



## ***Efeitos do uso de terapias farmacológicas no controle do hipercortisolismo***

Gabriella Corrêa Leite <sup>1</sup>, Lorena Martins Dator <sup>1</sup>, Beatriz Avila Romero Batista <sup>1</sup>, Ana Carolina Mesquita Petruco <sup>1</sup>, Caroline Pagnoncelli Corrêa <sup>1</sup>, Gabriella Rie Kobayashi <sup>1</sup>, Camila Ruzza de Oliveira <sup>2</sup>, Fabiana Rodrigues Silva Gasparin <sup>3</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n7p1739-1754>

Artigo recebido em 21 de Junho e publicado em 31 de Julho de 2025

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

O hipercortisolismo, conhecido como Síndrome de Cushing (SC), é caracterizado pelo excesso crônico de cortisol, causando múltiplas alterações sistêmicas. Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha, muitos pacientes não atingem remissão, tornando necessária a abordagem medicamentosa. O objetivo deste estudo foi revisar os efeitos e mecanismos de ação dos principais fármacos utilizados no controle do hipercortisolismo: mifepristona, metirapona e cetoconazol/levocetoconazol. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com busca nas bases PubMed, SciELO e BVS, entre os anos de 2005 e 2025. Foram incluídos estudos clínicos e revisões que abordassem pacientes com SC tratados com os medicamentos citados. A seleção dos artigos foi realizada pela plataforma Rayyan. Foram analisados 15 estudos. O cetoconazol mostrou eficácia em reduzir o cortisol urinário em até 85% dos pacientes. A mifepristona demonstrou melhora clínica, sobretudo no controle glicêmico e na redução de peso, mesmo sem queda nos níveis de cortisol. A metirapona atuou na inibição da produção de cortisol, com bons resultados. O levocetoconazol, além de controlar o cortisol, apresentou benefícios cardiovasculares. Conclui-se que os medicamentos avaliados são opções eficazes no controle do hipercortisolismo, especialmente em casos de falha ou contraindicação cirúrgica. A escolha deve considerar o perfil clínico e a resposta individual de cada paciente.

**Palavras-chave:** Hipercortisolismo, Síndrome de Cushing, Tratamento Farmacológico, Mifepristona, Metirapona, Cetoconazol

## EFFECTS OF THE USE OF PHARMACOLOGICAL THERAPIES IN THE CONTROL OF HYPERCORTISOLISM

### ABSTRACT

Hypercortisolism, known as Cushing's syndrome (CS), is characterized by chronic excess cortisol, causing multiple systemic changes. Although surgery is the treatment of choice, many patients do not achieve remission, necessitating a pharmacological approach. The objective of this study was to review the effects and mechanisms of action of the main drugs used to control hypercortisolism: mifepristone, metyrapone, and ketoconazole/levoketoconazole. This is a systematic literature review, searching PubMed, SciELO, and BVS databases between 2005 and 2025. Clinical studies and reviews addressing CS patients treated with the aforementioned drugs were included. The articles were selected using the Rayyan platform. Fifteen studies were analyzed. Ketoconazole was shown to be effective in reducing urinary cortisol in up to 85% of patients. Mifepristone demonstrated clinical improvement, particularly in glycemic control and weight loss, even without a reduction in cortisol levels. Metyrapone inhibited cortisol production, with positive results. Levoketoconazole, in addition to controlling cortisol, also showed cardiovascular benefits. The conclusion is that the medications evaluated are effective options for controlling hypercortisolism, especially in cases of surgical failure or contraindication. The choice of treatment should consider the clinical profile and individual response of each patient.

