

## POKUS DUBOKOG UDAHA PRI OBRADI HIPERTONIČARA U OBITELJSKOJ MEDICINI

### *DEEP BREATH TEST IN THE ASSESSMENT OF HYPERTENSION IN FAMILY MEDICINE*

**Marion Tomičić<sup>1,2</sup>, Mirjana Rumboldt<sup>1</sup>, Vedran Carević<sup>3</sup>, Dragomir Petric<sup>1,2</sup>, Zvonko Rumboldt<sup>4</sup>**

#### **Sažetak**

Dio hipertoničara je loše reguliran, što ponekad može biti posljedica efekta bijele kute. Današnji standard za utvrđivanje ovog efekta je usporedba ordinacijskog tlaka s kontinuiranim mjerenjem (KMAT). Cilj istraživanja bio je provjeriti pouzdanost testa dubokog disanja (TDD) u otkrivanju žilnih hiperreaktora u odnosu na KMAT.

U istraživanje je uključeno 214 nereguliranih, liječenih hipertoničara, randomiziranih u interventnu (N=106) i kontrolnu (N=108) skupinu. Ispitanici interventne skupine su u 5. i 15. min. izveli TDD (3-4 ciklusa u 30 s) nakon čega im je ponovljeno mjerenje tlaka. Svim sudionicima tlak je izmjeren u 5. i 15. min. uz KMAT.

Kod sniženja sistoličkog tlaka nakon TDD od  $\geq 15\%$  koje je opaženo u 20% ispitanika specifičnost testa bila je 96% (95% CI 79%-100%), a pozitivna prediktivna vrijednost 94% (95% CI 72%-100%). Malo sniženje sistoličkog tlaka ( $< 8\%$ ) iza TDD-a (osjetljivost 0,78% i negativna prediktivna vrijednost 78,4%; 95% CI 64,0-85,9), prilično pouzdano isključuje žilne hiperreaktore.

U otkrivanju učinka bijele kute TDD je jednostavan za pacijenta i za liječnika, a sniženja tlaka ( $\leq 8\%$  i  $\geq 15\%$ ) nakon TDD mogu s velikom vjerojatnošću razlučiti hiperreaktore od rezistentnih hipertoničara. Preostalih 30% rezistentnih hipertoničara zahtijeva praćenje, ponavljanje TDD testa, upućivanje na KMAT ili na specijalističku konzultaciju.

**Ključne riječi:** hipertenzija bijele kute, efekt bijele kute, KMAT, test dubokog disanja

#### **Summary**

Unsatisfactory blood pressure (BP) control may be due to white coat effect (WCE). It is unveiled with ABPM. The aim of the study was to assess the validity of deep breath test (DBT) in detection of WCE in relation to ABPM, the „gold standard“.

The study included 214 poorly regulated, treated hypertensives, randomized in intervention (N=106) and control (N=108) group. Office BP was measured again in all the examinees in the 5th and 15th minute; the intervention group moreover underwent DBT (3-4 cycles over 30 seconds) at that time, and ABPM results were compared..

<sup>1</sup> Katedra obiteljske medicine, Medicinski fakultet Split

<sup>2</sup> Dom zdravlja splitsko-dalmatinske županije

<sup>3</sup> Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Split

<sup>4</sup> Medicinski fakultet Split.

A decrease in systolic BP by  $\geq 15\%$  after DBT (observed in 20% of the subjects) resulted in specificity of 96% (95% CI 79-100%), and in positive predictive value of 94% (95% CI 72-100%). Minimal systolic BP lowering ( $< 8\%$ ) following DBT (sensitivity 0.78%; negative predictive value 78.4%) might confidently exclude vascular hyperreactors.

It is concluded that family physician with simple DBT may discern vascular hyperreactors (decrease in systolic BP  $\geq 15\%$ ; about 20% of the poorly controlled patients) from resistant hypertensives (decrease  $< 8\%$ ; about 50% of these patients). The remaining 30% of the resistant patients deserved a careful follow-up, repeated DBT, referral to ABPM or to specialist consultation.

