

Efeito Hipertensão e Normotensão do Avental Branco na Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas, FMUSP. Prevalência, Características Clínicas e Demográficas

Carlos A. Segre, Rubens K. Ueno, Karim R. J. Warde, Tarso A. D. Accorsi, Márcio H. Miname, Chang K. Chi, Angela M. G. Pierin, Décio Mion Júnior

São Paulo, SP

Objetivo - Avaliar a prevalência da normotensão e a hipertensão do avental branco e seu efeito.

Métodos - Avaliados 670 prontuários da Liga de Hipertensão HC-FMUSP. A hipertensão do avental branco (PA consultório: média de três medidas com aparelho oscilométrico ≥ 140 e/ou ≥ 90 mmHg e MAPA média de vigília $< 135/85$) e normotensão do avental branco (PA consultório $< 140/90$ e PA de vigília na MAPA $\geq 135/85$) foram analisadas em 183 pacientes sem medicamento e o efeito do avental branco (diferença entre PA consultório e MAPA > 20 mmHg para sistólica e 10 mmHg para diastólica) em 487 pacientes sob tratamento medicamentoso. Empregada análise multivariada em 374 pacientes para mostrar as variáveis que melhor explicam o efeito do avental branco.

Resultados - A prevalência de normotensão do avental branco foi 12%, hipertensão do avental branco 20% e efeito do avental branco 27%. Houve correlação ($p < 0,05$) significativa entre hipertensão do avental branco e história familiar de hipertensão e entre efeito do avental branco e sexo, gravidade da pressão diastólica no consultório e espessura de parede posterior.

Conclusão - A hipertensão e a normotensão do avental branco e efeito do avental branco devem ser considerados no diagnóstico de hipertensão.

Palavras-chave: efeito do avental branco, hipertensão do avental branco, normotensão do avental branco

A hipertensão do avental branco ou hipertensão de consultório isolada ocorre quando há hipertensão na medida da pressão arterial no consultório com níveis $\geq 140/90$ mmHg e pressão normal pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) ou pela monitorização residencial da pressão arterial (MRPA) com média do período de vigília abaixo de 135/85 mmHg¹⁻⁵.

O efeito do avental branco também está relacionado à resposta pressórica do paciente à presença do médico com apresentação de níveis tensionais mais elevados no consultório e define-se, em geral, como a presença de diferença acima de 20 mmHg na sistólica e 10 mmHg na diastólica entre os níveis obtidos pela medida da pressão no consultório e os registrados pela MAPA durante o período de vigília ou pela MRPA⁶.

A avaliação da hipertensão ou efeito do avental branco reais exigem, em princípio, a medida contínua intra-arterial ou por pletismografia da pressão arterial e a constatação de elevação da pressão arterial na presença do médico. Na prática clínica, é empregado um desfecho substituto, comparando-se a pressão arterial obtida no consultório com a registrada na MAPA ou MRPA. Não foram encontradas porém, diferenças significativas entre os dois métodos de avaliação do efeito com relação à presença de lesão em órgãos-alvo ou outros fatores de risco cardiovascular⁷⁻⁹.

A MAPA tem se mostrado útil na avaliação do efeito e da hipertensão do avental branco, pois permite a medida intermitente da pressão arterial sem a presença do médico. Ademais, este método tem apresentado melhor correlação com morbi-mortalidade cardiovascular do que a medida realizada no consultório, fato comprovado em estudos transversais e, mais recentemente, em estudos de coorte¹⁰⁻¹².

A prevalência da hipertensão do avental branco é de cerca de 20%, variando de acordo com os critérios adotados para normotensão e hipertensão¹³⁻¹⁷. Com relação ao sexo e idade, estudos têm apontado que a hipertensão do

Hospital das Clínicas - FMUSP e Escola de Enfermagem da USP
Correspondência: Décio Mion Jr. - Instituto Central do Hospital das Clínicas - FMUSP - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255/7º - S/7032 - 05403-000 - São Paulo, SP - E-mail: demionjr@originet.com.br
Recebido para publicação em 19/11/01
Aceito em 6/5/02

