

Hipertensão arterial – avaliação através da medicina nuclear

Carlos Alberto Buchpiguel

Resumo

O artigo faz uma breve revisão do valor diagnóstico das técnicas de medicina nuclear na avaliação do paciente hipertenso. O assunto foi orientado no sentido de abordar a capacidade de detecção do método das possíveis causas de hipertensão arterial. Inicialmente discutiu-se o papel da medicina nuclear na avaliação das doenças da glândula suprarrenal, que podem cursar com hipertensão e que são detecta-

das através do emprego de marcadores funcionais específicos. Discutiu-se o valor do uso de derivados do colesterol marcado para diferenciação de nódulos funcionantes nas diferentes camadas do córtex, bem como na avaliação de nódulos que acometem a porção medular da glândula.

Posteriormente discutiram-se os aspectos atuais e as controvérsias no uso da cintilografia renal dinâmica na avaliação da hipertensão arterial de causa renovascular.

Palavras-chave: Medicina nuclear; Radioisótopo; Hipertensão.

Recebido: 22/01/03 – Aceito: 16/03/03

Rev Bras Hipertens 10: 40-51, 2003

Introdução

Hipertensão pode ser definida como uma elevação anormal dos níveis de pressão arterial sistólica (> 15 mmHg) e principalmente diastólica (> 9 mmHg). A hipertensão arterial pode ser classificada de várias formas, conforme a gravidade (benigna ou maligna), etiologia (essencial ou conforme a natureza etiológica), etc. Comumente, os diferentes tipos de hipertensão apresentam aspectos clínicos e de semiologia semelhantes, embora em algumas situações possam-se encontrar sinais e sintomas que

permitem um diagnóstico diferencial. Contudo, muitas vezes é necessário o uso de métodos complementares, entre os quais destacam-se os métodos laboratoriais e os métodos de imagem. A grande maioria dos pacientes com hipertensão arterial não apresenta fator etiológico definido, sendo assim denominada hipertensão arterial idiopática ou essencial. Nesta situação, não existe forma de curar a hipertensão, e sim de controlá-la com dieta e medicamentos específicos que se caracterizam por promover uma vasodilatação. Em uma pequena porcentagem dos casos, a hipertensão

pode ser causada por diferentes etiologias e, nesse caso, existe o potencial de se curar a hipertensão com retirada do “agente” causal desta hipertensão.

Os métodos de imagem podem ser utilizados para:

- 1) Detectar a possível etiologia da hipertensão e, desta forma, prever de que forma a paciente irá responder a um determinado tratamento.
- 2) Avaliar os efeitos sistêmicos da hipertensão nos diferentes órgãos. Abordaremos aqui apenas as possíveis aplicações da medicina nuclear na avaliação da hipertensão arterial.

Correspondência:

Carlos Alberto Buchpiguel
Departamento de Radiologia
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Alberto Faria, 1570 – Alto de Pinheiros
CEP 05459-001 – São Paulo, SP
Tel./Fax: (11) 3082-1015
E-mail: buch@usp.br

Medicina nuclear na avaliação cortical e medular da glândula supra-renal

No passado, considerava-se uma patologia adrenocortical quando se observavam sinais clínicos que caracterizavam uma hipersecreção hormonal, portanto, uma síndrome endócrina. Atualmente, reconhece-se cada vez mais através de modalidades de imagem anatômicas de alta resolução que a presença de nódulos em glândulas supra-renais pode, muitas vezes, cursar sem qualquer manifestação de sintomas. A incidência de macronódulos gira em torno de 3% e de micronódulos de 50% a 66% em séries de autópsias de pacientes sem quadro clínico de hipersecreção hormonal. São os chamados nódulos não-funcionantes, que cada vez mais são descobertos frequentemente como achados incidentais de exames de ultra-som (US), tomografia computadorizada (CT) e ressonância magnética (RM)¹. Atualmente, com o uso de métodos laboratoriais que medem de forma precisa a excreção urinária de substâncias metabolizadas como a 18-hidroxycorticosterona e 17-hidroxiprogesterona e a dosagem sanguínea de catecolaminas, pode-se chegar à suspeita de diversas disfunções hormonais destas glândulas. Porém, considerando-se a grande variedade de métodos disponíveis, é importante selecionar em quais situações e em que prioridade e seqüência devem-se indicar tais métodos.

Cintilografia adrenal cortical

Pode-se obter uma imagem do tecido cortical adrenal através da administração de dois agentes básicos: o primeiro é o 6-beta-iodometil-19-nor-

colesterol marcado com iodo-131 (NP-59)², e o segundo é o 6-beta-selênio-metil-19-norcolesterol (Sintadren[®] marcado com Selênio-75)³. O primeiro tem sido utilizado nos Estados Unidos como droga de investigação por mais de duas décadas, e da mesma forma que o Sintadren[®], ele se comporta, dentro do organismo humano, como o colesterol, com exceção de alguns passos metabólicos. Uma vez administrada na circulação sanguínea, o NP-59 circula ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), de forma análoga ao colesterol. Ele se liga a células da cortical adrenal através da ligação específica do LDL (lipoproteína de baixa densidade) em receptores de membrana. Uma vez ligado aos receptores de membrana, o NP-59 é transportado para o interior da célula, não sendo, porém, metabolizado nem utilizado como *pool* de colesterol esterificado. Contudo, como o mecanismo de concentração é mediado por receptores, grande elevação de *pool* de colesterol sérico, bem como uso de medicações que possuem afinidade pelo mesmo tipo de receptor, podem interferir com a qualidade diagnóstica da imagem obtida (inibição competitiva). O radiofármaco deve ser administrado com injeção endovenosa lenta, utilizando-se a dose de 1 mCi/ 1.73 m² de superfície corporal, sendo utilizada prévia administração oral de solução de lugol para evitar que concentrações de iodo livre (não-marcado) sejam captadas pela glândula tireóide. A injeção deve ser endovenosa e feita de forma lenta.

Imagem basal

A imagem basal pode ser obtida através de uma câmara de cintilação de amplo campo de visão, equipada com colimador de alta energia e calibrada com janela de 20% para o fotopico de 364 keV. As imagens planas são obtidas 4 a 5 dias após

injeção do traçador. Nessas condições deve-se visualizar normalmente a captação pelas glândulas supra-renais. Eventualmente projeções laterais podem ser obtidas no sentido de avaliar a profundidade e eventualmente diferenciar captação em vesícula biliar. Tratamento com laxativos pode ser prescrito, pois às vezes ocorre interferência de atividade intestinal proveniente da circulação enteroepática.

Imagem de supressão com dexametasona

Pode-se obter imagem após supressão de tecido normal com dexametasona. Isso tem sido indicado na visualização de tecido autônomo hiperfuncionante. Normalmente, preconiza-se administrar 2 mg de dexametasona dados em duas tomadas diárias, iniciando-se 7 dias antes da injeção do radiofármaco e persistindo durante o período de aquisição das imagens. Isso totaliza cerca de 12 dias de supressão com corticosteróide. Normalmente se adquirem imagens 3, 4 e 5 dias após injeção do radiofármaco. O córtex normal não é usualmente visualizado até o 5º dia pós-injeção. Nesse período apenas glândulas com função autônoma aumentada são visualizadas na imagem adquirida.

