

# Mecanismos de controle da pressão arterial no sono

## Mechanisms of blood pressure control during sleep

Luciano F. Drager<sup>1</sup>, Eduardo M. Krieger<sup>1</sup>

### RESUMO

De uma forma simplificada, o sono pode ser dividido em duas grandes fases, denominadas sono sincronizado (*non-rapid eye movement* – NREM) e sono dessincronizado, que no homem é conhecido por sono REM (*rapid eye movement*). Por dependerem de mecanismos neurais distintos, o sono NREM e o sono REM podem afetar diferentemente a regulação cardiovascular. De fato, durante o sono NREM há uma progressiva diminuição da frequência e da pressão arterial, estando associada com redução da atividade simpática. O sono REM é caracterizado por rápida atividade de baixa voltagem ao eletroencefalograma, perda do tônus muscular e aumento da atividade simpática. Trabalhos pioneiros mostraram que no sono NREM a pressão arterial, a frequência cardíaca e o débito cardíaco estavam diminuídos em relação ao período de repouso acordado. A queda do débito cardíaco associou-se mais com a diminuição da frequência cardíaca do que com o volume sistólico, não sendo observadas alterações na resistência periférica. Durante o sono REM, a pressão arterial e a frequência cardíaca apresentaram grandes irregularidades com tendência a aumentar, proporcionando mudanças variáveis no débito cardíaco. Evidências recentes sugerem que o controle autonômico e hemodinâmico pode variar mesmo entre fases semelhantes observadas em diferentes momentos no sono. Particularmente, dados do grupo do presente estudo sugerem que a atividade simpática é maior na última fase do sono REM e no período de vigília pós-sono em relação a mesma fase no início do sono e vigília pré-sono, respectivamente. Esse fato pode ter implicância na variação circadiana dos eventos cardiovasculares. O melhor entendimento desses fenômenos pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias de diminuição do risco cardiovascular que é verificado nas primeiras horas da manhã.

### PALAVRAS-CHAVE

Sono, pressão arterial, fisiologia.

### ABSTRACT

In a simplified form, sleep could be divided into two main phases, namely synchronized sleep (*non-rapid eye movement* – NREM) and desynchronized, which in humans is known as REM (*rapid eye movement*). Depending on different neural mechanisms, NREM and REM sleep may affect the regulation cardiovascular differently. In fact, during NREM sleep there is a gradual decrease in the frequency and blood pressure. These changes are associated with a reduction of sympathetic activity. REM sleep is characterized by rapid activity of low voltage to the electroencefalogram, loss of muscle tone and an increase in sympathetic activity. Pioneering work showed that in NREM sleep, blood pressure, heart rate and cardiac output were diminished compared with the awake period. The fall in cardiac output was more associated with the decrease in heart rate than with systolic volume. No changes were observed in peripheral resistance. During REM sleep, blood pressure and heart rate showed major irregularities with a tendency to increase, providing varying changes in cardiac output. Recent evidences suggest that the autonomic and hemodynamic control can vary even among similar stages observed at different times in sleep. Particularly, data from our group suggest that the sympathetic activity is greater in the last stage of REM sleep and wakefulness period immediately after sleep than the respective stages at the beginning of sleep and wakefulness pre-sleep, respectively. These results may have implications on circadian variation of cardiovascular events. The better understanding of these phenomena can provide important strategies for reducing cardiovascular risk verified in the morning hours.

### KEYWORDS

Sleep, blood pressure, physiology.

Recebido: 17/2/2009 Aceito: 23/4/2009

1 Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HC-FMUSP).  
Correspondência para: Luciano F. Drager. Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração. Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 44, bloco 2, 2º andar, sala 8, Cerqueira César – 05403-904 – São Paulo, SP. E-mail: luciano.drager@incor.usp.br.

