

Importância dos Testes de Estresse no Diagnóstico da Hipertensão Arterial

Fernando Luiz Herkenhoff, Eliudem Galvão Lima, Elisardo Corral Vasquez, José Geraldo Mill
Vitória, ES

O diagnóstico precoce da hipertensão arterial (HA) transformou-se numa meta bastante viável, particularmente depois que ficou demonstrado que a manifestação de hiperreatividade pressórica, detectada através de testes clínicos de estresse, estava relacionada ao curso evolutivo e às conseqüências mórbidas desta afecção no futuro¹. No entanto, a utilização clínica de testes de estresse laboratoriais com esta finalidade, embora tenha sido proposta há quase 50 anos², recebeu acolhida discreta de cardiologistas e outros profissionais de saúde e encontra-se, atualmente, quase que circunscrita a estudos experimentais em laboratórios.

Já na década de 30, Hines e Brown² e Stroop Jr³ criaram, quase que simultaneamente, testes de estresse com o objetivo de realizar o diagnóstico precoce da HA, através da observação da reatividade pressórica em uma situação experimental padronizada. Os primeiros autores elaboraram o teste *cold pressor*, no qual o indivíduo mergulhava a mão em água gelada a uma temperatura de 4°C, durante dois minutos e, paralelamente eram registradas as modificações de pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) produzidas pelo procedimento. Este tem sido considerado um teste de estresse predominantemente físico, embora apresente elementos de atividade nervosa central⁴. Anteriormente, Stroop Jr havia criado o teste de conflito cor/palavra (teste de Stroop), no qual o paciente fazia a leitura de nomes e cores, em um quadro com nomes de cores pintados em diversas cores, sobre um fundo retangular de cores variadas. O indivíduo deveria declarar, antes do nome da cor, a coloração das letras e do fundo retangular. A confusão entre nomes e cores promovia ansiedade e desencadeava elevação da PA e FC.

Estudos hemodinâmicos exploratórios realizados na década de 50, no Instituto de Pesquisas Cardiovasculares da Universidade de Praga, liderado por Brod e FencI⁵, demonstraram que, na espécie humana, o estresse agudo produzido experimentalmente através de testes clínicos, promovia respostas hemodinâmicas com um padrão diferenciado de ativação: nos indivíduos normotensos, a elevação da PA devia-se principalmente ao incremento do débito sistólico, enquanto que nos hipertensos o determinante principal era a elevação da resistência vascular periférica. Nestes estudos foram aplicados o teste de cálculo aritmético

(*arithmetic calculation*), no qual eram realizados cálculos elementares de adição e subtração, de no máximo de 2 dígitos, correndo contra o relógio. Tanto o cálculo aritmético quanto o teste de Stroop têm sido considerados testes de estresse tipicamente mentais⁶, com padrão de resposta hemodinâmica análoga à reação de alarme descrita anteriormente por Cannon⁷.

Todos os testes de estresse experimentais, resguardadas suas especificidades e aplicações diferenciadas, foram propostos inicialmente com o objetivo primordial de realizar o diagnóstico precoce da doença hipertensiva. Seus autores acreditavam que um período de hiperatividade cardiovascular antecedia o desenvolvimento da HA estabelecida. Desta forma, a estimulação nervosa através de estímulos estressores externos seria capaz de amplificar a hiperreatividade latente e revelar antecipadamente a tendência ao desenvolvimento desta afecção⁸. Se por um lado existe atualmente uma forte convergência de que o quadro hemodinâmico ativado esteja relacionado à atividade neurogênica exacerbada, a verdadeira origem deste fenômeno tem sido motivo de calorosos debates. Enquanto alguns autores enfatizam a predominância de aspectos psicológicos e comportamentais^{8,9}, outros atribuem-no à elevação da atividade periférica do sistema nervoso simpático e/ou à alteração da sensibilidade de seus receptores¹⁰.