Aplicação clínica

O uso de métodos de imagens na avaliação de massas adrenais pode incluir situações que abrangem nódulos ou massas não-funcionantes e situações acompanhadas de hiperfuncionalidade, entre as quais destacam-se as síndromes de Cushing (SC), aldosteronismo primário (AP) e o hiperandrogenismo adrenocortical (HA).

Massas não-funcionantes

O achado de massas incidentais através da tomografia computado-

rizada e da ultra-sonografia tem sido bastante freqüente com o aumento da resolução e o aprimoramento dos métodos de diagnóstico por imagem⁴. Na identificação de uma massa adrenal, unilateral ou mais raramente bilateral, deve-se inicialmente proceder a uma avaliação bioquímica e laboratorial completa para se determinar nível urinário de cortisol e metabólitos, ao mesmo tempo em que se devem checar as concentrações séricas de cortisol e ACTH. Várias podem ser as causas de massa adrenal não-funcionante e funcionante, entre as quais destacam-se adenoma, hiperplasia, carcinoma, mielolipoma, hemorragia adrenal, cisto hamartoma, teratoma e neurofibroma, que afetam o córtex adrenal, bem como feocromocitoma, ganglioneuroma e ganglioneuroblastoma, que comprometem preferencialmente a medula adrenal.

Embora a tomografia possa ser definitiva no diagnóstico diferencial de três condições apenas, como cisto, mielolipoma e hemorragia adrenal, as demais condições não apresentam critérios específicos que permitam, utilizando apenas informações morfológicas, diferenciar entre as diversas etiologias. Um critério bastante utilizado é o tamanho da massa adrenal, sendo que lesões com dimensões inferiores a 3 cm têm uma maior probabilidade de corresponder a massas benignas. Entretanto, 20% a 30% das metástases podem apresentar pequenas dimensões. Igualmente, o padrão de atenuação em unidades de Halsted (HU) pode auxiliar nessa diferenciação, sendo que lesões benignas que possuem um elevado conteúdo lipídico (pela maior taxa de concentração de colesterol) apresentam coeficientes de atenuação abaixo de zero. Entre 0 UH e 10 UH observa-se importante sobreposição entre as diferentes condições. Acima de 10 UH acredita-se que as massas

possam corresponder a lesões malignas ou mais agressivas.

A ressonância também mostra uma variedade de achados que podem dificultar o diagnóstico diferencial⁵. Contudo, a observação de formação de trombo com invasão vascular caracteriza uma lesão infiltrativa mais do que uma lesão benigna. Alguns autores têm advogado o uso da espectroscopia, pois, considerando o alto conteúdo lipídico de lesões benignas, pode-se comprovar esta composição do tecido pelo desvio químico que o mesmo componente apresenta. Contudo, mesmo com o uso da espectroscopia, pode ocorrer certo cruzamento de valores⁶.

Na cintilografia com N-59 podem-se observar três padrões: o primeiro quando existe uma concordância de captação com a massa vista ao CT (padrão concordante), deve-se pensar em um adenoma não-funcionante. A segunda, quando se visualiza menor captação da massa vista ao CT em comparação à adrenal contralateral (padrão discordante), deve-se pensar em um carcinoma. Quando não se visualiza nenhuma das adrenais, deve-se pensar em metástase bilateral. Embora, seja importante referir que a cintilografia apenas informa o padrão funcional e que esta não é específica do ponto de vista diagnóstico.

Nos casos de massas hiperfuncionantes, tem-se que pensar em outras etiologias e mecanismos envolvidos na captação.

Síndrome de Cushing – O paciente com síndrome de Cushing apresenta um quadro pleomórfico de apresentação, que se caracteriza por diabetes, hipertensão, obesidade e osteoporose. Bioquimicamente, caracteriza-se pelo aumento de produção de ACTH e, conseqüentemente, do cortisol⁷. O também chamado hipercortisolismo pode ser produzido por uma hiper-

secreção pituitária de ACTH, a chamada doença de Cushing, que corresponde a cerca de 66% de todas as causas de síndrome de Cushing. Ela normalmente responde suprimindo bioquimicamente a baixas doses de dexametasona e, portanto, não requer utilização de métodos de imagem para investigação da anatomia e função adrenal. Os adenomas de Cushing correspondem a cerca de 25% a 30% das causas de síndrome de Cushing, podendo ainda ocorrer a produção ectópica de ACTH (tumor) e hiperplasia nodular cortical bilateral⁸. O adenoma de Cushing usualmente é maior que 2 cm e, sendo independente de ACTH, não é, portanto, suprimido com altas doses de dexametasona, e muitas vezes inibe a produção ou função da glândula supra-renal contralateral (Figura 1).

A hiperplasia macronodular bilateral pode mostrar sinais de autonomia, simulando quadro do adenoma de Cushing.

Portanto, só existe razão para se realizar cintilografia com N-59 caso o paciente não apresente supressão de ACTH e cortisol com doses de dexametasona. Podem ser observados, à cintilografia basal, três padrões básicos:

- Visualização de uma massa adrenal hipercaptante – Normalmente esse padrão corresponde ao adenoma de Cushing, que por sua vez suprime a secreção de ACTH pela pituitária e assim suprime a captação pela glândula supra-renal normal contralateral⁹.
- Visualização de duas massas hipercaptantes, porém de forma assimétrica – Esse achado corresponde mais favoravelmente ao diagnóstico de hiperplasia nodular cortical bilateral¹⁰.
- Não-visualização bilateral – Isso pode ocorrer em casos de carcinoma de supra-renal hiperfuncionante, pois o tumor é pequeno para ser visualizado pela cinti-

