

Osilodrostat no tratamento de síndrome de Cushing

Francisca dos Santos Araújo

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Cátia Margarida Dias Ferrinho

maio de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Francisca dos Santos Araújo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43575 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o Código de Integridades da Universidade da Beira Interior.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27/05/25

FRANCISCA ARAÚJO

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Agradecimentos

Um obrigada especial à Dra. Cátia pelo apoio e orientação ao longo desta jornada final.

À cidade neve que me acolheu e foi (quase) casa durante estes seis longos anos,

Aos meus papás,

À minha irmã,

À minha Maria Kika,

Aos meus avós,

Aos meus amigos de Viana,

Às amigas que a Covilhã me deu,

A todos os que se cruzaram comigo ao longo desta viagem,

E à minha síndrome de Cushing,

Porque sem vocês não seria possível. Isto não é o fim, é o começo de tudo. Obrigada!

Resumo

O osilodrostat é um potente inibidor da enzima 11 β -hidroxilase (CYP11B1), que desempenha um papel importante na síntese de cortisol. Este é utilizado no tratamento da síndrome de Cushing endógena, uma condição rara caracterizada pela produção excessiva de cortisol, maioritariamente causada por tumores na hipófise ou nas glândulas suprarrenais.

Este fármaco foi aprovado em 2020 pela FDA (Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América) e pela EMA (Agência Europeia de Medicamentos) para o tratamento da síndrome de Cushing, como uma opção terapêutica para pacientes adultos que não são elegíveis para cirurgia ou que apresentam recidiva após o tratamento cirúrgico.

A terapia mostrou uma redução rápida e sustentada na produção de cortisol, com a maioria dos pacientes mantendo os níveis controlados a longo prazo. Além disso, apresenta um perfil de segurança aceitável, apesar de potenciais efeitos colaterais, como insuficiência suprarrenal, hipertensão arterial e prolongamento do intervalo QT, que requerem uma monitorização contínua durante o tratamento.

Osilodrostat tem se mostrado uma opção eficaz para pacientes com síndrome de Cushing que não podem realizar ou não obtiveram sucesso com a cirurgia, proporcionando uma nova abordagem terapêutica para o controlo dos níveis de cortisol.

Palavras-chave

Síndrome de Cushing;Cortisol;Tratamento farmacológico;Osilodrostat;Inibição da 11 β -hidroxilase

Abstract

Osilodrostat is a potent inhibitor of the 11 β -hydroxylase enzyme (CYP11B1), which plays an important role in cortisol synthesis. It is used in the treatment of endogenous Cushing's syndrome, a rare condition characterized by excessive cortisol production, mostly caused by tumors in the pituitary or adrenal glands.

This drug was approved in 2020 by the FDA (U.S. Food and Drug Administration) and the EMA (European Medicines Agency) for the treatment of Cushing's syndrome as a therapeutic option for adult patients who are not eligible for surgery or who have experienced a recurrence after surgical treatment.

The therapy has shown a rapid and sustained reduction in cortisol production, with most patients maintaining controlled levels in the long term. Moreover, it presents an acceptable safety profile despite potential side effects, such as adrenal insufficiency, hypertension, and QT interval prolongation, which require continuous monitoring during treatment.

Osilodrostat has proven to be an effective option for patients with Cushing's syndrome who cannot undergo or have not succeeded with surgery, providing a new therapeutic approach to control cortisol levels.

Keywords

Cushing's syndrome;Cortisol;Pharmacological treatment;Osilodrostat;11 β -hydroxylase inhibition

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice	xi
Lista de tabelas	xiii
Lista de acrónimos	xv
1. Introdução	1
1.1. Síndrome de Cushing	3
1.1.1. Funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal	3
1.1.2. Fisiopatologia	3
1.1.3. Manifestações clínicas	4
1.1.4. Diagnóstico	6
1.1.5. Opções terapêuticas	7
1.2. Osilodrostat	11
1.2.1. Farmacocinética	11
1.2.2. Ensaio clínico	13
1.2.3. Efeitos adversos	13
1.3. Osilodrostat no tratamento de síndrome de Cushing	15
2. Materiais e Métodos	17
3. Resultados	19

3.1. Estudos LINC	19
3.1.1. LINC1: Estudo de prova de conceito	19
3.1.2. LINC 2: Estudo de fase 2	19
3.1.3. LINC3: Estudo de fase 3	20
3.1.4. LINC4: Estudo de fase 3	21
3.1.5. Impacto da normalização do cortisol nos parâmetros metabólicos, cardiovasculares e qualidade de vida	22
3.2. Comparações terapêuticas	23
3.3. Potencial terapêutico para outras formas da síndrome de Cushing	25
3.3.1. Hiperplasia/adenoma suprarrenal ou síndrome de ACTH ectópico	25
3.3.2. Adenoma suprarrenal	25
3.3.3. Carcinoma adrenocortical	26
3.3.4. Tumor neuroendócrino brônquico secretor de ACTH	27
3.3.5. Síndrome de Cushing paraneoplásica - Carcinoma do pulmão de não pequenas células	27
3.3.6. Síndrome de Cushing paraneoplásica ou síndrome de secreção ectópica de ACTH	28
3.4. Resposta inversa do valor de cortisol	29
4. Discussão	33
5. Conclusão	37
Referências bibliográficas	39

Lista de tabelas

Tabela 1 - Resultados dos estudos LINC	31
Tabela 2 - Variação percentual dos níveis de cortisol sérico e de cortisol urinário livre (UFC) em doentes com síndrome de Cushing tratados com metirapona ou osilodrostat ao longo de 12 semanas	31
Tabela 3 - Resultados da terapia com osilodrostat em diferentes apresentações clínicas da síndrome de Cushing	32
Tabela 4 - Comparação entre dois casos clínicos de síndrome de Cushing ACTH-independente causada por adenoma suprarrenal submetidos a terapia com osilodrostat em contexto pré-operatório	32

Lista de acrónimos

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica (adrenocorticotropic hormone)

ADH - Hormona antidiurética (antidiuretic hormone)

ANSM - Agência Nacional Francesa de Segurança do Medicamento e dos Produtos de Saúde
(Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé)

CRH - Hormona libertadora da corticotrofina (corticotropin-releasing hormone)

EMA - Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency)

FDA - Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration)

GGT - Gama-glutamil-transferase

IMC - Índice de massa corporal

LSN - Limite superior normal

NET - Tumores neuroendócrinos (neuroendocrine tumours)

RM - Ressonância magnética

RT - Radioterapia

TC - Tomografia computadorizada

UFC - Cortisol urinário livre (urinary free cortisol)

1. Introdução

A síndrome de Cushing resulta de uma exposição crónica e exagerada a glicocorticóides. É uma doença com uma incidência anual de 2-3/milhão e uma proporção de mulheres para homens de 3:1. [1]

A etiologia da síndrome de Cushing pode ser classificada como dependente ou independente de ACTH. No primeiro caso, verifica-se uma produção excessiva de ACTH, como ocorre na síndrome de Cushing dependente da hipófise (doença de Cushing), na síndrome de secreção ectópica de ACTH/CRH ou na administração exógena de ACTH. Por outro lado, no caso de ser independente de ACTH, os níveis plasmáticos deste estão reduzidos devido à hipersecreção suprarrenal de glicocorticóides, resultante de um adenoma ou carcinoma adrenocortical, de uma doença adrenocortical macronodular bilateral, de uma doença adrenocortical micronodular idiopática, da síndrome de McCune-Albright ou da administração exógena de glicocorticóides. A síndrome pode ainda ser subdividida em endógena, sendo a doença de Cushing a principal causa, e exógena, provocada na maioria das situações pela administração exógena (tópica, inalatória ou injetável) de glicocorticóides no tratamento de doenças crónicas, como a asma ou doenças reumatológicas.

O excesso de cortisol em circulação tem um efeito significativo nos valores da glicémia e da pressão arterial e, conseqüentemente, um impacto importante na morbidade. Por outro lado, a sua forma mais severa e se não tratada está associada a uma elevada mortalidade, atingindo um valor 2-3 vezes superior à população quando a cura inicial não é obtida. [1, 2]

Devido às complicações da exposição crónica a glicocorticóides, como o impacto significativo nos valores da glicémia e da pressão arterial, bem como o aumento da mortalidade na ausência de tratamento adequado, torna-se imperativo não só o seu diagnóstico precoce, como a sua categorização e tratamento dirigido à sua causa primária. Sempre que possível, cirurgia é a primeira linha de tratamento com o objetivo de cura total. Infelizmente, a taxa de recorrência é alta e permanece durante anos após o tratamento inicial pelo que se torna essencial um seguimento clínico prolongado para estes pacientes. Radioterapia ou farmacoterapia são outras opções de tratamento para pacientes que não podem ser sujeitos a cirurgia ou que recidivam após a ressecção cirúrgica. [1, 2]

Osilodrostat é um dos fármacos que surgiu como terapêutica para controlar os níveis de cortisol. Sendo um potente inibidor da esteroidogénese, atua através da inibição das enzimas suprarrenais 11-beta-hidroxilase e sintase da aldosterona, o que induz uma diminuição da

produção de cortisol e aldosterona. Esta ação resulta numa redução significativa da secreção de cortisol, o que, por sua vez, atenua os sintomas e sinais associados à síndrome de Cushing. [3]

Este fármaco apresenta um bom perfil de segurança e uma eficácia relevante no controlo desta patologia, tendo sido aprovado em 2020 pela EMA e pela FDA, tornando-se uma opção terapêutica valiosa para doentes que não obtiveram cura após ressecção cirúrgica ou ilegíveis para cirurgia. [3]

1.1 Síndrome de Cushing

1.1.1. Funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

A hormona libertadora da corticotrofina (CRH, corticotropin-releasing hormone) é sintetizada no hipotálamo, no núcleo paraventricular e tem uma semi-vida plasmática que segue um padrão bifásico variando entre 6 a 10 minutos e 40 a 50 minutos. A sua síntese é estimulada pela hormona antidiurética (ADH) e pela angiotensina II e, por outro lado, inibida pela oxitocina. Por sua vez, a CRH estimula a secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH, adrenocorticotropic hormone) pela hipófise anterior (adenohipófise). [4]

A secreção de ACTH ocorre de modo pulsátil, com um pico antes de acordar seguido de um declínio durante o dia. Em concordância ocorre uma secreção diurna de cortisol pela zona fasciculada do córtex suprarrenal. [4] Diversos estímulos podem ativar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, estimulando a secreção de ACTH e conseqüentemente de cortisol. Estes estímulos incluem fatores neurogênicos/psicológicos como dor, ansiedade e falar em público, bem como fisiológicos, hipotensão, hipóxia, infeções e hipoglicemia. Além disso, situações que combinam elementos neurogênicos e fisiológicos, como por exemplo trauma ou queimaduras, também estimulam esta secreção. [5]

O cortisol e glicocorticóides sintéticos, através de um mecanismo de feedback negativo, regulam a secreção de ACTH de maneira a prevenir a sua hipersecreção e cessar a resposta a estímulos stressantes. Esta regulação é exercida tanto a nível hipotalâmico regulando a libertação de CRH como a nível hipofisário a de ACTH, e talvez noutras áreas do sistema nervoso central. Além disso, ACTH inibe também a sua própria secreção. [4, 5]