**Key words:** white coat hypertension, white coat effect, ABPM, DBT

## Uvod

Arterijska hipertenzija (AH) jedan je od vodećih neovisnih čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (KVB) koje su još uvijek vodeći uzrok smrti i važan uzrok invaliditeta diljem svijeta. Pojavnost AH kreće se oko 30-45% i raste s dobi, pa je trend starenja stanovništva čini još važnijom za svakodnevnicu liječnika obiteljske medicine (LOM). Dijagnosticiranje i liječenje nekomplikirane AH većinom je u nadležnosti LOM-a uključujući oportunistički probir, traganje za čimbenicima rizika i oštećenjem ciljnih organa te liječenjem i praćenjem bolesnika. U našem svakodnevnom radu AH jedan je od najčešćih povoda dolaska i razlog je najvećeg broja propisanih lijekova. Premda su smjernice za dijagnosticiranje i liječenje jasne, još uvijek je veliki postotak bolesnika neotkriven a premalo hipertoničara je dobro regulirano. Razloga za to je mnogo, od nedovoljnog traganja među prividno zdravom populacijom do nepravilnog liječenja i loše suradljivosti pacijenata u uzimanju propisane terapije. Jedan od mogućih razloga

je i hipertenzija bijele kute odnosno fenomen bijele kute. Dio bolesnika na mjerenje tlaka u ordinaciji reagira privremenim porastom, odnosno skokom arterijskog tlaka. Ukoliko ih proglasimo refraktornim ili loše reguliranim hipertoničarima kliničke implikacije te odluke nisu male. To može rezultirati povećanjem doze propisanih antihipertenzivnih lijekova i/ili uvođenje novih, što dovodi do veće vjerojatnost razvoja nuspojava, smanjenja suradljivosti bolesnika te nepotrebnim povećanjem cijene liječenja. Pojavnost fenomena bijele kute kreće se od 35% do 73%.; češći je u žena, bolesnika starije životne dobi, višeg indeksa tjelesne mase (ITM) i kod hipertenzije I. stupnja. Primjetniji na sistoličkom tlaku, a prisutan je i u liječenih i u neliječenih hipertoničara.

Hipertenziju bijele kute definiramo kao povišen arterijski tlak u ordinaciji ( $\geq 140/90$  mm Hg) u odnosu na normalne vrijednosti dnevnog ( $\leq 135/80$  mm Hg) i kućnog tlaka ( $\leq 130/80$  mm Hg). Sličan tome je fenomen bijele kute, definiran razlikom između mjerenja u ordinaciji i KMAT-a ili kućnog mjerenja za  $\geq 20$  mm Hg u sistoličkom ili  $\geq 10$  mm Hg u dijastoličkom tlaku ili u postotku.

Među dostupnim metodama zlatni standard za postavljanje dijagnoze je kontinuirano (automatsko) 24-h mjerenje arterijskog tlaka (KMAT). Ova dijagnostička pretraga zahtijeva znatna financijska sredstva i nije dostupna svim LOM-e. Jednostavniji, brži i jeftiniji, a možda podjednako vrijedan način otkrivanja fenomena bijele kute je postupak nazvan test dubokog disanja (TDD). Ritam disanja utječe na arterijski tlak, a TDD vjerojatno poboljšava osjetljivost baroreceptorskih refleksa zbog prevage vagusa, što dovodi do pada tlaka koji se ne može objasniti mirovanjem ili nekim drugim utjecajem. U nekoliko dostupnih a sličnih istraživanja TDD je predložen kao metoda otkrivanja žilnih hiperrektora ali nikad nije aplikativno zaživio u praksi.

Zbog toga je cilj ovog istraživanja bio provjeriti dijagnostičku vrijednost TDD testa (osjetljivost, specifičnost, prediktivna vrijednost) u otkrivanju

fenomena bijele kute u odnosu na prosječni dnevni tlak izmjeren KMAT-om.