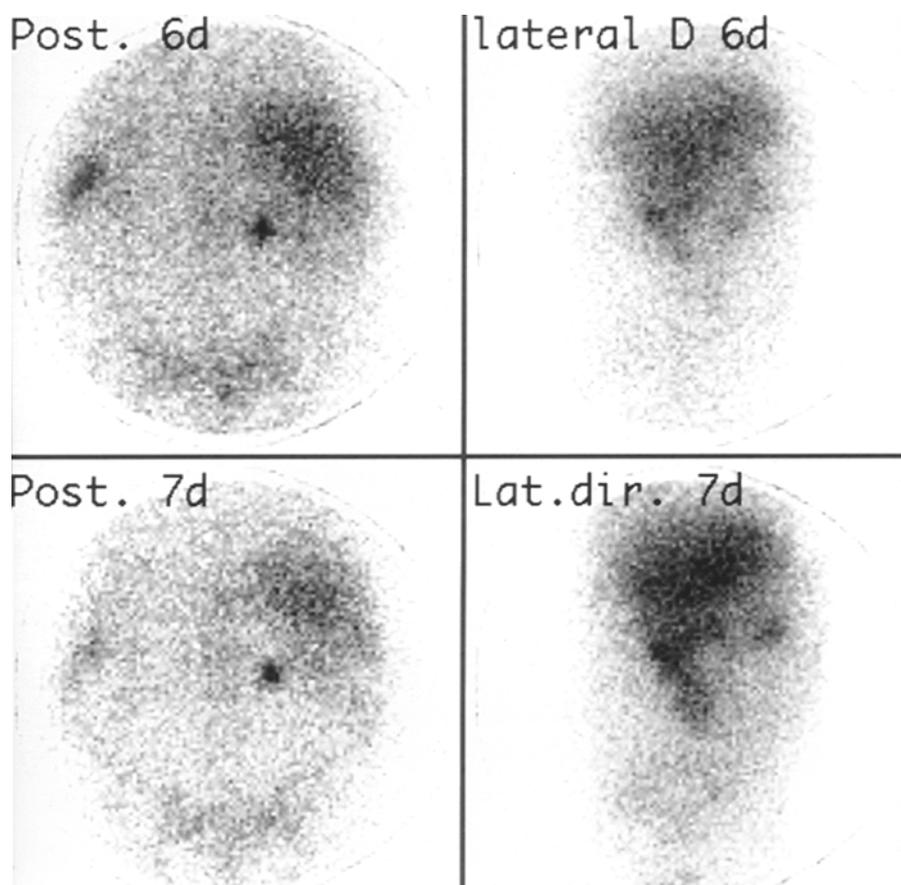


Figura 1 – Exemplo de adenoma de Cushing. Imagem obtida quatro dias após administração EV de 6-beta-iodometil-19-norcolesterol-iodo-131. Nota-se área focal de captação correspondente ao adenoma funcionante de supra-renal direita, com supressão funcional da glândula supra-renal contralateral.

lografia, e a glândula contra-lateral é suprimida pela hiperprodução de cortisol pelo carcinoma. Contudo, alguns carcinomas mais bem diferenciados podem mostrar certo grau de captação e neste a correlação com a tomografia é bastante importante.

A tomografia, em algumas situações, pode auxiliar no diagnóstico diferencial. Quando se observa uma ou mais massas focais com aumento da glândula, deve-se pensar em hiperplasia adrenal bilateral. Quando se observam glândulas supra-renais normais, deve-se pensar em adenoma de Cushing. Quando ocorre atrofia de uma ou das duas glândulas, deve-se pensar mais em carcinoma ou adenoma de Cushing.

Hiperaldosteronismo primário

O hiperaldosteronismo primário é caracterizado por hipertensão, baixa atividade de renina plasmática e hipocalemia causadas por hipersecreção de aldosterona pela zona glomerulosa do córtex da supra-renal. Das causas mais comuns podemos citar que o aldosteronoma (adenoma) responde por cerca de 65% dos casos, 10% a 25% são causados por hiperplasia bilateral idiopática, 4% a 6% por hiperplasia unilateral primária, 4% a 6% por adenoma produtor de aldosterona responsivo a renina¹¹.

O diagnóstico não é complicado nos pacientes hipertensos não-tratados. Contudo, no paciente que faz uso de drogas que interferem no circuito renina-angiotensina-aldoste-

rona, pode-se ter que esperar semanas depois da retirada das drogas para se proceder ao diagnóstico (p. ex.: diuréticos, epironolactona, inibidores da enzima de conversão e bloqueadores de canais de cálcio).

A tomografia computadorizada é um método importante, pois caso se observem sinais clínicos e bioquímico de hiperaldosteronismo, e a CT mostre a presença de uma massa pequena nodular na supra-renal, hipotenuante, e não maior que 1,8 cm, deve-se pensar em aldosteronoma. Entretanto, muitas vezes é difícil apenas pela CT diferenciar hiperplasia bilateral de aldosteronomas bilaterais¹². Por isso, a importância de realizar em alguns casos a cintilografia.

A cintilografia com N-59 deve ser realizada com método de supressão, pois nesse caso suprimem-se as camadas corticais mais internas e dependentes de ACTH (camada *reticularis* e fasciculada), e isso favorece o contraste para visualização de alterações focais ou difusas da camada glomerulosa (mais externa).

Normalmente, a visualização de apenas um nódulo hipercaptante no 3º ou 4º dia pós-supressão é diagnóstico de aldosteronoma (podendo ser menos frequentemente hiperplasia primária ou adenoma produtor de aldosterona responsivo à renina)¹³ (Figura 2).

A visualização de captação bilateral sugere o diagnóstico de hiperplasia bilateral. Em algumas situações pode-se lançar mão de métodos mais invasivos com coleta de amostra de veias adrenais para se determinar de onde provém a hiperprodução de aldosterona. Contudo, além de ser método invasivo, em aproximadamente 75% dos pacientes pode ser tecnicamente impossível realizar esse procedimento.

A cintilografia com N-59 e supressão com dexametasona tem mostra-



Figura 2 – Exemplo de adenoma produtor de aldosterona. Exame realizado com 6-beta-selênio-metil-19-norcolesterol marcado com selênio-75, seis dias após supressão com dexametasona. Observa-se a presença de nódulo autônomo funcionante de glândula supra-renal direita. A glândula supra-renal contralateral encontra-se suprimida pela administração prévia de dexametasona.

do na literatura sensibilidade de 89% e especificidade de 87%, valores esses bastante satisfatórios para um método não-invasivo.

Não iremos abordar a aplicabilidade do método em hiperandrogenismo adrenocortical, pois este não cursa com hipertensão.

Cintilografia adrenal medular

Uma das causas conhecidas de hipertensão é a presença de paragangliomas hiperfuncionantes, e que são denominados feocromocitomas. Esses tumores apresentam origem neuroectodérmica e conseqüentemente possuem múltiplos grânulos de secreção e rica inervação simpática. Eles freqüentemente são unilaterais poden-

do ser bilaterais (10%), apresentar localização extra-adrenal (10% a 15%), ser benignos ou malignos (2% a 10%). Esses tumores se caracterizam por produzir uma secreção aumentada de noradrenalina e adrenalina, produzindo dessa forma surtos intermitentes ou, às vezes, contínuos de hipertensão, dor de cabeça, taquicardia, hiper-hidrose, dor precordial e ansiedade. Normalmente, o reconhecimento clínico é acompanhado pela história de aparecimento súbito de hipertensão arterial, sem uma história familiar identificável. Eles podem aparecer de forma isolada, ou constituírem apresentação dentro das neoplasias endócrinas múltiplas, síndrome de Von Hippel-Lindau, neurofibromatose e feocromocitoma familiar. Após completo exame clínico, deve-se, na suspeita de um feocromocitoma, mensurar o nível de catecolamina plasmática, bem como medir a taxa de excreção urinária de metabólicos como ácido vanilmandélico e metanefrinas (coleta de urina 24 horas)¹⁴. É importante que se afaste o uso de drogas betabloqueadoras e anfetaminas, pois estas podem falsear positivamente os resultados.

Para a detecção cintilográfica de feocromocitoma, existe ampla gama de radiofármacos. O mais utilizado e investigado é a metaiodobenzilguanidina (MIBG), que pode ser marcada com iodo-131 ou iodo-123. Esta droga é um análogo da guanetidina e, portanto, é concentrada nos grânulos de secreção simpática na mesma forma que a adrenalina e a noradrenalina são armazenadas. Portanto, essa droga é concentrada através de um mecanismo de captação de amina tipo I de alta afinidade, dependente de energia e sódio, presente na medula da adrenal, nos neurônios periféricos e nos tecidos neuroectodérmicos¹⁵. Antes de se realizar o estudo, é absolutamente fundamental que se afaste a possibilidade

de uso de drogas que sejam captadas pelo mesmo mecanismo, entre as quais destacam-se drogas simpaticomiméticas, bloqueadores alfa-adrenérgicos (reserpina), em alguns casos betabloqueadores (labetalol) e antidepressivos tricíclicos.