## INTRODUÇÃO

O sono é um estado ordinário de consciência, complementar ao da vigília, em que há repouso normal e periódico, caracterizado pela redução temporária da atividade perceptivo-sensorial e suspensão da atividade motora voluntária<sup>1</sup>. Tradicionalmente, o sono é dividido em duas grandes fases, denominadas sono sincronizado (*non-rapid eye movement* – NREM) e sono dessincronizado, que no homem é conhecido por sono REM (*rapid eye movement*)<sup>1</sup>. Atualmente, o estágio NREM é convencionalmente subdividido em três estágios (S1, S2 e S3), caracterizados pela progressiva diminuição da frequência e pelo aumento da atividade da voltagem no eletroencefalograma<sup>2</sup>. Essas mudanças correspondem a aumentos progressivos na profundidade do sono, com relaxamento muscular, porém com preservação do tônus. Já o sono REM é caracterizado por rápida atividade de baixa voltagem ao eletroencefalograma, perda do tônus muscular e pelos conhecidos movimentos oculares rápidos dos olhos, característica que dá o nome a essa fase do sono. Outras características também estão presentes no sono REM, como respiração irregular, flutuações na atividade neurovegetativa e surgimento de sonhos<sup>1</sup>. Como o sono NREM e o sono REM dependem de mecanismos neurais distintos<sup>3</sup>, eles podem afetar diferentemente a regulação cardiovascular. Nesta revisão, serão discutidos, de maneira sucinta, os principais mecanismos fisiológicos de controle da pressão arterial durante o sono em condições normais e em condições clínicas, como a hipertensão arterial.

## PARTICIPAÇÃO DOS SISTEMAS NERVOSO CENTRAL E AUTÔNOMO NA REGULAÇÃO DO SISTEMA CARDIOVASCULAR DURANTE O SONO

Embora o sistema cardiovascular seja capaz de manter o fluxo sanguíneo e a função cardíaca na ausência de estímulos provenientes do sistema nervoso central (SNC), a presença de mecanismos neurais permite um controle muito preciso e rápido (momento a momento) da regulação cardiovascular<sup>4</sup>. A integração da função cardiorrespiratória durante o sono envolve diversas regiões pontinas, suprapontinas e cerebelares<sup>4</sup>. Particularmente, o córtex da região da ínsula tem importante papel na regulação do controle cardiovascular durante os estados de sono e vigília, uma vez que essa área participa na modulação simpática e parassimpática<sup>5,6</sup>. Há evidências de que a região da ínsula direita modula o fluxo simpático, enquanto o lado esquerdo, o fluxo parassimpático (embora haja interação entre as duas regiões)<sup>5,6</sup>.

O sistema nervoso autônomo inclui as divisões simpática e parassimpática e as vias sensoriais presentes ao longo de cada divisão. No sistema nervoso simpático, os corpos neuronais podem localizar-se lateralmente (paravertebral) ou anteriormente

