

Abordagem inicial em pacientes com hipertensão arterial de difícil controle

Initial approach in patients with hard-to-control hypertension

Tufik José Magalhães Geleilete¹, Fernando Nobre², Eduardo Barbosa Coelho¹

RESUMO

A hipertensão refratária é definida como ausência de controle da pressão arterial, o que para a maioria dos indivíduos significa valores $\leq 140 \times 90$ mmHg, com o uso de três agentes hipotensores de classes distintas em doses plenas, sendo um deles um diurético. A terapia inadequada é a principal causa de hipertensão refratária, em grande parte ocasionada pela dificuldade da adesão pelos pacientes às medidas medicamentosas e não-medicamentosas prescritas pelo corpo clínico. Em adição, pacientes com hipertensão classificados como estágio III, principalmente os com lesão de órgão-alvo, podem ser portadores de formas secundárias de hipertensão, as quais devem ser investigadas sistematicamente. Somados, a análise clínica criteriosa, a escolha adequada das combinações de tratamento medicamentoso e o esforço para implementar medidas terapêuticas não medicamentosas, a adoção de medidas para melhorar a adesão, o uso da monitorização da pressão arterial ambulatorial e, mesmo em casos selecionados, a internação do paciente são estratégias importantes para se obter o controle da pressão arterial no alvo desejado.

PALAVRAS-CHAVE

Hipertensão arterial refratária, adesão, hipertensão arterial secundária, tratamento da hipertensão arterial.

ABSTRACT

The resistant hypertension is defined as blood pressure that remains elevated above treatment goals, usually $\leq 140 \times 90$ mmHg, despite administration of an optimal three drug regimen that includes a diuretic. Suboptimal therapy is the main cause of resistant hypertension, and many patients are noncompliance to life style modifications and drug therapy recommended. Moreover, patients classified as hypertension stage III, mainly with target-organ damage, could have secondary forms of hypertension that must be systematically investigated. Together, carefully clinical analysis, correct drug-treatment selection, efforts in implement life style modifications, adoption of strategies to improve adherence, use of ambulatory blood pressure monitoring and, in some instances, control of blood pressure under inpatients conditions are some strategies to achieve blood pressure control in patients with hard-to-control hypertension.

KEYWORDS

Resistant hypertension, compliance, secondary hypertension, blood pressure lowering treatment.

INTRODUÇÃO

A hipertensão refratária é definida como aquela acima da meta estabelecida para determinado paciente, o que para a maioria dos indivíduos significa inferior a 140×90 mmHg, em uso apropriado de pelo menos três medicamentos hipotensores,

sendo um diurético¹. Com as metas mais rigorosas de controle de pressão arterial (PA), muitos pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica (HAS), apesar de estarem sob tratamento médico, apresentam valores de PA persistentemente acima dos desejados.

Recebido: 8/10/2007 Aceito: 30/10/2007

1 Professor da Divisão de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto

2 Coordenador da Unidade Clínica de Hipertensão Arterial das Divisões de Nefrologia e Cardiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto

Correspondência para: Tufik José Magalhães Geleilete. Divisão de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto. Av. Bandeirantes, 3.900 – 14049-900 – Ribeirão Preto, SP. E-mail: tufikg@yahoo.com.br.

Várias condições podem ser responsáveis por essa falta de controle satisfatório, e a falta de adesão do paciente, embora seja a primeira a ser considerada, nem sempre é a verdadeira responsável. É dever do médico avaliar constantemente outras possíveis causas para a refratariedade, e a equipe multidisciplinar deve assumir a responsabilidade de melhorar o grau de adesão dos pacientes sob seus cuidados por meio de medidas educativas e motivacionais.

As diversas causas de refratariedade podem coexistir em um mesmo paciente, o que dificulta sua detecção e seu controle.

AVALIANDO A ADESÃO À TERAPIA

A melhor abordagem é questionar diretamente o paciente sobre a regularidade do uso das medicações, de modo não ameaçador. Muitos pacientes simplesmente assumem que não aderem e sua explicação pode facilitar nova proposta terapêutica. A simples substituição de um medicamento que deve ser ingerido de oito em oito horas por outro da mesma classe, porém que possa ser ingerido em dose única, pode resolver o problema, pois a simplificação posológica é a medida mais eficaz para melhorar a adesão^{2,3}.