O paciente é orientado a ingerir lugol ou xarope iodado por período de três a quatro dias que antecedem o estudo e durante o período de imagem, para evitar que porções de iodo-131 livres sejam captadas pela glândula tireóide. O paciente deverá receber a injeção endovenosa em jejum, sendo que se recomenda uma diluição da dose em volume de 10 ml a 20 ml, injetada lentamente para evitar a liberação de catecolaminas dos grânulos de secreção. É importante também checar os níveis basais de pressão arterial para avaliar o risco de hipertensão induzida pela administração de um análogo da guanetidina, que pode exercer efeito biológico exagerado em alguns pacientes.

Quando se utiliza iodo-131, a dose pode variar de 500 uCi a 1.5 mCi, e se utiliza colimador de alta energia, não sendo possível à obtenção de imagens tomográficas. As imagens de corpo inteiro, ou planas de tronco e região cefálica, são obtidas 24, 48 horas e eventualmente 72 horas após injeção da dose. Normalmente, pode-se visualizar discreta captação por glândulas normais nas imagens mais tardias (além de 96 horas), ao mesmo tempo em que se pode observar maior visualização de glândulas normais com doses superiores a 1.5 mCi. A presença de uma massa hipercaptante em topografia de adrenal, ou mesmo extra-adrenal, confirma a presença de feocromocitoma (desde que se tenha simultaneamente uma avaliação bioquímica adequada) (Figura 3).

Em uma série de estudos em mais de 900 pacientes, observam-se sensibilidade de 88% e especificidade de 99% para detecção de feocromocitoma¹⁶.

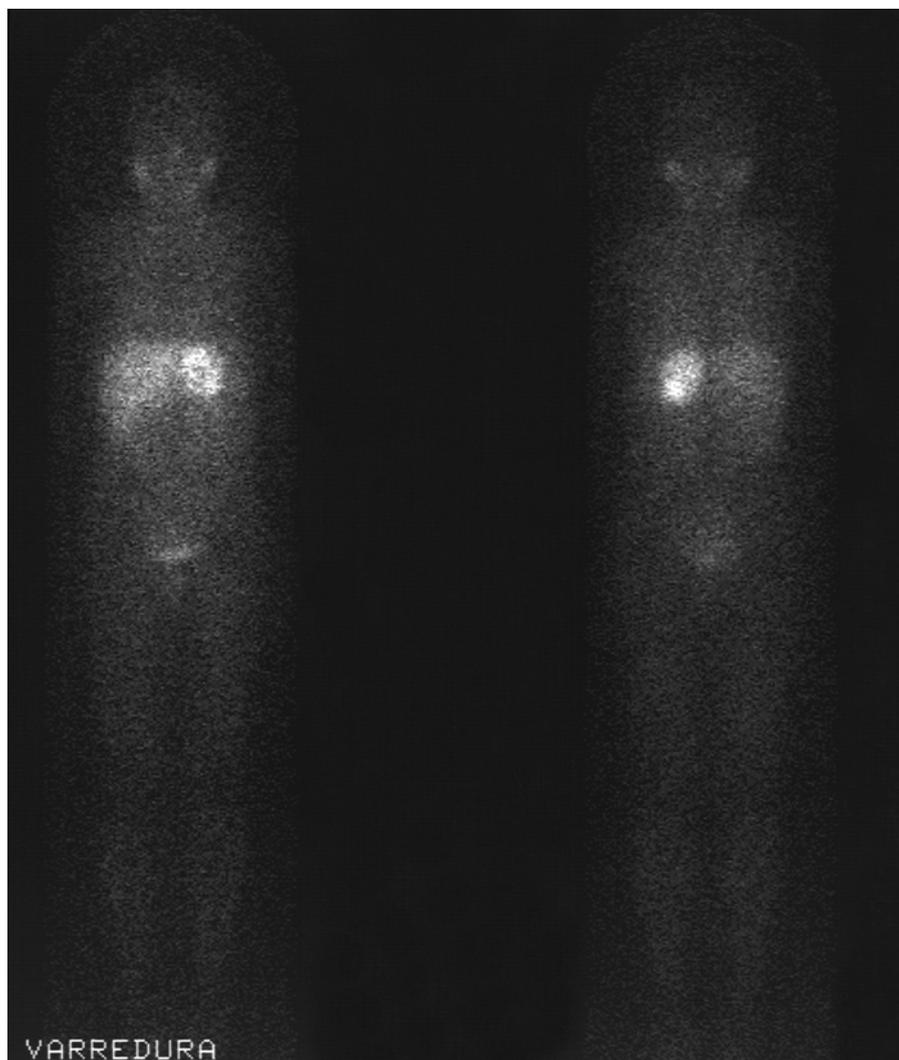


Figura 3 – Cintilografia de corpo inteiro com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-131 (MIBG). Nota-se a presença de captação focal anômala em projeção de glândula supra-renal esquerda, confirmando a hipótese de feocromocitoma.

Uma das vantagens adicionais é que o método permite detectar focos extra-adrenais, bem como, em situações de malignidade, detectar e eventualmente tratar focos metastáticos. Pode-se não visualizar feocromocitomas quando eles apresentam necrose intratumoral, e neste caso não há captação suficiente de MIBG para ser visualizada com câmara de cintilação. Outro aspecto interessante é que parece não haver correlação com quantidade de grânulos de secreção e positividade da cintilografia com MIBG. Por que alguns casos aparentemente bastante funcionantes não

captam MIBG não está ainda bem definido na literatura. Muitos autores advogam a obtenção de uma imagem na projeção anterior de glândulas salivares, pois a ausência de captação em glândulas (o que é fisiológico) pode levantar a suspeita de que drogas que interferem com o mecanismo de captação da MIBG estão em uso ou ainda presentes na circulação.

Quando se utiliza MIBG marcada com iodo-123, é importante reconhecer algumas particularidades técnicas distintas. Primeiro, é fundamental que se administrem 3 a 4 mCi de dose. As imagens são feitas 4 a 6 horas,

24 horas e mais raramente 48 horas. Normalmente utiliza-se colimador de baixa energia e alta resolução. Uma vantagem, além das características dosimétricas e físicas que proporcionam uma melhor qualidade de imagem, é a capacidade de o iodo-123 permitir realizar cortes tomográficos com SPECT. Normalmente, os resultados dependem do tipo de critério de interpretação utilizado, sendo que quando apenas consideram-se positivas as lesões com captação superior ao fígado constatam-se uma sensibilidade de 87,5% e especificidade de 100%. Contudo, à medida que se diminui o limite para considerar um determinado grau de captação indicativo de anormalidade, observam-se incrementos progressivos da sensibilidade em detrimento da especificidade¹⁷. Muitos dos autores sugerem que se utilize o escore 1 (captação maior que partes moles e menor que fígado) sempre em conjunção com a tomografia computadorizada, pois, na ausência de massa adrenal detectável, a discreta captação anômala deve tratar-se de falso-positivo ou artefato mais do que exemplo de feocromocitoma.