**Keywords:** Hypercortisolism, Cushing's Syndrome, Drug Therapy, Mifepristone, Metyrapone, Ketoconazole

#### Instituição afiliada –

<sup>1</sup> Discente da Unicesumar, Maringá-PR

<sup>2</sup> Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos, São José do Rio Preto - SP

<sup>3</sup> Docente da Unicesumar, Maringá-PR

Autor correspondente: Gabriella Corrêa Leite [gabriellacorraleite@gmail.com](mailto:gabriellacorraleite@gmail.com)

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



## **INTRODUÇÃO**

O hipercortisolismo conhecido como síndrome de Cushing (SC) é uma doença endócrina caracterizada pela produção excessiva e crônica de cortisol. Frequentemente, essa condição é causada por um adenoma hipofisário secretor de adrenocorticotropina (ACTH). O acúmulo de cortisol afeta diversos sistemas do organismo e leva ao aparecimento de manifestações clínicas variadas, como distúrbios metabólicos (diabetes mellitus tipo 2, intolerância à glicose, resistência à insulina, dislipidemia, obesidade), complicações cardiovasculares (hipertensão, hipercoagulabilidade), anormalidades neuropsiquiátricas (depressão, déficit cognitivo, psicose), alteração da aparência física (face em lua cheia, estrias, acne, hirsutismo), osteoporose e anormalidades reprodutivas (hipogonadismo, amenorreia). Além de reduzir significativamente a qualidade de vida, a síndrome está associada a um risco elevado de mortalidade, sendo a complicação cardiovascular a causa mais frequente (Katznelson, 2014).

Segundo Fleseriu (2014), a síndrome de Cushing representa um desafio terapêutico significativo, especialmente porque a ressecção cirúrgica do adenoma, embora seja o primeiro passo do tratamento, apresenta taxas de sucesso que variam entre 65% e 90%. No entanto, cerca de 25% dos pacientes evoluem com recidiva ou não alcançam remissão após o procedimento cirúrgico. Nesses casos, o tratamento farmacológico torna-se uma ferramenta essencial para o controle do hipercortisolismo. Diante desse cenário, o presente trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos e os mecanismos de ação das principais terapias medicamentosas utilizadas no manejo da síndrome de Cushing, com ênfase no uso de mifepristona, pasireotida, cabergolina e cetoconazol.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa trata-se de uma revisão sistemática da literatura, a fim de avaliar os efeitos das terapias farmacológicas com mifepristona, metirapona e cetoconazol no controle do hipercortisolismo. Para isso, a busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Foram combinados os termos “Hypercortisolism”, “Cushing’s Syndrome”, “Pituitary Cushing Disease”, “Adrenocorticotrophic Hormone”, “ACTH hypersecretion”, “mifepristone”, “metyrapone”, “ketoconazole”, “effects” e “treatments”, a fim de assegurar maior sensibilidade e especificidade na recuperação dos artigos.

Foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2005 e 2025, redigidos em português, inglês ou espanhol, que envolvessem pacientes com diagnóstico confirmado de hipercortisolismo submetidos a tratamento farmacológico. Também foram considerados elegíveis os estudos que compararam esses tratamentos com terapias convencionais ou ausência de intervenção, abrangendo populações de homens, mulheres e crianças. Foram selecionados estudos do tipo ensaio clínico randomizado, caso-controle e revisões sistemáticas.

A extração dos dados foi realizada com o auxílio de um planejamento, contendo informações referentes às características da população avaliada, tipo de intervenção utilizada, grupo comparador, desfechos clínicos e laboratoriais analisados, principais achados e eventos adversos observados. A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, com síntese descritiva das evidências para os ensaios clínicos randomizados. O risco de viés identificado nos estudos foi considerado na interpretação dos achados.