à medula espinhal (pré-vertebral)<sup>4</sup>. Os neurônios pré-vertebrais inervam primariamente as vísceras, incluindo o coração e os rins, enquanto os neurônios paravertebrais projetam-se predominantemente para os vasos sanguíneos. Independente da sua localização, todos os gânglios neuronais simpáticos são inervados por neurônios pré-ganglionares localizados na porção torácica da medula espinhal<sup>4</sup>. Ao contrário, os neurônios motores parassimpáticos estão localizados em gânglios muito próximos ao órgão por eles inervados. Aferentes sensoriais enviam as informações dos diversos órgãos para gânglios do SNC. Enquanto a maioria das terminações simpáticas aferentes termina na medula espinhal, em uma altura próxima aos gânglios neuronais simpáticos, a inervação sensorial parassimpática segue por fibras motoras que terminam na parte dorsal do tronco cerebral<sup>4</sup>. Do anteriormente exposto, embora os neurônios da medula sejam responsáveis pela recepção sensorial e pela resposta motora final na regulação da pressão arterial, são as áreas do cérebro que fornecem a integração descendente que coordena as respostas para o controle pressórico<sup>7</sup>. Essa integração promove ativamente alterações nervosas sobre as eferências simpática e parassimpática que agem modificando a resistência vascular periférica, o retorno venoso, a frequência cardíaca, a contratilidade e o débito cardíaco. Nesse sentido, as alterações hemodinâmicas observadas durante o sono devem-se, sobretudo, à integridade funcional do barorreflexo. Esse sistema é constituído pelos barorreceptores arteriais, que são terminações nervosas sensoriais sensíveis ao estiramento e que estão localizadas em regiões estratégicas, como o seio carotídeo e o arco aórtico<sup>8</sup>. Funcionam como sensores das variações da pressão arterial, transmitindo os estímulos por uma via aferente até o SNC, na região do núcleo do trato solitário. Nesta região, o sinal é integrado e retransmitido a uma rede de neurônios centrais que determinarão os estímulos parassimpáticos e simpáticos para o coração, rins e vasculatura<sup>8</sup>. Particularmente em relação ao sono, sabe-se que a diminuição da pressão arterial durante esse período é o resultado da queda do limiar de sensibilidade do barorreflexo<sup>9</sup>. Esse limiar define a pressão arterial em que a modulação contrarregulatória da atividade nervosa simpática para o leito vascular periférico ou central seja iniciado<sup>10,11</sup>. Entretanto, não está claro se tal mudança na função barorreflexa é ativamente induzida ou se é meramente uma consequência passiva da consequente inatividade física e cognitiva durante o sono. Dados nesse sentido sugerem que há um mecanismo regulatório central ativo ainda pouco compreendido para o controle da pressão arterial durante o sono<sup>9</sup>. Independente do exato mecanismo, dados da literatura sugerem que na fase NREM ocorrem um aumento da sensibilidade barorreflexa (embora não haja unanimidade de opinião nos diferentes estudos) e uma predominância vagal com consequente queda

da frequência cardíaca e da pressão arterial<sup>12</sup>. Durante o sono REM, evidências sugerem que a atividade simpática aumenta de maneira significativa, fazendo com que a pressão arterial e a frequência cardíaca aumentem para níveis similares aos encontrados nos indivíduos em vigília<sup>13,14</sup>.

## O SISTEMA CARDIOVASCULAR DURANTE O SONO

As alterações hemodinâmicas que acompanham o sono têm sido objeto de extensa pesquisa em humanos e animais, constituindo parte do estudo do ritmo circadiano da pressão arterial<sup>15,16</sup>. Essa importância justifica-se pelo fato de que o sono ocupa grande fração do dia e que o perfil hemodinâmico é bastante heterogêneo durante as 24 horas. Conforme discutido anteriormente, pela sua dependência de mecanismos neurogênicos, o sono torna-se um modelo útil para o estudo do controle neural do aparelho cardiovascular em condições que são naturais e repetitivas.

### EVIDÊNCIAS EXPERIMENTAIS

Dados experimentais sugerem que há uma grande variação no comportamento hemodinâmico durante o sono entre as espécies. No rato, o comportamento da pressão arterial durante o sono natural foi descrito por Junqueira e Krieger<sup>17</sup>. Neste trabalho, foi verificado que durante o sono sincronizado (NREM) a pressão arterial mantinha-se semelhante, porém mais estável do que no período de vigília imediatamente anterior ao sono. Durante o sono dessincronizado (também conhecido por REM), ocorreram importantes oscilações com variáveis tônicas, responsáveis pela mudança no nível de pressão arterial e variações fásicas, caracterizadas por elevações ou quedas pressóricas acentuadas, acompanhadas por fenômenos fásicos somatoformes típicos do sono dessincronizado. Posteriormente, achados semelhantes foram descritos por Moreira e Krieger<sup>18</sup> e Padilha e Krieger<sup>19</sup>, confirmando o aumento estatisticamente significativo da pressão arterial durante o sono dessincronizado. No gato, uma das primeiras espécies estudadas, verificou-se um comportamento distinto: discreta redução dos níveis pressóricos, da frequência cardíaca e do débito cardíaco durante o sono sincronizado e por hipotensão acentuada (com queda da resistência vascular periférica), bradicardia e redução do DC no sono dessincronizado<sup>20,21</sup>. Entre as teorias para se explicar os diferentes achados no rato e no gato, estão possíveis diferenças de circuitos neuronais que estão envolvidos na resposta pressórica.