1.1.2. Fisiopatologia

A síndrome de Cushing de causa endógena é um distúrbio endócrino raro causado por uma exposição excessiva, inapropriada e prolongada a glicocorticóides. Pode ser classificada como ACTH dependente ou ACTH independente sendo que a diferenciação é essencial para um diagnóstico preciso e uma abordagem terapêutica adequada. [3]

As causas ACTH dependentes envolvem a produção excessiva de ACTH por neoplasias hipofisárias ou por fontes ectópicas, que estimulam a glândula suprarrenal a secretar cortisol de forma aumentada, resultando num estado de hipercortisolismo. Entre estas causas, a Doença de Cushing representa aproximadamente 80% dos casos e ocorre devido a adenomas

hipofisários que secretam ACTH de forma autônoma. Este distúrbio manifesta-se mais frequentemente em indivíduos do sexo feminino, com maior incidência entre os 20 e os 40 anos, embora possa afetar uma faixa etária mais ampla, que se estende desde a infância até aos 70 anos. [4]

Por outro lado, a hipersecreção ectópica de ACTH constitui cerca de 10% dos casos de hipercortisolismo ACTH dependente. Nesta situação, a produção de ACTH ocorre por tumores neuroendócrinos localizados fora da hipófise, sendo os tumores de origem torácica os mais comuns. Cerca de 50% dos casos são causados por carcinomas brônquicos, carcinomas do pulmão de pequenas células ou carcinomas do pulmão de não pequenas células, estando associados a um prognóstico reservado. Estes tumores ocorrem mais frequentemente no sexo masculino, tipicamente entre os 40 e os 60 anos. [4]

Por outro lado, as causas ACTH independentes ocorrem quando o hipercortisolismo surge independentemente da secreção de ACTH, devido a anomalias primárias das glândulas suprarrenais ou a causas exógenas. As principais etiologias incluem tumores suprarrenais primários, como os adenomas adrenocorticais, que são a causa mais frequente de Cushing ACTH-independente. Em contraste, os carcinomas adrenocorticais são raros e mais comuns no sexo feminino. Outra causa ACTH-independente é a hiperplasia suprarrenal nodular bilateral, que se caracteriza pela proliferação nodular da zona fasciculada do córtex suprarrenal, resultando num aumento da produção de cortisol. [4]

Adicionalmente, é importante considerar a etiologia iatrogénica (exógena) de hipercortisolismo, que é a causa mais comum de síndrome de Cushing, resultante da administração de glicocorticóides exógenos, em doses suprafisiológicas, para o tratamento de uma variedade de doenças inflamatórias. [4, 5] Embora a causa mais comum seja a administração oral, estudos recentes demonstraram que a administração intra-articular, epidural e tópica (inalada, nasal e dérmica) também pode provocar sintomas de síndrome de Cushing e suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. [6]

1.1.3. Manifestações clínicas

A síndrome de Cushing apresenta uma ampla diversidade de sinais e sintomas, envolvendo múltiplos sistemas do organismo, que refletem os efeitos de uma exposição excessiva e prolongada ao cortisol.

A característica mais comum é a obesidade central, com acumulação de gordura visceral predominantemente na face, pescoço, tronco e abdómen. Outra característica típica é a "face em lua cheia" e está presente em 75% dos casos. [4]

A atrofia da epiderme e do tecido conjuntivo subjacente facilitam o aparecimento de equimoses fáceis após traumas mínimos (40% dos casos) e resultam na manifestação de plétora facial. Outras alterações cutâneas como estrias purpúricas na região abdominal (50%), acne pustular ou papular, cicatrização lenta de pequenas feridas, infecções mucocutâneas fúngicas e hiperpigmentação (mais comum na síndrome ectópica de ACTH) são frequentemente observadas. O hirsutismo afeta 80% das mulheres, particularmente no rosto, e costuma ser acompanhado de acne e seborreia. [4]

A hipertensão arterial é uma característica clássica, presente em 75% dos doentes, com valores de pressão arterial sistólica superiores a 100 mmHg em mais de 50% dos casos. [4] Resistência à insulina, dislipidemia, tolerância à glicose diminuída ou diabetes mellitus estão também associados à síndrome de Cushing. [6]

A disfunção gonadal é comum, manifestando-se como amenorreia em 75% das mulheres em pré-menopausa e geralmente associada a infertilidade. [4] Também a síndrome dos ovários poliquísticos é comum na mulher com síndrome de Cushing. [6] Nos homens, há frequentemente diminuição da libido. [4]

Distúrbios do sistema nervoso central e psicológicos são frequentes, incluindo labilidade emocional, irritabilidade, ansiedade, depressão, dificuldade de concentração, fraca memória, euforia, e em casos mais severos, psicose com delírios, alucinações e paranóia. A insônia e o despertar precoce são comuns. [4]

A fraqueza muscular afeta 60% dos pacientes, sendo mais pronunciada nas extremidades inferiores e de localização proximal. A osteoporose manifesta-se frequentemente com fraturas de fragilidade nos pés, costelas ou vértebras, e dor lombar pode ser a primeira queixa. Fraturas de compressão vertebral são visíveis em radiografias de 15-20% dos pacientes. [4]

Cálculos renais ocorrem em 15% dos casos, com cólicas renais como manifestação primária. Sede e poliúria são também sintomas frequentes. [4]

Na criança, a desaceleração do crescimento está presente em 95% dos casos. [4]

1.1.4. Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial da síndrome de Cushing baseia-se na identificação de hipercortisolismo persistente e na determinação da sua causa subjacente. Inclui testes iniciais como a dosagem de cortisol livre urinário, teste de supressão com dexametasona, avaliação dos níveis noturnos de cortisol plasmático ou salivar e dos níveis de ACTH plasmática. Estes exames ajudam a confirmar a presença de excesso de cortisol e diferenciar entre formas dependentes e independentes de ACTH, orientando assim a abordagem diagnóstica e terapêutica subsequente.

Níveis elevados de cortisol noturno são considerados um dos marcadores mais precoces e sensíveis para a síndrome de Cushing. A medição do cortisol endógeno à meia-noite através de amostra de sangue enquanto o paciente dorme é altamente precisa, mas dificilmente viável devido ao stress associado à colheita. [6] Por isso, a obtenção de uma amostra de cortisol salivar em casa tem ganho destaque como um método simples e eficaz, apresentando sensibilidade e especificidade de 90-95%. [5] Está recomendada a colheita de pelo menos 2 a 3 amostras. [7] Este teste não deve ser utilizado por pacientes com alteração do ciclo circadiano como por exemplo trabalhadores por turnos. [7]

Após a glucuronidação no fígado, a maior parte do cortisol é eliminada pelos rins. No entanto, o cortisol livre no plasma também é excretado na urina, em proporção à taxa de secreção da glândula suprarrenal. [5] A colheita de pelo menos 2 ou 3 amostras de urina de 24 horas para medição de cortisol livre urinário apresenta elevada sensibilidade e especificidade, contudo, níveis aumentados de cortisol livre urinário podem ser observados noutras patologias. [4, 6, 7] Além disso, fatores como sexo, índice de massa corporal, idade, volume urinário e ingestão de sódio podem afetar os níveis de cortisol livre urinário, o que reduz a sua especificidade para o diagnóstico exclusivo da síndrome de Cushing. Este teste deve ser trocado pela avaliação de cortisol noturno salivar em caso de insuficiência renal ($\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$), poliúria importante ($> 5 \text{ L/24h}$) ou incontinência urinária. [7]

A administração de baixas doses de dexametasona simula a elevação patofisiológica de cortisol, que normalmente inibiria a secreção de ACTH pelas células corticotróficas. Contudo, em presença de adenomas corticotróficos, essa inibição está comprometida, resultando em secreção persistente de ACTH. O teste noturno de supressão com 1 mg de dexametasona, administrado por volta das 23h e seguido pela medição do cortisol sérico na manhã seguinte, é o mais utilizado devido à sua simplicidade. A supressão dos níveis de cortisol para valores inferiores a 50 nmol/L ($< 1,8 \text{ } \mu\text{g/dL}$) exclui a síndrome de Cushing. Caso os níveis sejam superiores, são necessários estudos adicionais. [6] Este teste é particularmente útil quando não é conveniente obter uma amostra salivar, se o paciente não tiver um estilo de vida diurno

regular ou em caso de suspeita leve após diagnóstico acidental de uma neoplasia suprarrenal. [5]

Após o diagnóstico de síndrome de Cushing, o passo seguinte é classificar o subtipo da doença. Cerca de 80% dos casos de síndrome de Cushing espontânea resultam de uma neoplasia secretora de ACTH (síndrome de Cushing ACTH-dependente), que pode ser causada por um tumor hipofisário (doença de Cushing) ou por um tumor não hipofisário (síndrome ectópica de ACTH). Os casos ACTH-independentes são geralmente provocados por produção autônoma de cortisol nas glândulas suprarrenais ou por terapia prolongada com glicocorticóides. A maioria dos pacientes com síndrome de Cushing ACTH-independente apresenta uma neoplasia adrenocortical solitária e benigna, enquanto uma minoria tem hiperplasia suprarrenal nodular bilateral ou carcinoma suprarrenal. [6]

O primeiro passo para classificar o subtipo é medir a concentração de ACTH plasmática. Uma concentração suprimida de ACTH (<10 pg/mL ou $<2,2$ pmol/L) indica síndrome de Cushing dependente da glândula suprarrenal, o que justifica a realização de uma tomografia computadorizada (TC) para localizar a fonte de hipersecreção de cortisol. Valores de ACTH superiores a 30 pg/mL ($> 4,4$ pmol/L), frequentemente superiores a 52 pg/mL ($> 11,5$ pmol/L), sugerem uma causa ACTH-dependente, levando à realização de uma ressonância magnética (RM) da hipófise, na qual cerca de 35% a 60% dos pacientes com doença de Cushing apresentam um adenoma discreto. Em caso de resultado equívoco ou negativo na RM, é recomendada a colheita bilateral simultânea de amostras do seio petroso inferior com e medida dos níveis de ACTH pré e pós estimulação com CRH para distinguir entre causas pituitárias e não pituitárias. Um rácio de ACTH superior a 2 antes da estimulação com CRH e superior a 3 depois, indica a presença de um tumor hipofisário secretor de ACTH; valores inferiores a 1.8 indicam uma causa ectópica. [4] Este método apresenta risco de complicações, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e lesões vasculares cerebrais, pelo que em alguns casos está recomendada a administração de heparina durante o procedimento. [6]

1.1.5. Opções terapêuticas

A primeira linha de tratamento é a remoção cirúrgica. No caso de um adenoma suprarrenal, realiza-se uma adrenalectomia unilateral laparoscópica; na síndrome ectópica de ACTH, procede-se à excisão do tumor secretor. Nestes casos, após a cirurgia, pode ocorrer insuficiência suprarrenal secundária, sendo necessária terapêutica de reposição com glicocorticóides. Para a doença de Cushing, a abordagem é a remoção do adenoma por via

transesfenoidal. Contudo, a taxa de insucesso é considerável e a probabilidade de recorrência pode persistir durante vários anos após a cirurgia, pelo que é mandatório um acompanhamento prolongado destes pacientes. [5]

