

O valor da monitorização residencial da pressão arterial na pesquisa clínica envolvendo anti-hipertensivos

Roberto Dischinger Miranda, Tatiana Caccese Perrotti,
José Campos Filho, Clineu Melo Almada Filho, Maysa Seabra Cendoroglo

Resumo

A monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) é um método relativamente novo, mas que tem sido alvo de interesse crescente, tanto na prática diária como em pesquisas clínicas envolvendo fármacos anti-hipertensivos.

Os diversos métodos de medida de PA não se excluem, mas se complementam. Em relação à medida de consultório, a MRPA disponibiliza um número maior de medidas, não está sujeita ao efeito placebo ou ao efeito do avental branco, levando à menor variabilidade e maior precisão. Em comparação com a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), apresenta menor custo e maior praticidade, podendo ser utilizada por períodos mais longos. Porém, não fornece informações sobre a PA durante o sono, nem determina a relação vale-

pico do anti-hipertensivo. A MRPA permite apenas a avaliação do efeito residual de um fármaco, calculando-se a taxa de decréscimo de PA vespertina/matinal.

É fundamental que os equipamentos utilizados sejam validados, conforme critérios rígidos bem estabelecidos. Não existe ainda padronização do melhor protocolo de uso da MRPA em pesquisas clínicas, mas a utilização de duas séries de medidas (manhã e noite) parece ser adequada.

Conclui-se, então, que a aplicação da MRPA encontra subsídios em sua praticidade, baixo custo e ótima reprodutibilidade, aumentando o poder do estudo em demonstrar significância estatística em populações menores e com pequenas diferenças de pressão arterial entre os grupos. Esse método deverá, portanto, ser utilizado com maior frequência nos ensaios clínicos de anti-hipertensivos.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Monitorização residencial da pressão arterial; Tratamento da hipertensão arterial.

Recebido: 11/04/03 – Aceito: 28/07/03

Rev Bras Hipertens 10: 195-201, 2003

Introdução

A monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) tem sido alvo

de crescente interesse como instrumento auxiliar no manejo da hipertensão arterial sistêmica (HAS), e numerosos estudos e diretrizes vêm

tentando normatizar o seu uso¹⁻⁴. A MRPA apresenta vantagens e limitações bem estabelecidas em relação à medida do consultório e à moni-

Correspondência:

Roberto Dischinger Miranda
Seção de Doenças Cardiovasculares
Disciplina de Geriatria e Gerontologia
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
R. Prof. Francisco de Castro, 105
CEP 04020-050 – São Paulo, SP
E-mail: roberto.miranda@uol.com.br

torização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), como demonstra a tabela 1.

Diante do grande número de aparelhos disponíveis no mercado, alguns cuidados devem ser tomados para garantir maior acurácia às medidas, em especial a utilização de dispositivos validados pelas normas da British Hypertension Society (BHS) e/ou da US Association for the Advancement of Medical Instruments (AAMI).

Os valores que têm sido considerados como limite de normalidade são 135 mmHg para a PA sistólica e 85 mmHg para a PA diastólica⁵. Todavia, apesar da MRPA predizer lesões de órgãos-alvo, faltam ainda estudos prospectivos definitivos que correlacionem estes valores de referência com *end points* cardiovasculares^{3,5-7}. O estudo *HOMED-BP*, atualmente em andamento, está avaliando o tratamento anti-hipertensivo baseado em medidas residenciais e pretende determinar o nível pressórico que se correlaciona com menor risco de eventos cardiovasculares⁸.

Além de sua utilidade na prática diária, abordada em outro artigo desta mesma revista, a MRPA tem se destacado na literatura médica como método de aferição da PA em pesquisa

clínica, apesar de seu pouco uso até o momento nesta situação^{2,9-11}. Vários estudos demonstraram vantagens na utilização da MRPA quando comparada com a medida do consultório e até com a MAPA, apontando um novo papel para a MRPA.

