

# AVANÇOS TERAPÊUTICOS EM HIPERCORTISOLISMO HUMANO COMO POTENCIAIS CANDIDATOS PARA TRATAMENTO EM PEQUENOS ANIMAIS: PERSPECTIVAS FUTURAS

PEREIRA, Jamile Alves Oliveira<sup>1</sup>  
PEREIRA, Juliana Alves Oliveira<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O hipercortisolismo caracterizado pelo excesso de cortisol, afeta humanos e pequenos animais. O tratamento tradicional em pequenos animais envolve medicamentos como trilostano, mas novos avanços, como osilodrostat e levocetoconazol, mostram potencial para alternativas mais eficazes e com menos efeitos colaterais. **Objetivos:** Este estudo visa analisar novos medicamentos para o tratamento da síndrome de Cushing, utilizando ensaios clínicos recentes para identificar opções terapêuticas promissoras em comparação aos tratamentos convencionais. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistemática na PubMed e SciELO, limitada a estudos clínicos randomizados publicados entre 2013 e 2023. Foram incluídos estudos que investigaram novos medicamentos para a síndrome de Cushing, excluindo tratamentos já estabelecidos como trilostano e mitotano. **Resultados:** Resultados de ensaios como LOGICS e SONICS mostraram que o levocetoconazol é capaz de normalizar o mUFC em pacientes com síndrome de Cushing, com eventos adversos comuns como náuseas e hipocalcemia, mas sem novos riscos identificados. O osilodrostat, por sua vez, revelou-se altamente eficaz com estudos como LINC 2 e estudos de fase III mostrando taxas significativas de normalização do mUFC e melhorias nos sinais clínicos de hipercortisolismo. **Conclusão:** Novos medicamentos apresentam promessa significativa no tratamento da síndrome de Cushing em humanos, com potencial para serem adaptados para uso veterinário. Estes avanços não apenas oferecem alternativas terapêuticas mais eficazes, mas também incentivam o desenvolvimento de futuras pesquisas para melhorar o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes caninos afetados pelo hipercortisolismo.

**PALAVRAS-CHAVES:** Tratamento. Levocetoconazol. Osilodrostat.

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing, uma condição endócrina resultante do excesso de cortisol, é uma doença comum em cães e humanos. Seu tratamento em pequenos animais tradicionalmente envolve o uso de medicamentos como o trilostano, medicamento de primeira escolha que inibe a produção de cortisol no córtex adrenal. Recentemente, novos medicamentos têm sido estudados e desenvolvidos para oferecer alternativas terapêuticas mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Entre esses avanços, destaca-se o osilodrostate, um inibidor seletivo da síntese de cortisol que demonstrou bons resultados em ensaios clínicos (SPINOSA *et al*, 2006; SANDERS *et al*, 2018; FUERTES *et al* 2018).

O tratamento do HAC hipofisário em pequenos animais predominantemente envolve terapia medicamentosa, amplamente utilizada globalmente. A remoção cirúrgica do corticotrofinoma através da técnica de hipofisectomia transesfenoidal tem sido explorada e aplicada em centros de excelência europeus, mostrando resultados satisfatórios. Entretanto, este tratamento é dispendioso e de difícil acesso no Brasil. Para casos de HAC adrenocortical primário, a remoção cirúrgica do tumor (adrenalectomia) é considerada ideal. Contudo, alguns pacientes apresentam tumores inoperáveis,

---

<sup>1</sup> Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Semi-Árido. Email: [jamile03@gmail.com](mailto:jamile03@gmail.com)

<sup>2</sup> Discente de Medicina na Unifacisa. Email: [julianaop@gmail.com](mailto:julianaop@gmail.com)

metástases já detectadas no momento do diagnóstico, ou condições clínicas extremamente debilitantes que contraindicam esse procedimento (JERICÓ *et al*, 2015).

