

I Posicionamento Brasileiro sobre Pré-Hipertensão, Hipertensão do Avental Branco e Hipertensão Mascarada: Diagnóstico e Conduta

I Brazilian Position Paper on Prehypertension, White Coat Hypertension and Masked Hypertension: Diagnosis and Management

Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia pelos autores

Introdução

A Pressão Arterial (PA) é uma variável de grande utilidade na prática clínica. A sua medida é um procedimento simples, de baixo custo e de fácil realização, ressaltando-se a necessidade da sua obtenção tecnicamente correta, seguindo-se as recomendações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (DBH VI)¹.

A medida de consultório representa o parâmetro central para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e se relaciona de forma direta, contínua e independente com o risco de eventos Cardiovasculares (CV) fatais e não fatais¹⁻³.

Assim, a valorização e a intervenção sobre valores de PA mais próximos aos limites máximos de normalidade, a chamada Pré-hipertensão (PH)², têm sido destacadas na última década, pois representam uma oportunidade importante para a prevenção da HAS estabelecida e contribuem para a redução do risco CV associado.

A medida repetida da PA no consultório permite o diagnóstico de hipertensão e normotensão. Para a melhor avaliação do comportamento da PA existem métodos que analisam a PA por meio de maior número de medidas, minimizando as interferências do meio, da situação e do observador. Essas alternativas são: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas ou as medidas domiciliares da PA (monitorização residencial da PA (MRPA) e a automedida da PA (AMPA)). A partir desses métodos, duas outras formas de classificação da PA foram incorporadas ao conhecimento: Hipertensão do Avental Branco (HAB) e Hipertensão Mascarada (HM)^{1,3-5} (Figura 1).

Os estudos epidemiológicos e clínicos acerca dessas condições são ainda limitados; entretanto, elas merecem atenção pelo maior risco CV a elas relacionado, quando comparadas à normotensão^{6,7}.

Por essas razões, este documento apresenta o posicionamento do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade

Brasileira de Cardiologia (DHA/SBC) sobre o diagnóstico e a abordagem terapêutica não medicamentosa e medicamentosa de PH, HAB e HM, com o objetivo de contribuir para uma melhor prática clínica ante essas condições.

Pré-hipertensão

Epidemiologia

O termo PH foi descrito em 2003 na Diretriz Americana de Hipertensão Arterial¹ que enfatizou a importância de medidas preventivas rigorosas ante esse comportamento de PA, considerando que pessoas com essas características apresentam maior incidência de HAS nos anos subsequentes e têm maior risco CV que aqueles com PA ótima (menor que 120/80 mmHg)^{2,3}. Estudo demonstrou que nos pré-hipertensos, na faixa etária de 40-49 anos, a incidência de hipertensão nos próximos dez anos é de 80%⁸.

No estudo epidemiológico PURE, que avaliou 153.996 indivíduos em 17 países, a prevalência de PH foi de 36,8%, maior inclusive que a taxa de HAS, que foi de 34,3%. Dados da população adulta americana apontam para uma prevalência de 40%⁹.

Sabe-se ainda que a pré-hipertensão está frequentemente associada a outros fatores de risco CV, tais como obesidade, resistência a insulina, diabetes melito, dislipidemia e outros fenótipos da síndrome metabólica, resultando em anormalidades vasculares precoces e progressão para a aterosclerose¹⁰.

Diagnóstico e estratégias clínicas de identificação

Define-se PH quando a PA de consultório encontra-se entre 120 e 139 mmHg para a PAS e/ou entre 80 e 89 mmHg para a PAD². A sua identificação depende da realização regular de medidas da PA, o que é recomendado pelo menos uma vez ao ano.

O diagnóstico da PH tem como base a medida de consultório da PA, mas, certamente, tal diagnóstico pode ser aprimorado com as medidas da MAPA 24h e/ou MRPA. Essas formas de avaliação da PA fora do consultório têm a vantagem de prover um número muito maior de medidas, fora dos ambientes em que a PA é usualmente medida, o que representa um registro mais fiel do comportamento da pressão arterial^{4,5}. É importante identificar a presença de HM entre os pré-hipertensos.

Existem evidências de que o aumento da Massa Ventricular Esquerda (MVE) em pré-hipertensos seja um forte preditor de HAS em quatro anos, independentemente de outros fatores metabólicos e antropométricos associados. O aumento da MVE

Palavras-chave

Hipertensão / terapia; Pré-Hipertensão / prevenção e controle; Hipertensão do Avental Branco; Hipertensão Mascarada.

Correspondência: Paulo César B. Veiga Jardim •

Rua 115-F, nº 135, Setor Sul. CEP 74085-300, Goiânia, GO - Brasil

E-mail: fvjardim.ufg@gmail.com, fvjardim@terra.com.br

Artigo recebido em 13/11/13; revisado em 03/12/13; aceito em 03/12/13.

DOI: 10.5935/abc.20140011

PA consultório	140/90	Hipertensão do Avental Branco	Hipertensão Verdadeira
		Normotensão Verdadeira	Hipertensão Mascarada
		135/85	MAPA - média PA vigília Medidas domiciliares

Figura 1 - Classificação do comportamento da pressão arterial, considerando-se a PA de consultório, a MAPA e as medidas domiciliares da PA¹. MAPA: Monitorização ambulatória da pressão arterial; PA: Pressão arterial.

está possivelmente associado com uma maior carga hemodinâmica diária que poderia não ser detectada pelas medidas da PA no consultório. Variabilidade aumentada da pressão, ausência de queda durante o sono ou exposição sustentada e prolongada a pressões arteriais mais elevadas durante as atividades na vigília poderiam explicar os valores maiores da MVE nos indivíduos com PH. Além disso, a progressão de PH para a hipertensão tem sido associada com rigidez arterial aumentada^{11,12}.