A terapêutica médica possui três alvos principais: a hipófise, para reduzir a produção de ACTH; a glândula suprarrenal, para controlar a produção de cortisol; e os tecidos periféricos, para atenuar os efeitos dos glicocorticóides. [5]

A hipófise é modulada por meio dos recetores de somatostatina e dopamina, com a cabergolina, um agonista dopaminérgico, e o pasireotide, um ligante dos recetores de somatostatina, indicados para pacientes com hipercortisolismo persistente ou recorrente. Já a esteroidogénese suprarrenal é inibida por medicamentos como cetoconazol, metirapona, mitotano, etomidato e, mais recentemente, osilodrostat, que bloqueiam uma ou mais enzimas suprarrenais, reduzindo a síntese de glicocorticóides e/ou a produção e secreção de androgénios suprarrenais. Embora estes fármacos sejam eficazes no controlo dos níveis de cortisol, não agem diretamente sobre o adenoma produtor de ACTH, nem restauram o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, podendo resultar em insuficiência suprarrenal em caso de sobretratamento. Por fim, os tecidos periféricos são modulados através do bloqueio dos recetores de glicocorticóides, com a mifepristona sendo eficaz no controlo dos efeitos do hipercortisolismo, independentemente da causa subjacente. [7]

Geralmente, os inibidores da esteroidogénese suprarrenal são a primeira opção terapêutica. No entanto, a escolha do tratamento deve ser sempre personalizada, considerando o contexto clínico de cada paciente, incluindo a gravidade do hipercortisolismo, a disponibilidade e aprovação do medicamento no país, os custos envolvidos e, fundamentalmente, o equilíbrio entre os riscos (como potenciais efeitos adversos) e os benefícios, assim como a possibilidade da resposta terapêutica ser insuficiente ou ineficaz. [7]

Todos os pacientes sob terapêutica médica devem ser submetidos a uma monitorização regular, que inclui a avaliação dos níveis de cortisol, assim como o acompanhamento de sintomas e comorbidades, como peso, glicémia e pressão arterial. A troca de medicamento deve ser considerada se os níveis de cortisol permanecerem elevados após 2-3 meses de tratamento com as doses máximas toleradas. Caso o nível de cortisol não se normalize, mas tenha reduzido ou haja alguma melhoria clínica, pode-se considerar a terapia combinada. Se houver resistência à terapia médica, recomenda-se a substituição por outra opção terapêutica. [7]

A radioterapia (RT) é mais frequentemente indicada em casos de hipercortisolismo persistente após ressecção incompleta de um tumor hipofisário, especialmente se o tumor for agressivo, invasivo e/ou irresssecável. A radiocirurgia estereotáxica, comparada com a RT, tem

demonstrado taxas mais elevadas de remissão bioquímica e pode ser utilizada como tratamento primário em pacientes com alto risco cirúrgico ou que recusam a cirurgia. Pacientes submetidos a RT ou radiocirurgia estereotáxica devem ser acompanhados ao longo da vida com monitorização de possíveis deficiências hormonais hipofisárias, recorrência da doença e vigilância imagiológica para detecção de eventuais neoplasias secundárias na área irradiada.
[7]

1.2. Osilodrostat

1.2.1. Farmacocinética

Osilodrostat (LCI699), inicialmente estudado como possível tratamento de pacientes com hipertensão e aldosteronismo primário, é um inibidor da esteroidogênese com uma estrutura química não esteróide, derivado do fadrozole, um inibidor da aromatase não-esteróide usado no Japão como tratamento de cancro da mama. [3, 8] Este fármaco atua inibindo a enzima suprarrenal 11-beta-hidroxilase, que catalisa a conversão de 11-desoxicortisol em cortisol, androstenediona em 11-OH-androstenediona, testosterona em 11-OH-testosterona e 11-desoxicorticosterona em corticosterona. Também inibe a enzima suprarrenal aldosterona sintase, responsável pela conversão de corticosterona em aldosterona. Estes efeitos induzem a redução da produção de cortisol e aldosterona, respetivamente. [3]

Este fármaco tem uma rápida absorção no trato gastrointestinal, atingindo uma concentração máxima no espaço de uma hora e com uma semivida de quatro horas, permitindo uma administração oral duas vezes ao dia, com doses variando entre 2 e 60 mg por dia. [3, 9] Este contrasta com outros inibidores da estereidogênese suprarrenal que têm semividas inferiores, como o cetoconazol e a metirapona, com 3,3 e 2 horas respetivamente, e que por isso, exigem várias administrações diárias. [10] A maior parte da dose administrada, cerca de 91%, é eliminada na urina, com apenas 5,2% na sua forma inalterada. [9]

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de 2 mg duas vezes por dia (4 mg/dia), com um aumento gradual de 1-2 mg a cada 1-2 semanas, baseado na resposta avaliada por cortisol urinário de 24 horas, tolerância individual e evolução dos sinais e sintomas clínicos. Pacientes com hipercortisolismo ligeiro podem beneficiar de uma dose inicial mais baixa, com apenas uma dose diária de 2 mg. Na população asiática a biodisponibilidade do fármaco é 20% superior, pelo que é igualmente recomendada uma dose diária de 2 mg. [3]

Se uma dose for esquecida, o paciente não deve tomar uma dose extra e deve manter o esquema de administração habitual sem alterações. O medicamento pode ser administrado com ou sem alimentos. [3]

Osilodrostat apresenta um baixo potencial de inibição enzimática, particularmente nos CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19 e CYP1A2, em doses de 50 mg. Estes resultados são clinicamente relevantes uma vez que interações medicamentosas com fármacos usados na gestão de comorbilidades na síndrome de Cushing, como a amlodipina e a sinvastatina, são mínimas, especialmente se doses terapêuticas ainda mais baixas (<50 mg). Por conseguinte, o

osilodrostat pode ser uma opção terapêutica promissora, com menor risco de interações clinicamente significativas, comparativamente por exemplo ao cetoconazol, que é um potente inibidor do CYP3A4. [11]

Em pacientes com mais de 65 anos, não é necessário ajuste de dose. [3] Assim como em casos de insuficiência renal ou doença hepática com Child-Pugh A, também não é necessário ajuste de dose. Na doença hepática moderada (Child-Pugh B), recomenda-se iniciar com 1 mg duas vezes por dia (2 mg/dia). Já em casos de doença grave (Child-Pugh C), é recomendado iniciar com 1 mg uma vez por dia (1 mg/dia) à noite, aumentando gradualmente até 1 mg duas vezes por dia (2 mg/dia). [3, 9]

A toma concomitante de contraceptivos orais não provoca mudanças clinicamente significativas na farmacocinética destes, pelo que poderão ser administrados com osilodrostat e providenciar contraceção adequada. [12]

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de osilodrostat durante a gravidez ou amamentação. Devido ao risco de reações adversas graves como insuficiência suprarrenal no lactente, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com este fármaco e deve ser evitada até uma semana após a última dose. [13]

Osilodrostat ainda não foi aprovado em idade pediátrica contudo está a decorrer um estudo de fase II, multicêntrico, aberto, não-comparativo para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica e tolerabilidade do osilodrostat em crianças e adolescentes com doença de Cushing, com data prevista de conclusão em 2025 (NCT03708900).

Em 2023 foi publicado um artigo sobre um caso raro de um adolescente de 11 anos com síndrome de Cushing por produção ectópica de ACTH por um tumor neuroendócrino pancreático. A gestão inicial incluiu resseção cirúrgica do tumor e metástases, contudo a síndrome recidivou. Após falha de terapias convencionais como cetoconazol e metirapona, osilodrostat foi introduzido off-label. O tratamento resultou numa melhoria significativa dos sintomas da síndrome de Cushing, como hipertensão e adiposidade central, sem efeitos adversos graves além de uma insuficiência suprarrenal leve, tratada com hidrocortisona. [14] Este estudo evidencia o potencial terapêutico do osilodrostat na população pediátrica pelo que mais estudos são necessários para avaliar a farmacocinética e a segurança nesta população.

1.2.2. Ensaios clínicos

Como já mencionado anteriormente, osilodrostat foi inicialmente desenvolvido como potencial terapêutico para hipertensão e aldosteronismo primário. Estudos associaram a administração deste fármaco a uma diminuição dos níveis urinário e plasmático de aldosterona, assim como um efeito de supressão da resposta do cortisol estimulada por ACTH. [15, 16]

A eficácia e segurança do osilodrostat no tratamento da síndrome de Cushing foram avaliadas em diversos ensaios clínicos multicêntricos, incluindo os estudos LINC 1, LINC 2, LINC 3 e LINC 4. Estes estudos demonstraram que o fármaco é capaz de reduzir rapidamente os níveis de cortisol, proporcionando melhorias significativas em parâmetros metabólicos e cardiovasculares, além de um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes. O estudo LINC 3, em particular, foi fundamental para a aprovação do osilodrostat, devido à sua robustez e relevância dos dados obtidos. [17 - 25]

Os ensaios LINC 1 e LINC 2 foram realizados por um período de 12 semanas, enquanto o LINC 3 teve uma duração de 48 semanas, permitindo uma avaliação mais prolongada dos efeitos terapêuticos e da segurança do medicamento. Já o LINC 4 seguiu por 24 semanas, com o objetivo de observar a eficácia em uma população mais ampla. [17 - 25] Os resultados detalhados desses ensaios, incluindo taxas de resposta, impacto no UFC e efeitos adversos observados, serão apresentados no capítulo 3 – Resultados.