Os resultados obtidos serão organizados e discutidos de forma crítica, de acordo com a literatura científica, abordando a eficácia e a segurança dos medicamentos analisados no tratamento do hipercortisolismo, bem como as limitações metodológicas dos estudos incluídos e suas implicações clínicas.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os artigos usados nessa pesquisa foram selecionados a partir de diversos critérios, como artigos em inglês, espanhol e português; que abrangessem os anos de 2005 a 2025; que incluam pacientes com hipercortisolismo tratados com os fármacos mifepristona, metirapona e cetoconazol; e que comparem o tratamento dos fármacos mencionados com outras terapias convencionais. De 46 artigos estudados, 15 preencheram os critérios de inclusão e foram escolhidos através da plataforma Rayyan para compor pesquisa. As bases de dados utilizadas foram PubMed, Scielo e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). O Quadro 1 foi estruturado em colunas com informações como autor (ano), título, tipo de estudo, pacientes presentes no estudo, método, período de estudo e principais conclusões com o objetivo de sintetizar os estudos anteriormente determinados. Para garantir a relevância e veracidade da pesquisa foram aplicados termos de busca apropriados.

Dos 15 artigos selecionados, 6 deles trazem a importância do medicamento cetoconazol/levocetoconazol na redução do cortisol urinário, sendo um significativo aliado para o tratamento do hipercortisolismo. Ainda, no estudo de Pivonello, Rosario et al., (2021) o autor traz que, além de melhorar os sinais clínicos da Síndrome de

Cushing (SC), o levocetoconazol também apresentou melhorias em biomarcadores de risco cardiovascular, mostrando sua dupla função no controle do hipercortisolismo e na saúde cardiovascular.

**Tabela com dados dos artigos selecionados**

DC= Doença de Cushing SC= Síndrome de Cushing CLU= cortisol livre urinário

mUFC= níveis médios de cortisol livre urinário

Nº	Autor (ano)	título	tipo de estudo	pacientes presentes no estudo	método	período de estudo	principais conclusões
1	Feelders, Richard A et al., 2010	Pasireotida alone or with cabergoline and ketoconazol e in Cushing's disease	Ensaio clínico/ estudo prospectivo , aberto e multicêntrico	17 pacientes com DC	Tratamento inicial com (100-250µg) de pasireotida 3x/dia. + Cabergolina (0,5-1,5 mg) + cetoconazol 200mg 3x/dia	80 dias	pasireotida, cabergolina e cetoconazol normalizaram os níveis de cortisol livre urinário em até 88% dos pacientes com DC
2	Yuen, Kevin C J et al., 2015	Association between mifepristone e dose, efficacy, and tolerability in patients with cushing syndrome	Ensaio clínico, multicêntrico, aberto de fase 3	50 participantes com Síndrome de Cushing endógena e intolerância à glicose e/ou hipertensão. como acne, hirsutismo e estrias roxas).	Mifepristona (300-1.200 mg)/dia	6 meses	A maioria recebeu $\geq 600$ mg/dia de mifepristona, sugerindo que doses mais altas eram necessárias para atingir o benefício clínico ideal em pacientes com SC endógena.
3	Katznelson, Laurence et al. 2014	Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated	Ensaio clínico, aberto	46 pacientes, sendo 32 mulheres e 14 homens, diagnosticados com	Mifepristona (300/1200 mg) 1x/dia.	6 meses	A mifepristona, ao antagonizar o receptor de cortisol, demonstrou eficácia clínica na melhora da