A tomografia tem sido reportada como método bastante sensível (93%) com especificidades podendo chegar a 95%. A presença de uma lesão nodular da supra-renal, com isointensidade em relação ao fígado, de contornos bastante regulares, e que pode mostrar importante realce com contraste radioiodado, na vigência de quadro clínico e bioquímico, é praticamente diagnóstica de feocromocitoma. Essas lesões podem, entretanto, apresentar formações císticas, necrose ou mesmo calcificação.

A ressonância magnética pode igualmente mostrar sinais bastante sugestivos, com imagem pesada em T1 mostrando baixo sinal, e imagem pesada em T2 alto sinal.

Contudo, principalmente em situações de comprometimento extra-

adrenal e de malignidade associada, a cintilografia oferece a melhor alternativa em termos de custo-benefício.

Hipertensão arterial renovascular

Nos trechos anteriores foram abordadas as causas tumorais ou pseudotumorais da glândula supra-renal que podem produzir hipertensão. Nesta seção abordaremos as causas renais que podem ser completamente tratadas na sua origem. Entre elas, a hipertensão arterial renovascular é a que se destaca em importância. Avanços no tratamento de reperfusão, com a angioplastia renal transluminal percutânea e tratamentos cirúrgicos, vêm permitindo índices de sucesso terapêutico com menor morbidade e taxa de complicações.

Fisiologia da hipertensão arterial de causa renovascular

Quando ocorre uma estenose significativa da artéria renal, imediatamente observa-se uma vasodilatação do território distal à obstrução com uma queda do fluxo sanguíneo, da pressão de filtração, da pressão hidrostática e conseqüentemente da concentração de sódio e eletrólitos. Todos esses fatores ativam as células justaglomerulares localizadas na mácula densa, e promovem a secreção do hormônio renina que, na circulação, vai promover a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I. Essa angiotensina I vai ser convertida, em especial nos pulmões, pela ação da enzima de conversão, em angiotensina II, que por sua vez é potencialmente ativa como agente vasoconstrictor. A angiotensina II, em nível renal, produz essencialmente uma vasoconstricção das arteríolas aferentes e eferentes, porém esse efei-

to vasoconstrictor é mais pronunciado nas arteríolas eferentes, com o objetivo de manter a pressão hidrostática mais elevada e manter a filtração glomerular em níveis aceitáveis.

Controvérsias existem quanto aos efeitos hemodinâmicos que podem ocorrer ao nível do rim contralateral, sendo que o principal efeito sistêmico que vai ocorrer devido a esse aumento da resistência arteriolar e de pequenas artérias é a própria hipertensão arterial. Portanto, a hipertensão pode ser considerada como uma conseqüência do mecanismo de auto-regulação que o organismo lança mão no sentido de manter a função glomerular do rim irrigado por uma artéria obstruída. Quando se administra um inibidor da enzima de conversão, anula-se completamente esse mecanismo de auto-regulação. Primeiramente, ocorre uma vasodilatação com diminuição da resistência arteriolar renal mais acentuada da arteríola eferente. Isso produz uma redução da pressão arterial sistêmica, entretanto, em contrapartida promove-se ao mesmo tempo uma redução da pressão de filtração glomerular daquele rim. Esse pode ser considerado o achado básico que caracteriza a detecção cintilográfica de uma hipertensão arterial com predomínio do componente renovascular.

Efeitos da inibição da enzima de conversão

Uma perfeita compreensão dos efeitos de inibição da enzima de conversão, tanto no rim com estenose da artéria renal como no rim normal, é a base para entendimento dos achados cintilográficos. A ação da droga inibidora (captopril) bloqueia o circuito de alimentação renina-angiotensina-aldosterona. Quando o decapeptídeo ativo angiotensina I é convertido em angiotensina II, produz vasoconstricção com aumento da resistência arteriolar e conseqüente alteração da hemo-

dinâmica renal, ao mesmo tempo em que aumenta a secreção de aldosterona e, portanto, a retenção de sódio. Isso se contrapõe à regulação natural de sódio e pressão, que em regime hipertensivo devem-se ocorrer uma menor secreção de aldosterona e menor retenção de sódio. Quando se administra o inibidor da enzima de conversão, observa-se que a renina pode aumentar ainda mais para tentar contrapor o efeito da droga. Portanto, observa-se uma hiper-reninemia nos pacientes em uso de inibidor de enzima de conversão, até mais acentuada do que em casos de hipertensão essencial¹⁸.

Estenose da artéria renal unilateral

Os efeitos da inibição da enzima de conversão podem ser avaliados através de modelos experimentais. Um modelo clássico é o denominado hipertensão de Goldblatt, em que se utilizam dois rins, um rim com artéria renal clipada (2R, 1C). No modelo animal da hipertensão de Goldblatt (2R, 1C), a inibição da enzima de conversão produz diminuição acentuada do fluxo e da pressão de filtração glomerular, redução da excreção de sal e conseqüente diminuição de fluxo de urina¹⁹. Por outro lado, o rim não clipado mostra e de fluxo sanguíneo, aumento de fluxo urinário com aumento da filtração glomerular e da excreção de sódio urinário. Especula-se que todos esses efeitos resultam da vasodilatação que ocorre como resposta ao bloqueio da angiotensina II.

Entretanto, todos esses efeitos no rim com estenose renal são a base para a detecção do componente renovascular da hipertensão. A queda da pressão de filtração transcápilar, a diminuição de fluxo e a alteração da pressão oncótica promovem uma queda da filtração glomerular, que, por sua vez, vai ser o achado principal

na cintilografia renal. Porém, tudo isso ocorre porque existe um efeito vasodilatador com diminuição da resistência da arteriola eferente em comparação ao efeito na arteriola aferente.

Em estudos experimentais com hipertensão de Goldblatt (2R, 1C), observa-se que, após clipagem e uso de captopril, ocorre uma redução significativa da pressão arterial média e há cerca de 30% de redução da taxa de filtração glomerular do rim com artéria renal estenosada. Porém, não se observa alteração significativa do fluxo plasmático renal efetivo²⁰. O rim normal contralateral pode, entretanto, apresentar um aumento de 22% do fluxo plasmático renal efetivo. Nesses estudos experimentais tem-se observado uma alteração do padrão renográfico com uso de captopril seja utilizando DTPA-Tc-99m, seja utilizando ortoiodoipurato-I131. Mesmo com o uso de MAG3 pode-se observar um efeito do captopril que se acredita ser devido à diminuição de fluxo tubular e estase e retenção cortical que normalmente advém da redução da filtração glomerular induzida pela droga.

Um outro aspecto interessante é que o efeito do captopril parece ser específico. O uso de outros vasodiladores não provoca os mesmos efeitos observados com captopril. Por exemplo, o uso de nitroprussiato de sódio em modelos experimentais pode produzir diminuição da pressão arterial média sem, contudo, produzir queda da filtração glomerular. Entretanto, o uso de bloqueadores de canais de cálcio, como o verapamil, pode produzir certa queda da função glomerular com uso simultâneo de captopril.

Estenose de artéria renal bilateral

No caso de estenose de artéria renal bilateral, alguns autores advogam que seria mais difícil a identificação e o diagnóstico de hipertensão

renovascular. Isso poderia ser explicado de duas maneiras:

1. O grau exagerado de assimetria funcional renal não existiria, pois ambos os rins funcionam como se estivessem clipados.
2. Às vezes, pacientes com hipertensão renovascular severa bilateral podem apresentar insuficiência renal, e isso pode comprometer a captação de DTPA e mesmo de hipuran.

