	Avaliar os efeitos metabólicos da adrenalectomia em pacientes com secreção autônoma leve de cortisol (MACS).	132 pacientes com incidentaloma adrenal sem quaisquer características da síndrome de Cushing, mas com cortisol sérico >50 nmol/L após um teste de supressão de 1 mg de	A adrenalectomia melhorou o peso, a glicemia e o controle da PA em pacientes com MACS.



			dexametasona durante a noite em um grupo de adrenalectomia (n = 66) ou grupo de controle (n = 66).	
--	--	--	--	--

Fonte: Autores, 2024.

A cirurgia é uma estratégia crucial para manejar a síndrome de Cushing, particularmente quando a condição é provocada por tumores situados nas glândulas suprarrenais ou na glândula pituitária. Assim, o principal propósito do procedimento cirúrgico é eliminar o tumor que está promovendo a produção excessiva de cortisol e, assim, restabelecer o equilíbrio hormonal no organismo<sup>7,8</sup>.

A síndrome de Cushing diagnosticada por um adenoma na glândula pituitária, é feita uma cirurgia endoscópica transesfenoidal. Dessa forma, este procedimento é realizado através do nariz e acessa a glândula pituitária por uma pequena abertura no osso esfenoide, que com a ajuda de um endoscópio, o adenoma é removido diretamente. Essa abordagem minimamente invasiva geralmente oferece uma recuperação mais rápida e menos complicações<sup>6,9</sup>.

Já quando a síndrome resulta de tumores nas glândulas suprarrenais, a cirurgia indicada é a adrenalectomia. Assim, esse procedimento pode ser feito de duas maneiras: laparoscópica, preferida para tumores menores, ou aberta, mais indicada em tumores maiores. Após a adrenalectomia, pode ocorrer insuficiência adrenal, exigindo tratamento com corticosteroides até que a função da glândula se normalize. Por fim, a síndrome de Cushing causada por tumores ectópicos produtores de ACTH, o tratamento cirúrgico pode ser mais complexo, já que frequentemente envolve uma combinação de abordagens diagnósticas avançadas, como PET-CT, para localizar o tumor<sup>2,4</sup>.

O principal objetivo do tratamento farmacológico da Síndrome de Cushing é controlar os níveis elevados de cortisol no organismo, quando a cirurgia não é válida, através de diferentes classes de medicamentos. Em um estudo, foi demonstrado a eficácia da terapia medicamentosa com levocetoconazol, fármaco que atua bloqueando a produção do hormônio nas glândulas adrenais ou na glândula hipófise. Assim, os



pacientes portadores da síndrome endógena, adquiriram a melhora no perfil lipídico, normalização os níveis de cortisol, amenização do quadro depressivo e aperfeiçoamento da qualidade de vida<sup>5,10</sup>.

Concomitante ao exposto, um outro autor demonstrou na Síndrome de Cushing Paraneoplásica, o osilodrostat, fármaco utilizado como monoterapia e como tratamento anticortisol de primeira linha. Essa terapia, confirmou sua utilização em combinação com outros inibidores da esteroidogênese, bem como boa tolerabilidade pelos pacientes e melhora nos cuidados paliativos de enfermos críticos, retardando e deteriorando suas condições<sup>7,8</sup>.

Essas duas terapias, são consideradas da classe inibidores da síntese de cortisol. Dessa forma, pode-se ser utilizado, também, medicamentos como metirapona, usado principalmente para o controle rápido de níveis elevados de cortisol e em situações de emergência, e o aminoglutetimida, que reduz a produção de cortisol ao bloquear a conversão de colesterol em esteroides adrenocorticais<sup>1,4</sup>.

Uma outra alternativa é o uso de agonistas da somatostatina, que são particularmente eficazes em casos de síndrome de Cushing causada por problemas na hipófise, ao reduzir a produção do hormônio adrenocorticotrófico. Além disso, os antagonistas dos receptores de cortisol, como a mifepristona, atuam bloqueando os efeitos do cortisol nos tecidos-alvo, oferecendo uma abordagem adicional para o tratamento da condição<sup>7,10</sup>.

Além de regular os níveis de cortisol, esses medicamentos, no geral, têm como objetivo aliviar os sintomas associados à condição. Isso inclui o controle de problemas físicos, como o ganho de peso e a fragilidade da pele. Assim, o tratamento também pode contribuir para o aumento da força muscular. Além disso, complicações metabólicas como hipertensão arterial e diabetes mellitus, comuns devido ao excesso de cortisol, são tratadas para melhorar a saúde geral e o bem-estar do paciente<sup>3,8</sup>.

Pode-se citar também, antagonistas dos receptores de cortisol, como mifepristona, responsável por bloquear os efeitos do cortisol nos tecidos. Ademais, agonistas da somatostatina são outros medicamentos utilizados principalmente em casos de síndrome de Cushing hipofisário, onde há produção excessiva de ACTH, com o pasireotide<sup>4</sup>.

O excesso de cortisol pode levar ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, aumentando a resistência à insulina e a glicose no sangue. Assim, o tratamento farmacológico visa controlar os níveis de cortisol e, assim, melhorar o controle glicêmico. Já com relação à osteoporose, o tratamento farmacológico pode ajudar a minimizar a

perda óssea e prevenir fraturas. Além disso, pode incluir o uso de medicamentos para a saúde óssea, como bisfosfonatos, e a recomendação de suplementos de cálcio e vitamina D, juntamente com exercícios de resistência para fortalecer os ossos<sup>6,7,8</sup>.