		with mifepristone		Síndrome de Cushing refratária, dependente de ACTH e ACTH independente, com comorbidades como diabetes tipo 2, intolerância à glicose e/ou hipertensão.			hiperglicemia e manifestações da síndrome de Cushing, com resposta rápida especialmente em homens e redução no uso de antidiabéticos e anti-hipertensivos. Peso e glicemia foram os desfechos com maior melhora quantitativa.
4	Fleseriu, Maria et al. 2012	Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome.	Ensaio clínico, multicêntrico, aberto, prospectivo	Foram incluídos 50 pacientes adultos com SC endógena, acompanhada por diabetes tipo 2, intolerância à glicose ou hipertensão arterial.	Mifepistona (300-1200 mg)/dia	6 meses	Durante o tratamento com mifepristona, 87% dos pacientes com Doença de Cushing apresentaram melhora clínica significativa, apesar do aumento transitório de ACTH e cortisol, que retornaram aos níveis basais após a suspensão; 88% dos que completaram o estudo optaram por continuar o tratamento.
5	FLESERIU, Maria et al.	Efficacy and safety of levoketoconazole in the treatment of endogenous Cushing's syndrome (SONICS): a phase 3, multicentre	Ensaio clínico de fase 3, multicêntrico, aberto e de braço único	pacientes adultos >18 com SC endógena confirmada, que apresentavam níveis de cortisol urinário livre (mUFC) no mínimo 1,5 vezes	Fase de titulação com levocetozonazol (150-600 mg) 2x/dia, seguida de fase de manutenção por 6 meses	Rastreamento: 3 anos. Fase de titulação: 2 a 21 semanas + manutenção 6 meses	O estudo de fase 3 SONICS demonstrou que o levocetozonazol normalizou os níveis de cortisol urinário (mUFC) em 30% dos pacientes com síndrome de Cushing, além de promover melhorias clínicas e metabólicas, com perfil de segurança

		open-label, single-arm trial		superiores ao limite superior do normal.			favorável e boa tolerabilidade.
6	Iranmanesh, Ali et al., 2011	Overnight ACTH-cortisol dose responsiveness: comparison with 24-h data, metyrapone administration and insulin-tolerance test in healthy adults	Ensaio clínico	17 perfis pareados de 24 horas foram obtidos anteriormente após coleta de sangue a cada 10 minutos, a partir da meia-noite, em adultos saudáveis pareados para qualquer distúrbio endócrino, entre outros.	Administração oral de metirapona (dose única ou múltipla à meia-noite) com monitoramento hormonal seriado por até 8 horas.	24 horas	O estudo mostrou que coletas noturnas de 8 horas estimam com precisão a resposta do cortisol ao ACTH, comparável às de 24h; a metirapona alterou essa resposta, validando o modelo, e o estresse aumentou em 3,2 vezes a eficácia do ACTH, sugerindo viabilidade clínica sem intervenção farmacológica.
7	Moncet, Daniel et al., 2007	Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome	ensaio clínico controlado	54 pacientes com Síndrome de Cushing entre 14 e 63 anos	Cetoconazol oral (500–600 mg/dia) como terapia pré-operatória, adjuvante ou primária, por 15 dias a 13 anos.	13 anos	cetoconazol normalizou/reduziu significativamente o CLU em 85% dos pacientes, com melhora clínica progressiva; efeitos adversos incluíram insuficiência adrenal (18,5%) e hepatotoxicidade reversível (11%).
8	Barbot, M et al., 2014	Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules	ensaio clínico randomizado	14 pacientes (f/m = 12/2; idade média 52, intervalo 33–70 anos)	Cabergolina (0,5-3,0 mg)/semana por 4-6 meses +cetoconazol (200-600 mg)/dia	18 meses	Cabergolina+cetoconazol normalizaram o UFC, mostrando-se mais eficaz que medicamentos isolados.

		of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole?					
9	Fleseriu, Maria et al. 2014	Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone	ensaio clínico	43 pacientes com Doença de Cushing foram inscritos no SEISMIC, com 27 continuando no estudo LTE	Mifepristona (300-1200 mg) 1x ao dia	6 meses + um estudo multicêntrico como extensão de longo prazo (LTE) nos EUA.	ACTH aumentou $\geq 2$ vezes, correlacionando-se com a dose de mifepristona e retornando aos níveis basais após sua descontinuação.
10	Correa-Silva, Silvia R et al., 2010	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) responsiveness to ghrelin increases after 6 months of ketoconazole use in patients with Cushing's disease: comparison with GH-releasing peptide-6	Ensaio clínico randomizado	8 pacientes não tratados com Doença de Cushing comparados com 11 controles	ketoconazol (400-1200 mg) 2 ou 3x/dia. + grelina 1 mg/kg ou GHRP-6 na mesma dose	6 meses	ketoconazol reduziu significativamente os níveis de cortisol urinário, sérico e estimulados por grelina/GHRP-6 até o 6º mês. Níveis basais e estimulados de ACTH aumentaram, especialmente com grelina, indicando resposta compensatória hipofisária.