Atualmente, não há nenhum fármaco capaz de induzir a remissão completa do HAC, implicando a necessidade de tratamento contínuo (JERICÓ *et al* (2015). O mitotano, e, principalmente, o trilostano, são as principais opções terapêuticas. O trilostano atua como um inibidor competitivo da enzima esteroideogênica 3-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, suprimindo a produção de progesterona e seus produtos finais, incluindo cortisol e aldosterona. Devido a essa ação, o trilostano é amplamente considerado o medicamento de primeira escolha no tratamento clínico da síndrome de Cushing em pequenos animais (BUGBEE *et al*, 2023).

No entanto, apesar de sua eficácia, o trilostano apresenta várias desvantagens. Entre essas, destacam-se a variabilidade na resposta dos pacientes, que pode resultar em eficácia inconsistente e a necessidade de ajustes frequentes na dosagem. Além disso, o trilostano pode levar a efeitos colaterais significativos, como hipocortisolismo iatrogênico, que pode manifestar-se em sintomas clínicos adversos. Além disso, devido aos efeitos colaterais é importante que os níveis séricos de cortisol e de ACTH sejam criteriosamente monitorados durante o tratamento com trilostano. Estas desvantagens sublinham a importância de continuar a pesquisa e o desenvolvimento de novas terapias que possam oferecer maior eficácia e segurança no manejo da síndrome de Cushing em pequenos animais (SANDERS *et al*, 2018; SPINOSA *et al*, 2006).

Atualmente, diversos estudos estão em curso investigando novas abordagens medicamentosas para o tratamento da síndrome de Cushing, especialmente para aqueles pacientes que não são candidatos ideais para intervenção cirúrgica. Esses estudos visam preencher lacunas terapêuticas e oferecer opções eficazes que possam melhorar o manejo clínico e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (PIVONELLO *et al*, 2015).

O estudo de medicamentos inovadores que mostraram potencial em estudos clínicos, pode não apenas oferecer novas alternativas de tratamento, mas também estimular o interesse e o desenvolvimento de futuras pesquisas nessa área, promovendo melhores resultados clínicos e bem-estar para os pacientes caninos afetados pelo hipercortisolismo, com isso esse estudo pretende analisar os efeitos de novos medicamentos estudados no tratamento da Síndrome de Cushing, através da análise de ensaios clínicos, estudos controlados e pesquisas observacionais, com o objetivo de identificar avanços terapêuticos que possam oferecer alternativas eficazes e com menos efeitos colaterais em comparação aos tratamentos atuais em pequenos animais.

## **2 METODOLOGIA**

Esta revisão de literatura foi conduzida com o objetivo de identificar e avaliar avanços terapêuticos e possíveis candidatos no tratamento da síndrome de Cushing canina. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, abrangendo apenas estudos clínicos randomizados, com medicações novas e publicados nos últimos 10 anos (2013-2023).

### **2.1 ETAPAS DA PESQUISA**

#### **2.1.1 Seleção dos Estudos**

A pesquisa inicial resultou em 59 estudos clínicos randomizados. Foram utilizados termos de busca específicos relacionados à síndrome de Cushing canina e terapias emergentes. A busca foi limitada a estudos publicados em inglês, português e espanhol para garantir uma cobertura abrangente.

#### **2.1.2 Critérios de Inclusão e Exclusão:**

Foram incluídos estudos clínicos randomizados que investigaram novas medicações para o tratamento da síndrome de Cushing canina, publicados entre 2013 e 2023. Foram excluídos estudos que investigaram medicamentos já estabelecidos como padrões terapêuticos (trilostano e mitotano) ou que mostraram eficácia limitada em estudos preliminares.

#### **2.1.3 Avaliação da Qualidade**

Cada estudo foi revisado independentemente por dois pesquisadores, sendo um especialista em medicina veterinária e outro em medicina humana. A relevância e a qualidade metodológica dos artigos foram avaliadas utilizando a escala de Jadad, que considera aspectos como randomizado, duplo-cego e descrição das perdas e exclusões.

#### 2.1.4 Extração de Dados

Os dados foram extraídos dos estudos selecionados, incluindo informações sobre os medicamentos investigados, metodologias utilizadas, resultados clínicos, efeitos adversos e conclusões dos autores.