O esforço em esclarecer o paciente a respeito dos riscos da HAS e dos benefícios do tratamento é importante e deve ser realizado, mas aparentemente não é tão eficaz quanto a comodidade posológica e deve ser instituído como medida de reforço à adesão ao tratamento.

Devemos considerar também que o tratamento hipotensor deve ser contínuo e freqüentemente envolve vários medicamentos. Além disso, os pacientes, principalmente os idosos e com síndrome plurimetabólica, estão sob tratamentos medicamentosos diversos, nos esquemas mais variados. O custo financeiro e afetivo desses tratamentos pode dificultar a adesão e devemos agir de modo compreensivo, sem criar constrangimento ao abordar o paciente. O objetivo deve ser demonstrar a importância de o paciente estar mais atento ao próprio tratamento.

Algumas observações podem auxiliar no diagnóstico de má adesão (Tabela 1). Pacientes que faltam freqüentemente à consulta médica agendada ou não apresentam efeitos adversos esperados com o tratamento, como bradicardia com altas doses de betabloqueadores ou sonolência e boca seca com altas doses de clonidina, são suspeitos de má adesão, porém na ausência de confirmação o diagnóstico só pode ser feito com a internação⁴. Nesses casos, cuidados redobrados devem ser observados em relação ao risco de hipotensão com complicações. Isso pode ser minimizado com a monitorização rigorosa da PA e a freqüência cardíaca do paciente, mesmo em enfermaria comum. Freqüentemente os pacientes recebem alta em poucos dias e com esquemas posológicos mais simples que

os propostos em ambulatório. Para alguns, o momento é útil também para esclarecimentos e educação.

Tabela 1. Principais condições associadas à hipertensão arterial refratária

Falta de adesão à terapia
Terapia inadequada
Hipertensão ou efeito do avental branco
Pseudo-hipertensão e hipertensão pela insuflação do cuff
Uso de drogas vasoativas
Hipervolemia
Hipertensão arterial secundária
Apnéia obstrutiva do sono
Uso de medicações associadas (antiinflamatórios, anticoncepcionais)

Pacientes em uso de mais de quatro agentes hipotensores e sem o controle adequado merecem abordagem diferenciada. A presença de efeito do avental branco deve ser descartada com o uso de MAPA ou MRPA. Nos pacientes que permanecerem com comportamento anormal da PA após esses testes, recomendam-se duas alternativas: otimização terapêutica com agentes vasodilatadores diretos ou internação para a comprovação da hipertensão refratária. Em nosso serviço, temos optado preferencialmente pela segunda opção. Nossos dados (Figura 1) mostram que pacientes com diagnóstico ambulatorial de hipertensão refratária em sua grande maioria (cerca de 80%) apresentam resposta ao tratamento previamente preconizado no ambulatório, reduzindo a PA a níveis aceitáveis em menos de 24 horas, comprovando a falta de adesão ao tratamento proposto.

INSTITUINDO TERAPIA ADEQUADA

Em trabalho publicado em 1998 por Berlowitz *et al.*⁵, cerca de 40% dos pacientes em acompanhamento médico regular não atingiram controle satisfatório da PA porque não foram orientados por seus médicos a aumentar as doses dos anti-hipertensivos. Já em 1991, foi observado que a maior parte dos pacientes encaminhados para os centros de referência com hipertensão não controlada estava em uso de doses e esquemas hipotensores inadequados⁶. Ainda hoje, muitos médicos desconhecem ou não aplicam as novas metas preconizadas para o controle da PA, ou são tolerantes com resultados insatisfatórios, não intensificando a terapia hipotensora⁷. O conhecimento de diretrizes atualizadas⁸ e a incorporação de melhores condutas é uma ferramenta para melhor prática médica em benefício dos pacientes.