A hipótese de hiperreatividade latente recebeu grande impulso a partir dos trabalhos de Sannerstedt¹¹ e Lund-Johansen¹² ao demonstrarem que, nas fases iniciais da HA, freqüentemente ocorre um estado hemodinâmico ativado denominado circulação hipercinética, caracterizado por elevação do débito cardíaco (DC) e da FC, com resistência vascular periférica relativamente normal. Estes estudos foram fundamentais para desenvolvimento das concepções de Julius¹³ sobre a origem da doença hipertensiva. Segundo o autor, a gênese desta afecção freqüentemente está associada a uma disfunção autonômica de origem central, particularmente à exacerbação do sistema nervoso simpático e/ou retração do parassimpático. Dados bioquímicos de pacientes nas fases iniciais da HA mostraram elevação das taxas de renina e catecolaminas plasmáticas¹⁴, fortalecendo muito a hipótese de que o quadro hipercinético fosse primariamente causado pela elevação da atividade neurogênica simpática.

Todas estas teses receberam considerável reforço dos trabalhos de Obrist e col¹⁵ ao demonstrarem que, acréscimos episódicos da PA e do DC, seriam capazes de desencadear respostas adaptativas de auto-regulação total do corpo, caracterizada pela elevação da resistência vascular periférica em regiões onde não haveria necessidade de

Centro Biomédico, Laboratório de Fisiologia do Exercício, CEFD - UFES - Vitória.
Auxílio financeiro, FCAA, CVRD, Finep
Correspondência: Fernando Luiz Herkenhoff - Depto de Ciências Fisiológicas
Av. Marechal Campos, 1468 - CEP 29040-090 - Vitória, ES
Recebido para publicação em 25/3/94
Aceito em 22/4/94

elevação do fluxo sanguíneo. Em condições crônicas, este comportamento poderia promover as alterações estruturais do sistema cardiovascular, semelhantes àquelas observadas nas fases estabelecidas da hipertensão. A síntese destas hipóteses foi realizada recentemente por Folkow¹⁶, ao propor que a HA primária constitui-se no produto da interação complexa do meio externo com variados sistemas fisiológicos, incluindo o sistema nervoso central (SNC), o sistema nervoso autônomo (SNA), os aparelhos cardiovascular e renal, e que estes exerciam influências variadas nos diferentes estágios da afecção. Destacava ainda a importância de fatores ambientais, particularmente a influência de estímulos psico-emocionais na gênese da doença hipertensiva.

Estas questões tornaram-se ainda mais relevantes, quando recentemente demonstrou-se a importância fundamental do curso temporal dos níveis pressóricos, particularmente da PA média, nas adaptações estruturais do sistema cardiovascular à sua carga circulatória¹³, com repercussões sobre o prognóstico das doenças cardiovasculares latentes ou estabelecidas. Tem sido também observado que o padrão geométrico do miocárdio está altamente relacionado à carga pressórica suportada pelo coração durante o dia, particularmente durante o período do trabalho¹⁸. O estresse ocupacional, uma condição normal nesta situação, quando exagerado, parece influir mais nas variações da PA do que as eventuais atividades físicas ocupacionais ou mesmo do que os controles homeostáticos do organismo humano¹⁹.

Aspectos Clínicos dos Testes de Estresse

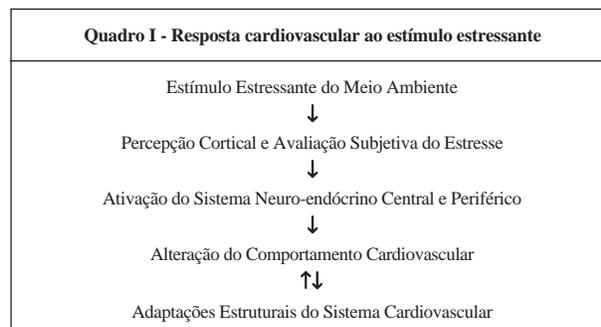
A utilização clínica dos testes de estresse laboratoriais fundamenta-se na hipótese de que os indivíduos que apresentam resposta cardiovascular exagerada nesses testes, também apresentam resposta hemodinâmica elevada diante dos estímulos estressantes do dia a dia. Assim, a exposição continuada a tais estímulos pode contribuir significativamente no desencadeamento de doenças cardiovasculares²⁰. Do ponto de vista clínico e metodológico, existem 3 aspectos fundamentais em relação aos testes de estresse laboratoriais²¹: em 1º lugar a questão da confiabilidade dos mesmos, neste caso intimamente relacionada à estabilidade temporal dos seus resultados. A 2ª questão refere-se ao que tem sido denominado validade prognóstica dos testes de estresse, ou seja sua capacidade de previsão quanto ao futuro desenvolvimento de HA, a partir de seus resultados positivos e negativos. A 3ª questão, provavelmente a mais importante para o trabalho clínico, concerne à validade diagnóstica, ou seja, sua capacidade de detectar precocemente e com segurança a doença hipertensiva.

