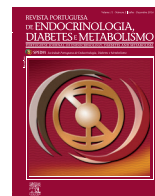




# Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

[www.spedmjournal.com](http://www.spedmjournal.com)



Artigo Original

## Cateterismo dos Seios Petrosos Inferiores na Síndrome de Cushing Dependente da Hormona Adrenocorticotrófica: Experiência de um Centro Terciário Português



Ana Coelho Gomes<sup>a</sup>, Lia Lucas Neto<sup>b</sup>, Maria Raquel Carvalho<sup>a</sup>, Ana Filipa Martins<sup>a</sup>, Eduardo Barreiros<sup>a</sup>, Ema Nobre<sup>a</sup>, José Maria Aragüés<sup>a</sup>, Luís Barreiros<sup>a</sup>, Sónia do Vale<sup>a</sup>, Jorge Campos<sup>b</sup>, Mário Rui Mascarenhas<sup>a</sup>, Maria João Bugalho<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

<sup>b</sup> Serviço de Imagiologia Neurológica, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

#### Historial do artigo:

Recebido a 09 de julho de 2016

Aceite a 09 de outubro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

#### Palavras-chave:

Amostragem do Seio Petroso  
Hipersecreção Hipofisária de Hormona Adrenocorticotrófica  
Hormona Adrenocorticotrófica  
Hormona Libertadora de Corticotrofina  
Procedimentos Neurocirúrgicos  
Síndrome de Cushing

### R E S U M O

**Introdução:** A síndrome de Cushing ACTH-dependente surge, em 60 a 80% dos casos, em contexto de adenoma ou hiperplasia de corticotrofos, condição designada por doença de Cushing; menos vezes, resulta de secreção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e/ou hormona libertadora de corticotrofina (CRH). O diagnóstico diferencial entre estas duas entidades representa um desafio. O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores é o método *gold-standard* para esta distinção.

O presente estudo foi desenhado para avaliar a eficácia do cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente e na determinação da lateralidade de adenomas hipofisários.

**Métodos:** Análise retrospectiva dos resultados de catorze cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores realizados, consecutivamente, entre 2005 e 2016, no nosso hospital, em catorze doentes com síndrome de Cushing ACTH-dependente.

Os níveis de ACTH dos seios petrosos inferiores e do sangue periférico foram medidos antes e após administração de CRH – 0', 5', 10' e 15'. Foram calculados os gradientes de ACTH central-periferia e entre os seios petrosos inferiores.

**Resultados:** O cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores decorreu sem intercorrências nos catorze doentes e foi sugestivo de DC em doze e produção ectópica de ACTH e/ou CRH em dois. Nos casos em que se definiu gradiente entre os níveis de ACTH centrais e à periferia, isso tornou-se óbvio em condições basais em 10/12 (83,3%) e evidenciou-se após estimulação com CRH nos restantes. Em dois casos não se verificaram diferenças significativas entre os níveis centrais e à periferia de ACTH sugerindo produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

Em 77,8% dos doentes submetidos a cirurgia transfenoidal (n = 9), houve concordância entre os achados cirúrgicos e a lateralidade sugerida pelo gradiente inter-seios petrosos inferiores e a imunohistoquímica confirmou adenoma hipofisário secretor de ACTH. Três doentes encontram-se a aguardar cirurgia.

**Discussão:** Na nossa série, o cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores foi um procedimento bem tolerado e seguro. Revelou-se eficaz para o diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente e uma ferramenta útil para definir a lateralidade e planejar a cirurgia transfenoidal.

\* Autores Correspondentes.