1.2.3. Efeitos adversos

Osilodrostat demonstrou elevada eficácia no tratamento proposto, sendo geralmente bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns, relatados em mais de 25% dos doentes, incluem diminuição do apetite, diarreia, fadiga, cefaleias e artralguas, que poderão ser resultado de abstinência de corticóides e/ou insuficiência suprarrenal. [17-24, 26] Como tal, os pacientes devem ser monitorizados pelo risco de insuficiência suprarrenal, que deve ser distinguida dos sintomas de abstinência de esteroides, sendo que a primeira se distingue por estar associada a manifestações mais graves como hipotensão e hipoglicemia. [27]

Em situações de stress, como febre ou infecção, há um maior risco de insuficiência suprarrenal devido à inibição do eixo HHS. Nestas circunstâncias recomenda-se a administração de glicocorticóides em caso de elevada suspeita, enquanto se aguarda pela confirmação laboratorial. A gestão de sintomas de hipocortisolismo pode incluir redução da dose,

interrupção do fármaco e/ou toma de glicocorticóides (hidrocortisona). [27] Embora na maioria dos casos a insuficiência suprarrenal seja resolvida com terapêutica de substituição temporária, foram reportados casos de insuficiência suprarrenal primária prolongada mesmo após a descontinuação do osilodrostat, o que não seria expectável, dado ser um inibidor reversível com uma semivida curta de apenas 4 horas. Reconhecer este evento adverso, apesar de raro, por ser potencialmente fatal, é essencial. Em caso de diagnóstico, além da terapêutica de substituição com glicocorticóides, o osilodrostat deve ser interrompido. [28]

A elevação dos precursores de cortisol e aldosterona pode causar hipocalémia, edema e hipertensão arterial em alguns pacientes, pelo que os níveis plasmáticos de potássio e magnésio devem ser monitorizados antes do início do tratamento, uma semana após e, posteriormente, de forma periódica. [20, 21, 29]

Sintomas de hiperandrogenismo com agravamento ou aparecimento de novo de hirsutismo e acne, associados a níveis elevados de testosterona, devem ser monitorizados em pacientes do sexo feminino. [17, 28] Por outro lado, em pacientes do sexo masculino com hipogonadismo, pode ocorrer normalização dos níveis de testosterona. [27]

O prolongamento do intervalo QT observado em estudos LINC reforça a necessidade de realização de um ECG antes de iniciar tratamento, uma semana depois e, posteriormente, em intervalos regulares, além da monitorização de eletrólitos. [17, 20, 26] Fármacos que prolongam o intervalo QT, como certos antiarrítmicos, fluoroquinolonas, macrólidos e antidepressivos, devem ser evitados ou administrados com monitorização rigorosa. [27, 29]

Embora osilodrostat seja um fraco inibidor de CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19 e CYP1A2 são necessários ajustes de dose aquando a toma concomitante de fármacos que sejam substratos ou inibidores destas enzimas para prevenir possíveis interações medicamentosas. [11, 27] Como tal, recomenda-se reduzir a dose com inibidores fortes de CYP3A4 como a claritromicina. Por outro lado, com substratos de CYP3A4 como a atorvastatina e substratos de CYP2D6 como o escitalopram, osilodrostat poderá elevar a concentração plasmática destes fármacos pelo que devem ser administrados com cautela. Com substratos de CYP1A2 como a amitriptilina, é recomendada uma titulação lenta. [27]

Efeitos mais raros incluem neutropenia, nasofaringite e elevação das enzimas hepáticas. [29]

1.3. Osilodrostat no tratamento de síndrome de Cushing

Osilodrostat foi aprovado em 2020 pela EMA e pela FDA para o tratamento de pacientes adultos com doença de Cushing não elegíveis para cirurgia ou que apresentam recidiva após tratamento cirúrgico.

Vários ensaios clínicos mostraram a sua eficácia, com um controlo rápido e sustentado dos níveis de cortisol, reduzindo significativamente os sinais e sintomas associados ao hipercortisolismo. Estes resultados são acompanhados de uma melhoria de parâmetros metabólicos, cardiovasculares incluindo redução da pressão arterial, glicémia e índice de massa corporal, assim como uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes. [17-24]

Apesar de ter um perfil de segurança favorável, apresenta alguns efeitos adversos que requerem monitorização cuidadosa como insuficiência suprarrenal e prolongamento do intervalo QT. Geralmente é bem tolerado mas efeitos adversos como cefaleias, náuseas, ou fadiga podem ocorrer. [17-24]

Osilodrostat distingue-se de outros inibidores da esteroidogénese, como o cetoconazol e a metirapona, pelo seu mecanismo de ação mais potente na redução da produção de cortisol e pela sua semivida mais longa, que permite uma administração apenas bidiária. [10]

À semelhança de outros inibidores da esteroidogénese, tem demonstrado eficácia no tratamento da doença em diferentes apresentações clínicas, como terapia primária em doentes que recusam ou não são candidatos a cirurgia ou como tratamento de 2^a linha em casos de recorrência ou persistência após cirurgia permitindo um controlo bioquímico sustentado dos níveis de cortisol, ou ainda como terapia ponte antes de uma nova intervenção, ajudando na estabilização clínica dos doentes até que um tratamento definitivo possa ser realizado. [30] Além disso, em doentes com hipercortisolismo persistente após tratamento cirúrgico, osilodrostat tem-se mostrado eficaz na normalização do UFC, contribuindo para a melhoria dos sintomas e complicações metabólicas e cardiovasculares. [31] A variabilidade da doença justifica a heterogeneidade na resposta à terapêutica e na dose necessária para atingir a normalização do valor de cortisol, embora sem nunca dissociar a melhoria significativa de parâmetros clínicos e manifestações físicas de hipercortisolismo. [30]

2. Materiais e Métodos

A metodologia utilizada consistiu em pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave: Cushing's syndrome; Cortisol; Pharmacological treatment; Osilodrostat; 11 β -hydroxylase inhibition.

Não foi utilizada restrição de idioma nem de data de publicação.

3. Resultados

3.1. Estudos LINC

3.1.1. LINC 1: Estudo de prova de conceito

O LINC 1 foi um estudo de prova de conceito, multicêntrico, com duração de 10 semanas, que incluiu 12 doentes adultos com doença de Cushing moderada a grave (UFC > 1,5x superior ao limite superior normal). O LCI699 foi iniciado numa dose de 4 mg/dia, que foi ajustada a cada duas semanas para 10, 20, 40 e 100 mg/dia até à normalização do cortisol urinário livre (UFC), sendo então mantida até ao final do tratamento (dia 70). No final do estudo, todos os pacientes alcançaram um valor de UFC igual ou inferior ao limite superior normal (LSN) e 11 doentes (92 %) atingiram valores de UFC dentro do intervalo normal. Fadiga, náuseas e cefaleias foram os efeitos adversos mais relatados. Além disso, uma redução de 10 mmHg na pressão sistólica e 6 mmHg na diastólica foram documentadas. [17]

3.1.2 LINC 2: Estudo de fase 2

O LINC 2 foi um estudo de fase 2, prospetivo, com duração de 22 semanas, que incluiu 19 doentes (18-75 anos) distribuídos em duas coortes: uma coorte de follow-up com 4 doentes provenientes do estudo LINC 1 com valor de UFC superior ao LSN e uma coorte de expansão com 15 doentes com valores de UFC 1,5 vezes superiores ao LSN. Na coorte de follow-up, os doentes iniciaram o tratamento com osilodrostat na penúltima dose eficaz ou tolerada do estudo anterior, com ajustes conforme necessário para 10, 20, 40 e 60 mg/dia, até atingir um valor de UFC inferior ou igual ao LSN. Na coorte de expansão, osilodrostat foi iniciado com uma dose de 4 mg/dia (ou 10 mg/dia, se o UFC basal fosse $3 \times > \text{LSN}$), sendo a dose ajustada a cada 2 semanas para 10, 20, 40 e 60 mg/dia, até um valor de UFC inferior ou igual ao LSN. Valores normais de UFC foram alcançados por 17 doentes (89,5%) às 10 semanas e 15 (78,9%) no final do estudo, sendo que dos 4 restantes, 2 descontinuaram o estudo e os outros 2 obtiveram reduções de aproximadamente 50% no valor de UFC. Efeitos adversos mais comuns foram náuseas, diarreia e astenia, sendo que casos de insuficiência suprarrenal foram relatados em 6 pacientes. Melhorias nos valores de glicose e hemoglobina glicada, assim como redução nos valores de colesterol e triglicéridos foram registadas. [18]

No final do estudo LINC 2, pacientes com valores de UFC normalizados, ou cujo tratamento foi considerado clinicamente benéfico puderam participar numa extensão opcional do estudo,

mantendo a dose utilizada na semana 22, durante um período adicional de 48 semanas. Dos 16 pacientes que entraram na fase de extensão, 75% tiveram uma resposta completa e 6,3% uma resposta parcial na semana 70. Durante o estudo, os níveis plasmáticos de ACTH mantiveram-se estáveis, enquanto que os de precursores hormonais, como 11-desoxicortisol e 11-desoxicorticosterona, diminuíram. Efeitos adversos relacionados com hipocortisolismo como a insuficiência suprarrenal ocorreram em 57,9% dos pacientes, resolvidos com a interrupção do fármaco ou ajuste da dose. Efeitos adversos relacionados com acumulação de precursores suprarrenais ocorreram em 63,2% dos pacientes e foram resolvidos com a interrupção do fármaco e/ou terapêutica adicional. [19]

3.1.3. LINC 3: Estudo de fase 3

O LINC 3 foi um estudo de fase 3, prospectivo, multicêntrico, aberto e duplo-cego, com quatro períodos, que incluiu 137 doentes (18-75 anos) com síndrome de Cushing persistente ou recorrente (com UFC $1,5 \times >$ LSN e ACTH plasmática superior ao limite normal) após ressecção cirúrgica pituitária ou radiação, ou recentemente diagnosticados e que recusaram ou não eram candidatos a cirurgia, provenientes de 19 países. No primeiro período, entre as semanas 1 e 12, todos os participantes receberam tratamento com ajustes de dose (1 a 30 mg 2x/dia) a cada 2 semanas até à normalização do valor de UFC. No segundo período, entre as semanas 13 e 24, a dose terapêutica foi mantida. Na semana 24, 52,6% dos doentes mantiveram uma resposta completa sem necessidade de ajustes de dose após a semana 12. No terceiro período, entre as semanas 26 e 34, 36 doentes foram aleatorizados para tratamento com osilodrostat e 35 para placebo. Na semana 34, 86,1% dos doentes tratados com osilodrostat mantiveram uma resposta completa, em comparação com 29,4% do grupo placebo. No quarto e último período, entre as semanas 35 e 48, todos os doentes receberam osilodrostat. Os efeitos adversos mais comuns foram náuseas, cefaleias, fadiga e insuficiência suprarrenal, com hipocortisolismo a ocorrer em 51% dos pacientes e sintomas relacionados com precursores das hormonas suprarrenais em 42%. [20]

Após a semana 48, pacientes que beneficiaram do tratamento com osilodrostat puderam entrar numa fase de extensão opcional do estudo LINC 3 que se estendeu até pelo menos às 72 semanas de terapêutica. Durante este período os 106 pacientes que optaram por participar continuaram a receber osilodrostat, com ajustes de dose (máximo 30 mg bid) ou interrupção sempre que necessário. Na semana 72, 81,1% dos pacientes obtiveram uma resposta completa. Durante todo o estudo foram observadas melhorias nos valores de cortisol sérico e salivar, assim como nos parâmetros cardiovasculares, metabólicos e manifestações físicas de

hipercortisolismo, e ainda na qualidade de vida. A exposição média ao fármaco desde o início do estudo até ao final da extensão foi de 130 semanas com um dose média de 7.4 mg/dia. Os efeitos adversos mais relatados foram náuseas, cefaleias e fadiga. Efeitos adversos relacionados com hipocortisolismo ou com precursores das hormonas suprarrenais foram menos frequentes do que na fase inicial do estudo, tendo ocorrido sobretudo nas primeiras 26 semanas. [21]