A MRPA na pesquisa clínica

A padronização da MRPA na pesquisa clínica ainda não está bem definida. A maioria dos estudos realiza duas ou três medidas residenciais consecutivas, pela manhã e à noite. As aferições são feitas após 2 a 5 minutos de descanso, evitando o horário das refeições. Alguns estudos avaliam a pressão arterial sempre no mesmo horário do dia, outros antes da tomada da droga e após 12 horas, e outros ao levantar-se e antes do jantar. Medidas com valores improváveis de PA geralmente são descartadas por serem consideradas pouco confiáveis. As medidas do primeiro dia também são excluídas da análise por estarem mais sujeitas a erros, prejudicando a reprodutibilidade do método^{2,5,12,13}.

Em relação ao número de dias analisados, a média das medidas de dois

dias parece também garantir maior reprodutibilidade que a de um único dia, havendo pouca vantagem em utilizar períodos mais prolongados^{12,14}. Deve-se dar preferência à utilização de aparelhos eletrônicos digitais validados semi-automáticos ou automáticos de braço, mais precisos e de utilização mais fácil¹³. Outra medida que garante maior confiabilidade às informações é o uso de aparelhos com registro e armazenamento automáticos das medidas de PA, evitando a omissão de valores considerados errados pelo paciente, principalmente valores muito altos ou baixos¹⁵.

Orientações ao paciente

As orientações ao paciente ou familiar para a utilização correta do equipamento são simples, porém devem ser feitas com cuidado¹⁶. No nosso serviço, temos realizado estas orientações da seguinte forma:

- verbalmente;
- demonstração na primeira medida;
- o paciente faz a medida sob supervisão profissional;
- orientações por escrito.

No quadro 1 estão descritos exemplos de orientações escritas que podem ser entregues ao paciente ou familiares. Achemos importante ressaltar que essas orientações podem variar tanto na forma de utilização do aparelho quanto no número de medidas.

Em nossos protocolos clínicos, essas orientações têm sido fornecidas geralmente pela enfermeira. Em geral, temos utilizado três séries de medidas, nos três períodos do dia (manhã, tarde e noite). Em cada série são realizadas três medidas de PA com intervalo de, aproximadamente, 5 minutos entre elas, perfazendo um total de nove medidas ao dia. A duração do exame é de três dias consecutivos.

Tabela 1 – Principais vantagens e limitações da MRPA

| Vantagens | Limitações |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • maior número de medidas • maior reprodutibilidade • afasta o risco de hipertensão do avental branco • menor influência do observador e do ambiente • menor número de visitas médicas • boa aceitabilidade pelo paciente • melhor adesão ao tratamento • menor custo • maior correlação com lesões de órgãos-alvo | <ul style="list-style-type: none"> • poucos aparelhos validados • impossibilidade de medir a PA durante o sono • requer orientação ao paciente para a utilização correta do aparelho • paciente pode omitir valores extremos de PA • alteração do esquema terapêutico pelo paciente, diante dos valores de PA medidos • poucos estudos sobre valores de referência e valor prognóstico |

Adaptado de: IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial e I Diretrizes para Uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial².

Atualmente estamos avaliando a utilização de duas séries de três medidas, uma pela manhã e outra à noite, também durante três dias. Como em muitos estudos, as medidas do primeiro dia são descartadas para evitar a reação de alarme.

O paciente é solicitado a realizar as medidas na posição sentada, nos mesmos horários nos três dias de exame, fazer 5 minutos de repouso antes da primeira medida, além de evitar medir logo após as refeições principais ou atividades físicas intensas. Temos obtido um grau elevado de sucesso na obtenção das medidas, mesmo em pacientes idosos.

Aproveitamento das medidas de PA

Um dos fatores que determina a aplicabilidade de um instrumento de medida de PA é sua capacidade de realizar medidas precisas, garantindo um aproveitamento da maioria dos dados obtidos. Dessa forma, medidas realizadas pela MRPA e pela MAPA com baixa probabilidade de serem verdadeiras, como PA diastólica ≤ 40 ou ≥ 140 mmHg, PA sistólica ≤ 70 ou ≥ 250 mmHg e pressão de pulso ≤ 10 mmHg não são consideradas válidas e devem ser descartadas da análise dos dados². Em pesquisa clínica, instrumentos que obtenham melhor aproveitamento das medidas de PA diminuem o número de pacientes e de medidas necessárias para testar um fármaco.