## Ispitanici i metode

Istraživanje je provedeno na susljednom uzorku ispitanika poslanih na KMAT u ambulanti Interne klinike KBC Split i Ordinaciji obiteljske medicine Medicinskog fakulteta u Splitu. Uključeni su punoljetni pacijenti koji boluju od neregulirane (RR  $\geq$ 140/90 mm Hg), medikamentno liječene AH, dokazane najmanje šest mjeseci ranije. Po potpisivanju informiranog pristanka, pacijenti su randomizirani po dobi i spolu u dvije skupine: interventnu (A) i kontrolnu (B). Nakon 5 min mirovanja u ordinaciji svima je izmjeren inicijalni arterijski tlak u sjedećem položaju, na dominantnoj ruci, dva puta u razmaku od 2 min. Isto je ponovljeno u 15. min od početka eksperimenta. Ispitanici u interventnoj skupini su nakon mjerenja u 5. i 15. minuti izveli TDD, tako da su uz nadzor istraživača disali duboko i polagano tijekom 30 s (3-4 ciklusa). Neposredno potom i 2 min kasnije, izmjeren im je arterijski tlak na standardni način. U individualne test-liste bilježeni su sociodemografski i antropometrijski podaci, izmjerene vrijednosti arterijskog tlaka tijekom pokusa te rezultati KMAT-a, koji je vršen

uređajima SL 90207 (Spacelabs Healthcare; WA, USA). Žilnim hiperreaktorima (dokazan fenomen bijele kute) smatrani su ispitanici u kojih je prosječni dnevni tlak dobiven KMAT-om bio  $>10\%$  niži od tlaka u ordinaciji.

## Rezultati

U istraživanje je uključeno 214 ispitanika s medikamentno liječenom, nereguliranom arterijskom hipertenzijom. Između interventne i kontrolne skupine nije bilo značajnih razlika u spolu, dobi ni navikama. Jedan lijek uzimalo je 59 (27,6%) ispitanika, dok je 54 (25,2%) uzimalo dva, a 101 (47,2%) tri ili više antihipertenziva.

Prosječni dnevni tlak dobiven KMAT-om iznosio je  $135,0 \pm 13,6/82,0 \pm 10,8$  mm Hg, a sfingomanometrijski u 5. min  $160,0 \pm 14,7/93,0 \pm 10,6$ , odnosno  $153,0 \pm 17,8/92,0 \pm 11,5$  mm Hg u 15. min, bez značajnih razlika između skupina.

Tlak izmjeren u ordinaciji (5. i 15. min) bio je značajno viši od dnevnog tlaka ( $F=605.157$ ;  $P<0,001$ ;  $\eta^2=0,741$ ), bez većih razlika između skupina u 5. min ( $F<0,001$ ;  $ss=1$ ;  $P=0,996$  za sistolički, odnosno  $F=0,551$ ;  $ss=1$ ;  $P=0,459$  za dijastolički tlak) i u 15. min ( $F=1,858$ ;  $ss=1$ ;  $P=0,176$  za sistolički, odnosno  $F=0,064$ ;  $ss=1$ ;  $P=0,975$  za dijastolički) (tbl 1.).

**Tablica 1.** Razlike u prosječnom dnevnom tlaku, u 5. i u 15. min po skupinama

	Skupina A N=105		Skupina B N=108		Razlika	t	ss	P
	X	SC	X	SD				
<b>Sistolički</b>								
dnevni tlak	135,7	13,9	135,1	13,5	-0,6	0,332	211	0,740
5. min	160,4	15,6	160,2	13,9	0,2	0,263	212	0,793
15. min	153,2	17,6	151,9	18,0	-1,3	0,514	204	0,608
<b>Dijastolički</b>								
dnevni tlak	83,5	10,9	82,2	10,8	-1,3	0,848	211	0,397
5. min	92,9	10,3	92,8	10,9	-0,1	0,069	212	0,945
15. min	93,1	12,2	91,2	10,8	-1,9	1,148	204	0,252

= aritmetička sredina; SD = standardna devijacija; t = t test za neovisne uzorke; ss - stupnjevi slobode; P = vjerojatnost greške tipa  $\alpha$