avental branco é mais freqüente em mulheres do que em homens e nas faixas etárias mais elevadas^{2,18-21}. A história familiar para hipertensão arterial também apresenta associação com a hipertensão do avental branco²²⁻²⁴. Quanto à gravidade da hipertensão, Verdecchia e cols.¹⁵ verificaram que a prevalência da hipertensão do avental branco diminuiu, acentuadamente, à medida que os níveis de gravidade da doença aumentaram. Ainda há controvérsias com relação à presença de lesão de órgãos-alvo em hipertensos do avental branco^{13,14,25,26}. Em estudo com seguimento de 10 anos em pacientes para avaliar a hipertensão do avental branco, Khattar e cols. mostraram que os hipertensos do avental branco tiveram um nível de risco cardiovascular intermediário entre o de hipertensos persistentes e o de normotensos²⁷. Com relação à evolução, Verdecchia e cols.²⁸ mostraram, em estudo prospectivo, que 37% dos hipertensos do avental branco tornaram-se espontaneamente, hipertensos durante um seguimento que variou entre seis meses a seis anos. Em relação ao efeito do avental branco e associação com variáveis estruturais dos hipertensos, estudo britânico com 1.553 pacientes, mostrou que a idade e o índice de massa corpórea foram fatores que tiveram melhor poder de previsão para a existência de efeito do avental branco²⁹. Quanto à gravidade da hipertensão, observou-se em outra investigação, que o efeito do avental branco aumentou com os níveis de gravidade da doença¹⁶.

Mais recentemente, vem recebendo atenção fenômeno oposto à hipertensão do avental branco, a normotensão do avental branco, que se caracteriza por níveis tensionais persistentemente normais no consultório e hipertensão na medida ambulatorial da pressão³⁰. A prevalência da normotensão do avental branco situa-se entre 14 e 30%, ocorrendo em pacientes mais velhos, com maiores índices de massa corpórea, tabagistas e com maiores níveis de creatinina sérica³¹.

Em nosso meio não existem estudos que tenham avaliado a prevalência da hipertensão, normotensão e efeito do avental branco. Portanto, os objetivos deste estudo foram: avaliar a prevalência da hipertensão, normotensão e do efeito do avental branco e estudar a associação entre hipertensão e efeito do avental branco com características demográficas, história familiar de hipertensão, perfil lipídico e lesão em órgãos-alvo.

Métodos

Estudo retrospectivo, realizado na Liga de Hipertensão do Hospital das Clínicas, Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde foram analisados 670 prontuários de pacientes hipertensos com idades de 48 ± 12 anos (média $\pm$ DP), sendo 65% do sexo feminino, 74% entre 30-60 anos, 61% brancos, 16,5% negros, 18,4% mestiços, 3,6% amarelos e 77% com antecedentes familiares de hipertensão.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, com e sem medicação anti-hipertensiva. No grupo de 183 pacien-

tes sem uso de medicação foram estudadas a hipertensão e a normotensão do avental branco. No grupo de 487 pacientes com medicação estudou-se o efeito do avental branco em hipertensos sob tratamento.

Os pacientes foram divididos com base nas medidas da pressão arterial no consultório e pela MAPA, obtendo-se as categorias: a) hipertensão arterial - pressão arterial sistólica no consultório ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, e média do período de vigília da MAPA sistólica ≥ 135 mmHg e diastólica ≥ 85 mmHg; b) hipertensão do avental branco - pressão arterial sistólica no consultório ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg e média do período de vigília da MAPA da pressão arterial sistólica < 135 mmHg e pressão arterial diastólica < 85 mmHg; c) normotensão - pressão arterial sistólica no consultório < 140 mmHg e diastólica < 90 mmHg e média do período de vigília da MAPA < 135 mmHg para a pressão sistólica e < 85 mmHg para a pressão diastólica; d) normotensão do avental branco - pressão arterial sistólica no consultório < 140 mmHg e diastólica < 90 mmHg e média do período de vigília da MAPA ≥ 135 mmHg para a pressão sistólica e/ou ≥ 85 mmHg para a pressão diastólica; e) efeito do avental branco - quando a diferença entre a média de pressão arterial durante a vigília na MAPA e a pressão de consultório foi > 20 mmHg para a pressão sistólica e > 10 mmHg para pressão diastólica.

A MAPA foi realizada com aparelho oscilométrico (Spacelabs 90207), testado mensalmente contra esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, com medidas realizadas a cada 10 min das 7 às 22h e a cada 15 min das 22h01 às 6h59, em dia em que o paciente manteve suas atividades habituais. O manguito, adequado à circunferência do braço, foi colocado no braço não dominante e os pacientes orientados a manter o braço estendido ao longo do corpo e não movimentá-lo durante a medida. Os registros válidos para análise tiveram duração mínima de 24h, com 80 leituras válidas, correspondendo a pelo menos 80% do total de medidas.