Em relação a todos esses itens existem dúvidas e questionamentos importantes, e os resultados da literatura são bastante contraditórios²¹. Embora alguns estudos descrevam dados altamente favoráveis em relação à

validade prognóstica dos testes de estresse^{22,23}, outros apresentam resultados fracos ou nitidamente negativos^{24,25}. A questão da estabilidade temporal também é polêmica, apresentando resultados conflitantes. Trabalhos recentes^{26,27} demonstram, entretanto, que os valores máximos de PA observados nesses testes são confiáveis, enquanto que as variações da PA (valores máximos do teste menos os valores controles antes do mesmo) são menos estáveis. Dados relativos à validade diagnóstica também apresentam problemas. De uma maneira geral, os estudos registram que os indivíduos hipertensos limítrofes e estabelecidos apresentam maior reatividade pressórica do que os normotensos²¹.

Os problemas relativos aos testes de estresse todavia, não se esgotam apenas nestas questões. Mason²⁸ postulou que as respostas neuro-hormonais e orgânicas, desencadeadas pelo indivíduo na situação de estresse, são amplamente influenciadas pelos seus padrões comportamentais e condicionamentos psico-sociais prévios, de forma que, necessariamente, apresentam variação individual. Parece bastante razoável supor que o perfil psicológico e o temperamento do indivíduo influenciam, não somente na percepção do que representa ou não um estresse, mas também nas respostas fisiológicas desencadeadas pelo mesmo. Uma interpretação muito restritiva desta concepção levou alguns autores^{29,30} a considerar quase que insuperáveis as dificuldades metodológicas para uma utilização clínico-propedêutica adequada dos testes de estresse experimentais. Como seria possível avaliar objetivamente o perfil psicológico do indivíduo? Como aferir a percepção subjetiva de estresse? Qual seria a relação entre a percepção subjetiva do indivíduo, seu perfil psicológico (ex. temperamento), e suas respostas cardiovasculares? Este caminho parecia levar os testes de estresse experimentais a um emaranhado insolúvel.

Inicialmente seria importante lembrar que, embora o perfil psicológico do indivíduo, suas experiências e condicionamentos prévios, sua avaliação subjetiva do estresse assim como seu estado de alerta interajam de modo complexo e dinâmico na determinação de suas respostas cardiovasculares²⁸, as mesmas configuram-se em determinados valores mensuráveis. Em outras palavras, embora a interação seja complexa, a resposta cardiovascular (ex. PA e FC) pode ser medida objetivamente, indepen-



dente de uma interpretação completa dos fenômenos subjacentes. Além disso, são estes níveis pressóricos concretos que parecem determinar as adaptações estruturais e funcionais características da doença hipertensiva¹⁶. Nesta linha de raciocínio, o esquema de Mason²⁸ deveria ser modificado de forma a também considerar os efeitos das respostas cardiovasculares sobre suas estruturas e vice-versa (quadro I).

Avaliação da Reatividade Pressórica em Testes de Estresse

Em um estudo realizado em nosso laboratório³¹, pudemos experimentar parcialmente a complexidade destas questões. Investigamos uma amostra de indivíduos adultos, entre 35-50 anos de idade, sedentários ou com baixa atividade ocupacional, funcionários de uma companhia siderúrgica estatal e residentes na região metropolitana de Vitória, ES. Todos os indivíduos apresentavam exames clínicos e laboratoriais normais, eram normotensos, entretanto, apresentavam resposta pressórica hiperreativa (elevação da pressão sistólica para valores acima de 220mmHg e/ou incremento de pressão diastólica igual ou superior a 15mmHg) durante o exercício submáximo em bicicleta ergométrica. Esse grupo de