Valor prognóstico

A PH é uma condição precursora da HAS, associa-se a outros fatores de risco CV e apresenta maior morbidade e mortalidade por causas CV^{6,13}.

Na população avaliada no estudo de Framingham, o desenvolvimento de HAS em indivíduos abaixo dos 65 anos, em quatro anos de seguimento, ocorreu em percentuais diferentes nos três estratos de PA considerados normais: 5,3% dos indivíduos com pressão ótima; 17,6% naqueles com pressão normal; e 37,3% nos considerados com pressão normal alta à época. Nos indivíduos com mais de 65 anos essas taxas corresponderam a 16%, 25,5% e 49,5%, respectivamente¹⁴. Dados obtidos de dois estudos British Health and Lifestyle Surveys conduzidos com sete anos de diferença entre si utilizaram um subgrupo de 2.048 pacientes normotensos, demonstrando também um maior risco de desenvolvimento de HAS entre aqueles com PA mais elevada, especialmente nos mais jovens¹⁵. Outros estudos encontraram uma taxa de progressão para hipertensão arterial, em três anos, nos indivíduos acima dos 45 anos de 56,4%, (56,9% para homens e 55,9% para mulheres)¹⁶.

No Brasil, em um estudo de base populacional, quatro em cinco indivíduos pré-hipertensos com idade entre 40-49 anos desenvolveram HAS em 10 anos⁸.

Em relação ao risco aumentado de eventos CV em pacientes com PH, vale a pena mencionar dados de estudos longitudinais do Framingham Heart Study indicando que valores de PAS entre 130-139 e PAD de 85-89 mmHg estão associados com um aumento cerca de duas vezes maior de risco de doenças CV (DCV) quando comparados com valores de 120/80 mmHg¹⁴. Essa associação mostrou-se

mais significativa nos indivíduos diabéticos e naqueles com índice de massa corporal (IMC) mais elevado¹⁷. Indivíduos com PH são mais propensos a sofrer um Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) ou terem Doença Arterial Coronariana (DAC) do que aqueles considerados normotensos¹⁸. Um estudo japonês encontrou uma elevação de 45% no risco de eventos CV no grupo de pacientes pré-hipertensos quando comparados aos indivíduos normotensos, após ajuste de todos os outros fatores de risco tradicionais¹⁹.

Hipertensão do avental branco

Epidemiologia

A prevalência da HAB é muito variável em razão de os critérios para o diagnóstico serem diversos, envolvendo não só os aspectos relacionados à medida da PA, como também às populações estudadas. A prevalência global da HAB, baseada em quatro estudos populacionais é, em média, 13%, e atingiu cerca de 32% entre hipertensos nessas pesquisas²⁰. De maneira geral, os valores na população giram em torno de 10% a 20%, sendo mais comum em crianças e idosos, no sexo feminino e em não fumantes^{21,22}.

A prevalência também está relacionada com a PA do consultório, sendo o percentual de HAB equivalente a 55% em hipertensos estágio 1, e apenas 10% na hipertensão estágio 3²¹. Entretanto, em indivíduos onde a PAD de consultório for superior a 105 mmHg, a HAB é um achado improvável²³. Esse fenômeno ocorre também em hipertensos tratados e é chamado de efeito do avental branco. Muxfeldt e cols.²⁴ avaliaram pacientes hipertensos não controlados em tratamento anti-hipertensivo, onde mais de 60% estavam com três ou mais fármacos e 37% apresentavam o efeito do avental branco. No estudo PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Lara Associazioni), em seguimento de dez anos, nos pacientes com síndrome metabólica que apresentavam HAB à primeira consulta, verificou-se que 42,6% deles desenvolveram hipertensão arterial sustentada²⁵.

A HAB é mais prevalente quanto maior o IMC. Helvacı e cols.²⁶, estudando o comportamento da pressão arterial em indivíduos avaliados em clínicas de *check-up*, encontraram a prevalência de HAB de 19,6% nos indivíduos com IMC inferior

a 18,5 kg/m², no grupo com IMC entre 18,5 a 24,9 kg/m², os valores foram de 35,6% e naqueles com sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²), a prevalência foi de 68,4%²⁶.

A HAB aumenta com a idade e, de uma forma geral, em indivíduos maiores de 65 anos, a prevalência gira entre 43% e 45%²⁷.

Em um período de até 6,5 anos de seguimento, Verdecchia e cols.²⁸ observaram que o risco de desenvolver hipertensão arterial foi de 37% nos indivíduos com HAB. Essa probabilidade se relacionou com os valores basais da MAPA e não com a pressão de consultório.

Diagnóstico e estratégias clínicas de identificação

Para o diagnóstico da HAB se faz necessária a realização de medidas da PA no consultório e fora dele, seja por MAPA, seja por medidas domiciliares⁴. Recomenda-se que sejam seguidos os limites adotados nas diretrizes mais recentes do NICE²⁹, da ESH/ESC 2013³ e do ESH Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring⁵ que mantêm os valores do JNC 7² e ESH/ESC 2003 e 2007^{30,31}, e foram baseados em estudos como IDACO³² e Ohasama³³ (Tabela 1).

Caracteriza-se a HAB quando os valores da medida da PA no consultório ≥ 140 mmHg para a PAS e/ou ≥ 90 mmHg para a PAD, e valores considerados normais de pressão arterial fora do consultório, $< 135/85$ mmHg, nas medidas realizadas na MAPA durante o período de vigília ou nas medidas domiciliares (MRPA ou AMPA), conforme demonstrado na tabela 1 e nas figuras 1 e 2. O posicionamento da Sociedade Europeia de Hipertensão para MAPA recomenda que as médias da PA nas 24h e da PA noturna também devem ser normais para o diagnóstico de HAB⁵.