3.1.4. LINC 4: Estudo de fase 3

O LINC 4 foi um estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com duração de 48 semanas, com 73 pacientes (18-75 anos) de 14 países com doença de Cushing e valores de UFC 1,3 vezes superiores ao limite superior normal. Durante as 12 semanas iniciais, 48 doentes receberam osilodrostat e 25 placebo, com ajustes de dose nas semanas 2, 5 e 8 (1-20 mg bid). Na semana 12, 77% dos doentes tratados com osilodrostat atingiram UFC inferior ao LSN, comparados com 8% no grupo placebo. Após a semana 12, todos receberam osilodrostat em regime aberto, com possíveis ajustes de dose (1-30 mg bid). Na semana 36, 81% dos doentes mantiveram o valor de UFC abaixo do LSN. A exposição média de tratamento foi de 12 semanas sendo que o tempo médio para atingir o controlo do valor de UFC foi de 35 dias, com uma dose média de 5 mg/dia de osilodrostat. O estudo registou ainda melhorias cardiovasculares e metabólicas, como redução da pressão arterial e hemoglobina glicada. Efeitos adversos mais comumente relatados no grupo a receber osilodrostat foram artralguas, diminuição do apetite, fadiga, náuseas e cefaleias. Efeitos adversos relacionados com hipocortisolismo ocorreram em 15% dos pacientes sob osilodrostat (nenhum caso relatado no grupo placebo) e relacionados com acumulação de precursores de hormonas suprarrenais em 44% (36% no grupo placebo). [22, 23]

À semelhança dos estudos anteriores, também no LINC 4 houve um período de extensão opcional com uma duração expectável até à semana 96. Neste período participaram 60 pacientes sendo que apenas 53 completaram o estudo, com uma exposição média ao fármaco de 87.1 semanas e uma dose média de 4.6 mg/dia. No final do estudo, 72,4% dos pacientes atingiram valores normais de UFC. Verificou-se um controlo prolongado da excreção de cortisol, acompanhado de melhorias consistentes nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos, como a redução da glicemia em jejum, hemoglobina glicada, colesterol, pressão arterial, perímetro abdominal e peso corporal. E além disso, registaram-se melhorias nas manifestações físicas de hipercortisolismo, como rubor facial, gordura supraclavicular e obesidade central, e nos índices de qualidade de vida. Diminuição do apetite, artralguas e fadiga foram os efeitos adversos mais comuns. A ocorrência de efeitos adversos relacionados com

precursores de hormonas suprarrenais e hipocortisolismo foi menos frequente na fase de extensão do que na fase inicial do estudo. [24]

3.1.5. Impacto da normalização do cortisol nos parâmetros metabólicos, cardiovasculares e qualidade de vida

Nos estudos de fase 2, LINC 3 e LINC 4 e respetivas extensões, a normalização dos valores de cortisol salivar noturno e do UFC foi associada a melhorias significativas nos parâmetros cardiovasculares e metabólicos, como a pressão arterial e a glicémia, bem como na qualidade de vida (avaliada pelo Cushing QoL). Observou-se uma redução no peso, no índice de massa corporal (IMC) e no perímetro abdominal em todos os grupos que alcançaram a normalização de pelo menos um destes valores de cortisol. Além disso, verificaram-se melhorias nas manifestações físicas do hipercortisolismo, independentemente do controlo rigoroso dos valores de cortisol.

A melhoria dos parâmetros cardiovasculares e metabólicos foi mais pronunciada em pacientes que conseguiram normalizar tanto o UFC como o cortisol salivar noturno, em comparação com aqueles que controlaram apenas um dos valores. No que diz respeito à qualidade de vida, os pacientes que apresentaram normalização do UFC isoladamente ou de ambos os valores demonstraram as melhorias mais significativas.

Nas semanas 48 e 72, mais de 80% dos pacientes tinham os valores de UFC e cortisol salivar normalizados ou, pelo menos, o UFC controlado. O tempo médio para a normalização dos valores foi de 35 dias para o UFC, 82 dias para o cortisol salivar e 335 dias para ambos os marcadores. [25]

3.2. Comparações terapêuticas

Um estudo *in vitro* comparou os efeitos do osilodrostat, metirapona e cetoconazol na esteroidogênese suprarrenal e células de adenomas pituitários. Para tal, foram usadas células HAC15, culturas primárias de células adrenocorticais humanas e células de adenomas corticotróficos humanos. Em células HAC15, osilodrostat, comparado com metirapona e cetoconazol, inibe a produção de cortisol de maneira mais potente, 2 e 18 vezes, respetivamente. Sob estimulação por ACTH e em culturas primárias, a eficácia do osilodrostat na inibição da produção de cortisol mostrou-se semelhante à da metirapona, mas superior à do cetoconazol. O estudo também revelou que o osilodrostat inibe a produção de aldosterona de forma mais potente, sendo aproximadamente 10 vezes mais eficaz do que a metirapona. Além disso, o tratamento tanto com osilodrostat como com metirapona resultou numa inibição potente do cortisol e da corticosterona assim como uma acumulação de 11-desoxicortisol e efeitos modestos em androgénios suprarrenais. [32]

Foi realizada uma análise retrospectiva a 16 doentes com síndrome de Cushing endógeno — 7 com origem hipofisária, 4 suprarrenal e 5 ectópica — tratados com metirapona ou osilodrostat em monoterapia durante um período mínimo de quatro semanas, sendo que cada fármaco foi administrado a 8 doentes. Após duas semanas de tratamento, observou-se uma diminuição dos níveis de cortisol sérico de 4,9% no grupo da metirapona e de 14,4% no grupo do osilodrostat. Nesta fase, a redução do valor de UFC foi também mais acentuada com osilodrostat, 68,4%, em comparação com a metirapona, 21,3%. Às quatro semanas, esta tendência manteve-se, com uma descida de UFC de 50,1% com osilodrostat e de 37,3% com metirapona e uma redução dos níveis de cortisol sérico de 17,2% e 4,2%, respetivamente. No entanto, ao fim de 12 semanas, verificou-se uma inversão no padrão, com o grupo da metirapona a apresentar uma redução mais significativa do UFC, 71,5%, do que o grupo tratado com osilodrostat, 51,5%. De forma semelhante, a análise do cortisol sérico revelou reduções de 51,1% e 25,8%, respetivamente.

Apesar das variações observadas nos níveis de cortisol e UFC entre os grupos ao longo do tempo, os valores de *p* reportados para estas comparações não atingiram significância estatística ($p > 0,05$), com exceção da redução do cortisol sérico com metirapona às 12 semanas ($p = 0,007$). (Tabela 2)

Adicionalmente, o tratamento com osilodrostat esteve associado a uma diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, permitindo reduzir o esquema de terapêutica anti-hipertensora. Contudo, neste grupo foi ainda registado um prolongamento do intervalo QT. Embora ambos os fármacos apresentem uma eficácia terapêutica semelhante, o osilodrostat parece reduzir os níveis de cortisol e controlar a pressão arterial de forma mais rápida. [33]

3.3. Potencial terapêutico para outras formas da síndrome de Cushing

3.3.1. Hiperplasia/adenoma suprarrenal ou síndrome de ACTH ectópico

Um estudo de fase 2, de braço único, aberto, de titulação de dose, multicêntrico avaliou a eficácia e segurança do osilodrostat em nove pacientes japoneses com síndrome de Cushing endógena causada por hiperplasia/tumor suprarrenal ou síndrome de ACTH ectópico (5 com adenoma suprarrenal, 3 síndrome de ACTH ectópico e 1 hiperplasia macronodular suprarrenal independente de ACTH).

Na primeira fase, que decorreu durante 12 semanas, os doentes receberam uma dose inicial de 2 mg bid, que foi posteriormente ajustada para 5, 10, 20 e 30 mg bid, inicialmente de forma semanal e, depois, de duas em duas semanas, até à normalização do valor de UFC. Na segunda fase, que se prolongou até às 48 semanas, a dose administrada foi a determinada na fase anterior, com possibilidade de ajustes.

Dos 9 doentes que iniciaram o estudo, apenas 7 completaram o primeiro período, tendo-se verificado uma redução média de 94,47% no valor de UFC. Os 2 doentes que descontinuaram o tratamento apresentavam já uma redução superior a 95% antes de abandonarem o estudo. Dos 7 que completaram o primeiro período, apenas 2 terminaram o segundo período até às 48 semanas, com uma redução de 95,04%. O valor de cortisol sérico acompanhou esta tendência decrescente, com reduções de 56,07%, 68,96% e 67,39% nas semanas 12, 24 e 48, respetivamente.

Apesar do curto período de exposição, foram observadas melhorias na maioria dos parâmetros cardiovasculares e metabólicos (glicose em jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL, HDL, pressão arterial) na semana 12. Todos os pacientes relataram pelo menos um efeito adverso sendo os mais comuns: insuficiência suprarrenal, aumento das enzimas hepáticas, mal-estar e nasofaringite. [34]

3.3.2. Adenoma suprarrenal

Um caso de um paciente do sexo feminino com 48 anos diagnosticada com síndrome de Cushing por tumor suprarrenal iniciou terapêutica com osilodrostat como tratamento de ponte antes de intervenção cirúrgica.

A doente iniciou com uma dose de 2 mg de osilodrostat duas vezes por dia, que foi duplicada ao fim de seis dias. Três dias após este aumento de dose, ocorreu um episódio de insuficiência suprarrenal, possivelmente efeito adverso da terapêutica, tendo sido administrada uma dose de 50 mg de hidrocortisona por via endovenosa. A doente retomou posteriormente a dose inicial de osilodrostat, sendo também iniciada uma terapêutica de substituição com 20 mg diários de hidrocortisona. Ao fim de três semanas, observou-se uma redução nos níveis de cortisol (de 19,2 µg/dL no dia 1 para 5,1 µg/dL no dia 22) e nos valores de glicémia (de 224 mg/dL no dia 1 para 122 mg/dL no dia 23), o que permitiu a suspensão da terapêutica hipoglicemiante. [35]

3.3.3. Carcinoma adrenocortical

Num caso clínico de um doente do sexo feminino, de 70 anos, com carcinoma adrenocortical associado a hipercortisolismo persistente após adrenalectomia, foi iniciado tratamento com osilodrostat em regime off-label para controlo dos níveis de cortisol.

Após a ressecção cirúrgica da glândula suprarrenal direita, os níveis de cortisol urinário mantiveram-se elevados, 94 µg/24h, tendo aumentado para 489 µg/24h ao fim de três semanas. Perante esta evolução, iniciou-se osilodrostat na dose de 2 mg duas vezes por dia. Um mês depois, os valores de cortisol urinário tinham aumentado para 1856 µg/24h, o que levou a ajustes graduais da dose (1 a 2 mg) ao longo das 10 semanas seguintes. Quando a dose foi aumentada de 5 para 7 mg duas vezes por dia, ocorreu um episódio de insuficiência suprarrenal, que foi tratado com hidrocortisona em dose de stress (30 mg de manhã e 15 mg à noite) durante 10 dias. A dose de osilodrostat foi então aumentada para 8 mg duas vezes por dia, e foi instituída terapêutica de substituição com hidrocortisona (20 mg de manhã e 10 mg à noite). Ao fim de três semanas com este regime, o valor de cortisol urinário era de apenas 59 µg/24h, mantendo-se dentro dos parâmetros normais nos oito meses seguintes com esta mesma dose. Durante este período, foi apenas necessário administrar espironolactona (25 a 50 mg) para controlo de sintomas associados à acumulação de mineralocorticóides (hipertensão e hipocalémia) e androgénios (alopécia). [36]

3.3.4. Tumor neuroendócrino brônquico secretor de ACTH

Foi documentado o caso de um doente do sexo feminino, de 28 anos, com doença grave causada por um tumor neuroendócrino brônquico secretor de ACTH, tratada com sucesso com osilodrostat.