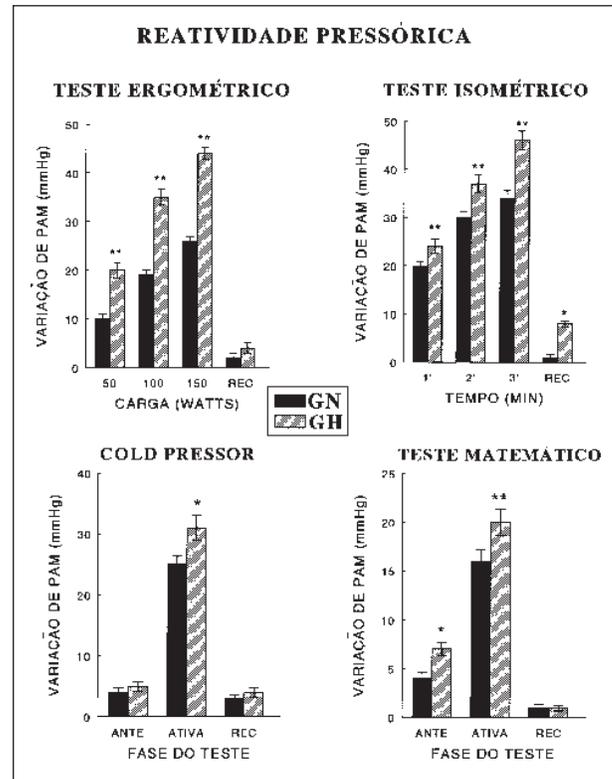


Fig. 2 - Níveis de reatividade pressórica (incremento de pressão arterial média, PAM) registrados nos testes ergométrico, isométrico, cold pressor e cálculo matemático, no grupo normorreativo (GN, N=45) e hiperreativo (GH, N=45). Observe que os indivíduos do GH, com hiperreatividade pressórica nos testes de estresse físico (ergométrico e isométrico) também apresentaram maiores elevações de PAM na fase ativa dos testes matemático e cold pressor em relação ao GN. Os valores do teste de Stroop não foram representados, sendo equivalentes aos do teste matemático. * p < 0,05 e ** p < 0,01. ANTE- fase antecipatória; REC- fase de recuperação.

TESTE MATEMÁTICO			
NOME: _____		NOTA: _____	
4+3=	8+5=	11+6=	13+17=
7-4=	16-9=	25-7=	33-16=
27+9=	34+13=	57+24=	84+57=
37-14=	59-17=	74-29=	82-19=
4+5-4=	16+8-13=	27+19-23=	54+37-34=
23+16-14=	37+44-25=	49+57-63=	97+83-74=
67-27+23=	64-28+36=	79-33+67	91-42+73=
9-13+4=	19-27+14=	37-54+42=	45-53+67=

Fig. 1 - Modelo utilizado na realização do teste de cálculo matemático. O teste deve ser realizado correndo contra o relógio durante um período máximo de 2min. Os indivíduos pré-hipertensos e hipertensos limítrofes tendem a apresentar maiores elevações de pressão arterial sistólica neste tipo de teste (active coping¹⁵) que desencadeia resposta hemodinâmica semelhante a reação de alarme⁵. Instruções: Faça as seguintes contas de adição e subtração num prazo máximo de 2min. Quanto mais contas corretas você conseguir realizar neste prazo melhor será seu resultado.

indivíduos foi posteriormente submetido aos seguintes testes de estresse: teste de esforço isométrico (hand-grip a 30% da força máxima, durante 3min), teste cold pressor, teste de conflito cor/palavra e cálculo matemático (fig. 1). Os resultados deste grupo (fig. 2) foram comparados ao de um grupo controle, composto por indivíduos com características biológicas e ocupacionais similares, também normotensos, todavia, apresentando reatividade pressórica normal (elevação de pressão sistólica para valores inferiores a 220mmHg e incremento de pressão diastólica menor que 15mmHg) no exercício ergométrico.