Na medida da pressão arterial de consultório foi empregado aparelho automático oscilométrico (Dixtal Dx 2710) testado regularmente, com manguito adequado à circunferência do braço. Foi utilizada a média de três medidas realizadas com o paciente na posição sentada, após 5 min de repouso, no braço direito livre de roupas, apoiado e mantido na altura do coração.

Além dos dados de pressão arterial, foram obtidos nos prontuários os seguintes dados: idade, peso, sexo, raça, perfil lipídico, creatinina sérica, exame de fundo de olho realizado por oftalmologista e parâmetros do ecocardiograma. O perfil lipídico incluiu avaliação de colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol. Os parâmetros do ecocardiograma analisados foram as medidas da aorta, átrio esquerdo, diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, volume diastólico e sistólico final, fração de ejeção, espessuras do septo, parede posterior e relação volume massa.

Na análise estatística foi utilizado teste qui-quadrado, teste exato de Fisher e teste de Wilcoxon nas correlações

das variáveis com hipertensão e efeito do avental branco. Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. Não foi estudada associação estatística entre normotensão do avental branco e outras características, por se tratar de um pequeno número de pacientes. Para as variáveis que apresentaram associação estatística com o efeito do avental branco aplicou-se, inicialmente, um modelo de análise univariada, cujos resultados foram utilizados em modelos de análise multivariada. Um primeiro modelo foi aplicado a 374 casos cujas variáveis apresentaram associação estatisticamente significativa com o efeito do avental branco na análise univariada. Um segundo modelo foi aplicado a um subgrupo de 96 pacientes cujos registros de parâmetros do ecocardiograma constavam do prontuário.

Resultados

Analisando-se o grupo de pacientes sem uso de medicação anti-hipertensiva ($n=183$) e considerando-se os valores da pressão de consultório e média de vigília da monitorização ambulatorial, observou-se que 46% eram hipertensos, 12% normotensos do avental branco, 20% hipertensos do avental branco e 22% normotensos (tab. I).

Houve associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre hipertensão do avental branco e antecedentes familiares para hipertensão, pois todos os pacientes

Tabela I - Diagnóstico de hipertensão arterial de acordo com critérios de normalidade da pressão arterial na MAPA e consultório (n=183)					
	Consultório (mmHg)		MAPA (mmHg)		% de pacientes
	≥140 ≥90	ou < 140 e < 90	≥135 ≥85	ou <135 e <85	
Hipertensão	+		+		46
Normotensão		+		+	22
Hipertensão do avental branco	+			+	20
Normotensão do avental branco		+	+		12

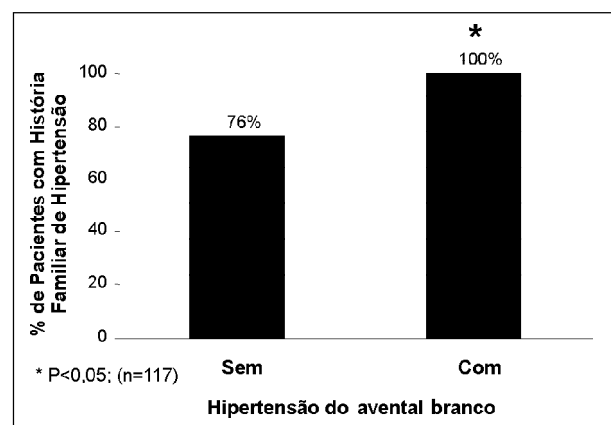


Fig. 1 – Prevalência da hipertensão do avental branco em relação à presença de história familiar de hipertensão.

com hipertensão do avental branco tinham antecedentes para hipertensão (fig. 1).

Não se encontrou associação estatisticamente significativa entre hipertensão do avental branco e as variáveis: sexo, idade, perfil lipídico e lesão em órgãos-alvo incluindo nível de creatinina sérica, alterações em fundo de olho e parâmetros do ecocardiograma.

A prevalência de efeito do avental branco foi de 27% ($n=374$). Quando distribuída por faixas de gravidade da hipertensão arterial e considerando a pressão diastólica de consultório, a prevalência foi significativamente maior ($p < 0,05$) de acordo com o aumento da pressão (fig. 2).