Um estudo com 229 pacientes comparou o aproveitamento das medidas de PA de consultório com a MRPA e a MAPA para a avaliação de dois fármacos anti-hipertensivos¹⁷. Foram realizadas medidas de PA após um período de uso de placebo e após o tratamento ativo, sendo que 98% dos pacientes realizaram corretamente as seis medidas programadas de PA

Quadro 1 – Exemplos de instruções ao paciente e/ou familiar

Obs.: Note que pode haver diferenças conforme o protocolo utilizado e a marca e modelo de aparelho.

INSTRUÇÕES PARA AUTOMEDIDA DA PRESSÃO

Nome: _____

- 1) Fazer 3 séries de medidas ao dia, nos períodos da manhã, tarde e noite.
- 2) Em cada período fazer 3 medidas, com intervalo de 5 minutos entre elas.
- 3) Realizar as medidas meia hora antes ou 2 horas após as refeições.
- 4) Procure fazer as medidas no mesmo horário do dia.
- 5) Fique sentado(a) durante 5 minutos descansando.
- 6) Faça então três medidas, com intervalo de 5 minutos entre elas.

Obs.: 1) Nunca use o aparelho em outras pessoas.

Obs.: 2) Não é necessário anotar os valores de pressão.

Devolver o aparelho no dia : ___/___/___

Dúvidas pelo tel.: _____ Falar com: _____

| Dia | Período | 3 medidas |
|-----|---------|-----------|
| | Manhã | 3 medidas |
| | Tarde | 3 medidas |
| | Noite | 3 medidas |
| | Manhã | 3 medidas |
| | Tarde | 3 medidas |
| | Noite | 3 medidas |
| | Manhã | 3 medidas |
| | Tarde | 3 medidas |
| | Noite | 3 medidas |
| | Manhã | 3 medidas |
| | Tarde | 3 medidas |
| | Noite | 3 medidas |

Instruções ao paciente referentes ao aparelho de automedida:

- 1) Evite comer, beber, fumar ou se exercitar por pelo menos 30 minutos antes de realizar a medida.
- 2) As medidas devem ser realizadas em um lugar quieto e você deve estar em posição sentada e relaxada.
- 3) Sente-se em uma cadeira e coloque seu braço sobre uma mesa de modo que o manguito seja mantido no mesmo nível do coração.
- 4) O botão *pressure value preset* deve estar sempre na posição auto.
- 5) Coloque o manguito sempre no braço esquerdo, deixando-o justo e não apertado. Certifique-se de que a linha verde do manguito esteja na face interna do antebraço e dois dedos acima da dobra interna do cotovelo.
- 6) Relaxe seu braço e vire sua palma da mão para cima.
- 7) No horário correto, aperte o botão ON/OFF/START para iniciar, não aperte outros botões

continua

continuação do quadro 1

As medidas serão feitas obedecendo à seguinte rotina:

- Período da manhã: 3 medidas (com intervalos de 5 minutos)
 - Período da tarde: 3 medidas (com intervalos de 5 minutos)
 - Período da noite: 3 medidas (com intervalos de 5 minutos)
- 8) Quando o aparelho estiver pronto para iniciar a medida, o símbolo ♥ aparecerá no monitor indicando que o aparelho está pronto para medição.
 - 9) Para iniciar a medida pressione o botão ON/OFF/START novamente. O aparelho automaticamente inflará o manguito.
 - 10) Durante a medida mantenha-se parado e não converse.
 - 11) Uma vez que o valor correto da pressão seja alcançado, o manguito começará a desinflar automaticamente.

Observações:

- Se for necessário interromper a medida antes de ser completada, simplesmente pressione o botão ON/OFF/START que o ar que insufla o manguito será liberado.
- Para repetir uma medida, simplesmente desligue o aparelho e ligue-o novamente. Quando não utilizado por mais de 5 minutos, o aparelho é automaticamente desligado.
- Se houver indicação de erro, “E” ou “EE”, aguarde 10 minutos e faça uma nova medida.