Nossos dados mostraram que os indivíduos com hiperreatividade pressórica no teste ergométrico, também apresentavam-na, em maior ou menor grau, em relação ao grupo normorreativo, em todos os outros testes estresse físicos e mentais (fig. 2), caracterizando um padrão generalizado de hiperreatividade pressórica. Assim é que no teste de esforço isométrico, os indivíduos hiperreativos apresentaram maior reatividade do que os normorreativos. Os resultados mais diferenciados entre os grupos, todavia, foram observados exatamente nos testes de estresse tipicamente mentais (cálculo matemático e conflito cor/palavra). No teste cold pressor observamos

as menores diferenças entre os grupos. Embora resultados similares tenham sido descritos na literatura³², contrastando com os nossos resultados, a manifestação de hiperreatividade pressórica generalizada tem sido habitualmente descrita em testes de estresse com perfil hemodinâmico e operacional similares⁶.

Aproximando-se mais da literatura, a análise dos coeficientes de correlação dos resultados obtidos no nosso estudo (tab. I), apresentou valores fracos ou moderados em ambos os grupos em todos os testes, exceto entre o teste de conflito cor/palavra vs teste de cálculo matemático e entre o teste *cold pressor* vs o teste de esforço isométrico. Estas observações ocorreram quando a FC era similar entre os grupos em todos os períodos dos testes, sugerindo um débito sistólico mais elevado ou maior resistência vascular periférica no grupo hiperreativo em relação aos controles. Embora os altos níveis delimitadores de PA utilizados para a seleção do grupo hiperreativo possam ter contribuído de forma importante para a formação de um grupo com um padrão generalizado de hiperreatividade pressórica, os resultados como um todo também sugerem que estes indivíduos apresentam níveis mais elevados do tônus simpático e/ou maior resposta do sistema cardiovascular à estimulação adrenérgica.

Validade dos Testes de Estresse na Propedêutica

Para a utilização dos testes de estresse experimentais como métodos propedêuticos válidos na prática médica, precisamos inicialmente destacar alguns elementos da sua natureza. Primeiramente, é necessário reconhecer que os testes de estresse, em seu conjunto, não são um

método de natureza idêntica ou mesmo de natureza análoga²¹. Testes de estresse tipicamente mental, tais como o cálculo matemático e o teste de conflito cor/palavra promovem resposta hemodinâmica específica e diferenciada, semelhante ao observado durante a reação de alarme⁶, com elevação do DC, PA, FC e aumento do fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos e sistema nervoso central. Este padrão de resposta circulatória geralmente tem sido observado em testes nos quais o indivíduo participa ativamente (*active coping*) na solução do problema¹⁵. Em outros testes tais como, no teste *cold pressor* e no teste de esforço isométrico, a elevação da PA deve-se, primordialmente à vasoconstrição reflexa de origem simpática, nos leitos vasculares da musculatura³³. Este padrão de resposta circulatória geralmente tem sido descrito em testes nos quais o indivíduo participa passivamente (*passive coping*)³⁴.

Será necessário também um melhor reconhecimento quanto ao tipo de estresse natural que os testes de estresse experimentais representam. Como corolário de sua especificidade, cada teste de estresse talvez devesse ser utilizado para investigar a função cardiovascular em circunstâncias particulares. Testes de estresse de diferente natureza e com perfis hemodinâmicos distintos, deveriam ser utilizados na investigação de fenômenos de diferentes categorias. Assim é que, o teste de esforço ergométrico e o teste de esforço isométrico, talvez sejam melhores indicados para avaliarem a função cardiovascular em situações onde predominam elementos de atividade física dinâmica e/ou estática, tal como ocorre em práticas desportivas e nas atividades ocupacionais que envolvam trabalho físico desta natureza. O teste *cold pressor* talvez seja mais adequadamente aplicado para investigar situações envolvendo termo e nocicepção, bem como para testar a integridade funcional das vias reflexas. Da mesma forma e analogamente, testes de estresse mental clássicos, tais como o cálculo matemático e o teste de conflito cor/palavra, possivelmente sejam mais adequados para avaliarem situações que promovam sensações moderadas de hostilidade e ansiedade.