Iniciou terapêutica com uma dose diária de 6 mg, que foi progressivamente aumentada até 45 mg/dia. Ao 12.º dia de tratamento, verificou-se a normalização do valor de UFC, com um valor de cortisol sérico de 420 nmol/L. Posteriormente, a doente desenvolveu sintomas de náuseas e fraqueza, compatíveis com uma possível insuficiência suprarrenal, tendo sido iniciada suplementação com hidrocortisona. A terapêutica com osilodrostat foi interrompida ao dia 52, com valores de cortisol de 440 e 457 nmol/L, sem sintomas associados.

No dia 85, registou-se uma elevação do valor de cortisol para 1014 nmol/L, pelo que se reiniciou o osilodrostat com 5 mg de manhã e 10 mg à noite. Contudo, ocorreu um novo episódio de insuficiência suprarrenal, manifestado por náuseas, com um valor de cortisol de 48 nmol/L. A situação foi controlada com suplementação de hidrocortisona e redução da dose noturna de osilodrostat para 5 mg. Com este ajuste terapêutico, foi alcançada a normalização sustentada dos níveis de cortisol e UFC, com manutenção dos resultados nos meses seguintes. Verificou-se também uma redução dos valores de pressão arterial, que passaram de 150–160/100–120 mmHg para 130/100 mmHg, bem como uma regressão progressiva das características físicas associadas ao hipercortisolismo nos primeiros meses de tratamento. [37]

3.3.5. Síndrome de Cushing paraneoplásica - Carcinoma do pulmão de não pequenas células

Outro caso de um paciente do sexo feminino com 69 anos com carcinoma do pulmão de não pequenas células iniciou terapêutica com osilodrostat 2 mg 2x/dia e, após um mês de tratamento, além de uma descida do valor de cortisol livre urinário de 2835 g/24h para 53, verificou-se uma melhoria notável nos sintomas de hipercortisolismo. [38]

3.3.6. Síndrome de Cushing paraneoplásica ou síndrome de secreção ectópica de ACTH

Uma autorização temporária pela Agência Nacional de Segurança do Medicamento e dos Produtos de Saúde (ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), para o uso de osilodrostat no tratamento de síndrome de Cushing por qualquer causa, permitiu a realização de um estudo retrospectivo, multicêntrico, entre março 2019 e março 2022, com 33 pacientes com síndrome de Cushing paraneoplásica ou síndrome de secreção ectópica de ACTH com hipercortisolismo severo/intenso (4 tumores neuroendócrinos (NET) gastrointestinais; 8 carcinomas de pequenas células do pulmão; 7 NETs bem diferenciados ou carcinoides dos brônquios; 5 NETs pancreáticos bem diferenciados; 1 NET da cabeça/pescoço; 1 NET na parótida; 2 tumores ocultos; 2 NETs de origem desconhecida; 2 carcinomas medulares da tireóide; 1 cancro neuroendócrino da próstata).

Em 11 pacientes, osilodrostat foi introduzido como tratamento de 1ª linha numa dose inicial média de 10 mg/dia até um máximo de 20 mg/dia, tendo 82% dos pacientes alcançado normalização do valor de UFC em aproximadamente 2 semanas. Outro grupo de 13 pacientes, previamente tratados com outros inibidores da estereidogénese, iniciou osilodrostat como terapêutica de 2ª linha com uma dose média inicial de 4 mg/dia e um máximo de 25 mg/dia, tendo todos normalizado o valor de UFC. Os restantes pacientes (9) fizeram terapêutica combinada com outro inibidor da estereidogénese com uma taxa de sucesso de 67% (dose média inicial de 4 mg/dia e um máximo de 40 mg/dia). Em todos os pacientes foi notada uma redução e normalização dos valores de pressão arterial, uma diminuição do IMC e uma diminuição significativa dos valores de glicémia em jejum e de hemoglobina glicada. Assim como uma melhoria dos sinais clínicos e distúrbios metabólicos relacionados com o hipercortisolismo. 24% teve pelo menos um episódio de insuficiência suprarrenal. [39]

3.4. Resposta inversa do valor de cortisol

Um doente do sexo feminino, de 51 anos, com um adenoma suprarrenal, ilegível para abordagem cirúrgica devido a hipertensão arterial grave refratária à terapêutica anti-hipertensora e diabetes mellitus descompensada, apesar de doses elevadas de insulina, iniciou terapêutica com osilodrostat na dose de 1 mg bid, com titulação progressiva até 6 mg/dia. No entanto, observou-se uma resposta paradoxal com aumento do cortisol sérico, de 16 para 25 µg/dL.

Após três semanas de tratamento, a doente deu entrada no serviço de urgência com um quadro de hipercortisolismo potencialmente fatal, com hipocalémia grave, agravamento da hipertensão arterial e da diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, dispneia, edema generalizado e ansiedade significativa. Procedeu-se à intensificação da terapêutica dirigida às comorbilidades, tendo-se simultaneamente aumentado a dose de osilodrostat para 8 mg/dia. Ao fim de três dias, observou-se um valor de UFC nove vezes superior ao limite superior normal. Perante este cenário clínico, optou-se por uma escalada rápida da dose de osilodrostat, com aumentos de 5 mg diários até atingir 45 mg/dia. Verificou-se então uma redução gradual dos níveis de cortisol, com normalização progressiva do valor de UFC (168 µg/24h) e resolução da hipocalémia, dos edemas e da sintomatologia ansiosa. Não foram reportados efeitos adversos associados à terapêutica. Após normalização dos níveis de cortisol, a doente foi referenciada para cirurgia, tendo-se realizado adrenalectomia sem intercorrências.

Outro caso de uma doente do sexo feminino, de 39 anos, com diagnóstico de adenoma suprarrenal, e valor de UFC de 725 µg/24h, apresentava hipertensão arterial não controlada, apesar de terapêutica anti-hipertensora tripla, o que contraindicava a realização de cirurgia. Iniciou-se então tratamento com osilodrostat na dose de 2 mg por dia, com titulação diária de 2 mg. Até à dose de 10 mg/dia, não se observaram alterações nos níveis de cortisol. A partir deste ponto, a dose foi aumentada aleatoriamente 5 mg, inicialmente sem resposta bioquímica evidente. A titulação foi continuada até atingir 45 mg/dia. Após uma semana sob esta dose, verificou-se uma normalização dos valores de UFC. Durante todo o período de tratamento, não foram registados efeitos adversos. Com a normalização do hipercortisolismo, a doente foi submetida a adrenalectomia, que decorreu sem complicações. [40]

Osilodrostat no tratamento de síndrome de Cushing

Tabela 1. Resultados dos estudos LINC.

Estudo	Tipo	Duração	Nº pacientes	Resultados
LINC 1 [17]	Prova de conceito Multicêntrico	10 semanas	12	92% atingiram normalização do UFC no final do estudo
LINC 2 [18]	Fase 2 Prospetivo	22 semanas	19	78,9% atingiram normalização do UFC no final do estudo
LINC 3 [20]	Fase 3 Prospetivo, multicêntrico, duplo-cego	48 semanas	137	86,1% atingiram normalização do UFC na semana 34
LINC 4 [22, 23]	Fase 3 Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	48 semanas	73	81% atingiram UFC normal na semana 36

Tabela 2. Variação percentual dos níveis de cortisol sérico e de cortisol urinário livre (UFC) em doentes com síndrome de Cushing tratados com metirapona ou osilodrostat ao longo de 12 semanas. [33]

Tempo	Grupo	↓ Cortisol sérico	Valor de p (Cortisol)	↓ UFC	Valor de p (UFC)
2 semanas	Metirapona	- 4,9%	p = 0.61	- 21,3%	p = 0.99
	Osilodrostat	- 14,4%	p = 0.99	- 68,4%	p = 0.44
4 semanas	Metirapona	- 4,2%	p = 0.67	- 37,3%	p = 0.73
	Osilodrostat	- 17,2%	p = 0.82	- 50,1%	p = 0.41
12 semanas	Metirapona	- 51,1%	p = 0.007	- 71,5%	p = 0.62
	Osilodrostat	- 25,8%	p = 0.44	- 51,5%	p = 0.55

(Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.)

Tabela 3. Resultados da terapia com osilodrostat em diferentes apresentações clínicas da síndrome de Cushing.

Estudo/ Caso	Tipo	Nº pacientes	Apresentação clínica	Resultados
Estudo japonês [34]	Fase 2 Braço único, aberto, multicêntrico	9	Hiperplasia/adenoma suprarrenal ou síndrome de ACTH ectópico	Redução > 95% no UFC na semana 48
Caso 1 [35]	Relato de caso	1	Adenoma suprarrenal	Redução do valor de cortisol sérico de 19,2 µg/dL para 5,1 em 22 dias
Caso 2 [36]	Relato de caso	1	Carcinoma adrenocortical	Supressão sustentada do valor de cortisol
Caso 3 [37]	Relato de caso	1	Tumor neuroendócrino brônquico secretor de ACTH	Normalização do UFC em 12 dias
Caso 4 [38]	Relato de caso	1	Carcinoma do pulmão de não pequenas células	Redução do UFC de 2835 g/24h para 53 após um mês
Estudo francês [39]	Retrospectivo, multicêntrico	33	Paraneoplásica ou síndrome de secreção ectópica de ACTH	82% alcançaram normalização do UFC em 2 semanas

Tabela 4. Comparação entre dois casos clínicos de síndrome de Cushing ACTH-independente causada por adenoma suprarrenal submetidos a terapia com osilodrostat em contexto pré-operatório. [40]

	Caso 1	Caso 2
Valor de cortisol basal	16 µg/dL	17,94 µg/dL
Resposta inicial	Aumento do valor de cortisol até 48 µg/dL com 8 mg/dia	Manutenção dos valores entre 15,8-18,5 µg/dL
Dose inicial de resposta	20 mg/dia	20 mg/dia
Evolução do valor de cortisol	Redução gradual após ≥ 20 mg/dia Normalização do UFC com 45 mg/dia	Redução após ≥ 20 mg/dia Valor mais baixo de cortisol sérico (9,6 µg/dL) e normalização do UFC após 1 semana com 45 mg/dia
Dose eficaz de osilodrostat	45 mg/dia	45 mg/dia

4. Discussão

Estudos clínicos confirmaram de maneira consistente a eficácia do osilodrostat na normalização dos níveis de cortisol livre urinário em pacientes com doença de Cushing. Além disso, demonstraram melhorias significativas tanto em parâmetros metabólicos como cardiovasculares, assim como na qualidade de vida dos pacientes, apoiando o papel do osilodrostat como uma opção terapêutica viável e inovadora para o tratamento desta condição. [17 – 24] Estes achados são particularmente relevantes dado o impacto sistêmico do hipercortisolismo, associado a elevadas taxas de morbidade.