**Table 1.** Differences in the average daily BP in the 5th and 15th minute by groups

**Tablica 2.** Kretanje arterijskog tlaka u prvom dijelu pokusa, skupina A (n=104)

**Table 2.** Scope of arterial BP in the first part of the study, group A (n=104)

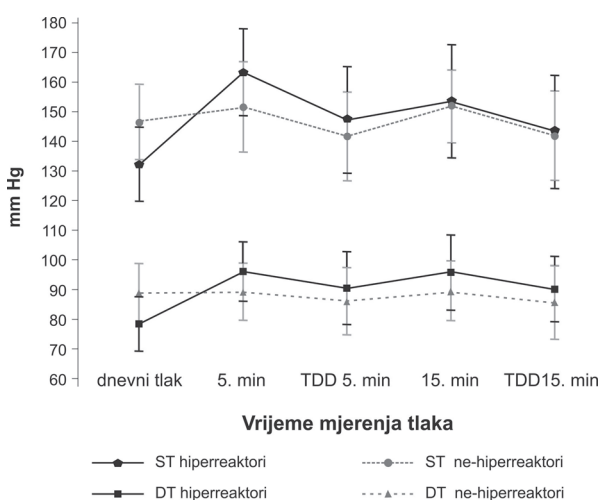
	X	SD	F	ss	P
<b>Sistolički</b>					
dnevni tlak	135,6	13,9	160,1	1,769	<0,001
5. min	160,4	15,8			
15. min	146,2	17,5			
<b>Dijastolički</b>					
dnevni tlak	83,5	10,7	43,3	1,669	<0,001
5. min	92,9	10,4			
15. min	88,6	12,0			

Arterijski tlak se u interventnoj skupini značajno mijenjao u prvoj fazi istraživanja (tbl. 2). Najniže su bile vrijednosti prosječnog dnevnog tlaka, a najviše one u 5. min. Nakon TDD vrijednosti tlaka su bile znatno niže nego u 5. min, ali i više od prosječnog dnevnog tlaka. Sve razine sistoličkog i dijastoličkog tlaka su se međusobno značajno razlikovale ( $P < 0,001$ ), osim razlike tlakova nakon TDD u 5. i 15. min ( $P = 1,000$ ).

Nakon TDD je u većine ispitanika došlo do znatnog pada sistoličkog tlaka prema onom u 5. min, prosječno za  $14,68 \pm 11,67$  mm Hg; maksimalno za 44, minimalno za 1 mm Hg. U 38 (36,2%) ispitanika došlo je i do pada dijastoličkog tlaka, za prosječno  $4,31 \pm 7,99$  mm Hg; minimalno za 1 mm Hg, maksimalno za 39 mm Hg. Oba su tlaka bila značajno niža od onih u kontrolnoj skupini u 5. min (za sistolički:  $t = 6,475$ ;  $P < 0,001$ ; za dijastolički  $t = 3,168$ ;  $P = 0,001$ ). U interventnoj skupini je nakon TDD u 15. min sistolički tlak bio niži od onoga u kontrolnoj skupini u 15. min ( $t = 2,847$ ;  $P = 0,005$ ), što nije utvrđeno za dijastolički tlak ( $t = 1,477$ ;  $P = 0,143$ ).

Žilnih hiperreaktora prema padu sistoličkog tlaka bilo je 168 (78,9%) a po promjeni dijastoličkog 116 (54,5%), bez značajne razlika u prevalenciji između skupina (za sistolički  $\chi^2 = 0,37$ ;  $p = 0,61$ , za dijastolički tlak  $\chi^2 = 0,36$ ;  $p = 0,58$ ). U interventnoj skupini hiperreaktori su imali značajno niže

vrijednosti prosječnog dnevnog, a više vrijednosti tlaka u 5. min. U skupini hiperreaktora došlo je do značajno većeg sniženja sistoličkog tlaka u odnosu na ne-hiperreaktore. Hiperreaktori u interventnoj skupini imali su nakon TDD u 5. min značajno niži sistolički ( $t = 6,018$ ;  $P < 0,001$ ) i dijastolički tlak ( $t = 2,432$ ;  $P = 0,016$ ) od hiperreaktora u kontrolnoj grupi. U 15. min hiperreaktori interventne skupine imali su značajno niži sistolički ( $t = 2,638$ ;  $P = 0,098$ ), ali ne i dijastolički tlak ( $t = 0,968$ ;  $P = 0,336$ ) (sl. 1).