Para assegurar que você esteja fornecendo ao seu médico informações precisas, é de extrema importância que APENAS VOCÊ UTILIZE O APARELHO. A razão para isto é que todas as medidas são armazenadas automaticamente na memória do monitor, e você não pode apagar medidas já armazenadas.

no consultório. Em relação à medida domiciliar, 87% dos pacientes foram capazes de realizar pelo menos seis medidas válidas pela manhã e à noite, das 18 programadas para cada horário por período de tratamento. A média de medidas válidas no período do placebo foi de 33 ± 3 , e no período do tratamento ativo foi de 32 ± 4 . Setenta por cento dos pacientes obtiveram boas medidas pela MAPA, isto é, mais de 50% das medidas programadas foram válidas e o registro começou até no máximo duas horas após o horário programado.

O número de pacientes que realizou medidas válidas pela MRPA foi significativamente maior que o número que realizou medidas válidas pela MAPA ($p < 0,0001$). Obviamente, as medidas realizadas no consultório tendem a ser totalmente aproveitadas, desde que o paciente compareça no horário estipulado (Tabela 2).

Reprodutibilidade

Outro dado que determina a acurácia de um instrumento de medida de PA é a reprodutibilidade das medidas realizadas. Quanto menor a variabilidade dos valores de PA obtidos em uma mesma circunstância, maior a reprodutibilidade do instrumento. Em um estudo clínico, quanto maior a reprodutibilidade, maior a chance de que as diferenças encontradas devam-se à ação do fármaco em estudo e não a um viés do instrumento.

Quanto menor for a variabilidade, menor será o desvio-padrão e, por conseguinte, será necessário um número menor de pacientes na pesquisa para demonstrar significância estatística entre os grupos. Além disso, haverá uma maior chance de obter significância estatística com diferenças menores de PA¹⁸.

Diversos estudos compararam a reprodutibilidade da medida de PA do consultório com a MRPA e com a MAPA. A reprodutibilidade é geralmente calculada como a média do desvio-padrão (DP) entre as diferentes medidas realizadas pelo instrumento. A tabela 3 demonstra as médias de DP de acordo com vários estudos para os três métodos de medida de PA, atestando a superioridade da MRPA^{12,17-19}.

A melhor reprodutibilidade da MRPA deve-se provavelmente ao maior número de medidas e à normatização destas, que são sempre realizadas em condições semelhantes de atividade e postura e no ambiente do paciente. Além disso, estão menos sujeitas ao viés do observador e ao efeito do avental branco que podem ocorrer na medida de consultório.

Stergiou et al. calcularam o tamanho da amostra necessária para um estudo comparativo entre fármacos, com poder de 0,90 e nível de significância bicaudal de 0,05, com o uso dos diferentes métodos de medida de PA baseados na reprodutibilidade destes¹². Com o uso da MRPA pode-se reduzir a amostra em 30% quando comparada com a

Tabela 2 – Aproveitamento dos dados fornecidos por três métodos de medida de PA

| Instrumento de medida de PA | Pacientes com medidas válidas |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Medida de consultório | 225 (98%) |
| MRPA | 199 (87%) |
| MAPA | 160 (70%) |
| Convencional + MRPA + MAPA | 140 (61%) |

Adaptado de Ragot et al.¹⁷

Tabela 3 – Reprodutibilidade da medida de consultório, da MRPA e da MAPA

| Instrumento de medida de PA | PA sistólica | PA diastólica |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|
| | Média do DP (mmHg) | Média do DP (mmHg) |
| Medida de consultório | 10 a 17 | 7 a 10 |
| MAPA | 7 a 9 | 5 a 7 |
| MRPA | 5 a 8 | 4 a 6 |

Adaptado de Stergiou et al¹².

MAPA de 24 horas, em 50% quando comparada com a MAPA do período de vigília e em até 60% quando comparada com a medida de consultório. Em um estudo paralelo, 40 pacientes seriam suficientes, enquanto 10 bastariam para um estudo *crossover* com a MRPA.