#### 2.1.5 Análise e Síntese dos Dados

Foi realizada uma análise comparativa dos estudos para identificar tendências e avanços significativos nas terapias para a síndrome de Cushing canina. Medicamentos considerados opções terapêuticas inferiores, como cabergolina, cloridrato de selegilina, cipro-heptadina, metirapona e aminoglutetimida, como cita Jericó *et al*, (2015) e não foram incluídos na análise final, dado seu uso limitado em relação aos tratamentos padrão.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 LEVOCETOCONAZOL: A FORMA MELHORADA DE UM MEDICAMENTO JÁ CONHECIDO

O levocetoconazol é uma das duas formas enantioméricas do cetoconazol que inibe fortemente múltiplas enzimas esteroidogênicas e é usado para o tratamento sintomático da síndrome de Cushing endógena (PIVONELLO *et al*, 2022); Fleseriu *et al*, 2016).

O cetoconazol, um derivado imidazólico, é um antifúngico de amplo espectro administrado por via oral, que em doses elevadas pode suprimir a secreção de cortisol ao interagir com o sistema enzimático esteroidogênico e interferir na biossíntese de esteróides. No entanto, requer administração a cada 12 horas de forma indefinida e está associado a um alto risco de hepatotoxicidade. Aproximadamente metade dos cães não responde a esse tratamento, podendo até mesmo apresentar aumento nos níveis séricos de cortisol. Geralmente, seu uso é reservado para casos refratários, intolerantes ao mitotano ou trilostano, ou quando há limitações financeiras para outros tratamentos disponíveis (JERICÓ *et al*, 2015).

O levocetoconazol é um inibidor esteroidogênico mais potente que o cetoconazol, concentrações mais baixas devem atingir efeito terapêutico e também podem diminuir o risco de toxicidade hepática. Além da consideração da dose, o levocetoconazol é 12 vezes menos potente que o dextrocetoconazol na inibição do CYP7A1, enzima limitante da taxa para a síntese de ácidos

biliares. No entanto, o levocetoconazol é aproximadamente duas vezes mais potente na inibição do CYP3A4 do que o dextrocetoconazol (FLESERIU *et al*, 2016).

O levocetoconazol é um medicamento recente que foi aprovado para uso médico nos Estados Unidos em dezembro de 2021 (MCCARTNEY *et al*, 2022). Não há informações sobre a disponibilidade deste medicamento no Brasil e não há menção sobre sua disponibilização no site da ANVISA.

Estudos usando versões enantiomericamente puras deduziram que o levocetoconazol é entre 1,2-2,7 vezes mais potente na inibição das principais enzimas esteroidogênicas CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2 e CYP17A1 do que o cetoconazol racêmico e aproximadamente 15-25 vezes mais potente que o dextrocetoconazol, sugerindo que a maior parte da eficácia terapêutica do cetoconazol na síndrome de cushing se deve ao levocetoconazol. Assim, o levocetoconazol inibe diretamente as enzimas-chave na síntese de cortisol e testosterona (MCCARTNEY *et al*, 2022).

### 3.1.1 Desempenho do levocetoconazol em ensaios clínicos

Avaliando a especificidade do levocetoconazol na normalização do cortisol, Pivonello *et al*, (2022) realizou um estudo LOGICS de fase III, controlado por placebo, com randomização-retirada, com fases de titulação-manutenção aberta, retirada randomizada e restauração. Como resultados, durante a retirada randomizada, 95,5% dos pacientes retirados para placebo perderam a resposta do mUFC comparado a 40,9% continuando levocetoconazol (diferença de tratamento: -54,5%; P = 0,0002). A normalização do mUFC foi observada em 50,0% dos pacientes recebendo levocetoconazol versus 4,5% no placebo (diferença de tratamento: 45,5%; P = 0,0015). Eventos adversos foram relatados em 89% dos pacientes, sendo os mais comuns náuseas (29%) e hipocalcemia (26%). O estudo concluiu que levocetoconazol normalizou reversivelmente o cortisol urinário em pacientes com síndrome de Cushing, sem novos riscos identificados.