As principais falhas nas prescrições médicas são a falta de administrar medicamentos mais efetivos e não perceber a necessidade do uso de um diurético^{8,9}. Após a definição

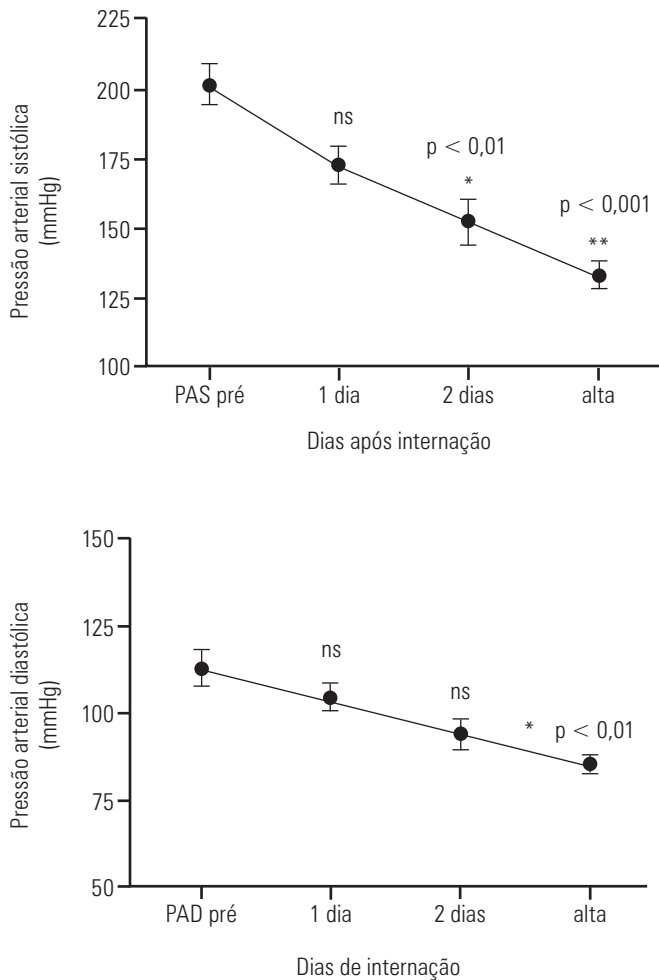


Figura 1. Variação da pressão arterial de pacientes com diagnóstico ambulatorial de hipertensão refratária durante internação hospitalar. Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), respectivamente, PA Pré = média da PA casual nas últimas três consultas ambulatoriais.

adequada de uma meta pressórica, esta deve ser atingida. Quando necessário, deve-se associar duas ou mais drogas e observar se as doses estão otimizadas, incluir um diurético no esquema e procurar associações sinérgicas.

HIPERTENSÃO DO AVENTAL BRANCO, PSEUDO-HIPERTENSÃO E HIPERTENSÃO PELA INSUFLAÇÃO DO CUFF

Muitas vezes, o paciente com suposta HAS refratária questiona a validade das medidas obtidas no consultório, o que nos leva a suspeitar de hipertensão ou efeito do avental branco. No momento da consulta, um quarto dos pacientes apresenta-se com aumento da PA como resultado de ansiedade e estresse¹⁰⁻¹².

Nessas situações, a realização de uma monitorização ambulatorial ou residencial da PA, respeitando as diretrizes

vigentes^{13,14}, confirma o diagnóstico de hipertensão ou efeito do avental branco.

Em pacientes idosos, cujas artérias são calcificadas e espessadas, a compressão da artéria braquial requer pressão no manguito maior que a presente dentro da artéria, e as leituras das pressões sistólicas e diastólicas superestimam a realidade¹⁵. Essa situação é conhecida como pseudo-hipertensão e também pode ser confundida com hipertensão refratária. Queixas de fraqueza, tontura, sintomas de hipotensão postural, quando se aumenta a dose da medicação hipotensora, e ausência de lesão de órgãos-alvo, mesmo com PA muito elevada, são alguns sinais clínicos que sugerem essa situação. Radiologicamente, a presença de calcificação das artérias braquiais contribui para a interpretação desse quadro, que pode ocorrer em até 25% dos casos¹⁶, e só pode ser confirmado por meio de medidas invasivas de PA, pouco disponíveis. A manobra de Osler é uma técnica não invasiva que poderia permitir esse diagnóstico: o esfigmomanômetro é insuflado até uma pressão superior à sistólica, colabando a artéria radial, que só será palpável caso exista espessamento. Embora pouco reprodutível, a manobra é de fácil execução e útil na avaliação clínica¹⁶.