Nessa condição, ocorre mudança de diagnóstico de hipertensão arterial no consultório para HAB. Recomenda-se que em indivíduos com hipertensão de consultório nos estágios 1 e 2, sem outras comorbidades ou lesão em órgãos-alvo, deve-se complementar a avaliação com a obtenção de medidas fora do consultório (figura 3).

O efeito do avental branco é definido como o valor ≥ 20 e 10 mmHg, respectivamente, nas PAS e PAD³⁴ entre a medida da PA no consultório e a média da MAPA na vigília ou das medidas domiciliares, sem que haja mudança no diagnóstico de normotensão ou hipertensão.

Tabela 1 – Limites de anormalidade para diagnóstico de hipertensão por MAPA 24h e medidas domiciliares da PA

Medidas fora do consultório	PAS e/ou PAD (mmHg)
MAPA	
Média de 24h	$\geq 130/80$
Média de Vigília	$\geq 135/85$
Média de Sono	$\geq 120/70$
Medida Domiciliar	$\geq 135/85$

MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

O emprego do termo medidas domiciliares deve prosperar em substituição aos termos para denominar os métodos MRPA e AMPA. Assim, a realização da AMPA deve ser estimulada com o emprego de equipamentos também validados, com manguitos aplicáveis ao braço e cuja calibração seja testada periodicamente. A principal diferença para a MRPA é o uso de um protocolo determinado neste último, caracterizando que ambos os métodos possuem mais semelhanças que diferenças e podem ser tratados em conjunto³⁵.

Valor prognóstico

Desfechos CV relacionados à HAB ainda despertam inúmeras controvérsias. Estudos sugerem que a HAB apresenta risco mais baixo, semelhante ao de normotensos, com tendência de aumento do risco em longo prazo. Meta-análise realizada com 7.030 indivíduos evidencia a existência de risco cardiovascular crescente a partir da normotensão, seguindo-se HAB, HM e, por fim, hipertensão^{20,36-39}.

Com relação ao risco de desenvolvimento de hipertensão, o estudo PAMELA demonstrou que, após dez anos, os indivíduos previamente diagnosticados com HAB ou com HM se tornaram portadores de hipertensão sustentada numa proporção significativamente maior do que normotensos²⁵.

Hipertensão mascarada

Epidemiologia

Denomina-se hipertensão mascarada a situação em que há normotensão nas medidas de PA realizadas no consultório com valores anormais nas medidas fora dele, por medidas ambulatoriais ou domiciliares da PA (MAPA, MRPA ou AMPA)⁴⁰.

A HM tem uma prevalência estimada entre 8% e 20%, em adultos sem tratamento, e de 50% ou mais nos indivíduos em uso de medicamentos⁴¹. Uma meta-análise, envolvendo 28 estudos, estimou a prevalência de HM em 16,8% na população geral. Entre crianças, a prevalência estimada é de 7%⁴². Maior prevalência de HM foi observada quando a PA de consultório está na faixa normal alta⁴¹. A PA dentro de faixas normais no consultório em comparação a valores ambulatoriais anormais tem sido atribuída, entre outros fatores, ao fenômeno de "regressão à média"⁴⁰. Outros fatores também têm se correlacionado com a HM^{30,40,43-48}, conforme demonstrado no quadro 1. Em um estudo envolvendo 3.400 pacientes hipertensos tratados, os principais fatores associados à HM foram sobrepeso (1,38, IC 95%, 1,09-1,75) e consumo regular de álcool (OR, 1,37; IC 95%, 1,09-1,72)⁴². Em um outro estudo, o risco de HM foi maior nos homens do que nas mulheres (RR, 1,14, IC 95%, 1,01-1,28) e em fumantes (RR, 1,16; IC 95%, 1,04-1,30)⁴⁹. Outra publicação demonstrou que as mulheres eram menos propensas que os homens a ter HM (OR, 0,39, IC 95%, 0,22- 0,68)⁴⁷.

Classicamente, caracteriza-se a presença de HM em indivíduos não tratados. Recentemente, a literatura tem chamado a atenção para a ocorrência de PA normal no consultório e elevada fora dele em indivíduos tratados. Níveis mais baixos de ansiedade e a utilização de medicação anti-hipertensiva apenas antes da consulta médica, com o pico de ação do fármaco no momento do exame, também têm sido listados como fatores causais nessa situação^{44,46,50}.