Correio eletrónico: [anarcgomes@gmail.com](mailto:anarcgomes@gmail.com) (Ana Coelho Gomes)

Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Piso 6

Hospital de Santa Maria

Av. Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.023>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Inferior Inferior Petrosal Sinus Sampling in Adrenocorticotropic-Dependent Cushing's Syndrome: Experience of a Tertiary Portuguese Hospital

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Adrenocorticotropic Hormone  
Corticotropin-Releasing Hormone  
Cushing Syndrome  
Neurosurgical Procedures  
Petrosal Sinus Sampling  
Pituitary ACTH Hypersecretion

**Introduction:** Adrenocorticotropic hormone (ACTH)-dependent Cushing syndrome is due to corticotroph adenoma or hyperplasia in 60 to 80% of the cases and in this setting it is called Cushing disease; less frequently, it results from an ectopic ACTH and/or corticotropin-releasing hormone (CRH) production. Distinguishing between these two conditions can be extremely difficult. Bilateral inferior petrosal sinus sampling is the gold-standard method for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing syndrome.

**Methods:** We retrospectively analyzed the fourteen bilateral inferior petrosal sinus sampling that were performed consecutively to fourteen patients with ACTH-dependent Cushing syndrome, between 2005 and 2016 in our hospital. ACTH levels from both inferior petrosal sinus and peripheral blood were measured before and after CRH administration – 0', 5', 10' and 15'. Ratios of central-to-peripheral and interpetrosal ACTH levels were calculated.

**Results:** Bilateral inferior petrosal sinus sampling was uneventfully performed in all patients. Results were suggestive of Cushing disease in twelve patients and of ectopic production of ACTH and/or CRH in two patients. Among patients with a central-to-peripheral ACTH gradient, this was observed in basal conditions in 10/12 (83.3%) and after CRH administration in the remaining. In the absence of a central-to-peripheral ACTH gradient, two patients were diagnosed as having ectopic ACTH and/or CRH production.

Tumor lateralization suggested by bilateral inferior petrosal sinus sampling was confirmed in 77.8% of the patients who underwent transsphenoidal surgery (n = 9) and the immunohistochemistry confirmed the ACTH-secreting pituitary adenoma in all of them. Three patients are waiting for surgery.

**Discussion:** Inferior petrosal sinus sampling was a safe and well-tolerated procedure in our study group. It was effective in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing syndrome and useful in planning Cushing disease surgical therapy.

### Introdução

A síndrome de Cushing (SC) é uma patologia endócrina cujas manifestações clínicas decorrem de um excesso de cortisol em circulação.<sup>1</sup> As estimativas da sua incidência são imprecisas e subestimam a incidência da SC iatrogénica, do hipercortisolismo sub-clínico e da SC por produção ectópica de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e/ou hormona libertadora de corticotrofina (CRH). Relativamente à incidência dos tumores hipofisários produtores de ACTH, principal causa de SC de causa endógena, estima-se que seja de 5 a 10 casos por milhão de pessoas por ano.<sup>2</sup> Com base nestes números, a incidência em Portugal será de 50 – 100 casos ano.

As manifestações clínicas clássicas da SC são a expressão dos níveis séricos supra fisiológicos de cortisol: ganho acelerado de peso e redistribuição da gordura corporal, levando à deposição de tecido adiposo em locais característicos, particularmente na face (fácies em *lua-cheia*), região interescapular (*buffalo hump*), escavados supra-claviculares e no leito mesentérico (obesidade central); diminuição da força muscular proximal e fadiga (miopatia dos esteroides); estrias cutâneas purpúreas, equimoses fáceis e osteoporose; aumento da gliconeogénese hepática e da insulino-resistência com eventual diminuição da tolerância à glicose e diabetes *mellitus*; face pletórica; hipertensão arterial, sobretudo em doentes acima dos 40 anos, e imunodepressão; alterações emocionais que podem ser graves, variando desde irritabilidade e labilidade emocional até depressão grave, confusão ou psicose – encefalopatia dos esteroides.<sup>2-6</sup> Nas mulheres, a elevação dos níveis dos androgénios da glândula suprarrenal (SR) pode originar acne, hirsutismo, oligomenorreia ou amenorreia, infertilidade. Nos homens, a diminuição da libido ou impotência podem estar presentes.<sup>2-6</sup>