		(GHRP-6).					
11	Sharma, Animesh et al. 2013	Gender determines ACTH recovery from hypercortisolemia in healthy older humans	ensaio clínico randomizado	20 idosos saudáveis	placebo ou cetoconazol homens- 600 mg mulheres 400mg junto + soluções salinas ou dose fisiológica baixa e alta de cortisol	14 horas	O gênero não afetou as concentrações médias de ACTH durante o clampeamento, mas mulheres apresentaram recuperação mais lenta após infusão de cortisol. Isso sugere maior sensibilidade ao feedback inibitório do eixo HHA.
12	Monaghan, Phillip J et al., 2011	Comparison of serum cortisol measurement by immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients receiving the 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor metyrapone	ensaio clínico	10 pacientes recebendo tratamento com metirapona, grupo controle com Doença de Cushing sem tratamento e outro grupo controle sem patologia adrenal e sem tratamento	metirapona (500-1000 mg) 3x/dia	-	metirapona reduziu hipercortisolemia ao inibir a 11 $\beta$ -hidroxilação, diminuindo a produção de cortisol e aldosterona.
13	Nees, Frauke et al., 2008	Inhibition of cortisol production by metyrapone enhances trace, but not delay, eyeblink	ensaio controlado randomizado	82 pacientes	metirapona 1500 mg ou placebo	-	A metirapona reduziu o cortisol salivar em 30% e facilitou o condicionamento do piscar de olhos com traços, sem alterar o com atraso; a extinção

		conditioning					das respostas condicionadas por atraso ficou inalterada
14	Liu, Peter Y et al., 2005	Joint synchrony of reciprocal hormonal signaling in human paradigms of both ACTH excess and cortisol depletion	ensaio clínico	35 indivíduos normais entre 26-77 anos e 21 pacientes com Doença de Cushing entre 18-74 anos	placebo e metirapona ( 500-100 mg)	24 horas	A análise por X-ApEn mostrou que tumores secretores de ACTH prejudicam as comunicações de feedforward e feedback entre ACTH e cortisol, revelando adaptações no eixo HHA.
15	Pivonello, Rosario et al., 2021	Levoketoc nazole in the Treatment of Patients With Cushing's Syndrome and Diabetes Mellitus: Results From the SONICS Phase 3 Study	Ensaio clínico/ SONICS (estudo de levocetoc nazol na síndrome de cushing), estudo aberto, prospectivo, de fase 3	Adultos com esclerose múltipla 28 pacientes com DM e 49 sem DM	levocetoconazol (150-600 mg) 2x/dia	6 meses+ extensão 6 meses	Levocetoconazol reduziu mUFC e apresentou melhorias médias em biomarcadores de risco cardiovascular e melhorias médicas nos sinais clínicos de SC

Fonte: elaboração própria

Os estudos de Monaghan Phillip J et al., (2011) e Nees, Frauke et al. (2008) ainda trazem a metirapona como outro fármaco potente no combate ao hipercortisolismo, este, sendo responsável pela diminuição dos níveis salivares de cortisol, e ainda, inibindo a enzima 11 $\beta$ -hidroxilação, conseguindo reduzir a produção do hormônio. Através do estudo de Yuen, Kevin C J et al., (2015), é possível analisar o relevante papel do fármaco mifepristona, atuando como antagonista do receptor de cortisol, em doses mais elevadas, através da redução de peso em pacientes com Síndrome de Cushing, e ainda, obtendo eficácia clínica na melhora da hiperglicemia, garantindo uma resposta rápida principalmente em pacientes homens e contribuindo para a queda de uso de

fármacos antidiabéticos. Em contrapartida, o artigo de Fleseriu, Maria et al. (2012) mostra que a mifepristona tem como efeito colateral o aumento transitório de cortisol no organismo, porém, apesar desse fator, apresentou melhora clínica significativa em 87% dos pacientes que optaram pela continuação do tratamento.