Além de diabetes e dislipidemia, o excesso de cortisol pode levar a outras complicações metabólicas, como aumento do risco de síndrome metabólica, e pode levar também, a problemas psiquiátricos, como depressão, ansiedade e alterações cognitivas. Portanto, o tratamento farmacológico pode ajudar a reduzir esses sintomas ao controlar os níveis de cortisol<sup>3,4</sup>.

A partir de todos esses tratamentos diversos, outras terapias são indicadas no tratamento adjuvante com intuito de aliviar efeitos secundários da condição, como a suplementação de cálcio e vitamina D para prevenir osteoporose, e medicamentos anti-hipertensivos para controlar a pressão arterial elevada ocasionada pela síndrome<sup>9,10</sup>.

É válido ressaltar que, o excesso de cortisol está associado a um aumento do risco de doenças cardíacas, incluindo hipertensão arterial, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Portanto, o cortisol elevado pode promover a retenção de sódio, hipertensão e dislipidemia, que são fatores de risco para doenças cardiovasculares. Assim, o tratamento farmacológico visa reduzir esses níveis de cortisol, através da terapia medicamentosa<sup>8,9</sup>.

Para diagnosticar a síndrome, é de extrema importância que sejam feitos exames laboratoriais que avaliem os níveis de cortisol, como o Teste de Supressão com Dexametasona, o Teste de Estimulação com ACTH, os Níveis de Cortisol Salivar Noturno e a Dosagem de Cortisol Urinário Livre, bem como auxílio de exames de imagem como tomografia computadorizada ou ressonância magnética para identificar tumores nas glândulas suprarrenais ou na glândula pituitária<sup>1,5</sup>.

Em um outro estudo, é relatado a condição clínica de uma mulher portadora de HIV, que adquiriu a Síndrome de Cushing devido a interação medicamentosa entre cobicistate e fluticasona. Portanto, o manejo de pacientes que utilizam antirretrovirais e corticoides inalatórios requer uma estratégia cuidadosa devido às potenciais interações farmacológicas. Assim, foi confirmado que a beclometasona é menos propensa a interagir com o CYP3A4 em comparação com outros corticosteroides, tornando-a uma escolha mais segura para pacientes que estão em tratamento antirretroviral<sup>2,6</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**



De acordo com os estudos analisados, podemos concluir que, as intervenções farmacológicas são essenciais no manejo da Síndrome de Cushing, principalmente para pacientes que não podem se submeter à cirurgia ou que apresentam recidivas da doença. Essas terapias, como os inibidores da esteroidogênese e antagonistas dos receptores de cortisol, têm demonstrado eficácia na redução dos níveis de cortisol, contudo, os efeitos colaterais associados exigem um monitoramento rigoroso. Assim, a pesquisa contínua para o desenvolvimento de novos medicamentos é crucial para melhorar a segurança e eficácia do tratamento, bem como o manejo multidisciplinar, visando o controle eficaz da doença e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

## **REFERÊNCIAS**

1. DORMOY, A. et al. Efficacy and Safety of Osilodrostat in Paraneoplastic Cushing Syndrome: A Real-World Multicenter Study in France. *J Clin Endocrinol Metab*, p. 1475–1487, 2023.
2. FERRI, J. et al. Study of abnormal adrenal receptors in subjects with ACTH-independent Cushing's syndrome and nodular adrenal hyperplasia. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*, p. 245–252, 2020.
3. FLESERIU, M. et al. Osilodrostat, a potent oral 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*, v. 19, n. 2, p. 138–148, 5 nov. 2015.
4. GEER, E. B. et al. Levoketoconazole improves clinical signs and symptoms and patient-reported outcomes in patients with Cushing's syndrome. *Pituitary*, v. 24, n. 1, p. 104–115, 20 nov. 2020.
5. GONZÁLEZ GONZÁLEZ, N. R.; CENTURIÓN MEDINA, I. C. Adrenal insufficiency secondary to chronic use of topical nasal corticosteroids. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, v. 7, n. 2, p. 119–123, 30 set. 2020.
6. KOH, J.-M. et al. Adrenalectomy Improves Body Weight, Glucose, and Blood Pressure Control in Patients with Mild Autonomous Cortisol Secretion. *Annals of Surgery*, v. 279,



n. 6, p. 945–952, 21 dez. 2023.

7. LACROIX, A. et al. Long-acting pasireotide improves clinical signs and quality of life in Cushing's disease: results from a phase III study. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 43, n. 11, p. 1613–1622, 1 nov. 2020.

8. MATILLA GARCÍA, E. et al. Síndrome de Cushing yatrogénico asociado a la interacción entre cobicistat y fluticasona: caso clínico. *Revista de la OFIL*, v. 31, n. 2, p. 204–205, 2021.

9. PIVONELLO, R. et al. Levoketoconazole in the treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study (LOGICS). *Pituitary*, v. 25, n. 6, p. 911–926, 9 set. 2022.

10. SAVAS, M. et al. Hair Glucocorticoids as a Biomarker for Endogenous Cushing's Syndrome: Validation in Two Independent Cohorts. *Neuroendocrinology*, p. 171–178, 2019.