A SC de causa endógena pode ser dependente ou independente

da hormona adrenocorticotrófica (ACTH).<sup>1</sup> Por sua vez, a SC ACTH-dependente pode resultar da produção de ACTH por adenoma ou hiperplasia de corticotrofos ou, mais raramente, da produção ectópica de ACTH e/ou de CRH.<sup>1,7,8</sup>

As provas funcionais (teste de estimulação com hormona libertadora de corticotrofina – CRH – e prova de supressão prolongada com altas doses de dexametasona), bem como os métodos de imagem, ajudam ao diagnóstico diferencial entre produção eutópica ou ectópica de ACTH.<sup>1,7,8</sup> A sensibilidade e especificidade da supressão prolongada com altas doses de dexametasona é de 60-80%. A prova de estimulação com CRH tem sensibilidade de 70-93% e especificidade de 95-100%.<sup>1,7</sup> A ressonância magnética (RM) selar com contraste com gadolínio tem uma sensibilidade de cerca de 80%.<sup>1</sup> No entanto, devido à elevada prevalência (10-20%) de “incidentalomas” hipofisários não secretores, a deteção de um adenoma hipofisário não estabelece o diagnóstico definitivo de doença de Cushing (DC).<sup>1,7,9</sup> Assim, apenas lesões detetadas na RM selar associadas a hipercortisolismo clínico e laboratorial podem ser consideradas diagnósticas de DC, estando o cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores (CBSPis) com estimulação por CRH indicada em todos os outros casos.<sup>1</sup>

O CBSPis apresenta elevada sensibilidade e especificidade e é o método *gold-standard* para a distinção entre produção hipofisária de ACTH e produção ectópica de ACTH e/ou CRH.<sup>1,7,10-13</sup> No CBSPis os níveis de ACTH medidos no sangue venoso recolhido perto da hipófise são comparados com os níveis sanguíneos periféricos antes e após estímulo com CRH (5, 10 e 15 minutos).<sup>1,7,8,10-13</sup> Se o gradiente entre esses valores for  $\geq 2$  em estado basal ou  $\geq 3$  após administração de CRH, é sugestivo de DC.<sup>1,7,8,10-13</sup> A inexistência deste gradiente é sugestiva de origem ectópica. Um gradiente de ACTH central/periferia  $\geq 3$  após administração de CRH apresenta uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de DC.<sup>1</sup> O gradiente entre os seios petro-

nos inferiores pode ser útil na lateralização de pequenos adenomas intra-hipofisários, se o gradiente interpetroso for  $\geq 1,4$ .<sup>1,7,8,10-13</sup> Contudo, a precisão reportada (tendo como *gold-standard* os achados cirúrgicos) é, globalmente, de cerca de 78% (varia entre 50 e 100%), pelo que a exploração cirúrgica de toda a hipófise é frequentemente realizada, independentemente da lateralização sugerida no CBSPIs.<sup>1,7,14</sup>

Os objetivos deste estudo foram avaliar o papel do CBSPIs no diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente e na determinação da lateralidade de adenomas hipofisários.

## Métodos

Análise retrospectiva dos registos médicos de catorze doentes com SC ACTH-dependente, dois do sexo masculino e doze do sexo feminino, com uma idade média de  $45 \pm 12$  anos (27-70 anos), que realizaram CBSPIs no Serviço de Neurorradiologia do nosso hospital entre os anos de 2005 e 2016.

Todos os doentes submetidos a CBSPIs apresentavam evidência clínica de hipercortisolismo, tendo o diagnóstico sido confirmado laboratorialmente. Em todos se havia verificado a ausência de supressão do cortisol plasmático após a prova de supressão noturna com 1 mg de dexametasona. Considerou-se que a SC era ACTH-dependente porque a ACTH plasmática era detetável apesar da existência de hipercortisolismo. Todos os doentes realizaram RM da sela turca e em nenhum se evidenciou micro ou macroadenoma hipofisário.