Contudo, a experiência clínica de alguns grupos tem demonstrado que a cintilografia pode diagnosticar, e com grande elegância apontar, qual dos dois rins apresenta maior repercussão hemodinâmica pela estenose da artéria renal, e, nesse caso, os pacientes, por sua vez, podem primeiramente se beneficiar do tratamento de reperfusão²¹.

Rim único

Nesta situação parece que o uso de captopril não permite obter os achados descritos específicos. Isso poderia ser explicado, pelo fato de que nesse rim ocorre, mesmo na presença de uma estenose da artéria renal, um modelo mais dependente de volume (baixa renina) do que um modelo dependente de renina. Por isso, depende muito do balanço natriodurético, uma vez que, ocorrendo uma expansão do volume extracelular, pode-se não ter qualquer efeito quando se administra inibidor da enzima de conversão.

Aspectos clínicos

Quando se analisa a utilidade de um método diagnóstico, deve-se levar em consideração uma série de fatores limitantes que podem complicar a interpretação e, portanto, o valor do método em circunstâncias clínicas especiais. De uma forma bastante genérica deve-se questionar qual o tipo de preparo prévio, qual o melhor radionuclídeo e quais os critérios que devem

reger a interpretação final do estudo. Quanto ao preparo prévio, é importante lembrar que o uso de diuréticos e pobre hidratação pode aumentar a sensibilidade do teste, porém pode diminuir a especificidade do teste em população com baixa prevalência de hipertensão arterial renovascular. Por isso, padroniza-se realizar o estudo com expansão normal do volume extracelular e com adequada hidratação.

Outras drogas, como bloqueadores de canais de cálcio, podem exercer influência sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, portanto, simular achados semelhantes aos obtidos com captopril sem que haja componente renovascular.

Igualmente, o bloqueio da angiotensina II pode promover uma diminuição da fração de filtração (taxa de filtração glomerular/fluxo plasmático renal efetivo), que por sua vez pode afetar a forma e o grau como diferentes radionuclídeos são concentrados e secretados pelos rins²².

Por último, é importante lembrar que a maior parte dos estudos multicêntricos trabalha com casos de estenose unilateral da artéria renal, que são considerados os modelos ideais para testar a metodologia. Contudo, na prática, observa-se que muitos pacientes apresentam variações mais complexas e podem comprometer a acurácia diagnóstica do estudo.

Quando se consideram a sensibilidade e a especificidade de qualquer método na detecção de uma desordem específica, é importante compreender e definir, para uma análise comparativa, quais os aspectos de amostragem e os aspectos técnicos que podem influenciar os resultados. Embora, na análise de uma série de trabalhos publicados na literatura, o teste parece ter uma sensibilidade que varia de 80% a 95% e uma especificidade que tem variado de 55% a 94%²³⁻²⁵. Porque se observa essa grande variabilidade de resulta-

dos quanto à especificidade? A primeira resposta seria talvez em virtude de os critérios usados entre as diferentes instituições não serem semelhantes. Segundo, isso poderia ser explicado também pela natureza do grupo analisado. Portanto, quando se comentam os aspectos relacionados à cintilografia, é importante analisar vários fatores, entre estes:

- 1) Quais pacientes estudar.
- 2) Qual radiofármaco e inibidor de enzima de conversão empregar.
- 3) Quais critérios empregar para considerar o estudo positivo ou negativo.

Quais pacientes estudar

Muito importante é selecionar qual população de pacientes analisar. Considerando que a prevalência de doença renovascular na população geral é bastante pequena, caso se selecione uma série de pacientes na qual a prevalência da doença seja muito baixa, observa-se uma taxa elevada de resultados falso-positivos e, portanto, obtém-se uma baixa especificidade do método. Caso se selecione um grupo de pacientes com alta prevalência da doença, o teste pode certamente mostrar uma eficiência diagnóstica muito maior. Portanto, alguns trabalhos publicados na literatura têm procurado correlacionar os resultados obtidos com os critérios de inclusão da casuística empregada. Por exemplo, Setaro *et al.*, analisando apenas pacientes que tinham hipertensão de início recente, conseguiram selecionar um grupo de pacientes com taxa superior a 50% de hipertensão renovascular confirmada angiograficamente. Esses autores obtiveram uma sensibilidade de 91% e especificidade de 87%²⁴.

O estudo do *European Captopril Radionuclide Test Multicenter Study Group (ECRTMSG)* mostrou sensibilidade um pouco inferior, ou seja, de 73% para unilateral e 91% para

bilateral, e especificidade de 84% global e 92% para os casos sem insuficiência renal²⁶. Porém, como vários centros participaram deste estudo, não ficaram muito bem definidos os critérios de inclusão e exclusão da presente casuística.

Portanto, recomenda-se que critérios de seleção bastante rígidos e adequados sejam empregados no sentido de permitir uma melhor acurácia dos exames diagnósticos.

Entre os critérios que foram sugeridos pelo Simpósio Internacional sobre Cintilografia com Captopril, ocorrido em 1991²⁷, através de um consenso, destacam-se:

- 1) Pacientes que apresentam hipertensão de início recente, especialmente quando a pressão diastólica está acima de 105 mmHg.
- 2) Pacientes com hipertensão de longa evolução, mas que de forma súbita começam a apresentar refratariedade ao tratamento convencional, sem que haja qualquer causa justificável para essa resistência à terapêutica.
- 3) Pacientes com hipertensão e que mostram de repente um aumento dos níveis de creatinina sérica, sem que haja motivo para isso.
- 4) Pacientes com hipertensão e que apresentem sopro abdominal.
- 5) Pacientes que apresentam evidência de doença arterial difusa (cerebrovascular, aórtica, coronária, periférica, etc.).
- 6) Pacientes que sejam jovens com idades inferiores a 25 anos, excluindo-se, especialmente, os pacientes obesos e de cor negra.
- 7) Pacientes que pioram da insuficiência renal após administração de inibidor de enzima de conversão.
- 8) Pacientes com refratariedade ao tratamento com esquema de três drogas.

Um dos aspectos que se pode questionar quanto ao valor da cintilografia é se ela pode diferenciar uma estenose

de artéria renal anatômica de uma funcional (hipertensão renovascular). Certamente isso possui um interesse, pois pode caracterizar um aspecto prognóstico do teste no sentido de prever a resposta terapêutica em relação à cirurgia ou angioplastia.

Outro aspecto importante é no sentido de ela permitir a diferenciação entre nefropatia isquêmica e nefropatia parenquimatosa. Muitos pacientes com evidência de insuficiência renal poderiam ter interrompido o curso da história natural de sua doença e, no caso, não ter evoluído para insuficiência renal caso se tivesse identificado a causa dessa hipertensão em uma fase precoce. Porém, é importante relatar que quando o rim já está muito contraído (< 9,0 cm), a chance de resposta pós-reperfunção é muito pequena.

Igualmente, não é conclusivo se o renograma com captopril permite prever se o paciente vai ou não melhorar com terapia de reperfusão. Atualmente considera-se que, quando o procedimento é considerado de alto risco, o achado de pobre resposta funcional ao captopril pode limitar a indicação do tratamento cirúrgico ou de reperfusão percutânea. Contudo, de uma forma genérica, caso o paciente apresente constatação de estenose da artéria renal e se os sinais clínicos forem bastante sugestivos, um estudo cintilográfico negativo não permite afastar o diagnóstico.