O artigo de Correa-Silva, Silvia R et al. (2010) traz uma significativa relação entre os níveis de cortisol e o hormônio grelina, mostrando que quando aplicados doses de cetoconazol associado a grelina, os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) aumentaram proporcionalmente, indicando a presença de uma resposta compensatória hipofisária.

Com base na análise dos artigos selecionados, é possível concluir que os medicamentos cetoconazol/levocetoconazol, metirapona e mifepristona têm se mostrado eficazes no tratamento do hipercortisolismo, apesar de terem diferentes mecanismos de ação e efeitos colaterais. O cetoconazol se destacou pela sua capacidade de reduzir os níveis de cortisol urinário, já o levocetoconazol, além desse efeito, conseguiu melhorar marcadores de risco cardiovascular, o que amplia sua utilidade clínica. A metirapona também se mostrou um agente importante, principalmente por inibir a enzima responsável pela produção de cortisol e por reduzir seus níveis salivares de forma eficaz. Já a mifepristona apresentou bons resultados no controle da hiperglicemia e na redução de peso em pacientes com Síndrome de Cushing, apesar de causar um aumento transitório do cortisol no organismo. Ainda assim, a maioria dos pacientes que mantiveram o tratamento com o fármaco demonstraram melhora clínica significativa. Um achado interessante foi trazido por um dos estudos que relaciona o uso de cetoconazol com a grelina, sugerindo um possível mecanismo de resposta compensatória pela hipófise. No geral, os três fármacos analisados mostram-se alternativas terapêuticas promissoras e podem ser validados no manejo clínico do hipercortisolismo, levando em conta o perfil individual de cada paciente.

## **DISCUSSÃO**

Esse trabalho analisa a eficácia e segurança dos tratamentos para a Síndrome de Cushing, com ênfase em medicamentos como pasireotida, cabergolina, cetoconazol e mifepristona. Os ensaios clínicos analisados indicam que a combinação de pasireotida com cabergolina e cetoconazol apresenta resultados promissores, com uma taxa de resposta global de 88%. Este estudo busca a relevância de novos tratamentos, considerando que a doença de Cushing muitas vezes não responde adequadamente aos tratamentos tradicionais. A probabilidade de estabilizar os níveis de cortisol em uma quantidade significativa de pacientes representa um avanço nas opções terapêuticas. A análise dos medicamentos e seus mecanismos de ação são fundamentais para entender a eficácia dos tratamentos. Por exemplo, o cetoconazol age inibindo a produção de cortisol por meio da supressão de várias enzimas