Durante o CBSPIs foram obtidas amostras de ACTH basais e após estímulo com 100  $\mu\text{g}$  de CRH aos 5, 10 e 15 minutos. De acordo com a literatura, considerou-se que o ACTH era de origem hipofisária sempre que o gradiente central/periferia foi  $\geq 2$  em condições basais e/ou  $\geq 3$  após administração de CRH. Para calcular o gradiente de ACTH central/periferia, após administração de CRH, usou-se o valor máximo pós estimulação.

No que respeita à localização intra-hipofisária do adenoma (lateralização: direita ou esquerda), e tal como proposto por outros autores,<sup>1,7,8,10-13</sup> o diagnóstico de lateralidade dependeu de um gradiente entre os seios  $\geq 1,4$ .

Nos doentes submetidos a cirurgia transfenoidal considerou-se confirmado o diagnóstico de produção hipofisária de ACTH sempre que os estudos de imunohistoquímica revelaram imuno-

positividade para ACTH.

**Técnica do cateterismo:** Todos os doentes foram submetidos a sedação ou anestesia e anticoagulação com heparina (2000-3000 U). Foram puncionadas e cateterizadas as duas veias femorais e colocados cateteres de trabalho em ambos os seios petrosos inferiores. O seu posicionamento foi confirmado por fluoroscopia (venografia) (Fig. 1). Foram recolhidas amostras simultâneas de sangue do SPI direito, SPI esquerdo e de uma veia periférica em condições basais e 5, 10 e 15 minutos após a estimulação com 100  $\mu\text{g}$  de CRH.

**Colheita das amostras:** Durante cada CBSPIs, foram colhidas doze amostras de 2,5 mL de sangue, posteriormente colocadas num tubo com EDTA como anticoagulante, para a determinação de ACTH.

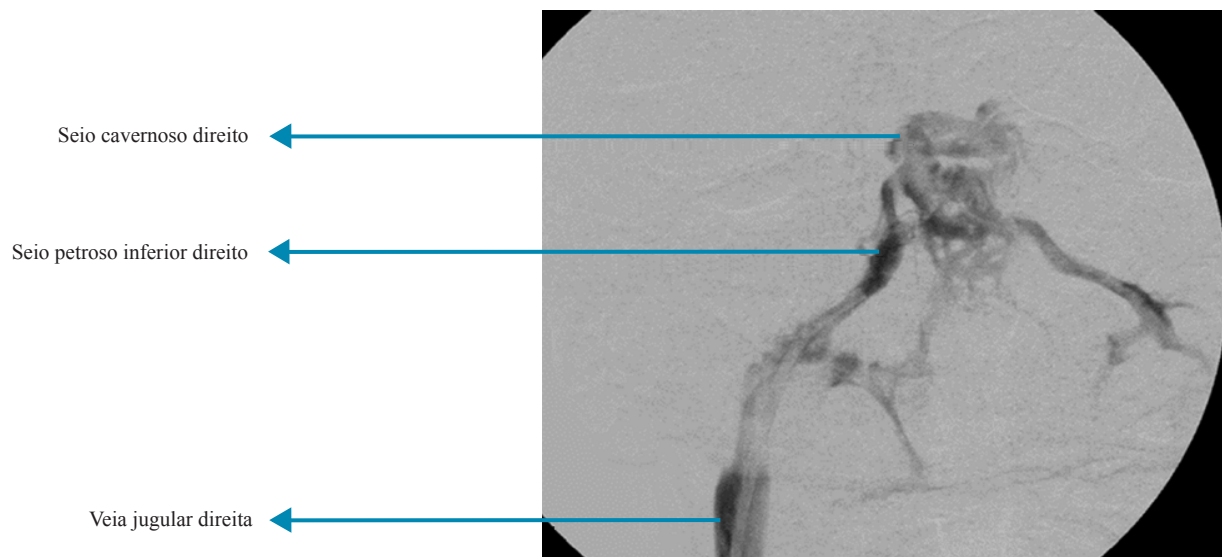
## Resultados

O CBSPIs decorreu sem intercorrências nos catorze doentes, não se tendo verificado complicações técnicas ou clínicas.