**Slika 1.** Kretanje arterijskog tlaka kod hiper i ne hiperreaktora u skupini A. Prikazane su aritmetičke sredine i standardne devijacije dobivenih vrijednosti. ST=sistolički tlak, DT=dijastolički tlak

**Figure 1.** Scope of arterial BP in hyper and non-hyperreactors in group A. Arithmetic mean and standard deviations of obtained values is presented. ST= systolic BP, DT= diastolic BP

Provjeravajući dijagnostičku vrijednost TDD pri padu sistoličkog tlaka nakon TDD u 5. minuti za 12%, osjetljivost TDD iznosi 40% (95% CI = 34%-43%), a specifičnost 83% (95% CI=63%-94%). Pozitivna prediktivna vrijednost TDD testa na toj razini iznosi 89% (95% CI =76%-96%), a negativna 28% (95% CI=21%-32%). Pomakom granične vrijednosti sniženja sistoličkog tlaka na  $\geq 15\%$ , koje je opaženo u 20% ispitanika, specifičnost testa raste na 96% (95% CI=79%-100%), a



pozitivna prediktivna vrijednost na 94% (95% CI=72%-100%). Obratno vrijedi za mala sniženja sistoličkog tlaka (<8%) iza TDD-a (osjetljivost 0,78% i negativna prediktivna vrijednost 78,4%; 95% CI 64,0–85,9), koja mogu prilično pouzdano isključiti žilne hiperreaktore. Takvih je ispitanika u našem istraživanju bilo 50,2%.

## Rasprava

Ovaj jednostavan, brz, neinvazivan i za pacijenta neškodljiv TDD usporedili smo s KMAT-om u cilju razlučivanja žilnih hiperreaktora od bolesnika za nereguliranom AH.

Prevalencija fenomena bijele kute, odnosno postotak žilnih hiperreaktora, u ovom je ispitivanju viša nego u sličnim istraživanjima: iznosila je 78,9% za sistolički, a 54,5% za dijastolički tlak. Kao u drugim istraživanjima i kod našeg su ženski spol i povišeni BMI bili su predilekcijski faktori za hiperreaktore, dok visina tlaka, odnosno stupnjevi hipertenzije i uzimani lijekovi nisu imali takav utjecaj.

Rezultati ukazuju kako je dovoljno izvršiti jedan TDD nakon 5 min boravka u ordinaciji jer dodatna intervencija nakon 15 min daje praktički iste rezultate s dodatnim opterećenjem bolesnika i liječnika. Isto je tako utvrđeno da je praćenje dijastoličkog tlaka manje osjetljivo od praćenja sistoličkog, što dodatno pojednostavljuje TDD. Ukoliko pretpostavimo razgraničenje na razini od  $\geq 15\%$  pada tlaka nakon TDD pokazalo se test može prokazati hiperreaktore sa specifičnošću od 96% (95% CI 79,0-100,0) i pozitivnom prediktivnom vrijednošću od 94% (95% CI 72,0-100,0), čime se postiže visoka klinička pouzdanost. Za LOM to je važno, jer ukoliko ima bolesnika kojem je sistolički tlak nakon TDD pao za  $\geq 15\%$  gotovo je sigurno riječ o hiperreaktoru. S druge strane, ako je opaženi pad tlaka nakon TDD <8% po svojoj prilici nije riječ o hiperreaktorima (negativna prediktivna vrijednost 78,4%; 95% CI 64,0–85,9). Istraživanje Augustovskog i sur. pokazalo je slične rezultate

iako test nije zaživio u praksi. Oni bolesnici koji ostaju padom tlaka nakon TDD između ove dvije granične vrijednosti (8-15%) zahtjevaju daljnju obradu i definiranje reguliranosti AH, koristeći se pritom KMAT-om ili kućnim mjerenjem tlaka samomjeračem.

Važno je naglasiti da ukoliko dijagnosticiramo hipertenziju bijele kute ne smijemo bolesnika doživjeti kao normotoničara jer se ipak čini prema najnovijim istraživanjima da nije riječ o potpuno bezazlenom stanju. Pregledni članak Cuspidija i suradnika bolesnike s dokazanom hipertenzijom bijele kute svrstava po riziku razvoja oštećenja ciljnih organa između normotenzivnih i hipertenzivnih pacijenata. Preporuka je ponoviti dijagnostički postupak za 3-6 mjeseci; ako se stanje potvrdi, takve pacijente valja pažljivije pratiti kroz dulji vremenski period, uz preporuke za promjene stila življenja s nizom higijensko-dijetetskih mjera.