### EVIDÊNCIAS EM HUMANOS

Particularmente em humanos, os primeiros relatos de mensuração da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o sono foram descritos em 1901<sup>22</sup>. Tradicionalmente, a pressão arterial flutua consideravelmente ao longo das 24 horas, com um nítido

decréscimo durante o sono. Essa queda da pressão arterial durante o sono (chamado descenso noturno) detectada pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) normalmente excede 10% da pressão arterial durante a vigília. Esse é o padrão observado em cerca de 95% dos indivíduos normotensos<sup>23</sup>. Várias evidências na literatura sugerem que o descenso noturno é importante para a homeostasia cardiovascular, pois a alteração do descenso está associada com maior lesão de órgãos-alvo e com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, mesmo na ausência de hipertensão arterial<sup>24,25</sup>. Várias situações estão associadas com a ausência do descenso noturno, incluindo indivíduos da raça negra, diabetes, insuficiência cardíaca, bem como diversas formas de hipertensão secundária (incluindo a apneia obstrutiva do sono)<sup>26,27</sup>. Em uma visão geral, está bem estabelecido que durante o sono ocorrem mudanças características das funções autonômicas e endócrinas com redução da atividade simpática e paralelamente com predomínio da atividade parassimpática, bem como da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>28,30</sup>. No entanto, conforme já mencionado na introdução, o sono é um período complexo composto por vários estágios com padrões autonômicos distintos. Neste sentido, a monitorização concomitante de parâmetros hemodinâmicos nas diversas fases do sono pelo uso da polissonografia trouxe significativos avanços no conhecimento. Em um dos trabalhos pioneiros na área, Khatri e Freis<sup>31</sup> correlacionaram vários parâmetros hemodinâmicos, incluindo o débito cardíaco, a pressão venosa central e a atividade vasomotora simpática com os vários estágios do sono. Esses autores observaram que no sono NREM a pressão arterial, a frequência cardíaca e o débito cardíaco estavam diminuídos em relação ao período de repouso acordado. A queda do débito cardíaco correlacionou mais com a diminuição da frequência cardíaca do que com o volume sistólico, não sendo observadas alterações na resistência periférica. Ao contrário, durante o sono REM, a pressão arterial e a frequência cardíaca apresentaram grandes irregularidades com tendência a aumentar, proporcionando mudanças variáveis no débito cardíaco. Observou-se vasoconstrição digital, fornecendo indícios de aumento da atividade vasomotora simpática neste estágio do sono<sup>31</sup>. Posteriormente, Somers *et al.*<sup>12</sup> estudaram a participação da atividade simpática em diferentes estágios do sono em oito indivíduos normais, pela utilização da microneurografia. Houve declínio da atividade simpática, da pressão arterial e da frequência cardíaca ( $p < 0,001$ ) quando se comparava o indivíduo acordado e no sono NREM. Durante o sono REM, a atividade simpática aumentou significativamente ( $p < 0,001$ ), fazendo com que a pressão arterial e a frequência cardíaca aumentassem para níveis similares aos encontrados nos indivíduos em vigília. As momentâneas restaurações do tônus muscular que

ocorreram durante o sono REM foram associadas com cessação da descarga simpática e diminuição da pressão arterial.