Resultados semelhantes ao de Fleseriu *et al* (2022), ao avaliar os efeitos do levocetoconazol por mais 6 meses após tratamento de manutenção aberto de 6 meses. Como resultados aos 9 e 12 meses, 55% e 41% dos pacientes apresentaram mUFC normal, respectivamente. Melhora em glicose em jejum, colesterol total e LDL, peso corporal, IMC, circunferência abdominal, hirsutismo, Cushing e pontuações do Beck Depression Inventory-II foram observadas. A maior parte dos pacientes teve o diâmetro tumoral estável. Os eventos adversos mais comuns foram artralgia, dor de cabeça, hipocalcemia e prolongamento do QT (6,7% cada). Como conclusão, o tratamento continuado com levocetoconazol por 12 meses manteve os benefícios clínicos e bioquímicos iniciais sem novos efeitos adversos.

Pivonello *et al* (2021) realizou um estudo SONICS, prospectivo, aberto, de fase 3 em adultos com SC confirmada e mUFC  $\geq 1,5 \times$  ULN, incluindo fases de titulação de dose, manutenção de 6 meses e extensão de 6 meses. Esta subanálise avaliou a eficácia do levocetoconazol em pacientes com DM (n = 28) ou sem DM (n = 49) que entraram na fase de manutenção. A segurança foi avaliada na população geral (N = 94). Como resultados, ocorreu a normalização do mUFC ao final da fase de manutenção (EoM) foi observada em 46% dos pacientes com DM e 33% dos pacientes sem DM. No EoM, a média de HbA1c diminuiu de 6,9% no início para 6,2% em pacientes com DM e de 5,5 para 5,3% em pacientes sem DM. A glicemia média em jejum diminuiu de 6,85 mmol/L para 5,82 mmol/L em pacientes com DM e de 5,11 mmol/L para 4,66 mmol/L em pacientes sem DM. Eventos adversos mais comuns em pacientes com DM incluíram náusea (58,3%), vômito (19,4%) e infecção do trato urinário (16,7%). Assim, o tratamento com levocetoconazol levou à normalização sustentada do mUFC e à melhora do controle glicêmico, mais pronunciado em pacientes com DM.

Outro estudo SONICS, realizado por Fleseriu *et al* (2019) avaliou a eficácia e segurança do levocetoconazol em pacientes com síndrome de Cushing endógena. Dos 94 pacientes, 31% normalizaram o cortisol urinário livre (mUFC) ao final da fase de manutenção de 6 meses. Os eventos adversos mais comuns foram náusea e dor de cabeça. Assim, o levocetoconazol demonstrou ser uma opção terapêutica útil, com um perfil de segurança aceitável, para o tratamento médico da síndrome de Cushing.

### 3.2 OSILODROSTAT: A GRANDE PROMESSA NO FUTURO DO TRATAMENTO CLÍNICO DE HIPERCORTISOLISMO

Osilodrostat é um medicamento para o tratamento de adultos com doença de Cushing que não podem se submeter à cirurgia da glândula pituitária ou foram submetidos à cirurgia, mas ainda têm a doença. É um inibidor da biossíntese de corticosteróides não esteroidais, oralmente activo, desenvolvido pela Novartis para o tratamento da síndrome de Cushing e hipersecreção de ACTH hipofisária (um subtipo específico da síndrome de Cushing). Atua especificamente como um inibidor potente e selectivo da aldosterona sintase (CYP11B2) e em dosagens mais altas de 11 $\beta$ -hidroxilase (CYP11B1) (PEROSEVIC *et al*, 2023; FLESERIU *et al*, 2016).

O osilodrostat foi aprovado para uso médico na União Europeia em janeiro de 2020 e para uso médico nos Estados Unidos em março de 2020. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA o considera um medicamento de primeira classe (DUGGAN, 2020).