Reprodutibilidade horária

Outro dado que determina a aplicabilidade de um método de aferição da PA em estudos clínicos é a reprodutibilidade horária, isto é, a comparabilidade das medidas realizadas em uma determinada hora do dia. Para, por exemplo, o cálculo da relação vale/pico de um fármaco, é fundamental uma boa reprodutibilidade da medida de PA realizada no horário da ação máxima e mínima do medicamento.

Ragot et al. compararam três medidas consecutivas de consultório, três medidas consecutivas residenciais em seis dias diferentes pela manhã e à noite (18 medidas por período) e três medidas ambulatoriais por hora, com 20 minutos de intervalo, durante 24 horas. A reprodutibilidade horária da MRPA foi maior que a da MAPA e a da medida de consultório, e os autores sugerem que a MRPA deve ser preferida para o cálculo do efeito residual de fármacos anti-hipertensivos¹⁷.

Relação vale/pico (V/P)

Diante da maior reprodutibilidade do método e ao menor custo, Menard et al. sugerem a utilização da MRPA para o cálculo da relação V/P²⁰. Lembram também da possibilidade do cálculo da relação V/P individual dos pacientes, possibilitando o ajuste personalizado da posologia dos fármacos (uma ou duas vezes ao dia).

No estudo *SMART (Self Measurement for the Assessment of the Response to Trandolapril)* os autores estudaram o comportamento do trandolapril utilizando as medidas residenciais pela manhã, antes da tomada do medicamento, e à tarde, 12 horas após a tomada. A relação do decréscimo da PA matinal/vespertina variou entre 73% e 86% na população e nos indivíduos estudados, demonstrando a longa duração de ação do fármaco²¹.

Entretanto, em uma revisão recente sobre o uso da MRPA em pesquisas clínicas⁹, Baguet e Mallion alertaram que o termo “relação vale/pico” deve ser restrito a estudos com MAPA e que deve ser utilizada outra nomenclatura para a taxa de decréscimo da PA matinal/vespertina, já que a medida da tarde pode não corresponder ao momento de efeito máximo do medicamento em estudo.

Efeito placebo

Outra vantagem da MRPA sobre a medida de pressão do consultório é a ausência de efeito placebo^{18,19}. No consultório, a expectativa de efeito da droga pelo médico pode alterar a medida da PA, comprometendo os resultados de estudos clínicos.

Em um estudo com 44 pacientes com hipertensão leve ou moderada, a medida de consultório foi comparada com a MRPA a fim de determinar o efeito placebo sobre estas medidas¹⁸. Após um período de duas semanas de *wash-out*, os pacientes recebiam placebo por duas semanas num período cego, e posteriormente recebiam trandolapril ou placebo por quatro semanas num período duplo-cego. Durante o período cego, as PAs medida no consultório e em casa não tiveram diferença significativa em relação às PAs medidas no período de *wash-out*. Durante o período duplo-cego, a PA medida no consultório caiu significativamente no grupo de tratamento ativo e no grupo-placebo, não havendo diferença significativa entre os dois grupos. Dessa forma, não foi demonstrado efeito anti-hipertensivo do trandolapril. Na avaliação pela MRPA, houve queda significativa da PA no grupo trandolapril, mas não houve alteração significativa no grupo-placebo. A PA do grupo trandolapril foi estatisticamente menor a que do grupo-placebo.

Custo

Além dos benefícios científicos do uso da MRPA, outro fator que se destaca a seu favor é o custo dos aparelhos. Um equipamento de boa qualidade de MAPA custa em torno de 5 a 10 vezes mais que um de MRPA.

Abstract

The importance of home blood pressure monitoring in clinical research involving antihypertensive drugs

Even being relatively new, it has been a growing interest on home blood pressure monitoring (HBPM) in the daily practice and in clinical trials involving antihypertensive drugs.