esteroidogênicas, como a 11 $\beta$ -hidroxilase, 17 $\alpha$ -hidroxilase, 18-hidroxilase e a enzima que cliva a cadeia lateral do colesterol. Segundo Moncet et al. (2007), ele reduz o cortisol livre urinário em 85% dos pacientes com uma melhora progressiva, porém, há efeitos adversos como insuficiência adrenal (18,5%) e hepatotoxicidade reversível (11%). Já o levocetoconazol, utilizado no estudo de SONICS (Fleseriu et al., 2019) normalizou os níveis de cortisol urinário em 30% dos pacientes, além de mostrar benefícios adicionais clínicos e metabólicos. Por outro lado, a mifepristona atua como antagonista do receptor de glicocorticoide. Essa, em particular, mostra melhorias clínicas significativas mesmo com níveis elevados de cortisol, o que sugere que a eficácia clínica pode ser alcançada independentemente da redução desses níveis, uma característica importante para futuras investigações. Entretanto, de acordo com Yuen et al (2015), ao utilizar mifepristona a maioria dos pacientes necessitam de doses mais elevadas para ter um efeito clínico ideal. É importante destacar também que, segundo Fleseriu et al. (2012), ocorre um aumento nos níveis de cortisol e ACTH de forma transitória por bloquearem os receptores de glicocorticoide, mas com a suspensão do medicamento voltam aos níveis basais. A identificação de novos alvos terapêuticos, como receptores de somatostatina e dopamina, abre novas possibilidades de tratamento. A abordagem médica pode ser essencial para pacientes que não são candidatos à cirurgia ou que necessitam de controle do hipercortisolismo antes de procedimentos cirúrgicos. A Síndrome de Cushing é uma condição complexa que impacta diversos sistemas do corpo e está associada a um alto índice de morbidade e mortalidade. Em relação à segurança e seus efeitos colaterais associados aos tratamentos, como a disfunção glicêmica observada com a pasireotida e o aumento da hemoglobina glicada, devem ser acompanhados com atenção, visto que a segurança dos medicamentos, especialmente em tratamentos de longa duração, é uma preocupação constante, dado o vínculo entre a Síndrome de Cushing e comorbidades como diabetes e doenças cardiovasculares. A discussão desses estudos têm potencial para influenciar significativamente a prática clínica, oferecendo novas alternativas de tratamento que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A escolha das terapias deve ser individualizada, levando em conta a resposta ao tratamento, a tolerabilidade e as características de cada paciente. Em resumo, os tratamentos para a Síndrome de Cushing revelam um campo em desenvolvimento, com avanços significativos que podem transformar o manejo da doença. A eficácia das combinações de medicamentos será crucial para otimizar as estratégias terapêuticas, e estudos futuros devem continuar a explorar essas abordagens, visando aprimorar os resultados clínicos para melhorar o tratamento desses pacientes.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante da complexidade fisiopatológica da Síndrome de Cushing e de seu impacto sistêmico no organismo, os estudos anteriormente apresentados evidenciam avanços significativos no tratamento medicamentoso da síndrome. Dessa forma, os resultados desta revisão sistemática evidenciam que medicamentos citados, como pasireotida, cabergolina, cetozonazol e mifepristona, independentemente se estiverem isolados ou formarem combinados como a pasireotida+cabergolina ou pasireotida+cetozonazol, atuam de forma efetiva e altamente promissora no tratamento da Síndrome de Cushing.

A mifepristona, em particular, proporciona uma melhora clínica sem reduzir os níveis de cortisol, o que a diferencia e destaca dos outros fármacos supracitados. Apesar do distinto mecanismo de ação, a mifepristona é capaz de abrir novos caminhos para o tratamento farmacológico do hipercortisolismo.

Associado a isso, os estudos destacam a importância de terapias individualizadas, considerando a eficácia de cada medicamento, os efeitos adversos e as características pessoais de cada paciente.

Apesar dos resultados promissores, a segurança dos medicamentos continua sendo um ponto a ser abordado, especialmente em tratamentos prolongados, como exemplificado no estudo de Flester, Maria et al. (2012). Efeitos adversos como disfunção glicêmica, hepatotoxicidade e insuficiência adrenal precisam ser monitorados com cautela, devido a grande associação da doença com comorbidades metabólicas e cardiovasculares.

Por fim, os dados reunidos indicam que as terapêuticas para a Síndrome de Cushing estão em expansão, com estratégias cada vez mais eficazes. A compreensão de forma mais aprofundada dos mecanismos farmacológicos, associado ao desenvolvimento de novos fármacos e esquemas combinados, pode revolucionar o cuidado da doença, contribuindo não apenas para a queda da morbi/mortalidade, mas também, para a melhora substancial da qualidade de vida dos doentes.