Nos últimos anos, houve um crescente número de evidências que corroboraram ainda mais a heterogeneidade do sono e as consequentes repercussões cardiovasculares. As últimas publicações procuraram explorar os controles autonômico e hemodinâmico em diferentes fases do sono NREM e REM ao longo da noite, isto é, comparando o comportamento dessas fases no início do sono e no final do sono, bem como a análise da microestrutura do sono. Em um desses trabalhos, Legramante *et al.*<sup>32</sup> demonstraram que o controle barorreflexo é diferente ao longo do sono de indivíduos normais, sendo a sensibilidade do barorreflexo maior à medida que o sono progride. Posteriormente, o mesmo grupo demonstrou que, na análise da microestrutura do sono, a presença do padrão de alternância cíclica (CAP – *cyclic alternating pattern*) durante o sono NREM estava associada a um aumento significativo da ativação simpática e da pressão arterial em comparação ao período sem o padrão de alternância cíclica (chamado NCAP)<sup>33</sup>. Esse padrão de alternância cíclica é caracterizado por uma grande instabilidade do sono, havendo alternância entre trechos com ativação dos eventos eletroencefalográficos relacionados com despertares transitórios e ativação do sistema neurovegetativo<sup>33</sup>. Portanto, mesmo em fases do sono caracterizadas por uma nítida predominância vaginal, períodos de ativação simpática sustentada podem ocorrer, assemelhando-se ao que ocorre durante o sono REM.

Dados recentes do grupo em estudo também corroboraram a heterogeneidade dos controles autonômico e hemodinâmico durante o sono<sup>34</sup>. Observou-se que tanto indivíduos voluntários quanto pacientes hipertensos apresentaram comportamento não uniforme da ativação simpática, com um maior incremento no final da noite (fase REM) e logo após o despertar em relação aos respectivos períodos do primeiro ciclo do sono REM e a vigília pré-sono. Esse comportamento heterogêneo pode estar implicado nas variações circadianas de ocorrência dos eventos cardiovasculares. Tais dados reforçam a ideia de que o ciclo sono-vigília é bastante complexo, heterogêneo e sujeito a comportamentos autonômicos distintos, mesmo dentro de uma mesma fase observada em momentos diferentes. Esse comportamento pode estar relacionado às variações circadianas de muitos eventos cardiovasculares. Está bem estabelecida na literatura a ocorrência de variações significativas na pressão arterial nas primeiras horas da manhã<sup>35</sup>, sendo esta mais intensa em pacientes hipertensos<sup>36</sup>. Além disso, é descrito um aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares neste mesmo período<sup>37,38</sup>, que podem estar associados, entre outros fatores, a um aumento da atividade simpática<sup>13</sup>. A ideia de que a atividade simpática está elevada na última fase do sono REM, fase esta imediata à fase do despertar, confirma a ideia que o período do sono, erroneamente considerado um período de

repouso, é um importante modulador do sistema cardiovascular e que pode contribuir ativamente para muitos fenômenos que ocorrem durante o período de vigília.

## CONCLUSÕES

Os recentes avanços verificados no controle da pressão arterial durante o sono só foram possíveis pela monitorização contínua dos dados eletroencefalográficos, hemodinâmicos e respiratórios obtidos, inicialmente, de forma invasiva e, posteriormente, de forma não invasiva. Ao contrário da ideia de um período de repouso, o sono é um período heterogêneo que participa ativamente no controle da pressão arterial exercendo importante repercussão durante o período da vigília. O melhor entendimento desses fenômenos, incluindo a análise da microestrutura do sono, propiciará o desenvolvimento de estratégias para diminuição do risco cardiovascular que é verificado nas primeiras horas da manhã, uma vez que as evidências atuais claramente sugerem que o sono pode ser um importante modulador para inúmeros fenômenos que ocorrem durante a vigília.