A inibição da CYP11B1 está associada com a acumulação de precursores tais como 11-desoxicortisol e aceleração da biossíntese supra-renal incluindo de andrógenos. Na Doença de

Cushing, a queda na concentração plasmática de cortisol também estimula a secreção de ACTH através do mecanismo de feedback que acelera a biossíntese de esteróides (PEROSEVIC *et al*, 2023).

Destaca-se que no Brasil ainda não há registro de medicamentos à base de osilodrostate, não há informações sobre a sua disponibilização no portal da ANVISA, o que significa que é um ingrediente farmacêutico ativo inédito no país. O Isturisa® pode representar uma nova opção terapêutica com uma indicação mais ampla, além de oferecer um perfil de segurança e eficácia melhorado.

### 3.2.1 Desempenho do osilodrostat em ensaios clínicos

Avaliando a segurança e eficácia do osilodrostat, Gadelha *et al* (2022) realizou um estudo ensaio clínico fase III, multicêntrico, compreendendo um período inicial de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, seguido por um período de 36 semanas de tratamento aberto. Pacientes adultos (18-75 anos) com doença de Cushing confirmada e excreção urinária média de cortisol livre (mUFC)  $\geq 1,3$  vezes o limite superior da normalidade (ULN) foram elegíveis. Setenta e três pacientes (idade mediana, 39 anos [intervalo, 19-67]; mUFC média/mediana,  $3,1 \times \text{ULN}/2,5 \times \text{ULN}$ ) receberam tratamento randomizado com osilodrostat (n = 48) ou placebo (n = 25). Na semana 12, significativamente mais pacientes no grupo osilodrostat (77%) do que no grupo placebo (8%) atingiram mUFC  $\leq \text{ULN}$  (odds ratio 43,4; IC 95% 7,1, 343,2; P < 0,0001). A resposta foi mantida na semana 36, quando 81% (IC 95% 69,9, 89,1) de todos os pacientes atingiram mUFC  $\leq \text{ULN}$ . Os eventos adversos mais comuns durante o período controlado por placebo foram diminuição do apetite (37,5% vs 16,0%), artralgia (35,4% vs 8,0%) e náusea (31,3% vs 12,0%). O osilodrostat normalizou rapidamente a excreção de mUFC na maioria dos pacientes com doença de Cushing e manteve esse efeito durante todo o estudo. O perfil de segurança foi favorável.

Pivonello *et al* (2020) em seu estudo pivotal fase III do osilodrostat em pacientes com doença de Cushing, realizou uma pesquisa prospectiva, multicêntrica, aberta, com uma fase de retirada randomizada, compreendendo quatro períodos. Pacientes com idade entre 18-75 anos, com doença de Cushing persistente ou recorrente confirmada, foram recrutados de 66 sites hospitalares e práticas clínicas privadas em 19 países. Os pacientes foram tratados com osilodrostat em dosagem ajustada até a semana 12. Os pacientes com mUFC  $\leq \text{ULN}$  na semana 24 foram randomizados para continuar osilodrostat ou mudar para placebo por 8 semanas. Resultados: De 202 pacientes triados, 137 foram incluídos no estudo. A idade mediana foi de 40 anos e 77% eram mulheres. Durante a fase de retirada, mais pacientes mantiveram a resposta completa com osilodrostat comparado ao placebo na semana 34 (86% vs 29%; odds ratio 13,7; P < 0,0001). Os eventos adversos mais comuns foram náusea, dor de cabeça, fadiga e insuficiência adrenal. Conclusão: O osilodrostat reduziu rapidamente o mUFC

médio e manteve essa redução, com melhorias nos sinais clínicos de hipercortisolismo, sendo geralmente bem tolerado.