## Zaključak

Kao dijagnostičko pomagalo u otkrivanju učinka bijele kute TDD je jednostavan za pacijenta i za liječnika. Brz je i jeftin, ne traži dodatnu opremu u ordinaciji, a pacijenta minimalno opterećuje i ne izaziva nelagodu. TDD test bi se mogao koristiti kao vrijedna pomoć u svakodnevnom radu obiteljskog liječnika. Na osnovi bitnog sniženja tlaka ( $\geq 15\%$ ) nakon TDD obiteljski liječnik može s određenom vjerojatnošću razlučiti hiperreaktore od rezistentnih hipertoničara. Na taj način bi se selektivnije i racionalnije koristio KMAT, što je osobito važno za ekonomski skućene sredine, a pacijenta bi se lišilo daljnje složenije, neugodnije, dugotrajnije i skuplje dijagnostičke obrade, bez suvišnog zadiranja u kvalitetu življenja.

## Literatura

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K i sur. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-128.

2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 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). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219.
3. Sebo P, Pechere-Bertschi A, Herrmann FR, Haller DM, Bovier P. Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens*. 2014;32:509-17.
4. Whelton PK, He J, Muntner P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia. *J Hum Hypertens*. 2004;18:545-51.
5. Antikainen RL, Moltchanov VA, Chukwuma C i sur. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension: the WHO MONICA Project. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:13-29.
6. Fagard RH. Resistant hypertension. *Heart*. 2012;98:254-61.
7. Zaninelli A, Parati G, Cricelli C i sur. Office and 24-h ambulatory blood pressure control by treatment in general practice: the 'Monitoraggio della pressione Arteriosa nella medicina Territoriale' study. *J Hypertens*. 2010;28:910-7.
8. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Blood pressure monitoring. Task force V: white-coat hypertension. *Blood Press Monit*. 1999;4:333-41.
9. Verberk WJ, Kroon AA, Thien T i sur. Prevalence of the white-coat effect at multiple visits before and during treatment. *J Hypertens*. 2006;24:2357-63.
10. Myers MG, Oh PI, Reeves RA, Joyner CD. Prevalence of white coat effect in treated hypertensive patients in the community. *Am J Hypertens*. 1995;8:591-7.
11. Streitl KL, Graham JE, Pickering TG, Gerin W. Explaining gender differences in the white coat effect. *Blood Press Monit*. 2011;16:1-6.
12. MacDonald MB, Laing GP, Wilson MP, Wilson TW. Prevalence and predictors of white-coat response in patients with treated hypertension. *CMAJ*. 1999;161:265-9.
13. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L i sur. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med* 2008;168:2459-65.
14. Myers MG, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. *J Hum Hypertens*. 1995;9:729-33.
15. Segre CA, Ueno RK, Warde KR i sur. White-coat hypertension and normotension in the League of Hypertension of the Hospital das Clinicas, FMUSP: prevalence, clinical and demographic characteristics. *Arq Bras Cardiol*. 2003;80:117-26.
16. Augustovski FA, Calvo CB, Deprati M, Waisman G. The deep-breath test as a diagnostic maneuver for white-coat effect in hypertensive patients. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:184-9.
17. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999;34:267-72.
18. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354:2368-74.
19. Mori H, Yamamoto H, Kuwashima M i sur. How does deep breathing affect office blood pressure and pulse rate? *Hypertens Res*. 2005;28:499-504.
20. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L i sur. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:143-5.
21. Jerath R, Edry JW, Barnes VA, Jerath V. Physiology of long pranayamic breathing: neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Med Hypothes*. 2006;67:566-71.
22. Yoshihara K, Fukui T, Osawa H i sur. Deep breathing test (DBT) in predicting white coat hypertension. *Fukuoka Igaku Zasshi*. 1993;84:395-401.
23. Thalenberg JM, Povoas RM, Bombig MT, Sa GA, Atallah AN, Luna Filho B. Slow breathing test increases the suspicion of white-coat hypertension in the office. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91:243-9, 67-73.
24. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Zampi I, Porcellati C. Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure. Implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension*. 1992;20:555-62.
25. Tomićić M, Petric D, Rumboldt M, Carević V, Rumboldt Z. Deep breathing: a simple test for white coat effect detection in primary care. *Blood Press* 2015;24:158-63.
26. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2015;33:24-32.