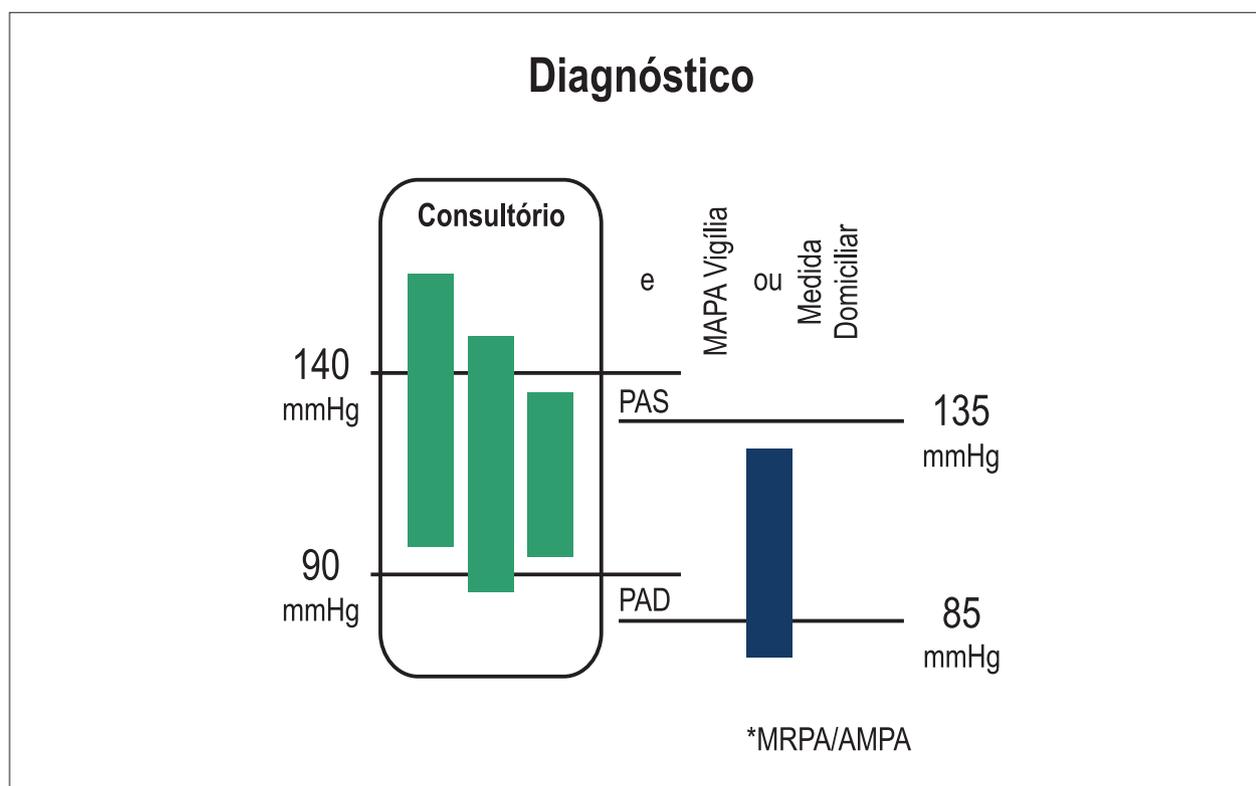


Figura 2 – Representação esquemática do comportamento da PA no consultório e na MAPA ou medidas domiciliares da PA para o diagnóstico de hipertensão do avental branco. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: Monitorização residencial da PA; AMPA: Automedida da PA.

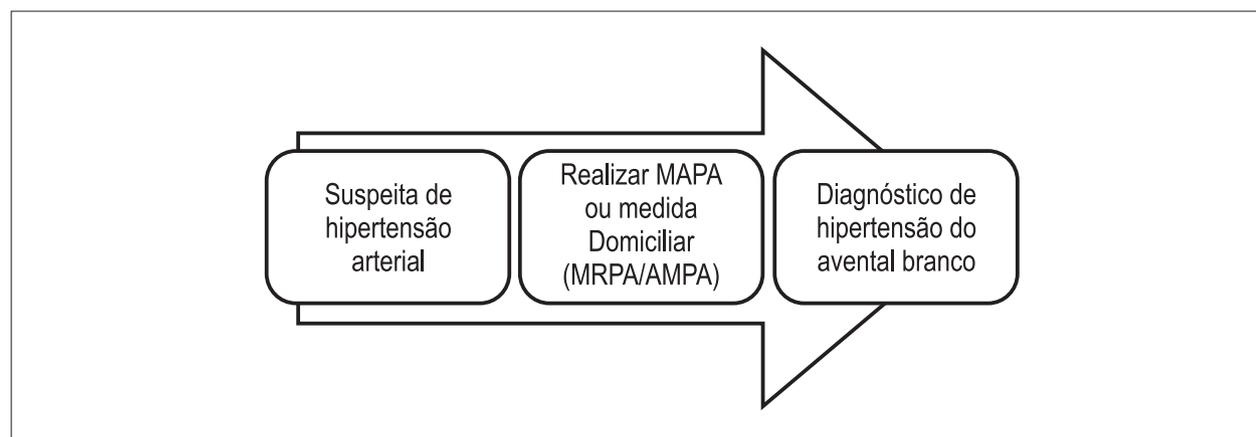


Figura 3 – Fluxograma para identificação da hipertensão do avental branco. MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: Monitorização residencial da PA; AMPA: Automedida da PA.

Diagnóstico e estratégias clínicas de identificação

Hipertensão Mascarada refere-se a pacientes não tratados, nos quais as medidas de consultório estão sistematicamente normais, PA < 140/90 mmHg, com elevação na MAPA ou medidas domiciliares - média PA vigília ou média de PA domiciliar $\geq 135/85$ mmHg^{51,52} (tabela 1 e figuras 1 e 4). Destaca-se que o posicionamento da Sociedade Europeia de Hipertensão para

MAPA considerou também as médias da PA de 24h e da PA noturna elevadas como critérios para o diagnóstico de HM, mesmo que a média da PA de vigília seja normal⁵.

As condições expostas no quadro 1 estão relacionadas à HM, e quando presentes, o diagnóstico pode ser suspeitado e a MAPA deverá ser considerada para se obter mais adequada análise do real comportamento da PA. Especialmente, a