Seria interessante recordar que as questões anteriormente levantadas em relação aos testes de estresse experimentais também foram levantadas em relação a outros métodos propedêuticos, particularmente em relação às medidas casuais auscultatórias de PA³⁵. Não obstante até mesmo a questão dos níveis delimitadores de normalidade e anormalidade da PA continue longe de uma solução satisfatória, o método tem prestado grandes serviços na área médica e vem sendo continuamente aperfeiçoado³⁶. O ponto mais crítico das medidas casuais de PA, assim como dos testes de estresse mental, reside no fato de que ambos realizam medidas pontuais da PA que muitas vezes não refletem os níveis pressóricos observados durante o dia³⁷. Apesar de todos os questionamentos mencionados, a medida casual de PA pelo método

Tabela I - Coeficientes de correlação entre os valores de pressão sistólica (PS) e pressão diastólica (PD) observados nos testes experimentais de estresse. Observe que os coeficientes mais elevados foram registrados entre testes de perfis hemodinâmicos e operacionais similares tais como o cálculo matemático (MATH) vs o teste de conflito cor/palavra (STROOP) e entre o teste isométrico (ISOM) vs o *cold pressor* (COLD).

Teste	ERGO		ISOM		COLD		MATH	
	PS	PD	PS	PD	PS	PD	PS	PD
ISOM								
NG	0,06	0,10						
HG	0,13	0,13						
COLD								
NG	-0,24	0,02	0,50	0,24				
HG	-0,10	-0,01	0,33	0,33				
MATH								
NG	-0,20	0,02	0,15	-0,12	0,18	0,09		
HG	0,40	0,40	0,26	0,26	0,20	0,20		
STROOP								
NG	-0,14	-0,05	0,18	-0,14	0,15	0,10	0,64	0,41
HG	0,35	0,35	0,04	0,04	-0,30	-0,30	0,61	0,61
	PS	PD	PS	PD	PS	PD	PS	PD

auscultatório ainda permanece como principal método para avaliação PA, sendo inclusive recomendado para a classificação de rotina dos indivíduos quanto aos seus níveis pressóricos³⁸.

Hoje há forte convergência em torno da idéia de que a hiperreatividade pressórica (e cronotrópica) seja um marcador precoce de tendência à doença hipertensiva, e que os testes de estresse experimentais apresentam valor prognóstico positivo e negativo definitivo²¹. Outros fatos relevantes encontram-se também razoavelmente estabelecidos. Por exemplo, nos testes de estresse com participação ativa, tais como cálculo matemático e teste de conflito cor/palavra, os indivíduos hipercinéticos, pré-hipertensos ou limítrofes, tendem a apresentar respostas mais elevadas, enquanto que os hipertensos estabelecidos apresentam-na em testes tipicamente passivos, tal como, no *cold pressor* e no teste de esforço isométrico²¹. Trabalhos recentes confirmaram o valor prognóstico do *cold pressor* e do cálculo aritmético em relação à doença hipertensiva e coronariana³⁹. Estudos com MAPA (monitoração ambulatorial da PA) mostraram uma correlação elevada entre os valores de reatividade observados durante a monitoração e a reatividade de PA e FC nos testes de estresse laboratoriais^{26,27}.

Na sociedade pós-industrial há uma forte tendência de substituição da atividade física clássica para atividades intelectuais. A sobrecarga física e a fadiga orgânica tradicional foram substituídas pelo estresse mental, e a ansiedade transformou-se em elemento comum da vida moderna⁴⁰. Os testes de estresse mental, ao desencadearem sensações similares às observadas na rotina da vida, apresentam-se como ferramentas potencialmente úteis e de baixo custo, na investigação dos impactos dos estímulos ansiogênicos sobre o organismo humano, particularmente sobre o sistema cardiovascular. A inescapável analogia entre o estresse mental experimentado da modernidade, com aquele observado durante os testes de estresse laboratoriais, assim como a similaridade entre as resposta hemodinâmica desencadeada pelos mesmos e aquelas observadas durante a reação de alarme, sinalizam fortemente para o potencial clínico-propedêutico destes métodos.

Assim como ocorreu anteriormente em relação a medida auscultatória casual de PA, serão ainda necessários alguns aperfeiçoamentos técnico-operacionais antes que tais métodos sejam utilizados com plena segurança e confiabilidade neste objetivo. Não sabemos ainda quando as dificuldades em relação aos mesmos serão superadas. Acreditamos porém que não será necessário uma completa solução dos atuais entraves, antes que os teste de estresse sejam utilizados de forma confiável no diagnóstico precoce e na avaliação prognóstica da HA. A associação entre os testes de estresse experimentais com a MAPA parece bastante promissora, no sentido de elucidar importantes questões pendentes em relação à sua

utilização clínica, tais como, estabilidade e reprodutibilidade dos resultados, validade diagnóstica e, particularmente, investigar mais a fundo as relações entre o estresse produzido artificialmente em condições experimentais e o estresse observado no cenário real da vida.