Houve associação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre efeito do avental branco e sexo, sendo maior a prevalência entre mulheres (30% vs. 20%). Por outro lado, dentre os pacientes com efeito do avental branco, 74% eram mulheres e 26% homens (fig. 3).

Encontrou-se valor médio de espessura de parede posterior de ventrículo esquerdo, pelo achado do ecocardiograma, significativamente maior ($p < 0,05$) nos pacientes que apresentaram efeito do avental branco ($10,4 \pm 1,9$ vs. $9,7 \pm 1,7$) (fig. 4).

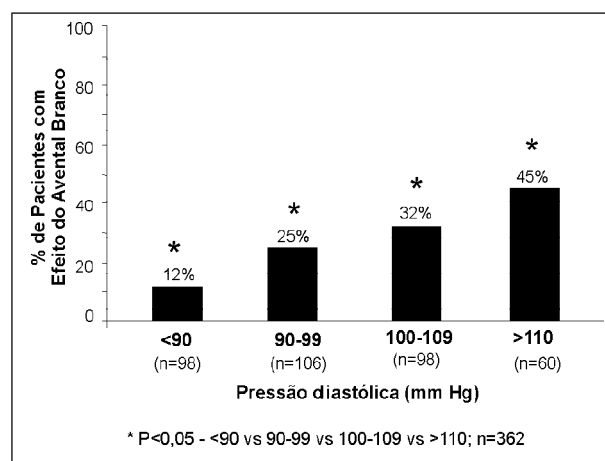


Fig. 2 – Efeito do avental branco em relação à gravidade da pressão arterial diastólica no consultório.

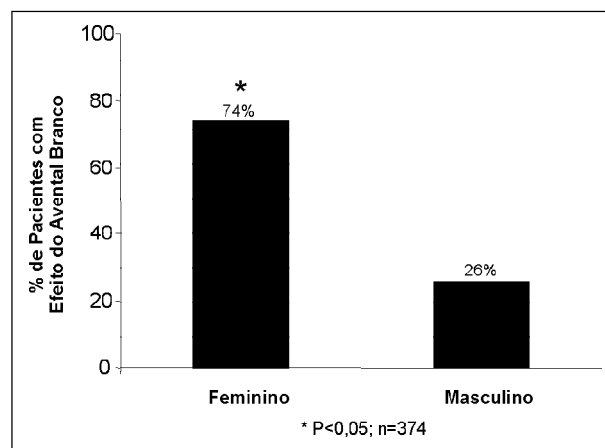


Fig. 3 – Distribuição por sexo dos pacientes que apresentaram efeito do avental branco.

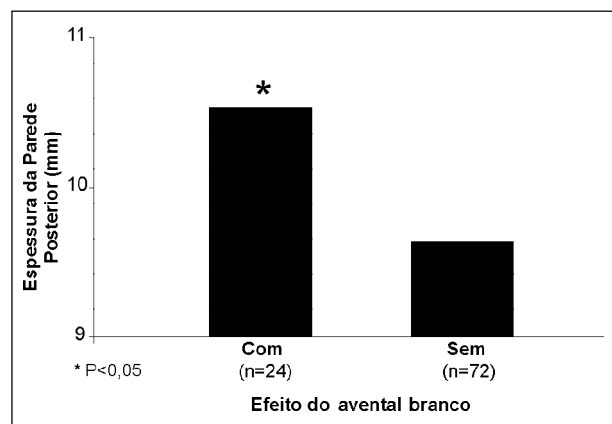


Fig. 4 – Espessura da parede posterior em relaçaõ ao efeito do aortal branco.

Variável	Desvio padrão	p	Odds ratio	Intervalo de confiança	
				Mínimo	Máximo
Hipertensão	0,59	0,01	4,26	1,33	13,66
Pressão sistólica de vigília da MAPA	0,02	0,0001	0,84	0,81	0,87
Pressão sistólica de consultório	0,02	0,0001	1,13	1,10	1,17

Os resultados e a análise multivariada evidenciaram que os melhores índices de previsão da existência do efeito do aortal branco foram a existência da hipertensão arterial, média do período de vigília da pressão sistólica da monitorização ambulatorial e pressão sistólica de consultório (tab. II).

Os resultados da análise multivariada realizada no subgrupo de pacientes que possuíam dados de ecocardiograma mostraram que os melhores índices de previsão para o efeito do aortal branco foram a média da pressão sistólica do período de vigília da MAPA, a pressão arterial sistólica de consultório e espessura de parede posterior do ventrículo esquerdo (tab. III).