Em contrapartida, pode ocorrer aumento real da PA no momento da insuflação do manguito. Esse fenômeno parece ser decorrente de uma ativação neurogênica associada à atividade muscular, mas ocorre apenas em alguns pacientes¹⁷. Nos pacientes que realizam as medidas com equipamentos semi-automáticos, a atividade muscular para insuflação do manguito também pode ser responsável pelo aumento da PA, motivo pelo qual os pacientes devem receber treinamento adequado para esse procedimento¹⁸.

Caso os pacientes com hipertensão ou efeito do avental branco, pseudo-hipertensão ou mesmo hipertensão por insuflação do manguito não sejam diagnosticados adequadamente, há o risco de serem submetidos à terapia excessiva, com o aumento na dose das medicações hipotensoras, causando manifestações como tontura, sonolência e hipotensão postural, podendo mesmo ocorrer quedas, acidentes isquêmicos transitórios, particularmente em indivíduos idosos.

SUBSTÂNCIAS QUE AUMENTAM A PRESSÃO ARTERIAL

A utilização de drogas vasoativas deve ser ativamente pesquisada, pois muitas delas são de uso freqüente, como álcool, antiinflamatórios não-esteroidais ou anticoncepcionais orais, e muitos pacientes não as relatam espontaneamente, mesmo quando questionados a respeito das medicações em uso. Outras substâncias como anfetaminas, anabolizantes e drogas ilícitas podem ser voluntariamente omitidas pelo paciente.

Muitas substâncias vasoativas podem causar aumento da PA ou diminuição do efeito de diversas drogas hipotensoras¹¹. Os antiinflamatórios não-hormonais (AINHs) podem levar ao aumento significativo da PA. Uma metanálise de 54 estudos que avaliavam o efeito dos AINHs sobre a PA verificou aumento da PA média de 1,1 mmHg em pacientes normotensos e de 3,3 mmHg em portadores de hipertensão arterial¹⁹, enquanto outra revisão de 50 estudos verificou aumento da PA média supina em 5 mmHg²⁰. Esses valores, embora pareçam pequenos, são importantes em razão do potencial de aumento do risco cardiovascular.

Uso de álcool e ingestão diária de sal devem ser quantificados. A tabela 2 lista algumas drogas comumente usadas e que devem ser investigadas nos pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica refratária ou não.

Em portadores de insuficiência renal crônica, a prescrição de eritropoetina em altas doses, para pacientes que se encontram hipervolêmicos, pode evoluir para uma crise hipertensiva com suas possíveis complicações cardiovasculares.

Tabela 2. Drogas que podem dificultar o controle da hipertensão arterial sistêmica

Anticoncepcionais orais	Caféina
Esteróides adrenais, principalmente mineralocorticóides	Cocaína
Álcool	Ciclosporina, tacrolimos
Anfetaminas	Dissulfiram
Anestésicos	Eritropoetina
Hormônio anti-diurético	Antiinflamatórios não-esteroidais
Antidepressivos	Anorexígenos
Agentes simpatomiméticos (por exemplo, descongestionantes nasais e broncodilatadores)	Antiácidos e antibióticos parenterais contendo sódio

O rebote hipertensivo pode ocorrer quando suspensos abruptamente os betabloqueadores ou a clonidina, portanto, pacientes em uso dessas drogas, quando refratários, devem ser questionados se as usaram corretamente no dia da consulta. Em pacientes submetidos à hemodiálise, de modo semelhante, a dificuldade no controle da PA, no período intra e pós-dialítico imediato, pode ser devida à remoção de agentes hipotensores durante a sessão.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SECUNDÁRIA

A refratariedade no controle pressórico pode ser indício de hipertensão secundária em pacientes que realmente aderem ao tratamento¹¹. A identificação dessa patologia pode levar à cura da hipertensão arterial sistêmica ou, mais frequentemente observado, a um controle mais fácil desta, com menores doses de anti-hipertensivos.

A prevalência de hipertensão arterial secundária varia com o tipo de serviço, mas obviamente é muito mais freqüente em serviços de referência especializados em tratamento de hipertensão. Mas todo clínico deve estar atento a sinais, sintomas e achados laboratoriais que justifiquem uma investigação específica. Algumas doenças que podem causar hipertensão arterial secundária e, portanto, podem ser a causa da refratariedade, estão indicadas na tabela 3.