Resultados semelhantes ao de Fleseriu *et al* (2022) em seu estudo de fase II (LINC 2), onde observou que o osilodrostat normalizou o cortisol livre urinário médio (mUFC) em 78,9% dos pacientes. Para o estudo, pacientes adultos com DC foram inscritos em um estudo prospectivo de 22 semanas. Aqueles com  $mUFC \leq$  limite superior da normalidade (ULN) ou com benefício clínico na semana 22 puderam entrar na fase de extensão opcional. A proporção de respondedores completos ( $mUFC \leq$  ULN) ou parciais ( $mUFC >$  ULN, mas com redução  $\geq 50\%$  desde o início) foi avaliada ao longo do tempo. Dezesesseis dos 19 pacientes inscritos entraram na extensão. A mediana (intervalo) de exposição ao osilodrostat foi de 5,4 anos (0,04-6,7); a dose média foi de 10,6 mg/dia (1,1-47,9). A taxa de resposta geral (respondedores completos e parciais) foi consistentemente  $\geq 50\%$ . Houve controle sustentado da maioria dos parâmetros cardiovasculares durante a extensão. O perfil de segurança a longo prazo foi consistente com o relatado durante a fase principal. Os níveis de testosterona (em mulheres) diminuíram para os níveis basais durante o acompanhamento a longo prazo, sem novos casos de hirsutismo. Assim, o osilodrostat proporcionou reduções sustentadas no mUFC por até 6,7 anos de tratamento, sem novos sinais de segurança emergindo durante a extensão. Esses achados suportam o osilodrostat como um tratamento eficaz a longo prazo para pacientes com DC.

Em outro estudo multicêntrico, fase 2, aberto e de titulação de dose, Tanaka *et al* (2020) avaliou o osilodrostat em pacientes japoneses com síndrome de Cushing endógena (CS) causada por tumor/hiperplasia adrenal ou síndrome ectópica de ACTH. Dos nove pacientes inscritos no estudo, sete completaram o período de tratamento de 12 semanas e dois descontinuaram devido a eventos adversos (EAs). A exposição mediana ao osilodrostat foi de 12 semanas. A mudança percentual mediana no mUFC foi de -94,47% na semana 12. Na semana 12, seis pacientes foram respondedores completos ( $mUFC \leq$  limite superior da normalidade [ULN]) e um foi respondedor parcial ( $mUFC >$  ULN mas diminuiu  $\geq 50\%$  do baseline). Os EAs mais frequentes foram insuficiência adrenal, aumento da gama-glutamil transferase, mal-estar e nasofaringite. EAs graves foram observados em quatro pacientes. O osilodrostat levou à redução do mUFC em todos os nove pacientes, independentemente do tipo de doença, com uma redução  $>80\%$  em seis de sete pacientes na semana 12. Como conclusão, o tratamento com osilodrostat resultou em redução do mUFC em todos os pacientes com CS endógena (exceto CD), com o perfil de segurança sendo consistente com relatórios anteriores em pacientes com CD e os EAs sendo manejáveis.



#### 4. CONCLUSÃO

Este estudo revisou os avanços recentes no tratamento da Síndrome de Cushing, com ênfase no desenvolvimento de novos medicamentos como o levocetoconazol e o osilodrostate. O tratamento tradicional em pequenos animais com trilostano, apesar de bastante eficaz, apresenta limitações, incluindo variabilidade na resposta, necessidade de ajustes frequentes de dosagem e monitoramento criterioso dos níveis séricos de cortisol e de ACTH, o que ressalta a necessidade de novas alternativas terapêuticas.

O levocetoconazol se mostrou promissor em estudos clínicos, demonstrando ser um inibidor esteroidogênico potente, capaz de normalizar os níveis de cortisol com um perfil de segurança aceitável. O osilodrostate, aprovado recentemente para uso em humanos, também demonstrou eficácia significativa na normalização dos níveis de cortisol urinário e na melhora dos sinais clínicos de hiper cortisolismo, sendo geralmente bem tolerado.

A introdução de medicamentos inovadores como o osilodrostate no campo veterinário pode não apenas oferecer novas alternativas de tratamento, mas também estimular futuras pesquisas que ampliem o arsenal terapêutico disponível, promovendo melhores resultados clínicos e o bem-estar dos animais afetados pela doença.