**Gradiente de ACTH central-periferia:** Os valores individuais de ACTH basal e após estímulo com CRH encontram-se detalhados na Tabela 1. Em doze doentes, os gradientes foram sugestivos de DC: em dez (71,4%) o gradiente de ACTH central-periferia observou-se logo em condições basais; nos dois restantes, só a avaliação após estimulação tornou óbvio o gradiente (Tabela 1, casos 5 e 12). Em dois doentes (14%) não se verificou gradiente (Tabela 1, casos 2 e 9), sendo esta ausência sugestiva de produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

**Cirurgia Transfenoidal:** A cirurgia transfenoidal foi realizada em nove/doze doentes com indicação para esta intervenção. A histologia confirmou em sete (77,8%) o diagnóstico de adenoma hipofisário secretor de ACTH. Nos outros dois (Tabela 1, casos 6 e 12), a histologia não evidenciou tecido com arquitetura de adenoma hipofisário e a imunohistoquímica não revelou reatividade para ACTH. Três doentes encontram-se a aguardar cirurgia (Tabela 1, casos 7,13 e 14).

**Lateralização do adenoma hipofisário:** Nos sete doentes em que a histologia confirmou a presença de adenoma, houve coincidência entre a localização deste e a sugerida pelo gradiente. Em dois casos, a histologia não evidenciou tecido com arquitetura de adenoma hipofisário, não se confirmando a lateralidade sugerida



**Figura 1.** Cateterismo do SPI direito com venografia retrógrada.

**Tabela 1.** Níveis de ACTH em condições basais e pós-CRH.

Doente	ACTH (pg/mL) - Basal					ACTH (pg/mL) - Pós-CRH – pico máximo				
	SPIE	SPID	Periferia	SPI/Periferia	Gradiente Inter-SPIs	SPIE	SPID	Periferia	SPI/Periferia	Gradiente Inter-SPIs
1	175	58,4	14	12,5	3	509	165	17,3	29,4	3
2	136	140	126	1,1	1,0	143	159	128	1,2	1,1
3	2114	1142	60,7	34,8	1,9	2363	5916	201	29,4	2,3
4	33,7	162	32,6	5,0	4,8	39,5	235	43,5	5,4	5,9
5	89,9	86,3	79,2	1,1	1,0	521	167	88,3	5,9	3,1
6	85,2	536	73,3	7,3	6,3	241	>1250	175	7,1	5,2
7	458	23,9	22,1	20,7	19,2	2146	49,2	37,6	57,1	43,6
8	147	3742	129	29	25,5	163	3743	125	29,9	23
9	86,4	77,7	73	1,2	1,1	137	99,8	93,1	1,5	1,4
10	2295	29,3	29,1	78,9	78,3	> 10 000	130	106	94,3	76,9
11	22,9	64	20	3,2	2,8	35,7	11 693	27,1	431,5	327,5
12	19,6	24	18,4	1,3	1,2	446	2008	31,7	63,3	4,5
13	1100	77,2	67,5	16,3	14,2	6951	195	99,1	70,1	35,6
14	1349	495	46,2	29,2	2,7	4015	3045	58	69,2	1,3

SPI – seio petroso inferior, SPIE – seio petroso inferior esquerdo, SPID – seio petroso inferior direito.

Valores de referência de ACTH em condições basais: 0-46 pg/mL

Nos casos em que o valor de ACTH era > 2500 pg/mL e > 10000 pg/mL, utilizou-se o valor de 2500 e de 10 000 respetivamente para cálculo da relação SPI/periferia e do gradiente inter-SPIs.

pelo gradiente. No doente submetido a suprarrenalectomia bilateral que apresentava gradiente inter-SPIs positivo (Tabela 1, caso 9), não se verificou evidência posterior de adenoma hipofisário.