Igualmente existem poucos estudos abordando a cintilografia em pacientes com insuficiência renal. O grupo do Royal Hospital em Londres mostrou que a cintilografia com captopril mostrou sensibilidade de 75% com pacientes com creatinina sérica maior que 300 nmol/L²⁸.

Preparo do paciente

Muita controvérsia ainda existe quanto à melhor forma de preparar o

paciente. A primeira controvérsia é no que concerne quanto tempo se deve suspender o uso de inibidores de enzima de conversão antes do exame. Alguns autores sugerem de uma a duas semanas, enquanto outros têm reportado bons resultados com apenas um a dois dias de suspensão²⁵. Nosso grupo recomenda, no mínimo, duas semanas de suspensão, principalmente se o paciente faz uso de captopril por longa data. Alguns autores consideram que é desnecessário suspender uso de diuréticos, porém nosso grupo recomenda que o paciente não faça uso deles por três dias que antecedem o teste, para que não normalizem a pressão arterial e façam com que o paciente possa ter rebaixamento pronunciado dos valores de pressão arterial após ingestão do captopril.

Quanto à hidratação, é recomendável que se hidrate oralmente o paciente tanto em casa como no laboratório, isso no sentido de aumentar a especificidade do teste principalmente na avaliação da população normal.

Qual radiofármaco e inibidor de enzima de conversão empregar

Atualmente dá-se preferência ao uso de DTPA marcado com Tc-99m, pois, como agente de filtração glomerular, ele permite detectar quedas funcionais quanto à ação da droga, bem como, devido às características físicas apropriadas do Tc-99m, permite obter imagens adequadas de perfusão e com boa definição anatômica. Embora o hipuran seja também um fármaco bastante apropriado, o fato de ele ser marcado com iodo-131 limita a sua capacidade de visualização com técnica de primeira passagem (fase angiográfica) bem como possibilita uma pobre definição anatômica dos rins. Embora a marcação com iodo-123 resolva grande parte dessas limitações, o custo elevado torna-se proibitivo em

nosso meio. Uma alternativa bastante interessante é o MAG3, que é excretado em pequena porcentagem pelo glomérulo e secretado preferencialmente pelas células tubulares. Alguns autores têm reportado também resultados positivos com o uso de DMSA-Tc99m, porém o que se considera é que o tempo de equilíbrio de captação do DMSA é muito superior ao pico de ação da droga, o que pode levar a resultados falso-negativos segundo alguns grupos.

Quanto ao inibidor de enzima de conversão, alguns autores têm utilizado o enalapril por via endovenosa (0,04 mg/kg) com o máximo de 2,5 mg. Porém, a maioria dos grupos tem obtido bons resultados com captopril por via oral na dose de 25 mg ou 50 mg. Não parece haver qualquer diferença nos resultados dentro dessa variação de dose.

Quais critérios empregar para análise

Igualmente, a falta de padronização nos critérios de interpretação pode dificultar a comparação da eficácia do teste entre diferentes laboratórios. Muitos ainda perguntam qual seria o melhor critério de interpretação.

Entre as perguntas mais comuns se questiona se devem empregar as imagens ou as curvas de atividade por tempo para análise? Caso seja considerado importante analisar as curvas de atividade por tempo, pergunta-se se elas devem ou não ser analisadas de forma semiquantitativa ou semiquantitativa.

O Working Party Group on Diagnostic Criteria of Renovascular Hypertension with Captopril Renography fornece através de consenso algumas linhas de orientação para serem seguidas²⁹. Inicialmente, recomenda-se que se construam curvas de atividade por tempo em todos os estudos. Podem-se obter,

através dessas curvas, três fases principais:

- 1) Fase de acúmulo – Onde se calcula o T máximo ou tempo onde ocorre a máxima concentração no rim. O valor normal é até o limite de 6 minutos.
- 2) Fase de eliminação – Calculada através do tempo de trânsito parenquimatoso, que pode ser definido como o tempo que o radiofármaco leva para ir do córtex para os cálices. Valor normal é de até 11 minutos.
- 3) Fase de excreção – Calculado através do índice de retenção cortical entre 20 e 30 minutos em comparação ao T máximo.

Independentemente, utiliza-se o DTPA ou o MAG3, classificando os achados da forma a seguir:

Grau 0: normal

Grau I: discreto atraso no ritmo de ascensão da curva, com T máximo entre 6 e 11 minutos.

Grau IIA: atraso no ritmo de ascensão da curva, com T máximo > 11 minutos, porém com fase excretora presente.

Grau IIB: atraso no ritmo de ascensão da curva, com T máximo > 11 minutos, porém sem fase excretora.

Grau III: importante déficit de concentração e excreção do radioindicador.

Por isso que se considera, segundo esse consenso, importante a realização do estudo basal. Caso ocorra qualquer aumento de grau após captopril, deve-se considerar o exame como de alta probabilidade para hipertensão renovascular. Caso não ocorra modificação do grau, quando o grau não é 0, o estudo é considerado indeterminado. Caso o grau diminua, o exame deve ser considerado como de baixa probabilidade de hipertensão renovascular.

Outros autores utilizam o critério de aumento do tempo de trânsito parenquimatoso assim como a queda da função glomerular³⁰. O percentual que é considerado significativo varia mui-

to entre serviços, porém considera-se que quedas absolutas em valor percentual > 10% devam ser consideradas sugestivas. Por exemplo, caso em um estudo basal o paciente apresente na quantificação funcional relativa de RD: 45% e RE: 55%, e se após captopril ocorrer uma redução da função renal direita para 34%, considera-se o estudo positivo para hipertensão renovascular (Figura 4).

Em resumo, a cintilografia renal com captopril é um método eficiente:

- 1) no diagnóstico de hipertensão renovascular;
- 2) na diferenciação entre estenose anatômica e funcional, principalmente em pacientes com alto risco para procedimento cirúrgico;
- 3) em diagnosticar nefropatia isquêmica em pacientes que se apresentam com insuficiência renal.

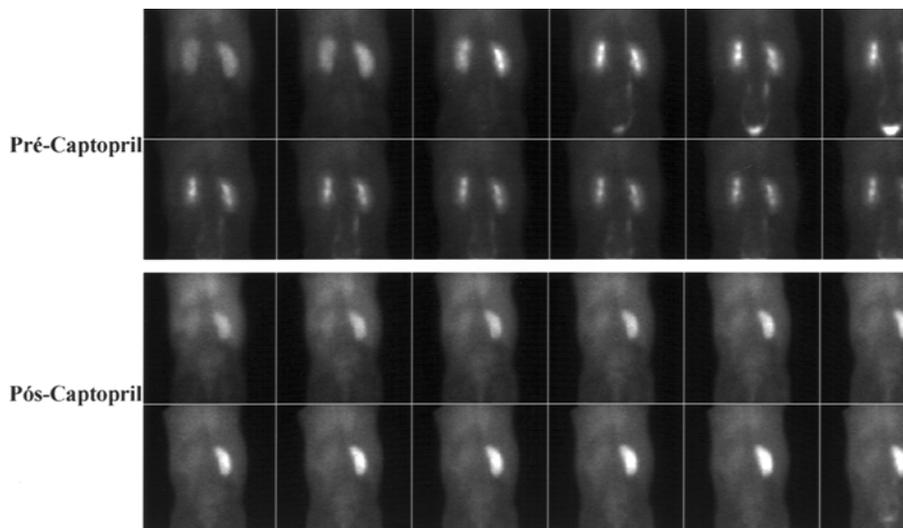


Figura 4 – Exemplo de estenose bilateral da artéria renal causando hipertensão arterial. Cintilografia renal dinâmica basal mostra discreto déficit funcional glomerular relativo do rim esquerdo em comparação ao rim direito. Contudo, após ingestão de 50 mg de captopril, nota-se acentuada queda da função do rim esquerdo (praticamente exclusão funcional). Nota-se também aumento significativo do tempo de trânsito parenquimatoso do rim direito, sugerindo a presença de estenose bilateral de artéria renal.