HIPERVOLEMIA

A expansão do volume extracelular pode ser a responsável pela dificuldade de controle da PA em muitos pacientes²¹. Em portadores de insuficiência renal crônica, em diálise ou tratamento conservador, que apresentem edemas, o diagnóstico é evidente, mas pode também ocorrer de forma mais sutil. O uso de vasodilatadores arteriolas ou a ingestão diária de grandes quantidades de sódio podem causar expansão volêmica, mesmo sem sinais clínicos evidentes de hipervolemia.

Tabela 3. Principais causas de hipertensão arterial secundária

Doença	Aspectos clínicos
Doença renal (insuficiência renal crônica, glomerulopatias, rins policísticos etc.)	Creatinina sérica aumentada, taxa de filtração glomerular diminuída, edema, proteinúria, hematúria
Estenose de artéria renal	Hipertensão grave, uremia induzida por inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou de bloqueador do receptor de angiotensina (BRA) II, sopro abdominal, início da hipertensão antes dos 30 ou após 55 anos, vasculopatia periférica, rim contraído unilateralmente
Hiperadosteronismo primário	Hipocalemia, fraqueza, câimbras, poliúria
Feocromocitoma	Episódios de cefaléia, palpitação, sudorese
Síndrome de Cushing	Obesidade centrípeta, fâcias de lua cheia, estrias, fraqueza
Coarctação da aorta	Pulsos femorais diminuídos, diferença de PAS entre braços e pernas
Hipertireoidismo	Ansiedade, tremores, perda de peso, palpitação, taquicardia
Hipotireoidismo	Ganho de peso, letargia, depressão, constipação

CONDIÇÕES QUE INTERFEREM NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

Algumas situações freqüentemente coexistem no paciente portador de hipertensão e merecem atenção por dificultar o controle da doença, como a obesidade, que pode atingir 40% dos pacientes²².

Entre essas situações, podemos considerar²³:

- Ingestão alcoólica diária acima de 12 a 14 g de álcool absoluto
- Crises de ansiedade, hiperventilação e ataques de pânico
- Delírio e quadros de agitação psicomotora
- Obesidade e hiperinsulinismo, com resistência insulínica
- Dor aguda ou crônica
- Apnéia obstrutiva do sono
- Tabagismo

ABORDAGEM DA HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRACTÁRIA

Vários algoritmos foram propostos para o tratamento e a avaliação da hipertensão refratária. Embora úteis, todos devem ter base na anamnese e no exame físico cuidadosos, na correta obtenção do histórico do paciente e na avaliação criteriosa de exames laboratoriais rotineiros. A figura 2 resume a seqüência dos procedimentos usualmente adotados na avaliação de pacientes com HAS refratária no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (HC-FMUSP-RP), e serve de apoio ao raciocínio clínico.

Uma boa relação médico-paciente torna-se uma ferramenta preciosa para a avaliação da adesão, assim como para demonstrar a necessidade de mais esforço por parte do paciente, não apenas quanto à adesão, mas muitas vezes em relação ao empenho de tempo e aos recursos financeiros com mais exames e medicamentos.

A abordagem desses pacientes deve abranger todos os itens abaixo, na seqüência que o julgamento clínico sugerir:

- Avaliar se a terapia proposta é adequada;
- Avaliar se o paciente adere ao tratamento;
- Avaliar condições e medicações que podem estar interferindo no tratamento;
- Avaliar a possibilidade de hipertensão e efeito do avental branco;
- Avaliar hipervolemia e indícios de hipertensão secundária;
- Otimizar a terapia medicamentosa.

São muitos os medicamentos, de diferentes classes, que podem ser utilizados para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica, e as metas atuais tornam freqüente a necessidade de associações. Sempre que um segundo medicamento for associado, deve-se pensar em esquemas sinérgicos⁸, e um