**Evolução clínica:** Doze doentes apresentaram CBSPIs sugestivo de DC e dois de produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

Nove dos doze doentes com CBSPIs sugestivo de DC foram submetidos a cirurgia transfenoidal (Tabela 1, casos 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11 e 12) e três encontram-se a aguardar cirurgia (Tabela 1, casos 7, 13 e 14). Dos nove doentes operados:

- Seis (66,7%) encontram-se em eucortisolismo clínico e laboratorial (Tabela 1, casos 1, 3, 4, 8, 10 e 11). A histologia confirmou o diagnóstico de adenoma hipofisário produtor de ACTH e a imunohistoquímica revelou imunorreatividade para ACTH em todos estes doentes.
- Dois (22,2%) apresentam persistência do hipercortisolismo (Tabela 1, casos 6 e 12). Nestes, a histologia da peça operatória não evidenciou tecido com arquitetura de adenoma hipofisário e a imunohistoquímica não revelou imunorreatividade para ACTH.
- Um (11,1%) encontra-se em hipocortisolismo (Tabela 1, caso 5), sob terapêutica de substituição com hidrocortisona. A histologia confirmou o diagnóstico de adenoma hipofisário produtor de ACTH e a imunohistoquímica revelou imunorreatividade para ACTH.

Relativamente aos dois doentes com CBSPIs sugestivo de produção ectópica de ACTH e/ou CRH, dada a gravidade da situação clínica, foram ambos submetidos a suprarrenalectomia bilateral. Num caso (Tabela 1, caso 2) diagnosticou-se, posteriormente, um tumor neuro-endócrino do pulmão que foi excisado, tendo-se documentado imunorreatividade para ACTH – neste doente, o valor de ACTH presente na Tabela 1 após administração de CRH pode não corresponder ao seu pico máximo, dado que não foi possível aferir os valores aos 5 e 10 minutos pelo facto de as amostras se encontrarem coaguladas, sendo o valor considerado o referente aos 15 minutos. No outro caso (Tabela

1, caso 9), não houve evidência de adenoma hipofisário após a suprarrenalectomia bilateral e não foi possível, até agora, identificar a produção ectópica de ACTH e/ou CRH.

## Discussão

O diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente representa um desafio, dada a baixa sensibilidade e especificidade dos métodos laboratoriais e dos exames imagiológicos não invasivos e dada a própria história natural da doença.<sup>1,7,8,10-16</sup> Deste modo, o CBSPIs com alta sensibilidade e especificidade, é o método *gold-standard* para esta distinção.<sup>1,7,8,10-16</sup>

Na nossa amostra, todos os CBSPIs decorreram sem complicações técnicas ou clínicas e todos os doentes com a confirmação histológica de adenoma hipofisário secretor de ACTH apresentaram gradiente de ACTH central-periferia. Em dois casos, este gradiente só foi documentado após estimulação com CRH.

Foram observados falsos positivos em dois doentes (Tabela 1, casos 6 e 12) que, apesar de apresentarem CBSPIs sugestivos de DC, esta não foi confirmada pela histologia da peça operatória após cirurgia transfenoidal. Nestes doentes verificou-se persistência do hipercortisolismo após a cirurgia. Apesar de raros, encontram-se descritos falsos positivos em doentes com tumores ectópicos secretores de CRH de forma isolada ou associada à secreção de ACTH.<sup>1,7,16</sup>

Em nove doentes submetidos a cirurgia transfenoidal, o CBSPIs lateralizou corretamente o tumor em sete, o que corresponde a 77,8% dos casos. Este valor encontra-se em consonância com o descrito na literatura.<sup>1,7,14</sup>