Osilodrostat pode ser visto como uma alternativa terapêutica promissora e vantajosa no tratamento da síndrome de Cushing em comparação com outros fármacos disponíveis, devido à sua capacidade de inibir de forma mais potente e eficaz a produção de cortisol e aldosterona, além de proporcionar uma redução mais rápida dos níveis de cortisol e um melhor controle da pressão arterial. [33] Este perfil farmacodinâmico mais favorável sugere que o osilodrostat pode não só controlar bioquimicamente a doença como também mitigar a progressão de comorbidades associadas ao hipercortisolismo crônico como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial.

Ao contrário de outros inibidores da estereoidogênese que por terem semividas inferiores, exigem várias administrações diárias, osilodrostat apenas requer uma administração bidiária, o que representa uma vantagem importante em termos de adesão ao regime terapêutico por parte dos pacientes. [3, 9, 10] Além disso, a simplificação do esquema posológico é um fator relevante sobretudo em doentes com regimes terapêuticos complexos devido a múltiplas comorbidades associadas. Desta forma, osilodrostat poderá contribuir indiretamente para melhores desfechos clínicos a longo prazo.

Embora apresente um perfil de segurança aceitável e seja geralmente bem tolerado, osilodrostat exige uma monitorização rigorosa e contínua. [3] Um acompanhamento cuidadoso é essencial para garantir a eficácia do tratamento sem comprometer a segurança do paciente. Avaliações regulares, incluindo eletrólitos, pressão arterial, ECG e níveis de cortisol, são recomendadas para minimizar possíveis efeitos adversos como hipocalcemia, hipertensão arterial e prolongamento do intervalo QT, que requerem uma detecção e intervenção precoces. [17, 20, 21, 26, 29] A redução dos níveis de cortisol pode levar a sintomas de abstinência de esteróides ou até mesmo insuficiência suprarrenal, especialmente em situações de stress. Desta forma, a identificação precoce destes eventos é essencial para evitar complicações. Sendo também crucial uma educação proativa dos pacientes capacitando-os a reconhecer sintomas de alarme que podem ocorrer a qualquer momento desde o início do tratamento e a agir de

forma adequada, orientando-os para quando recorrer ao serviço de urgência ou contactar o médico assistente. A vigilância deve ainda ser estendida para possíveis efeitos adversos menos frequentes, como neutropenia, nasofaringite e elevação de enzimas hepáticas, que embora infrequentes podem impactar o prognóstico caso não sejam adequadamente geridos. [29] Desta forma, estas práticas asseguram o equilíbrio ideal entre benefícios de um tratamento eficaz e segurança para os pacientes.

Relatos de caso indicam ainda que, em situações de síndrome de Cushing associada a tumores produtores de cortisol, pode observar-se uma resposta paradoxal ao início do tratamento, com elevação transitória dos níveis de cortisol. Importa destacar que este fenómeno não deve ser interpretado como uma contraindicação ao uso do osilodrostat. Pelo contrário, nestes casos, recomenda-se iniciar com doses mais elevadas (> 20 mg/dia) e proceder a uma titulação mais célere, uma vez que doses iniciais baixas podem ser ineficazes ou até agravar o quadro de hipercortisolismo. [40] Este dado reforça a importância de uma abordagem personalizada e dinâmica no ajuste posológico, baseada na resposta clínica e laboratorial.

Apesar da eficácia do osilodrostat no tratamento da síndrome de Cushing ter sido demonstrada em vários ensaios clínicos, persistem ainda lacunas importantes no conhecimento sobre a sua utilização em populações específicas. A ausência de dados robustos sobre o seu uso durante a gravidez e a amamentação constitui uma limitação relevante, uma vez que a segurança do fármaco nestas condições não foi adequadamente estabelecida, o que condiciona o seu uso em mulheres em idade fértil. De igual modo, a falta de evidência na população pediátrica impede a sua recomendação segura em crianças e adolescentes, uma população particularmente vulnerável aos efeitos do hipercortisolismo no crescimento e desenvolvimento.

Embora atualmente esteja aprovado apenas para o tratamento da doença de Cushing, relatos de casos evidenciam o seu potencial terapêutico noutras formas de apresentação da síndrome de Cushing, nomeadamente de origem suprarrenal e na secreção ectópica de ACTH. No entanto, os relatos disponíveis sobre esses subgrupos baseiam-se, em grande parte, em estudos de caso isolados, o que limita a generalização dos achados e impede conclusões robustas sobre a eficácia e a segurança do tratamento nestas populações. Pelo que a generalização do uso deste fármaco em contextos não hipofisários deve ser realizada com cautela, reforçando a necessidade de ensaios clínicos controlados que incluam estes subgrupos menos representados e amostras mais representativas. Além disso, a maioria dos estudos disponíveis apresenta períodos de seguimento relativamente curtos, o que impede a avaliação de efeitos a longo prazo do tratamento, nomeadamente no que concerne à segurança cardiovascular e metabólica. Assim, são necessários estudos adicionais com amostras mais heterogêneas e com períodos de

seguimento mais prolongados para melhor caracterizar o perfil de eficácia e segurança do osilodrostat em diferentes contextos clínicos.

Em suma, osilodrostat representa uma inovação terapêutica significativa no tratamento da síndrome de Cushing, oferecendo um perfil de eficácia e tolerabilidade promissor. No entanto, a necessidade de monitorização rigorosa, a ausência de dados robustos em populações específicas e a limitada experiência em formas não hipofisárias da doença impõem prudência na sua utilização. Futuras investigações deverão não só expandir o conhecimento sobre a eficácia a longo prazo e a segurança do osilodrostat, como também esclarecer o seu papel em diferentes contextos clínicos, contribuindo para uma abordagem cada vez mais personalizada e segura no controlo do hipercortisolismo.

5. Conclusão

A síndrome de Cushing, apesar de rara, constitui uma condição de extrema relevância clínica devido às suas múltiplas repercussões sistêmicas, associando-se a uma elevada morbimortalidade quando não diagnosticada e tratada atempadamente. A complexidade da sua fisiopatologia, a diversidade das suas manifestações clínicas e os desafios inerentes ao diagnóstico precoce e preciso tornam esta síndrome uma das endocrinopatias mais exigentes em termos de abordagem médica.

Embora a cirurgia continue a ser o tratamento de primeira linha, proporcionando a cura em muitos casos, uma percentagem significativa de doentes permanece inoperável ou apresenta recorrência após tratamento cirúrgico. Nesses cenários, a necessidade de terapias farmacológicas eficazes e seguras torna-se imperativa para o controlo da doença e para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Neste contexto, o desenvolvimento de inibidores da esteroidogénese suprarrenal veio colmatar uma lacuna terapêutica importante, sendo o osilodrostat um dos agentes mais promissores atualmente disponíveis.

Como um potente inibidor da enzima 11 β -hidroxilase, osilodrostat demonstrou, em múltiplos estudos clínicos, uma elevada eficácia na normalização dos níveis de cortisol, bem como melhorias evidentes nos parâmetros metabólicos, cardiovasculares e nos índices de qualidade de vida dos doentes. A sua farmacocinética favorável, que permite uma administração bidiária, aliada a um perfil de segurança globalmente aceitável, conferem-lhe vantagens face a outros inibidores da esteroidogénese disponíveis, como a metirapona ou o cetoconazol.

Os resultados consistentes dos estudos LINC, bem como das experiências em contexto real, demonstraram não apenas o controlo eficaz do hipercortisolismo, mas também a reversão de muitas das complicações associadas à síndrome, como a hipertensão arterial, a intolerância à glicose e a dislipidémia. Além disso, o osilodrostat revelou ser útil como terapia de primeira linha em doentes inoperáveis, como terapia adjuvante em casos de recorrência pós-cirúrgica e como terapia ponte em preparação para cirurgia, consolidando a sua versatilidade terapêutica.

Importa destacar que o perfil de segurança do osilodrostat, apesar de globalmente favorável, exige vigilância rigorosa. A ocorrência de insuficiência suprarrenal, o prolongamento do intervalo QT e as alterações eletrolíticas são complicações potencialmente graves que, embora reversíveis com uma monitorização adequada e ajuste terapêutico atempado, devem ser cuidadosamente prevenidas.

Para além do controlo bioquímico eficaz da síndrome de Cushing clássica, osilodrostat revelou ainda potencial terapêutico noutras variantes clínicas, incluindo hipercortisolismo associado a tumores neuroendócrinos e síndromes de secreção ectópica de ACTH, aumentando as perspetivas de utilização deste fármaco em contextos mais amplos.

Assim, osilodrostat constitui um avanço significativo na terapêutica farmacológica da síndrome de Cushing, oferecendo não apenas uma alternativa eficaz à cirurgia em casos selecionados, mas também um complemento valioso no tratamento de doentes com recorrência pós-cirúrgica ou não candidatos a intervenção cirúrgica. A evidência atual reforça o seu papel no algoritmo terapêutico desta doença, sendo previsível que investigações futuras, nomeadamente em populações pediátricas e em formas atípicas da síndrome de Cushing, venham a consolidar ainda mais a sua posição na prática clínica.

Em suma, osilodrostat traduz-se numa inovação terapêutica relevante, contribuindo de forma efetiva para o controlo do hipercortisolismo e para a melhoria do prognóstico e da qualidade de vida dos doentes com síndrome de Cushing, num campo onde as opções terapêuticas ainda eram, até há pouco tempo, consideravelmente limitadas.

Referências bibliográficas

1. Steffensen, C., Bak, A. M., Zøylner Rubeck, K., & Jørgensen, J. O. L. (2010). Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*, 92(SUPPL. 1), 1–5. <https://doi.org/10.1159/000314297>
2. Juszczak, A., Morris, D., Grossman, A., & Causa, H. (2000). A service of the National Library of Medicine. In National Institutes of Health. Feingold KR. MDText.com, Inc.
3. Pivonello, R., Simeoli, C., Paola, N. di, Larocca, A., Crescenzo, E. M., & Colao, A. (2024). Osilodrostat: A Novel Potent Inhibitor of 11-Beta-Hydroxylase for the Treatment of Cushing's Syndrome. In *touchREVIEWS in Endocrinology* (Vol. 20, Issue 1, pp. 43–51). Touch Briefings. <https://doi.org/10.17925/EE.2024.20.1.8>
4. Gardner, D. G., Shoback, D., York, N., San, C., Athens, F., Madrid, L., & City, M. (2018). Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology Tenth Edition. www.mhprofessional.com.
5. Raff, H., & Carroll, T. (2015). Cushing's syndrome: From physiological principles to diagnosis and clinical care. In *Journal of Physiology* (Vol. 593, Issue 3, pp. 493–506). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.282871>
6. Raff, H., & Findling, J. W. (2003). A Physiologic Approach to Diagnosis of the Cushing Syndrome. In *Annals of Internal Medicine* (Vol. 138, Issue 12, pp. 980–991). American College of Physicians. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-12-200306170-00010>
7. Fleseriu, M., Auchus, R., Bancos, I., Ben-Shlomo, A., Bertherat, J., Biermasz, N. R., Boguszewski, C. L., Bronstein, M. D., Buchfelder, M., Carmichael, J. D., Casanueva, F. F., Castinetti, F., Chanson, P., Findling, J., Gadelha, M., Geer, E. B., Giustina, A., Grossman, A., Gurnell, M., ... Biller, B. M. K. (2021). Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. In *The Lancet Diabetes and Endocrinology* (Vol. 9, Issue 12, pp. 847–875). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7)
8. Perosevic, M., & Tritos, N. A. (2023). Clinical Utility of Osilodrostat in Cushing's Disease: Review of Currently Available Literature. In *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 17, pp. 1303–1312). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S315359>
9. Han, Kevin & Tauchmanova, Libuse & Atkinson, Susan & Darstein, Christelle & Zhang, Xinrui & Combes, Francois & Pedroncelli, Alberto. (2019). Pharmacokinetics of osilodrostat following single and multiple doses of osilodrostat in healthy subjects and patients with Cushing's disease. *Endocrine Abstracts*. 10.1530/endoabs.63.GP162.
10. Pivonello, R., Simeoli, C., Di Paola, N. et al. Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors. *Pituitary* 25, 726–732 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01262-8>