Abstract

Arterial hypertension – evaluation by nuclear medicine

The article is a brief review of the diagnostic value of nuclear medicine techniques in the evaluation of hypertensive patient. The subject was driven with the main purpose to cover the potential use of nuclear medicine in the detection of various different causes of hypertension.

Initially, it was discussed the role of nuclear techniques in the evaluation of supra-renal gland disorders which

might present with hypertension. The indication of labeled cholesterol derivatives in the evaluation of functional status of supra-renal nodules was reviewed by the author. Disorders that affect the cortex and the medullar portion of the supra-renal gland were discussed in the present article.

Finally, the author discusses the state of the art and actual controversies of nuclear medicine in the evaluation of renovascular hypertension.

Keywords: Nuclear medicine; Radioisotope; Hypertension.

Rev Bras Hipertens 10: 40-51, 2003

Referências

1. Copeland PM. The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med* 1983; 98(6):940-5.
2. Sarkar SD, Beierwaltes H, Ice RD, et al. A new and superior adrenal scanning agent, NP-59. *J Nucl Med* 1975;16(11): 1038-42.
3. Hawkins LA, Britton KE, Shapiro B. Selenium 75 selenomethyl cholesterol: a new agent for quantitative functional scintigraphy of the adrenals: physical aspects. *Br J Radiol* 1980; 53(633):883-9.
4. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS, Levitt RG, McClennan BL. Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. *Am J Roentgenol* 1982;139(1):81-5.
5. Falke TH, te Strake L, Shaff MI, et al. MR imaging of the adrenals: correlation with computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10(2):242-53.
6. Chang A, Glazer HS, Lee JK, Ling D, Heiken JP. Adrenal gland: MR imaging. *Radiology* 1987;163(1):123-8.
7. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16(3):705-30.
8. Joffe SN, Brown C. Nodular adrenal hyperplasia and Cushing's syndrome. *Surgery* 1983;94(6):919-25.
9. Fig LM, Gross MD, Shapiro B, et al. Adrenal localization in the adrenocorti-

- cotropic hormone-independent Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 109(7): 547-53.
10. Doppman JL, Miller DL, Dwyer AJ, et al. Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease. *Radiology* 1988; 166(2):347-52.
 11. Weinberger MH, Grim CE, Hollifield JW, et al. Primary aldosteronism: diagnosis, localization, and treatment. *Ann Intern Med* 1979;90(3):386-95.
 12. White EA, Schambelan M, Rost CR, Biglieri EG, Moss AA, Korobkin M. Use of computed tomography in diagnosing the cause of primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1980;303(26):1503-7.
 13. Hoefnagels WH, Claessens RA, Corstens FH, Drayer JI, Kazem I, Kloppenborg PW. Adrenal scintigraphy in primary aldosteronism. Improved visualization after long-term pre-treatment with dexamethasone. *Nuklearmedizin* 1981; 20(2):76-81.
 14. Grekin RJ, Gross MD. Endocrine hypertension. *Compr Ther* 1983; 9(2): 65-74.
 15. Rubello D, Bui C, Casara D, Gross MD, Fig LM, Shapiro B. Functional scintigraphy of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol* 2002;147(1):13-28.
 16. Shapiro B, Sisson JC. Sympatho-adrenal imaging with radioiodinated metaiodobenzylguanidine. In: Van Nostrand D, Baum S (eds.). *Atlas of Nuclear Medicine*. Philadelphia: Lippincott, 1988; p. 72-114.
 17. Shapiro B, Gross MD, Shulkin B. Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(10):469-75.
 18. Muller FB, Sealey JE, Case DB, et al. The captopril test for identifying renovascular disease in hypertensive patients. *Am J Med* 1986; 80(4):633-44.
 19. Ploth DW. Angiotensin-dependent renal mechanisms in two-kidney, one-clip renal vascular hypertension. *Am J Physiol* 1983;245(2):F131-41.
 20. Nally Jr JV, Clarke Jr HS, Grecos GP, et al. Effect of captopril on 99mTc-diethylenetriaminepentaacetic acid renograms in two-kidney, one clip hypertension. *Hypertension* 1986;8(8):685-93.
 21. Nally Jr JV, Bedoya LA, Park CH, Martinez A, Stowe NT. Captopril-stimulated renography versus renal vein renins in two-kidney, two-clip hypertension. *Contrib Nephrol* 1990;79:176-80.
 22. Wenting GJ, Tan-Tjiong HL, Derkx FH, de Bruyn JH, Man in't Veld AJ, Schalekamp MA. Splint renal function after captopril in unilateral renal artery stenosis. *Br Med J* 1984; 288(6421): 886-90.
 23. Davidson R, Wilcox CS. Diagnostic usefulness of renal scanning after angiotensin converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 1991;18(3):299-303.
 24. Setaro JF, Saddler MC, Chen CC, et al. Simplified captopril renography in diagnosis and treatment of renal artery stenosis. *Hypertension* 1991;18(3):289-98.
 25. Blaufox MD, Dubovsky EV, Hilson AJ, Taylor Jr A, de Zeeuw R. Report of the Working Party Group on Determining the Radionuclide of Choice. *Am J Hypertens* 1991;4:747S-8S.
 26. Fommei E, Mezzasalma L, Ghione S, et al. European Captopril Radionuclide Test Multicenter Study. Preliminary results. Inspective renographic analysis. The European Captopril Radionuclide Test Multicenter Study Group. *Am J Hypertens* 1991;4:690S-7S.
 27. Black HR, Bourgoignie JJ, Pickering T, et al. Report of the Working Party Group for Patient Selection and Preparation. *Am J Hypertens* 1991;4(12 Pt 2):745S-6S.
 28. Scoble JE, McClean A, Stansby G, Hamilton G, Sweny P, Hilson AJ. The use of captopril-DTPA scanning in the diagnosis of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with impaired renal function. *Am J Hypertens* 1991;4:721S-3S.
 29. Nally Jr JV, Chen C, Fine E, et al. Sfakianakis. Diagnostic criteria of renovascular hypertension with captopril renography. A consensus statement. *Am J Hypertens* 1991;4:749S-52S.
 30. Chen CC, Hoffer PB, Vahjen G, et al. Patients at high risk for renal artery stenosis: a simple method of renal scintigraphic analysis with Tc-99m DTPA and captopril. *Radiology* 1990; 176:365-70.