## REFERÊNCIAS

- Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, Mantero F, Scaroni C. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary*. 2014 Apr;17(2):109-17. doi: 10.1007/s11102-013-0475-3. PMID: 23468128.
- Correa-Silva SR, Nascif SO, Molica P, Sá LB, Vieira JG, Lengyel AM. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) responsiveness to ghrelin increases after 6 months of ketoconazole use in patients with Cushing's disease: comparison with GH-releasing peptide-6 (GHRP-6). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Jan;72(1):70-5. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03618.x. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19453623.
- FEELDERS, Richard A. et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 362, n. 19, p. 1846–1848, 13 maio 2010.
- Fleseriu M, Findling JW, Koch CA, Schlaffer SM, Buchfelder M, Gross C. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3718-27. doi: 10.1210/jc.2014-1843. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25013998; PMCID: PMC4399272.
- FLESERIU, Maria 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*, publicado online em 18 set. 2019. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30313-4.
- FLESERIU, Maria et al. *Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 97, n. 6, p. 2039–2049, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3350>.
- Iranmanesh A, Keenan DM, Aoun P, Veldhuis JD. Overnight ACTH-cortisol dose responsiveness: comparison with 24-h data, metyrapone administration and insulin-tolerance test in healthy adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Nov;75(5):596-601. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04125.x. PMID: 21609353; PMCID: PMC3287347.
- KATZNELSON, Laurence et al. *Global clinical response in Cushing's syndrome patients treated with mifepristone*. *Clinical Endocrinology*, v. 80, n. 4, p. 562–569, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.12332>.
- Liu PY, Pincus SM, Keenan DM, Roelfsema F, Veldhuis JD. Joint synchrony of reciprocal hormonal signaling in human paradigms of both ACTH excess and cortisol depletion.



Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005 Jul;289(1):E160-5. doi: 10.1152/ajpendo.00007.2005. Epub 2005 Feb 22. PMID: 15727954.

Monaghan PJ, Owen LJ, Trainer PJ, Brabant G, Keevil BG, Darby D. Comparison of serum cortisol measurement by immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients receiving the 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor metyrapone. *Ann Clin Biochem.* 2011 Sep;48(Pt 5):441-6. doi: 10.1258/acb.2011.011014. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21813575.

Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz SB, Rossi MA, Bruno OD. Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina (B Aires).* 2007;67(1):26-31. PMID: 17408017.

Nees F, Richter S, Lass-Hennemann J, Blumenthal TD, Schächinger H. Inhibition of cortisol production by metyrapone enhances trace, but not delay, eyeblink conditioning. *Psychopharmacology (Berl).* 2008 Aug;199(2):183-90. doi: 10.1007/s00213-008-1155-2. Epub 2008 May 14. Erratum in: *Psychopharmacology (Berl).* 2008 Nov;200(4):613. PMID: 18478206.

Pivonello R, Elenkova A, Fleseriu M, Feelders RA, Witek P, Greenman Y, Geer EB, Perotti P, Saiegh L, Cohen F, Arnaldi G. Levoketoconazole in the Treatment of Patients With Cushing's Syndrome and Diabetes Mellitus: Results From the SONICS Phase 3 Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Apr 7;12:595894. doi: 10.3389/fendo.2021.595894. PMID: 33897615; PMCID: PMC8059833.

Sharma A, Aoun P, Wigham J, Weist S, Veldhuis JD. Gender determines ACTH recovery from hypercortisolemia in healthy older humans. *Metabolism.* 2013 Dec;62(12):1819-29. doi: 10.1016/j.metabol.2013.08.014. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24074810; PMCID: PMC3860097.

YUEN, Kevin C. J. et al. *Association between mifepristone dose, efficacy, and tolerability in patients with Cushing syndrome.* *Endocrine Practice*, v. 21, n. 10, p. 1087–1092, 2015. DOI: 10.4158/EP15760.OR.