Discussão

Os resultados do presente estudo evidenciaram que a prevalência de 20% de hipertensão do aortal branco, é semelhante àquelas obtidas em outros países^{13-16,32}. Ademais, o achado de associação estatisticamente significativa entre hipertensão do aortal branco e antecedentes familiares para hipertensão também foi consistente com dados da lite-

ratura²³⁻²⁵. Ainda não se sabe, porém, qual o possível papel da história familiar na gênese da resposta pressórica exacerbada que caracteriza a hipertensão do aortal branco.

Neste estudo não se encontrou maior prevalência de lesão em órgãos-alvo nos pacientes identificados como hipertensos do aortal branco, o que também é corroborado por estudos que não identificaram relação entre o fenômeno do aortal branco e hipertrofia do ventrículo esquerdo^{13,14}. Este aspecto ainda permanece controverso e há evidências de associação significativa entre a hipertensão do aortal branco e hipertrofia de ventrículo esquerdo^{33,34}, presença de lesão renal²⁶, e alteração do metabolismo lipídico^{24,27}.

Quanto ao efeito do aortal branco, a prevalência encontrada de 27% teve a mesma magnitude daquela descrita por Myers e cols.⁵ cujos critérios para definir efeito do aortal branco foram os adotados no presente estudo. Observou-se, ainda, que a prevalência foi crescente conforme o aumento do nível de pressão arterial, achado encontrado inicialmente por Verdecchia e cols.¹⁶ e maior em mulheres. A variável sexo, como já evidenciado na literatura^{18-20,34}, tem grande importância no efeito do aortal branco e no modelo de análise univariada; houve associação entre efeito do aortal branco e sexo, confirmando a tendência existente.

Como decorrência da própria definição de efeito do aortal branco, esperava-se que os pacientes que apresentassem efeito do aortal branco tivessem níveis de pressão mais elevados no consultório e menores na monitorização ambulatorial da pressão arterial. Fato que se refletiu no modelo de análise multivariada que mostrou as pressões sistólicas de consultório e de vigília na MAPA como preditores do efeito do aortal branco.

A prevalência de 12% encontrada para a normotensão do aortal branco também parece estar próxima de achados da literatura, com índices de 7 a 8% segundo Prattichizzo e Galetta³⁵ e de 24% conforme Selenta e cols.³⁰. A normotensão do aortal branco é um erro diagnóstico que pode privar a pessoa hipertensa dos benefícios do tratamento expondo-a aos riscos da doença a longo prazo. Porém, a identificação desta situação reveste-se de características especiais, pois requer que para o diagnóstico da hipertensão seja realizada MAPA, procedimento que onera os serviços de saúde, em pessoas com níveis normais de pressão arterial na medida de consultório. O subdiagnóstico de hipertensão do aortal branco talvez possa vir a explicar uma inconsistência epidemiológica há muito conhecida: a pressão arterial elevada tem relação direta com morbi-mortalida-

Variável	Desvio padrão	p	Odds ratio	Intervalo de confiança	
				Mínimo	Máximo
Pressão sistólica de vigília da MAPA	0,04	0,0001	0,82	0,75	0,9
Pressão sistólica de Consultório	0,03	0,0001	1,16	1,08	1,24
Espessura da parede posterior ventrículo esquerdo	0,20	0,01	1,65	1,11	2,44

de cardiovascular em grandes estudos populacionais, mas esta relação é mais fraca, individualmente.

Somando-se hipertensão e normotensão do avental branco, chega-se no mínimo a um terço de erros diagnósticos, erros esses que serão mais importantes em hipertensões leves e moderada, justamente a faixa que merece maior

atenção epidemiológica pela alta prevalência. Portanto, apesar do diagnóstico da hipertensão arterial basear-se quase que exclusivamente na medida de consultório, não se pode ignorar o fenômeno do avental branco e a necessidade da adoção de recursos para avaliar a pressão fora do ambiente do consultório pode ser útil neste sentido.