The different methods of blood pressure measurement are complementary. The advantages of this technique, compared with blood pressure measured in the office, is the achievement of greater precision of measurement, explained by elimination of the white-coat effect, reduction in placebo effect and reduction in variability of BP. Compared to ambulatory blood pressure

monitoring (ABPM) it is much less costly, more practical and can be used for longer time. But it can not determine the sleeping BP and the trough: peak ratio, which is recorded used in ABPM. HBPM can provide evening: morning BP ratio.

It is very important to always use validated equipments. There is no conclusive standard method for using HBPM in clinical trials, but two series of measurements twice a day (morning and evening) seems suitable.

In conclusion, the utilization of HBPM can reduce the number of subjects needed for a study with the same statistical power and can make evident smaller differences between groups. Thus this method will probably be more and more utilized in future antihypertensive clinical trials.

Keywords: Hypertension; Home blood pressure monitoring; Treatment; Review.

Rev Bras Hipertens 10: 195-201, 2003

Referências

- IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2002 9(4): 359-408.
- III Diretrizes para o Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. I Diretrizes para o Uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001;8: 143-55.
- White WB, Asmar R, Imai Y, Mansoor GA, et al. Task force VI: Self-monitoring of the blood pressure. *Blood Press Monit* 1999; 4(6):349-51.
- Pickering TG, Krakoff L et al. American Society of Hypertension Expert Panel: conclusions and recommendations on the clinical use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1996;9:1-11.
- Thijs L, Staessen JA, Celis H et al. Reference Values for Self-recorded Blood Pressure. A meta-analysis of Summary Data. *Arch Intern Med* 1998; 158:481-8.
- Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M et al. for the Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6(6):355-70.
- Imai Y, Poncelet P, DeBuyzere M et al. Prognostic significance of self-measurements of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000;5(2):137-43.
- Fujiwara T, Nishimura T, Ohkuko T, Imai Y on behalf of The HOMED-BP Study Group. Rationale and design of HOMED-BP Study: hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure study *Blood Press Monit* 2002;7(1):77-82.
- Baguet JP, Mallion JM. Self-monitoring of blood pressure should be used in clinical trials. *Blood Press Monit* 2002; 7 (1):55-9.
- Denolle T, Waeber B, Kjeldsen S, et al. Self-measurement of blood pressure in clinical trials and therapeutic applications. *Blood Press Monit* 2000;5 (2):145-9.
- Parati G, de Leeuw P, Illyes M et al. for the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring Participants. Blood Pressure Measurement in Research. *Blood Press Monit* 2002;7(1):83-7.
- Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, et al. Reproducibility of Home, Ambulatory, and Clinic Blood Pressure: Implications for the Design of Trials for the Assessment of Antihypertensive Drug Efficacy. *AJH* 2002;15:101-4.
- Yarows AS. Home Blood Pressure Monitoring on Primary Care. *Blood Press Monit* 1998;3(suppl. 1):S11-S17.
- Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS et al. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998;16(6):725-31.
- Myers MG Self measurement of blood pressure at home: the potential for reporting bias. *Blood Press Monit* 1998; 3 (suppl.1):S19-S22.
- O'Brien E, Waeber B, Parati G et al. Blood Pressure Measurements Devices Recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*, 2001; 322:531-36.
- Ragot S, Genès N, Vaur L et al. Comparison of Three Blood Pressure Measurements Methods for the Evaluation of Two Antihypertensive Drugs: Feasibility, Agreement, and Reproducibility of blood Pressure Response. *AJH* 2000; 13:632-39.
- Vaur L, Dubroca I I, Dutrey-Dupagne C et al. Superiority of home blood pressure

- measurements over office measurements for testing antihypertensive drugs. *Blood Press Monit* 1998;3(2):107-14.
19. Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A et al. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J Hypertens* 2001; 19 (2):179-85.
20. Menard J, Chatellier G, Day M, Vaur L. Self-measurement of blood pressure at home to evaluate drug effects by the trough: peak ratio. *J Hypertens Suppl* 1994;12(8):S21-5.
21. Zannad F, Vaur L, Dutrey-Dupagne C et al. Assessment of drug efficacy using home self-blood pressure measurement: the SMART study. Self Measurement for the Assessment of the Response to Trandolapril. *J Hum Hypertens* 1996;10 (6):341-7.