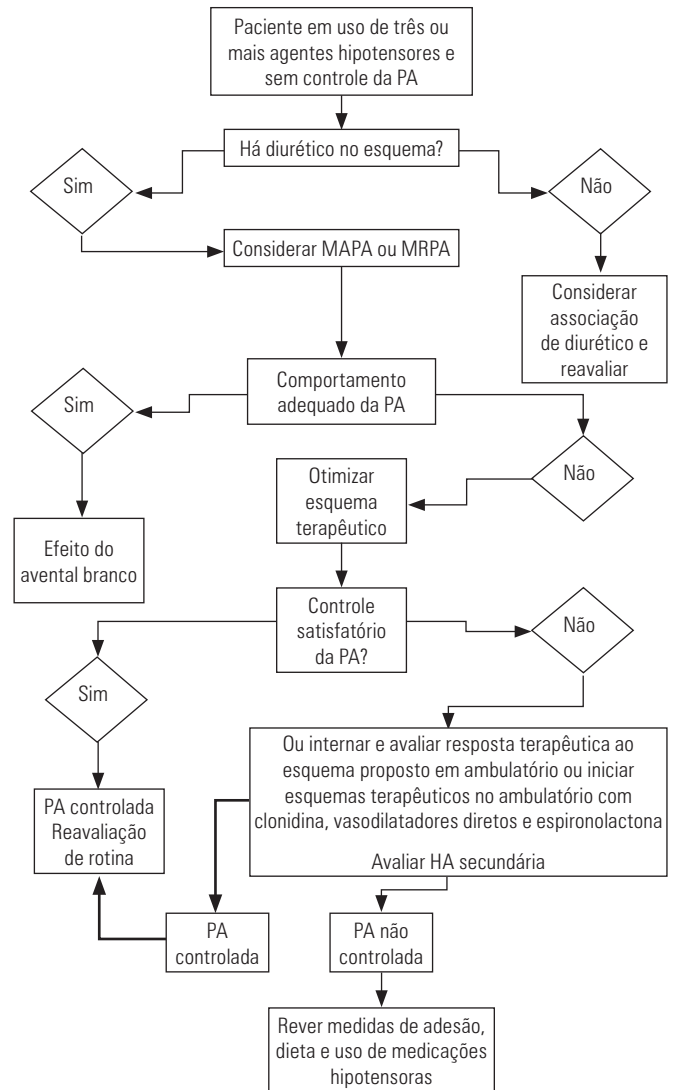


Figura 2. Fluxograma para avaliação de pacientes com hipertensão arterial sistêmica refratária

diurético, se possível tiazídico, costuma ser muito eficaz. Na necessidade de um terceiro medicamento, dificilmente um diurético não será mandatório, caso ainda não esteja em uso. A associação de medicamentos pouco sinérgicos e a ausência de um diurético são falhas usuais nas prescrições de pacientes supostamente refratários.

Deve-se investigar continuamente se o paciente está utilizando medicamentos que possam interferir com o tratamento, como antiinflamatórios não-esteroidais e anticoncepcionais orais, que são de uso disseminado. Devemos também verificar e quantificar o uso de álcool, de sal, o aumento de peso, o tabagismo e os distúrbios do sono. Caso essas situações estejam presentes, o paciente deve ser encaminhado para receber tratamento específico.

As monitorizações ambulatorial e residencial de PA são ferramentas úteis para se verificar a real refratariedade no controle

pressórico ou a presença de efeito do avental branco. Seu uso e sua interpretação devem seguir critérios validados¹³ e podem ser úteis também para educação, pois oferecem uma oportunidade de o paciente se envolver mais com seu tratamento.

A hipervolemia, mesmo na ausência de edema, é uma possibilidade que deve ser considerada e excluída, pois pode dificultar o controle da PA. A inadequação dietética, efeitos colaterais de medicamentos ou mesmo as lesões de órgãos-alvo, como a insuficiência renal crônica ou a insuficiência cardíaca congestiva, podem estar envolvidas em sua instalação. A dosagem de sódio urinário pode ser útil para verificar se a restrição está sendo cumprida. A prescrição correta de diuréticos com a restrição de sal geralmente são suficientes para adequar o estado volêmico do paciente.

O uso de diuréticos de alça pode ser necessário para a normalização do volume extracelular, particularmente nas insuficiências cardíaca e renal, porém idealmente deveríamos utilizar medicamentos de longa ação como a torasemida ou metolazona. O uso da furosemida requer no mínimo duas doses diárias para que ocorra controle adequado.