11. Armani, S., Ting, L., Sauter, N. et al. Drug Interaction Potential of Osilodrostat (LCI699) Based on Its Effect on the Pharmacokinetics of Probe Drugs of Cytochrome P450 Enzymes in Healthy Adults. *Clin Drug Investig* 37, 465–472 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40261-017-0497-0>
12. Breitschaft A, Tauchmanova L, Han K, Atkinson S, Nauwelaerts H, Sengupta T, Zic I, Burgmeyer L, Pedroncelli A. SAT-443 Osilodrostat Has No Clinically Relevant Effect on the Pharmacokinetic (PK) Profile of a Monophasic Oral Contraceptive in Healthy Females Receiving Cortisol Replacement Therapy. *J Endocr Soc*. 2019 Apr 30;3(Suppl 1):SAT-443. doi: 10.1210/js.2019-SAT-443. PMID: PMC6552051.
13. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006-. Osilodrostat. [Updated 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565977/>
14. Blew, K., van Mater, D., & Page, L. (2023). Successful Management of Cushing Syndrome From Ectopic ACTH Secretion in an Adolescent With Osilodrostat. *JCEM Case Reports*, 1(4). <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad101>
15. Menard J, Watson C, Rebello S, et al. Hormonal and electrolyte responses to the aldosterone synthase inhibitor lci699 in sodium de- pleted healthy subjects. . *J Am College Cardiol*. 2010; 55(10): A61.E583,doi: 10.1016/s0735-1097(10)60584-0.
16. Wang HZ, Tian JB, Yang KH. Efficacy and safety of LCI699 for hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials and systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(2):296-304. PMID: 25683946.
17. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, Watson CE, Maldonado M, Hamrahian AH, Boscaro M, Biller BM. LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1375-83. doi: 10.1210/jc.2013-2117. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24423285.
18. Fleseriu M, Pivonello R, Young J, Hamrahian AH, Molitch ME, Shimizu C, Tanaka T, Shimatsu A, White T, Hilliard A, Tian C, Sauter N, Biller BM, Bertagna X. Osilodrostat, a potent oral 11 β -hydroxylase inhibitor: 22-week, prospective, Phase II study in Cushing's disease. *Pituitary*. 2016 Apr;19(2):138-48. doi: 10.1007/s11102-015-0692-z. PMID: 26542280; PMID: PMC4799251.
19. Fleseriu M, Biller BMK, Bertherat J, Young J, Hatipoglu B, Arnaldi G, O'Connell P, Izquierdo M, Pedroncelli AM, Pivonello R. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in Cushing's disease: final results from a Phase II study with an optional extension phase (LINC 2). *Pituitary*. 2022 Dec;25(6):959-970. doi: 10.1007/s11102-022-01280-6. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219274; PMID: PMC9675663.

20. Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, Bertagna X, Findling J, Shimatsu A, Gu F, Auchus R, Leelawattana R, Lee EJ, Kim JH, Lacroix A, Laplanche A, O'Connell P, Tauchmanova L, Pedroncelli AM, Biller BMK; LINC 3 investigators. Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):748-761. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30240-0. Epub 2020 Jul 27. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):e4. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30275-8. PMID: 32730798.
21. Fleseriu M, Newell-Price J, Pivonello R, Shimatsu A, Auchus RJ, Scaroni C, Belaya Z, Feelders RA, Vila G, Houde G, Walia R, Izquierdo M, Roughton M, Pedroncelli AM, Biller BMK. Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. *Eur J Endocrinol.* 2022 Sep 16;187(4):531-541. doi: 10.1530/EJE-22-0317. PMID: 35980235; PMCID: PMC9513654.
22. Mônica Gadelha, Marie Bex, Richard A Feelders, Anthony P Heaney, Richard J Auchus, Aleksandra Gilis-Januszczyńska, Przemysław Witek, Zhanna Belaya, Zhihong Liao, Chih Hao Chen Ku, Davide Carvalho, Michael Roughton, Judi Wojna, Georg Hofstetter, Alberto M Pedroncelli, Peter J Snyder, Osilodrostat Is an Effective and Well-Tolerated Treatment for Cushing's Disease (CD): Results From a Phase III Study With an Upfront, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase (LINC 4), *Journal of the Endocrine Society*, Volume 5, Issue Supplement_1, April-May 2021, Pages A516–A517, <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.105>
23. Gadelha M, Bex M, Feelders RA, Heaney AP, Auchus RJ, Gilis-Januszczyńska A, Witek P, Belaya Z, Yu Y, Liao Z, Ku CHC, Carvalho D, Roughton M, Wojna J, Pedroncelli AM, Snyder PJ. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):e2882-e2895. doi: 10.1210/clinem/dgac178. PMID: 35325149; PMCID: PMC9202723.
24. Gadelha M, Snyder PJ, Witek P, Bex M, Belaya Z, Turcu AF, Feelders RA, Heaney AP, Paul M, Pedroncelli AM, Auchus RJ. Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 23;14:1236465. doi: 10.3389/fendo.2023.1236465. PMID: 37680892; PMCID: PMC10482037.
25. Newell-Price J, Fleseriu M, Pivonello R, Feelders RA, Gadelha MR, Lacroix A, Witek P, Heaney AP, Piacentini A, Pedroncelli AM, Biller BMK. Improved Clinical Outcomes During Long-term Osilodrostat Treatment of Cushing Disease With Normalization of Late-night Salivary Cortisol and Urinary Free Cortisol. *J Endocr Soc.* 2024 Nov 12;9(1):bvae201. doi: 10.1210/jendso/bvae201. PMID: 39610378; PMCID: PMC11604051.

26. Ekladios C, Khoury J, Mehr S, Feghali K. Osilodrostat-induced adrenal insufficiency in a patient with Cushing's disease. *Clin Case Rep.* 2022 Nov 19;10(11):e6607. doi: 10.1002/ccr3.6607. PMID: 36415717; PMCID: PMC9675382.
27. Fleseriu, M., & Biller, B. M. K. (2022). Treatment of Cushing's syndrome with osilodrostat: practical applications of recent studies with case examples. In *Pituitary* (Vol. 25, Issue 6, pp. 795–809). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01268-2>
28. Tejani S, Abramowitz J, Tritos NA, Hamidi O, Mirfakhraee S. Prolonged Adrenal Insufficiency After Osilodrostat Exposure With Eventual Recovery of Adrenal Function. *JCEM Case Rep.* 2024 Jun 3;2(6):luae088. doi: 10.1210/jcemcr/luae088. PMID: 38832004; PMCID: PMC11146141.
29. Varlamov, E. v., Han, A. J., & Fleseriu, M. (2021). Updates in adrenal steroidogenesis inhibitors for Cushing's syndrome – A practical guide. In *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 35, Issue 1). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101490>
30. Antonini, S., Brunetti, A., Zampetti, B., Boeris, D., Saladino, A., & Cozzi, R. C. (2022). Osilodrostat in Cushing's disease: the management of its efficacy and the pitfalls of post-surgical results. *Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports*, 2022(1). <https://doi.org/10.1530/edm-22-0311>
31. Dzialach, L., Sobolewska, J., Respondek, W., Szamotulska, K., & Witek, P. (2023). Cushing's Disease: Long-Term Effectiveness and Safety of Osilodrostat in a Polish Group of Patients with Persistent Hypercortisolemia in the Experience of a Single Center. *Biomedicines*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123227>
32. Creemers SG, Feelders RA, de Jong FH, Franssen GJH, de Rijke YB, van Koetsveld PM, et al. Osilodrostat is a potential novel steroidogenesis inhibitor for the treatment of Cushing syndrome: An in vitro study. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:3437-49.
33. Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, Fassnacht M, Dischinger U. Metyrapone versus osilodrostat in the short-term therapy of endogenous Cushing's syndrome: results from a single center cohort study.
34. Tanaka T, Satoh F, Ujihara M, Midorikawa S, Kaneko T, Takeda T, Suzuki A, Sato M, Shimatsu A. A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. *Endocr J.* 2020 Aug 28;67(8):841-852. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0617. Epub 2020 May 1. PMID: 32378529.
35. Malik RB, Ben-Shlomo A. Adrenal Cushing's Syndrome Treated With Preoperative Osilodrostat and Adrenalectomy. *AACE Clin Case Rep.* 2022 Oct 10;8(6):267-270. doi: 10.1016/j.aace.2022.10.001. PMID: 36447826; PMCID: PMC9701912.

36. Ruddiman, K. R., Price, C. E., & Bonnecaze, A. K. (2024). A Case of Severe Cushing Syndrome due to Metastatic Adrenocortical Carcinoma Treated With Osilodrostat. *AACE Clinical Case Reports*. <https://doi.org/10.1016/j.aace.2024.10.005>
37. Hána V, Brutvan T, Krausová A, Kršek M, Hána V. Severe Cushing's syndrome from an ectopic adrenocorticotrophic hormone-secreting neuroendocrine tumour treated by osilodrostat. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023 Oct 11;2023(4):23-0076. doi: 10.1530/EDM-23-0076. PMID: 37855644; PMCID: PMC10620447.
38. Heleno CT, Hong SPD, Cho HG, Kim MJ, Park Y, Chae YK. Cushing's Syndrome in Adenocarcinoma of Lung Responding to Osilodrostat. *Case Rep Oncol*. 2023 Mar 1;16(1):124-128. doi: 10.1159/000527824. PMID: 36876215; PMCID: PMC9978924.
39. Dormoy A, Haissaguerre M, Vitellius G, Do Cao C, Geslot A, Druil D, Lasolle H, Vieira-Pinto O, Salenave S, François M, Puerto M, Boullay HD, Mayer A, Rod A, Laurent C, Chanson P, Reznik Y, Castinetti F, Chabre O, Baudin E, Raverot G, Tabarin A, Young J. Efficacy and Safety of Osilodrostat in Paraneoplastic Cushing Syndrome: A Real-World Multicenter Study in France. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 May 17;108(6):1475-1487. doi: 10.1210/clinem/dgac691. PMID: 36470583; PMCID: PMC10188310
40. Stasiak M, Witek P, Adamska-Fita E, Lewiński A. Response to Osilodrostat Therapy in Adrenal Cushing's Syndrome. *Drug Healthc Patient Saf*. 2024 Apr 8;16:35-42. doi: 10.2147/DHPS.S453105. PMID: 38616817; PMCID: PMC11011623.