Portanto, é fundamental que se continue a investigar e desenvolver novas terapias para a Síndrome de Cushing em pequenos animais, visando tratamentos mais eficazes, seguros e acessíveis. Com esses esforços, espera-se melhorar significativamente a qualidade de vida dos animais com hiper cortisolismo e proporcionar opções terapêuticas mais robustas para os veterinários.

#### REFERÊNCIAS

BUGBEE, Andrew *et al*, 2023 AAHA Selected Endocrinopathies of Dogs and Cats Guidelines. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 59, n. 3, p. 113-135, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37167252/>. Acesso em 07/2024.

FEELDERS, Richard A. *et al*, Long-term efficacy and safety of subcutaneous pasireotide alone or in combination with cabergoline in Cushing's disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1165681, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37876540/>. Acesso em 07/2024.

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**, v. 7, n. 11, p. 855-865, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542384/>. Acesso em 07/2024.

FLESERIU, Maria *et al*, Levoketoconazole treatment in endogenous Cushing's syndrome: extended evaluation of clinical, biochemical, and radiologic outcomes. **European journal of endocrinology**,

v. 187, n. 6, p. 859-871, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36251618/>. Acesso em 07/2024.

FLESERIU, Maria *et al*, 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**, v. 25, n. 6, p. 959-970, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36219274/>. Acesso em 07/2024.

FUERTES, Mariana *et al*, New insights in cushing disease treatment with focus on a derivative of vitamin A. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 262, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881371/>. Acesso em 07/2024.

GADELHA, Mônica *et al*, Randomized trial of osilodrostat for the treatment of Cushing disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 7, p. e2882-e2895, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35325149/>. Acesso em 07/2024.

JERICÓ, Márcia Marques; ANDRADE NETO, João Pedro de; KOGIKA, Márcia Mery. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 2015.

MCCARTNEY, Nicole K.; BAKER, Danial E. Levoketoconazole. **Hospital Pharmacy**, v. 57, n. 5, p. 605-614, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36081533/>. Acesso em 07/2024.  
ODA, Satoko *et al*, An open-label phase I/IIa clinical trial of 11 $\beta$ -HSD1 inhibitor for cushing's syndrome and autonomous cortisol secretion. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 10, p. e3865-e3880, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34143883/>. Acesso em 07/2024.

PIVONELLO, Rosario *et al*, Cushing's disease: adrenal steroidogenesis inhibitors. **Pituitary**, v. 25, n. 5, p. 726-732, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36036308/>

PIVONELLO, Rosario *et al*, 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. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 9, p. 748-761, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730798/>. Acesso em 07/2024.

PIVONELLO, Rosario *et al*, Levoketoconazole in the treatment of patients with Cushing's syndrome and diabetes mellitus: results from the SONICS phase 3 study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 595894, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33897615/>. Acesso em 07/2024.

PIVONELLO, Rosario *et al*, Levoketoconazole in the treatment of patients with endogenous Cushing's syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal study (LOGICS). **Pituitary**, v. 25, n. 6, p. 911-926, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36085339/>. Acesso em 07/2024.

PIVONELLO, Rosario *et al*, The treatment of Cushing's disease. **Endocrine reviews**, v. 36, n. 4, p. 385-486, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067718/>. Acesso em 07/2024.

SANDERS, K.; GALAC, S. Tratando a síndrome de Cushing canina: opções atuais e perspectivas futuras. **The Veterinary Journal**, v. 241, p. 42-51, 2018. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/3269>. Acesso em 07/2024.

SPINOSA, Helenice de Souza; GÓRNIAC, Silvana Lima; BERNARDI, Maria Martha. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 2006.

TANAKA, Tomoaki *et al*, A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease. **Endocrine Journal**, v. 67, n. 8, p. 841-852, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378529/>. Acesso em 07/2024.

UCHIHARA, Masaki *et al*, Clinical management and outcomes associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin plus mitotane treatment in metastatic adrenocortical carcinoma: a single institute experience. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 12, p. 2275-2281, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34468885/>. Acesso em 07/2024.