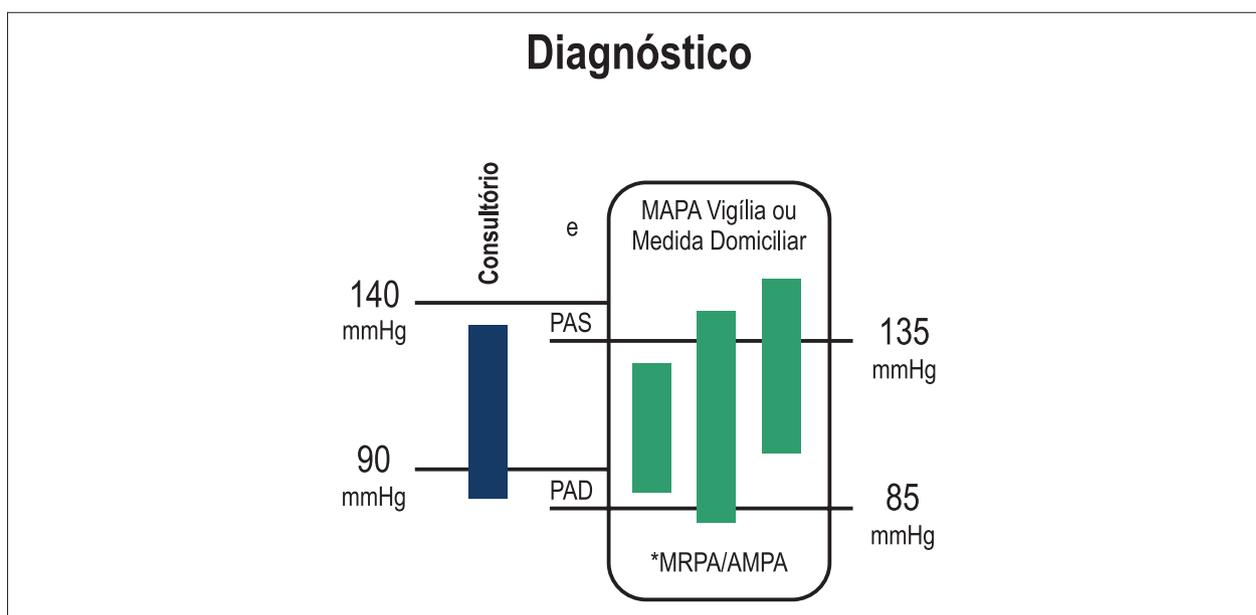


Figura 4 – Representação esquemática do comportamento da PA no consultório e na MAPA ou medidas domiciliares da PA para o diagnóstico de hipertensão mascarada. PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial; MRPA: Monitorização residencial da PA; AMPA: Automedida da PA.

Quadro 1 – Fatores relacionados à presença de hipertensão mascarada^{2,4-11}

Sexo masculino
 Idade jovem
 História familiar para hipertensão arterial
 Tabagismo
 Consumo de álcool
 Atividade física aumentada
 Hipertensão induzida pelo esforço
 Medidas de PA ocasionalmente elevadas
 Obesidade
 Diabetes
 Doença renal crônica
 Hipertrofia ventricular esquerda
 Múltiplos fatores de risco associados
 Apneia do sono
 Fatores psicossociais: ansiedade, conflitos interpessoais, estresse no trabalho

presença de lesões em órgãos-alvo e o relato de repetidas medidas elevadas da PA fora do consultório devem fazer suspeitar de HM^{1,3-5,48,53,54}.

A identificação da HM também poderá ser feita com base em repetidas medidas da PA durante os períodos da manhã e tarde com adequadas sensibilidade e especificidade⁷. Entretanto, a reprodutibilidade em longo prazo das medidas dessa forma realizadas tem sido questionada por vários autores⁵⁵.

Valor prognóstico

O valor prognóstico da HM é controverso, havendo trabalhos comprovando o maior risco CV, enquanto outros não demonstram tal relação. Vários autores observaram que, em hipertensos, a MAPA e a medida domiciliar são

superiores à medida da PA no consultório como preditores independentes, tanto de lesões em órgãos-alvo^{56,57} como do risco cardiovascular⁵⁸. Por outro lado, Cuspidi e cols.⁵⁹ realizaram uma análise de 13 estudos buscando relacionar a HM com a Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE). Os autores concluíram que a relação entre HM e o desenvolvimento de HVE foi limitada⁵⁹.

Por outro lado, o remodelamento concêntrico e a HVE, o espessamento de camada íntima média e a presença de placas ateroscleróticas de carótidas e a microalbuminúria foram achados mais prevalentes na HM do que na população de normotensos⁵⁶.

Hanninen e cols.⁶⁰ investigaram o valor prognóstico da HM em uma amostra da população geral na Finlândia. Foram incluídos 2.046 indivíduos normotensos e hipertensos

com diferentes fatores de risco CV associados. Os autores concluíram que, avaliando-se o risco CV pela medida da PA domiciliar, pacientes com HM apresentam risco CV ajustado para a idade maior que normotensos. Entretanto, a HM não foi um preditor de risco CV independente quando a medida basal domiciliar da PA foi ajustada para outros fatores de risco tradicionais. Eles concluíram, então, que valores de pressão domiciliar associados a outros fatores de risco tradicionais são suficientes para estratificação do risco CV.

Meta-análises de estudos prospectivos indicaram um risco de eventos CV duas vezes maior na HM que na normotensão verdadeira, incidência semelhante à observada na HAS verdadeira. Possivelmente, a não detecção da HM e a consequente ausência de tratamento devam ter contribuído para esse resultado^{20,37,41}.

Tratamento não medicamentoso da pré-hipertensão, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada: eficácia e dificuldades para a sua implementação

Não há dúvidas quanto aos benefícios obtidos com Mudanças no Estilo de Vida (MEV) nos portadores de HAS, nos pré-hipertensos, e há boas indicações de que esses se estendem aos com HAB e aqueles com HM^{1,3}.

As principais MEV com essa finalidade são: controle do peso, mudança alimentar com adoção da dieta DASH (rica em frutas, hortaliças, fibras, minerais e laticínios com baixos teores de gorduras), diminuição no consumo de sal, redução no consumo de álcool, cessação do tabagismo, incentivo à prática de atividade física, além do controle do estresse psicossocial^{1,3}.

Inúmeros estudos clínicos que avaliaram essas medidas mostraram redução significativa na PA entre os hipertensos e pré-hipertensos e postergaram o aparecimento da HAS neste último grupo⁶¹⁻⁶⁸.