Referências

1. Kannel WB - Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Disease* 1974; 17: 5-24.
2. Hines EA, Brown GE - The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressor: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *Am Heart J* 1936; 11: 1-9.
3. Stroop Jr - Studies on inference in serial verbal reaction. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
4. LeBlanc J, Cote J, Jobin M et al - Plasma catecholamines and cardiovascular response to cold pressor and mental activity: *J Appl Physiol* 1979; 47: 1207-11.
5. Brod J, Fencl Z, Hejl A et al - Circulatory change underlying blood pressures elevations during acute emotional stress (mental arithmetic) in normotensive and hypertensive subjects. *Clin Science* 1959; 18: 269-79.
6. Herd JA - Cardiovascular response to stress. *Physiol Rev* 1991; 71: 305-30.
7. Cannon WB - Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev* 1929; 9: 399-431.
8. Julius S, Esler M - Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. *Am J Cardiol* 1975; 36: 685-95.
9. Jorgensen SR, Huston AK - Family history of hypertension, personality pattern, and cardiovascular reactivity to stress. *Psychosom Med* 1986; 48: 102-17.
10. Champlain J, Petrovich M, Gonzales M et al - Abnormal cardiovascular reactivity in borderline and mild hypertension. *Hypertension* 1991; 17 (suppl III): 22-8.
11. Sannerstedt R - Hemodynamic response in exercise in patients with arterial hypertension. *Acta Med Scan* 1966; 4(suppl 458): 1-83.
12. Lund-Johansen P - Hemodynamics in early essential hypertension. *Acta Med Scan* 1966; 482 (suppl D): 1-101.
13. Julius S - The blood pressure seeking properties of the central nervous system. *J Hypertens* 1988; 6: 177-85.
14. Esler M, Julius S, Randall OS et al - Relation of renin status to neurogenic vascular resistance in borderline hypertension. *Am J Cardiol* 1975; 36: 708-15.
15. Obrist PA, Howard JL, Lawler JE et al - Alteration of cardiac contractility during classical aversive conditioning in dogs: methodological and theoretical implications. *Psychophysiology* 1972; 9: 246-61.
16. Folkow B - Physiological aspects of primary hypertension. *Cli Sci Rev* 1982; 62: 347-504.
17. Sokolow M, Werderger, Kain HK et al - Relationship between level of blood pressure measured casually and portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34: 279-98.
18. Devereaux RB, Pickering TG - Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens* 1990; 8: S125-S34.
19. Pickering TG - Does psychological stress contribute to the development of hypertension and coronary disease? *Eur J Pharmacol* 1990; 39: S1-S7.
20. Pickering TG, Dphil, William G - Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular reactivity testing for the evaluation of the role of psychosocial factors and prognosis in hypertensive patients. *Am Heart J* 1988; 116: 665-72.
21. Steptoe A, Dphil, Voge C - Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. *Circulation* 1991; 83 (suppl II): 14-24.
22. MacKinney ME, Miner MH, Ruddle H et al - The standardized mental stress protocol: Test-retest reliability and comparison with blood pressure monitoring. *Psychophysiology* 1985; 22: 453-63.
23. Matthews KA, Woodall KL, Allen MT - Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. *Hypertension* 1993; 22: 479-85.
24. Harlan WR, Osborne RK - Prognostic value of cold pressor test and basal recording of blood pressure. Based on eighteen-year follow-up program. *Am J Cardiol* 1964; 13: 683-687.
25. Wood DL, Sheps GS, Evelback RL et al - Cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension* 1984; 3: 301-6.
26. Langewitz W, Ruddle H, Noack H et al - The reliability of examinations under field conditions: results of repetitive mental stress testing in middle-aged men. *Eur Heart J* 1989; 10: 657-65.
27. Johnston DW, Anastasiades P, Wood C - The relationship between cardiovascular responses in the laboratory and in the field.