Referências

1. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-51.
2. Verdecchia P, Clement D, Fagard R, Palatini P, Parati G. Blood Pressure Monitoring. Task Force III: Target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 1999; 4: 303-17.
3. Staessen JA, Beilin L, Parati G, Waeber B, White W. Task Force IV: Clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. Participants of the 1999 consensus conference on ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1999; 4: 319-31.
4. 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.
5. III Diretrizes para o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. I Diretrizes para o uso da monitorização residencial da pressão arterial. *Rev Bras Hipertensão* 2001; 8: 143-55.
6. Myers GM, Reeves RA. White coat effect in treated hypertensive patients: sex differences. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 729-33.
7. Parati G, Omboni S, Staessen J, et al. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the "white-coat" effect. *J Hypertens* 1998; 16: 23-9.
8. Lantelme P, Milon H, Vernet M, Gayet C. Difference between office and ambulatory blood pressure or real white coat effect: does it matter in term of prognosis? *J Hypertens* 2000; 18: 383-9.
9. Parati G, Redon J. Direct and surrogate measures of the white coat effect: methodological aspects and clinical relevance. *J Hypertens* 2000; 18: 379-82.
10. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999; 4: 249-56.
11. Schrader J, Luders L, Zuchner C, Herbold M, Schrandt G. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with Ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 435-40.
12. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure – an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793-801.
13. Gosse P, Promax H, Durandet P, Clementy J. 'White coat' hypertension: no harm for the heart. *Hypertension* 1993; 22: 766-70.
14. Cavallini MC, Roman MJ, Pickering TG. "Is White coat" hypertension associated with arterial disease or left ventricular hypertrophy?" *Hypertension* 1995; 26: 413-9.
15. Pierdomenico SD, Mezetti A, Lapenna D, et al. 'White coat' hypertension in patients with newly diagnosed hypertension: evaluation of prevalence by ambulatory monitoring and impact on cost of health care. *Eur Heart J* 1995; 16: 692-7.
16. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White coat hypertension and white coat effect: similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995; 8: 790-8.
17. Manning G, Rushton L, Millar-Craig MW. Clinical implications of white coat hypertension: an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 817-22.
18. Pickering TG, et al. How Common is White Coat hypertension? *JAMA* 1998; 259: 228-55.
19. Khoury S, Yarows SA, O'Brien TK, Sowers JR. Ambulatory blood pressure monitoring in a non-academic setting: effects of age and Sex. *Am J Hypertens* 1992; 5: 616-23.
20. Staessen JA, O'Brien E, Atkins N, Amery AK. Short report; ambulatory blood pressure in normotensive compared with hypertensive subjects. *J Hypertens* 1993; 11: 1289-97.
21. Siegel WC, Blumenthal JA, Divine G. Physiological, psychological and behavioral factors and white coat hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 140-6.
22. Ravogli A, Trozzi S, Vilani A, et al. Early 24 hour blood pressure elevation in normotensive subjects with parenteral hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 491-7.
23. Julius S, Meyia A, Jones K, et al. White coat vs sustained borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *Hypertension* 1990; 16: 671-3.
24. Jamerson KA. Effect of home blood pressure and gender on estimates of the familial aggregation of blood pressure. *Hypertension* 1992; 20: 314-418.
25. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, et al. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat and normotension. *Hypertension* 1994; 24: 101-5.
26. Weber MA, Neritel JN, Smith DHG, Graettinger WF. Diagnosis of mild hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Circulation* 1994; 90: 2291-8.
27. Khattar SR, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in White Coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; 98: 1892-7.
28. Verdecchia P. White-coat hypertension in adults and children. *Blood Press Monit* 1999; 4: 175-9.
29. Gualdiero P, Nieubauer J, Addison C, Clark SJ, Coats AJ. Clinical features, anthropometric characteristics, and racial influences on the "white coat effect" in a single center cohort of 1553 consecutive subjects undergoing routine ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2000; 5: 53-7.
30. Selenta C, Hogan B, Linden W. How often do office blood pressure measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000; 9: 533-40.
31. 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: 564-72.
32. Pierdomenico DS, Lapenna D, Guglielmi MD, et al. Target organ status and serum lipids in patients with white coat hypertension. *Hypertension* 1995; 26: 801-7.
33. Kuwajima I, et al. Pseudohypertension in the elderly. *J Hypertens* 1990; 8: 429-32.
34. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, et al. Variability between current definitions of 'normal' ambulatory blood pressure: implications in the assessment of white coat hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 555-62.
35. Praticchizzo FA, Galetta F. L' "effetto camice bianco" sulla pressione arteriosa. *Minerva Cardioangiol* 1996; 44: 539-43.