Com relação à HAB, o incentivo às MEV está embasado em algumas razões: a HAB não é inócua, visto que seus portadores podem apresentar alterações em órgãos-alvo; as MEV devem ser a estratégia inicial para redução da PA, em qualquer tipo de alteração do comportamento da PA; são recomendadas como importante estratégia para prevenir ou retardar o surgimento de HAS na população geral; portadores de HAB têm maior probabilidade de desenvolver HAS sustentada; apresentam benefícios claros para os outros fatores de risco CV; o tratamento medicamentoso da HAB ainda é controverso^{1,3,20}.

Na hipertensão mascarada, as recomendações poderão ser mais específicas de acordo com o período do dia em que ocorre a elevação da pressão arterial, tais como hipertensão matutina, diurna e noturna⁶⁹.

Para a hipertensão matutina é recomendada redução da ingestão de álcool e do estresse físico e mental⁷⁰. Na hipertensão na vigília o abandono do tabagismo é imprescindível, assim como o controle do estresse físico e mental⁷¹. Para os que apresentam hipertensão durante o sono recomenda-se a restrição de sal, já que é observada com

maior frequência nos indivíduos sal-sensíveis⁷², e redução do peso, especialmente para os obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono⁷³.

Além do acompanhamento de perto pelo profissional médico, a equipe multiprofissional desempenha um papel fundamental nessa abordagem, motivando a adesão e buscando garantir que as mudanças sejam permanentes^{1,3,74-76}.

Apesar das evidências, a grande limitação e motivo de desconfiança é a efetividade dessas medidas que envolvem MEV fora do contexto dos ensaios clínicos. Na vida real, mesmo os mais motivados encontram dificuldades em sustentar MEV, pressionados pelas forças culturais, hábitos arraigados em anos de vida, normas da sociedade e interesses comerciais que incentivam o sedentarismo, a dieta inadequada e o consumo exagerado de calorias⁷⁷. Esse fato acaba por criar expectativas pelas possibilidades de alternativas medicamentosas para o enfrentamento dessas situações^{78,79}.

Tratamento medicamentoso

Pré-hipertensão

A PH representa estágio intermediário para a HAS estabelecida e a sua conversão em hipertensão arterial sustentada é mais acelerada em negros^{8,80}. O Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) está frequentemente ativado em indivíduos pré-hipertensos⁸¹. Essas evidências sugerem que a intervenção precoce com medicamentos pode reduzir a incidência de hipertensão sustentada e evitar a progressão da DCV.

Os estudos TROPHY¹³ e PHARAO⁸² foram os primeiros a demonstrar que inibidores do SRAA reduzem a incidência de hipertensão. O TROPHY avaliou 772 indivíduos com PA de 130-139/85-89 mmHg, randomizados para receberem placebo ou candesartana (16 mg/dia – grupo intervenção). Todos receberam orientações quanto a MEV. Após quatro anos, observou-se menor incidência de HAS (9,8%) no grupo intervenção, com redução do Risco Relativo (RR) de 16% e Número Necessário para Tratar (NNT) de 11¹³. Esse estudo foi questionado em alguns aspectos metodológicos, que podem ter sobrevalorizado os seus resultados. O PHARAO avaliou 1.008 pré-hipertensos com PA de 130-139/85-89 mmHg, durante três anos, que foram aleatoriamente alocados para receber ramipril 5 mg/dia ou placebo. No grupo ramipril observou-se redução do RR de 34% na incidência de HAS avaliada pela PA de consultório (NNT = 9) e MAPA (32,5% vs. 53,0), com aumento da incidência de tosse (4,8 vs. 0,4%)⁸². No entanto, se esses benefícios permanecem em longo prazo, se previnem eventos CV e se são custo-efetivos, são informações que permanecem ainda não esclarecidas.

As diretrizes atuais recomendam MEV a todos pré-hipertensos, e intervenção com medicamentos somente nos indivíduos com PA na faixa normal alta de alto risco, com DCV ou doença renal estabelecida, síndrome metabólica ou diabetes¹, a critério da decisão médica individualizada. Destaca-se que até o momento só há evidências para o uso de bloqueadores do SRAA. Vale ressaltar que as recentes diretrizes europeias de hipertensão destacaram a ausência de evidências científicas suficientes que suportem a recomendação de início de tratamento medicamentoso na faixa de PA normal alta.

Em face das evidências comentadas e da baixa efetividade da MEV em longo prazo, propõe-se que a decisão de utilizar doses baixas de anti-hipertensivos em indivíduos com pré-hipertensão e sem DCV, mas sob alto risco de desenvolver hipertensão arterial sustentada, possa ser considerada⁸³⁻⁸⁵.

Hipertensão do Avental Branco (HAB)

O benefício do tratamento medicamentoso para a HAB permanece indefinido, porque a questão nunca foi avaliada em um ensaio clínico especificamente desenhado para testar essa hipótese. Além disso, grandes estudos clínicos desenhados para mostrar proteção em órgãos-alvo com tratamento anti-hipertensivo nunca usaram MAPA ou medidas domiciliares da PA, exceto em pequenos subgrupos, com pequeno número de eventos CV, que não permitiram conclusões definitivas.

Na ausência de evidências diretas, recomenda-se que na presença de alto ou muito alto risco CV (concomitância de DCV ou doença renal, lesões em órgãos-alvo, síndrome metabólica ou diabetes), o tratamento anti-hipertensivo na HAB pode ser considerado. Portanto, a avaliação dos fatores de risco CV e determinação do risco em indivíduos com HAB são essenciais para a tomada de decisão individualizada sobre o tratamento anti-hipertensivo⁸⁶.

Recomenda-se que o seguimento desses pacientes seja feito com MAPA ou medidas domiciliares da PA

Hipertensão Mascarada (HM)

Há significativa base científica do impacto negativo da HM na morbidade e na mortalidade CV que justificam identificar e tratar esses pacientes de forma similar aos pacientes hipertensos de consultório⁴².