Em casos realmente refratários, os vasodilatadores, como a hidralazina e o minoxidil²⁴, são medicamentos muito úteis e seu uso deve ser considerado nessas situações. Seu uso requer a associação de um betabloqueador para controle da taquicardia e um diurético para compensar a retenção hídrica. A falta do betabloqueador ou do diurético pode inviabilizar o uso desses vasodilatadores em razão da intolerância aos efeitos colaterais. Se o uso de diuréticos tiazídicos for insuficiente, estes podem ser associados a um diurético de alça ou substituídos por este. No caso do uso da furosemida, isoladamente, esta deve ser usada, preferencialmente, duas vezes ao dia. O paciente que estiver em uso desses medicamentos e que ainda assim não apresente controle adequado da PA deve ser avaliado quanto à retenção hídrica e devemos ponderar a possibilidade de aumentar as doses dos diuréticos e restringir mais a ingestão de sal.

O uso da espironolactona em pacientes com hipertensão arterial refratária tem recebido atenção crescente. Alguns estudos demonstraram um efeito hipotensor aditivo, até com baixas doses de espironolactona, mesmo na ausência de hiperaldosteronismo primário^{25,26}. É aceitável que essa droga seja utilizada e seu resultado avaliado individualmente, para que se decida por sua manutenção ou não. No momento, porém, essa estratégia deve ser considerada em momentos posteriores do seguimento do paciente hipertenso, até novas evidências permitirem diretrizes mais claras.

Devemos estar sempre atentos ao desenvolvimento de complicações da hipertensão arterial sistêmica e do início de outras comorbidades que levem à maior dificuldade no controle pressórico. O desenvolvimento de nefropatia diabética,

com insuficiência renal, pode levar à maior dificuldade em controlar a pressão, além de exigir uma meta de controle mais rigorosa. A insuficiência renal crônica pode ser devida não apenas à nefropatia hipertensiva, mas à nefropatia isquêmica, pois muitos desses pacientes são portadores de dislipidemias e podem evoluir com estenose de artéria renal. Doenças da tireóide também podem ter início durante o seguimento do paciente com hipertensão arterial e causar impacto negativo no controle da PA.

CONCLUSÕES

A hipertensão refratária pode ser tratada com melhor adequação terapêutica, associações sinérgicas, esquemas hipotensores otimizados, inclusão de diuréticos e busca de metas adequadas a cada paciente.

Deve-se considerar a falta de adesão por parte do paciente como um desafio clínico importante, sendo particularmente útil o uso de hipotensores em dose única diária.

REFERÊNCIAS

1. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, et al. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ* 2001;323:142-6.
2. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004804.
3. Burnier M, Santschi V, Favrat B, et al. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens Suppl* 2003;21:S37-42.
4. Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, et al. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001;19:335-41.
5. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, et al. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339:1957-63.
6. Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med* 1991;151:1786-92.
7. Mion D Jr., da Silva GV, de Gusmao JL, et al. Do Brazilian physicians follow the Brazilian guidelines on hypertension? *Arq Bras Cardiol* 2007;88:212-7.
8. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e24-79.
9. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
10. Pickering TG, James GD, Boddie C, et al. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
11. Setaro JF, Black HR. Refractory hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:543-7.
12. Mancina G, Parati G, Pomidossi G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987;9:209-15.
13. Alessi A, Brandao AA, Pierin A, et al. IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/II HBPM. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 Suppl 2:1-18.
14. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
15. Tsapatsaris NP, Napolitana GT, Rothchild J. Osler's maneuver in an outpatient clinic setting. *Arch Intern Med* 1991;151:2209-11.
16. Zweifler AJ, Shahab ST. Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens* 1993;11:1-6.
17. Kugler J, Schmitz N, Seelbach H, et al. Rise in systolic blood pressure during sphygmomanometry depends on the maximum inflation pressure of the arm cuff. *J Hypertens* 1994;12:825-9.
18. Veerman DP, van Montfrans GA, Wieling W. Effects of cuff inflation on self-recorded blood pressure. *Lancet* 1990;335:451-3.

19. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153(4):477-84.
20. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
21. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39:982-8.
22. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, *et al.* Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000484.
23. O'Rourke JE, Richardson WS. Evidence based management of hypertension: What to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ* 2001;322:1229-32.
24. Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for resistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:283-7.
25. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925-30.
26. Ouzan J, Perault C, Lincoff AM, *et al.* The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:333-9.