## REFERÊNCIAS

1. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editores. Principles and practice of sleep medicine. 4ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.13-23.
2. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specification; 2007.
3. Jouvet M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol Rev.* 1967;47(2):117-77.
4. Wyss JM. Central nervous system in arterial pressure regulation. In: Izzo JL, Black HR, editores. Hypertension primer. 3ª ed. Dallas: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 99-102.
5. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology.* 1992;42(9):1727-32.
6. Zhang Z, Oppenheimer SM. Characterization, distribution and lateralization of baroreceptor-related neurons in the rat insular cortex. *Brain Res.* 1997;760(1-2): 243-50.
7. Colombari E, Sato MA, Cravo SL, Bergamaschi CT, Campos RR Jr, Lopes OU. Role of the medulla oblongata in hypertension. *Hypertension.* 2001;38(3 Pt 2): 549-54.
8. Krieger EM, Michelini LC. Dados básicos sobre a manutenção da pressão arterial. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo.* 1992;2(4):9-17.
9. Sayk F, Becker C, Teckentrup C, *et al.* To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. *Hypertension.* 2007;49(5):1070-6.
10. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *Am J Physiol.* 1997;273(4 Pt 2):H1761-8.
11. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev.* 1992;72(1):231-300.
12. Somers VK, Dyken ME, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328(5):303-7.
13. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain.* 1991;114 ( Pt 3):1281-95.
14. Nakazato T, Shikama T, Toma S, Nakajima Y, Masuda Y. Nocturnal variation in human sympathetic baroreflex sensitivity. *J Auton Nerv Syst.* 1998;70(1-2):32-7.
15. Smolensky MH, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Am J Hypertens.* 2001;14(9 Pt 2):280S-290.
16. Prisant LM. Hypertension and chronotherapy: shifting the treatment paradigm. *Am J Hypertens.* 2001;14(9 Pt 2):277S-279.
17. Junqueira FL Jr, Krieger EM. Blood pressure and sleep in the rat in normotension and in neurogenic hypertension. *J Physiol.* 1976;259(3):725-35.
18. Moreira RD, Krieger EM. Alteration of the pattern of pressure changes during sleep of rats with overactivity of the renin-angiotensin system. *Clin Exp Hypertens A.* 1984;6(10-11):2123-6.

19. Padilha JU, Krieger EM. Alteration in baroreceptor function in rats produces typical pressure changes during sleep. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1987;10 Suppl 12:S194-8.
20. Baccelli G, Guazzi M, Mancia G, Zanchetti A. Neural and non-neural mechanisms influencing circulation during sleep. *Nature.* 1969;223(5202):184-5.
21. Mancia G, Baccelli G, Adams DB, Zanchetti A. Vasomotor regulation during sleep in the cat. *Am J Physiol.* 1971;220(4):1086-93.
22. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science.* 1953;118(3062):273-4.
23. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. *Hypertension.* 1997;29(1 Pt 1):30-9.
24. Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2001;10(5):611-6.
25. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension.* 2005;45(2):240-5.
26. Prisant LM. Blunted nocturnal decline in blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6(10):594-7.
27. Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2001;14(9 Pt 1):887-92.
28. Murali NS, Svatikova A, Somers VK. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci.* 2003;8:s636-52.
29. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension.* 1997;30(1 Pt 1):71-6.
30. Brandenberger G, Follenius M, Goichot B, et al. Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle. *J Hypertens.* 1994;12(3):277-83.
31. Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol.* 1967;22(5):867-73.
32. Legramante JM, Marciani MG, Placidi F, et al. Sleep-related changes in baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic modulation. *J Hypertens.* 2003;21(8):1555-61.
33. Iellamo F, Placidi F, Marciani MG, et al. Baroreflex buffering of sympathetic activation during sleep: evidence from autonomic assessment of sleep macroarchitecture and microarchitecture. *Hypertension.* 2004;43(4):814-9.
34. Drager LF, Ueno LM, Lessa PS, Negrão CE, Lorenzi-Filho G, Krieger EM. Sleep-related changes in hemodynamic and autonomic regulation in human hypertension. *J Hypertension.* 2009;27(8):1655-63.
35. Shimada K, Kario K, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Eguchi K. Early morning surge in blood pressure. *Blood Press Monit.* 2001;6(6):349-53.
36. Head GA, Reid CM, Shiel LM, Jennings GL, Lukoshkova EV. Rate of morning increase in blood pressure is elevated in hypertensives. *Am J Hypertens.* 2006;19(10):1010-7.
37. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 1997;79(11):1512-6. Erratum in: *Am J Cardiol.* 1998;81(2):260.
38. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003;107(10):1401-6.