Até o momento não foram realizados estudos clínicos em pacientes com HM, que demonstrem a relação entre a queda da PA e a redução do risco CV. A consideração de início de tratamento medicamentoso para pacientes com

HM baseia-se no fato de que esses indivíduos são reais hipertensos fora do consultório, com risco CV semelhante aos hipertensos não tratados^{50,87}.

Os pacientes com HM devem ser estratificados e tratados da mesma forma que os hipertensos convencionais⁵⁰. Sugere-se que a eficácia do tratamento anti-hipertensivo seja avaliada por medidas de PA obtidas fora do consultório.

Lista completa dos autores:

Alexandre Alessi, Andréa Araujo Brandão, Annelise Machado Gomes de Paiva, Armando da Rocha Nogueira, Audes Feitosa, Carolina de Campos Gonzaga, Celso Amodeo, Decio Mion, Dilma do Socorro Moraes de Souza, Eduardo Barbosa, Emilton Lima Junior, Fernando Nobre, Flavio Dani Fuchs, Hilton Chaves Junior, Jamil Cherem Schneider, João Gemelli, José Fernando Villela-Martin, Luiz Cesar Nazario Scala, Marco Antonio Mota Gomes, Marcus Vinicus Bolivar Malachias, Nelson Siqueira de Moraes, Osni Moreira Filho, Oswaldo Passarelli Junior, Paulo Cesar Brandão Veiga Jardim, Roberto Dischinger Miranda, Rui Póvoa, Sandra Cristina Fuchs, Sergio Baiocchi, Thiago Veiga Jardim, Weimar Kunz Sebba Barroso

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação desse estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl 1):1-51.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Rédon J, Zanchetti A, Böhm M, et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3 supl.3):1-24.
5. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31(9):1731-68. Erratum in *J Hypertens*. 2013;31(12):2467.
6. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnel CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-7.
7. Conen D, Ricker PM, Buring JE, Glynn RJ. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progression: prospective cohort study. *BMJ*. 2007;335(7617):432-40.
8. Moreira LB, Fuchs SC, Wiehe M, Gus M, Moraes RS, Fuchs FD. Incidence of hypertension in Porto Alegre, Brazil: a population-based study. *J Hum Hypertens*. 2008;22(1):48-50.
9. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson B, Flegal K, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2009 update: a report

- from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181.
10. De Marco M, de Simone G, Roman MJ, Chinalli M, Lee ET, Russel M, et al. Cardiovascular and metabolic predictors of progression of prehypertension into hypertension: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2009;54(5):974-80.
 11. Safar ME, Frohlich ED. (eds): *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Adv Cardiol. Basel: Karger; 2007. p. 117-24.
 12. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-81.
 13. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, et al; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1685-97.
 14. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682-6.
 15. Winegarden CR. From "prehypertension" to hypertension?: additional evidence. *Ann Epidemiol*. 2005;15(9):720-5.
 16. Kim YM, Hong KS, Choi YH, Choi MG, Jeong JY, Lee JM, et al. Rates and related factors of progression to hypertension among prehypertensive local residents aged 45 or over in Chuncheon City: hallym aging study from a community-based cross-sectional study. *Korean Circ J*. 2008;38(1):43-50.
 17. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2006;119(2):133-41.
 18. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke*. 2005;36(9):1859-63.
 19. Ishikawa Y, Ishikawa J, Ishikawa S, Kayaba K, Nakamura Y, Shimada K, et al. Prevalence and determinants of prehypertension in a Japanese general population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1323-30.
 20. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8.
 21. Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl*. 1994;12(7):S1-12.
 22. Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, McCormack P, et al. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 2004;9(6):307-9.
 23. Angeli F, Verdecchia P, Gattobigio R, Sardone M, Reboldi G. White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit*. 2005;10(6):301-5.
 24. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. True resistant hypertension: is it possible to be recognized in the office? *Am J Hypertens*. 2005;18(12 Pt 1):1534-40.
 25. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):226-32.
 26. Helvaci MR, Kaya H, Yalcin A, Kuvandik G. Prevalence of white coat hypertension in underweight and overweight subjects. *Int Heart J*. 2007;48(5):605-13.
 27. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA*. 1988;259(2):225-8.
 28. Verdecchia P, Palatini P, Schillaci G, Mormino P, Porcellati C, Pessina AC. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(6):1015-20.
 29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). *Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults*. Clinical Guideline CG 127; August 2011.
 30. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21(5):821-48.
 31. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87. Erratum in: *J Hypertens*. 2007;25(8):1749.
 32. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegrd K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007;115(16):2145-52.
 33. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, et al. Reference values for 24-h ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama study. *Hypertension*. 1998;32(2):255-9.
 34. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1999;12(11 Pt 1):1149-57. Erratum in *Am J Hypertens* 2000;13(2):219.
 35. Gomes MA, Paiva AM. MAPA e MRPA: o valor das medidas de pressão arterial fora do consultório. *Revista Norte Nordeste de Cardiologia*. 2013;3(2):10-20.
 36. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, et al. Short and long-term incidence of stroke in white coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45(2):203-8.
 37. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an update meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):52-8.
 38. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension*. 2012;59(3):564-71.
 39. Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Bjorklund Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals. *J Hypertens*. 2007;25(8):1554-64.
 40. Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):795-6.
 41. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2008;26(9):1715-25.
 42. Verberk WJ, Kessels AG, de Leeuw PW. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008;21(9):969-75.
 43. Ogedegbe G. Causal mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects. *Blood Press Monit*. 2010;15(2):90-2.
 44. Aksoy I, Deinum J, Lenders JW, Thien T. Does masked hypertension exist in healthy volunteers and apparently well-controlled hypertensive patients? *Neth J Med*. 2006;64(3):72-7.
 45. Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Inoue R, et al; J-HOME Study Group. Prevalence of masked uncontrolled and treated white-coat hypertension defined according to the average of morning and evening home blood pressure value: from the Japan Home Versus Office Measurement Evaluation Study. *Blood Press Monit*. 2005;10(6):311-6.

46. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L, Chaplin W, Spruill TM, Albanese GM, et al. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2459-65.
47. Wang GL, Li Y, Staessen JA, Lu L, Wang JG. Anthropometric and lifestyle factors associated with white-coat, masked and sustained hypertension in a Chinese population. *J Hypertens.* 2007;25(12):2398-405.
48. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens.* 2005;23(3):521-7.
49. Ungar A, Pepe G, Monami M, Lambertucci L, Torrini M, Baldasseroni S, et al. Isolated ambulatory hypertension is common in outpatients referred to a hypertension center. *J Hum Hypertens.* 2004;18(12):897-903.
50. Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(5):349-55.
51. Pickering T, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res.* 2007;30(6):479-88.
52. Terawaki H, Metoki H, Nakayama M, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, et al. Masked hypertension determined by self-measured blood pressure at home and chronic kidney disease in the Japanese general population: the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2008;31(12):2129-35.
53. Kawano Y, Horio T, Matayoshi T, Kamide K. Masked hypertension: subtypes and target organ damage. *Clin Exp Hypertens.* 2008;30(3):289-96.
54. Mallion JM, Genes N, Vaur L, Clerson P, Vaisse B, Bobrie G, et al. Detection of masked hypertension by home blood pressure measurement: is the number of measurements an important issue? *Blood Press Monit.* 2004;9(6):301-5.
55. Head GA, McGrath BP, Mihailidou AS, Nelson MR, Schlaich MP, Stowasser M, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in Australia: 2011 consensus position statement. *J Hypertens.* 2012;30(3):253-66.
56. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24(6):793-801.
57. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med.* 1999;131(8):564-72.
58. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004;291(11):1342-9.
59. Cuspidi C, Negri F, Sala C, Mancina G. Masked hypertension and echocardiographic left ventricular hypertrophy: an updated overview. *Blood Press Monit.* 2012;17(1):8-13.
60. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Johansson J, Jula AM. Prognostic significance of masked and white-coat hypertension in the general population: the Finn-Home Study. *J Hypertens.* 2012;30(4):705-12.
61. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med.* 1997;157(6):657-67.
62. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Wollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336(16):1117-24.
63. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 2001;344(1):3-10.
64. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, West DS, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):1-11.
65. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ.* 2007;334(7599):885-8.
66. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA.* 2003;289(16):2083-93.
67. Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;144(7):485-95.
68. Park S, Rink LD, Wallace JP. Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens.* 2006;24(9):1761-70.
69. Kawano Y. Lifestyle modification for masked hypertension. *Curr Hypertens Rev.* 2011;7(1):9-12.
70. Leary AC, Struthers AC, Donnan PT, MacDonald TM, Murphy MB. The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on physical activity after waking. *J Hypertens.* 2002;20(5):865-70.
71. Verdecchia P, Schilatti G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(10):1209-15.
72. Uzu T, Nakao K, Kume S, Araki H, Isshiki K, Araki S, et al. High sodium intake is associated with masked hypertension in Japanese patients with type 2 diabetes and treated hypertension. *Am J Hypertens.* 2012;25(11):1170-4.
73. Baguet JP, Lévy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens.* 2008;26(5):885-92.
74. Tsai J, Liu J, Kao C, Tomlinson B, Kao P, Chen J, et al. Beneficial effects on blood pressure and lipid profile of programmed exercise training in subjects with white coat hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15(6):571-6.
75. Lima AS, Zanetti ML, Miyar LO, Machado MP. Fatores facilitadores / dificultadores para a implementação de um programa educativo por equipe multidisciplinar. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(5):568-78.
76. Margolius D, Wong J, Goldman ML, Rouse-Iniguez J, Bodenheimer T. Delegating responsibility from clinicians to nonprofessional personnel: the example of hypertension control. *J Am Board Fam Med.* 2012;25(2):209-15.
77. Appel LJ; American Society of Hypertension Writing Group. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2009;3(5):321-31.
78. Hooper L, Bartlett C, Davey Smith G, Ebrahim S. Systematic review of long term effects of advice to reduce dietary salt in adults. *BMJ.* 2002;325(7365):628.
79. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moraes RS, Rosito GA, Soruoco A, et al. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens.* 1997; 15:783-792.
80. Selassie A, Wagner CS, Laken ML, Ferguson ML, Ferdinand KC, Egan BM. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks. *Hypertension.* 2011;58(4):579-87.
81. Fink GD, Arthur C. Corcoran Memorial Lecture. Sympathetic activity, vascular capacitance, and long-term regulation of arterial pressure. *Hypertension.* 2009;53(2):307-12.
82. Luders S, Schrader J, Berger J, Unger T, Zidek W, Bohm M, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure – a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens.* 2008;26(7):1487-96.
83. Fuchs FD, Fuchs SC, Moreira LB, Gus M, Nóbrega AC, Poli-de-Figueiredo CE, et al. Prevention of hypertension in patients with pre-hypertension: protocol for the PREVER-prevent trial. *Trials.* 2011;12:65.

-
84. McInnes G. Pre-hypertension: how low to go and do drugs have a role. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(2):187-93.
85. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(9):913-22.
86. Mancia G, Bombelli M, Seravalle G, Grassi G. Diagnosis and management of patients with white-coat and masked hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(12):686-93.
87. Phillips RA. Controversies in blood pressure goal guidelines and masked hypertension. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1254:115-22.