Na nossa amostra, e à semelhança do descrito pela maioria dos autores, o CBSPIs foi um procedimento seguro e bem tolerado, não tendo existido qualquer complicação. Está descrito que a taxa de complicações durante o CBSPIs está inversamente relacionada com a experiência do operador, pelo que este procedimento apenas deve ser realizado em centros com experiência comprovada.<sup>1,7,8,10-16</sup> A complicação mais frequente é o hematoma



na região inguinal, presente em cerca de 5% dos doentes.<sup>1,7</sup> Apesar de muito raros, foram descritos acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos e isquémicos secundários ao CBSPIs e que eventualmente poderão estar relacionados com o tipo de cateter utilizado.<sup>1,7,16</sup> Eventos tromboembólicos, tais como trombose do seio cavernoso e trombose venosa profunda, e que podem originar tromboembolismo pulmonar, também podem ocorrer e podem ser justificados pelo estado de hipercoagulabilidade presente na SC, pelo que a administração de heparina é essencial para a sua prevenção.<sup>1,7,16</sup>

O nosso estudo apresenta limitações, nomeadamente o facto de a amostra ter dimensões reduzidas e de a grande maioria dos doentes apresentar DC, o que poderá ser justificado pela baixa prevalência da produção ectópica de ACTH e/ou CRH quando se analisam os resultados de apenas um centro. Outra limitação do nosso estudo corresponde ao facto de os doentes não terem realizado provas funcionais (teste de estimulação com CRH e prova de supressão prolongada com altas doses de dexametasona) para diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente. Não obstante, os nossos resultados encontram-se em consonância com o descrito na literatura para populações maiores.

### Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Ethical Disclosures

**Conflicts of Interest:** The authors report no conflict of interest.

**Funding Sources:** No subsidies or grants contributed to this work.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

### Referências

1. Deipolyi AR, Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing disease. *J Vasc Diagn*. 2015; 3:1-7.
2. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p.500-14.
3. Jameson JL. Disorders of the adrenal cortex. In: Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Kasper DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Philadelphia: McGraw-Hill; 2008. p.2254-9.
4. Morris DG, Grossman A, Nieman LK. Cushing's syndrome. In: Jameson JL, De Grot LJ, Kretser D, editors. *Endocrinology Adult and Pediatric*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.p.282-3.
5. McPhee SJ. Disorders of the adrenal cortex. In: McPhee SJ, Ganong WF, editors. *Pathophysiology of Disease: an Introduction to Clinical Medicine*. Philadelphia: McGraw-Hill; 2006. p.598-607.
6. Adler GK. Cushing's syndrome. *Emedicine* 2015. [accessed Jun 2016] Available from:<http://emedicine.medscape.com/article/117365-overview>
7. Utz A, Biller BM. The Role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51:1329-38.
8. Miller DL, Doppman JL. Petrosal sinus sampling: technique and rationale. *Radiology*. 1991; 178:37-47.
9. Booth GL, Redelmeier DA, Grosman H, Kovacs K, Smyth HS, Ezzat S. improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2291-5.
10. Belli S, Oneto A, Mendaro E. El cateterismo bilateral y simultáneo de los senos petrosos inferiores en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Rev Méd Chile*. 2007; 135:1095-1102.
11. Silva JMA, Aguiar GB, Conti ML Leite dos Santos AR, Lima Junior AR, Veiga JC. Aspectos técnicos e funcionais da cateterização dos seios petrosos inferiores na síndrome de Cushing ACTH dependente. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58:758-64.
12. Giraldo FP, Carvallo LM, Tortora F, Pivonello R, Colao A, Cappabianca P, et al. The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology. *Neurosurg Focus*. 2015; 38:1-7.
13. Lad SP, Patil CG, Laws Jr ER, Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2007; 23:1-6.
14. Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH. The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:2285-93.
15. Kharb S, Gundurthi A, Pandit A, Garg MK, Brar KS, Singh A, et al. Inferior petrosal sinus sampling: Final solution to a riddle called "Cushing's syndrome". *Med J Armed Forces India*. 2013;69:74-7.
16. Deipolyi A, Karaosmanoglu A, Habito C, Brannan S, Wicky S, Hirsch J, et al. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic evaluation of Cushing syndrome. *Diagn Interv Radiol*. 2012; 18:132-8.