

CAPÍTULO 50

ARTIGO DE REVISÃO

IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA DA PRESSÃO ARTERIAL NOTURNA E AS DIRETRIZES ATUAIS DA EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION (ESH)

Autor Principal

Camila Menegazzo Marques

Coautores

Juliano Domingos de Oliveira

Ruan Gabriel Reinaldo

Andrio Portilho de Souza

Humberto Conrado Pinheiro Dapieve

Rafael Rodrigues Coutinho

Mônica Lucas Martins

Resumo A abordagem clínica da hipertensão arterial tem passado por uma série de mudanças nos últimos anos, alterando, inclusive, o foco das medições convencionais em consultório e do período de vigília para a monitorização da pressão arterial (PA) noturna, agora reconhecida como o indicador silencioso do risco cardiovascular. Durante décadas, a cardiologia se concentrou nos níveis pressóricos diurnos, mas evidências atuais demonstram que o período de sono, representando um terço da vida, oferece a oportunidade de observar a resiliência do sistema circulatório, uma vez que a PA noturna é menos influenciada por fatores externos como estresse laboral, atividade física ou consumo de cafeína. Fisiologicamente, o organismo saudável apresenta o fenômeno de *dipping*, uma queda de 10% a 20% nos níveis pressóricos durante o repouso, mediada pela redução da atividade simpática e pela modulação dos ritmos circadianos. A perda deste padrão fisiológico (*non-dipping*) ou a presença de hipertensão noturna isolada — uma forma perigosa de hipertensão mascarada — indica uma grande falha nos mecanismos homeostáticos, frequentemente associada à apneia obstrutiva do sono, hipersensibilidade ao sal e disfunção autonômica. Estudos epidemiológicos de larga escala consolidaram o valor prognóstico da PA noturna, estabelecendo-a como um preditor independente de mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, superando a eficácia preditiva das medidas diurnas ou isoladas de consultório. A relevância clínica desta descoberta é reforçada pelo fato de que o excesso de carga pressórica noturna submete o sistema cardiovascular a um estresse hidrodinâmico ininterrupto, impedindo o período de recuperação vascular e acelerando lesões em órgãos-alvo. Diante deste cenário, o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) se torna referência para uma estratificação de risco fidedigna, permitindo identificar padrões de alto risco como a elevação tensional durante o sono (*riser*), que oferece o pior prognóstico cardiovascular conhecido. As implicações futuras desta mudança de paradigma apontam para a integração da cronoterapia — o

ajuste estratégico do horário da medicação para otimizar o perfil noturno — e para a utilização de biomarcadores digitais obtidos através de sensores contínuos. Com isso, o domínio do perfil tensional durante o sono se torna mais um recurso da uma medicina de precisão, visando assegurar a proteção vascular integral e a longevidade.

Palavras-chave: Pressão arterial noturna; MAPA; Ritmo circadiano; Risco cardiovascular; Hipertensão mascarada.

1. VALOR PROGNÓSTICO DA PRESSÃO ARTERIAL NOTURNA

Durante décadas, o foco da cardiologia era a pressão arterial medida enquanto o paciente estava acordado. Nos últimos anos, no entanto, isso tem mudado: o período de sono, que representa cerca de um terço da vida humana, oferece uma oportunidade para avaliar a resiliência do sistema cardiovascular. Menos influenciada por fatores de confusão externos, como estresse, atividade física ou consumo de cafeína, a PA noturna reflete de forma mais realista a carga pressórica basal e a integridade dos mecanismos de regulação homeostática.

Estudos epidemiológicos de grande escala confirmaram que a PA noturna elevada é um preditor independente de mortalidade por todas as causas, acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca. Mesmo em pacientes que apresentam PA normal durante o dia, a presença de hipertensão noturna isolada — uma forma de hipertensão mascarada — confere um risco cardiovascular significativamente aumentado. Portanto, a avaliação noturna não é apenas um dado a mais no diagnóstico, mas um componente relevante para evitar a subestimação do risco em populações vulneráveis.

2. REGULAÇÃO FISIOLÓGICA E RITMOS CIRCADIANOS

A queda fisiológica da pressão arterial durante o sono (o fenômeno *dipping*) é o resultado de uma organização biológica complexa. O relógio biológico central, localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, coordena a redução da atividade simpática e o aumento do tônus parassimpático durante a noite. Esta transição promove a vasodilatação periférica e a redução da frequência cardíaca, permitindo que o sistema cardiovascular descanse.

Paralelamente, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e a função renal desempenham papéis importantes. Em indivíduos saudáveis, a secreção de renina aumenta durante a noite, mas o efeito pressórico é contrabalançado pela natriurese e pela queda do tônus simpático. Quando estes mecanismos rítmicos são perturbados — seja por distúrbios do sono, ingestão excessiva de sal ou doença renal — a pressão arterial não desce adequadamente, levando ao padrão *non-dipping* ou, em casos graves, ao padrão *riser* (onde a PA noturna é superior à diurna).

3. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA HIPERTENSÃO NOTURNA

A falha no descenso noturno da PA é frequentemente o primeiro sinal de disfunção sistêmica. Os principais aspectos da hipertensão noturna incluem:

1. **Hiperatividade simpática** – condições como a apneia obstrutiva do sono (AOS) causam episódios repetidos de hipóxia, disparando surtos de atividade simpática que elevam a PA e fragmentam o sono.
2. **Mecanismo de pressão-natriurese** – em pacientes com sensibilidade ao sal ou doença renal, o corpo necessita de níveis pressóricos mais elevados durante a noite para conseguir excretar a carga de sódio acumulada durante o dia.
3. **Disfunção autonômica** – a neuropatia autonômica (comum na diabetes) prejudica a alternância entre os estados simpático/parassimpático, resultando em uma PA noturna elevada e fixa.

INGESTÃO DE SAL E SONO

Existe uma relação intrínseca entre o consumo de sódio e o perfil de PA noturna. Pacientes que consomem sal em excesso apresentam frequentemente um padrão *non-dipper*. Nestes indivíduos, a hipertensão noturna funciona como um mecanismo compensatório renal para manter a homeostase do sódio. Portanto, a correção da dieta pode, por si só, restaurar o ritmo circadiano da pressão arterial, reduzindo a necessidade de intensificação farmacológica noturna.

4. METODOLOGIAS DE MEDIÇÃO: DA MAPA AOS WEARABLES

A precisão do diagnóstico depende da tecnologia utilizada para obter o sinal pressórico durante o repouso.

- **MAPA de 24 horas** – continua a ser o método de referência. Permite medições programadas (geralmente a cada 20-30 minutos) durante o sono, capturando a variabilidade e a média noturna real. Seu principal desafio é o potencial desconforto e a fragmentação do sono causada pela inflação do manguito.
- **Monitorização residencial (MRPA noturna)** – dispositivos modernos validados para uso doméstico podem ser programados para realizar 3 a 4 medições durante a noite. É uma alternativa custo-benefício e mais confortável que a MAPA, embora forneça menos pontos de dados.
- **Tecnologias Sem Manguito (cuffless)** – o futuro reside em sensores vestíveis (*smartwatches*, anéis ou adesivos) que utilizam fotopleletismografia (PPG) ou tempo de trânsito de pulso (PTT). Embora promissores e invisíveis para o paciente, a ESH destaca que ainda necessitam de validação rigorosa antes de serem usados para decisões clínicas definitivas.

5. FENÓTIPOS DA PRESSÃO ARTERIAL NOTURNA E RISCO

A Tabela 1 lista as definições clínicas baseadas na relação entre a PA diurna e noturna:

Fenótipo	Definição (Queda % da PA Noturna)	Significado Clínico	Risco Cardiovascular
<i>Dipping</i> Normal	Queda entre 10% e 20%.	Ritmo circadiano preservado.	Baixo (referência).
<i>Extreme Dipping</i>	Queda > 20%.	Pode estar associado a risco de isquemia cerebral.	Moderado (em idosos).
<i>Non-Dipping</i>	Queda < 10%.	Falha na regulação autonômica/renal.	Elevado.
<i>Riser</i> (Invertida)	PA Noturna > PA Diurna.	Grave disfunção autonômica ou renal.	Muito Elevado.
HNI (Mascarada)	PA Diurna normal / Noturna \geq 120/70.	Hipertensão noturna isolada.	Elevado (subdiagnosticado).

6. O IMPACTO NOS ÓRGÃOS-ALVO: CORAÇÃO, CÉREBRO E RINS

A falha no descenso fisiológico da pressão arterial (PA) noturna submete o sistema vascular a uma carga de tensão ininterrupta, impedindo o período de recuperação hemodinâmica necessário para a manutenção da integridade tecidual. No coração, a pressão noturna elevada é um dos maiores estímulos para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Diferente da PA diurna, que é intermitente, a hipertensão noturna promove uma pós-carga persistente que acelera a fibrose miocárdica e aumenta o risco de arritmias, como a fibrilação atrial, e de insuficiência cardíaca.

No cérebro, a hipertensão noturna está intimamente ligada à doença de pequenos vasos. A exposição contínua a pressões elevadas durante o sono compromete a microcirculação cerebral, resultando em infartos lacunares silenciosos e hiperintensidades da substância branca. Estudos sugerem que o padrão *non-*

dipping é um fator de risco independente para o declínio cognitivo e para a progressão de demências vasculares. No domínio renal, a pressão noturna elevada se correlaciona com um aumento da albumina e uma perda mais rápida da taxa de filtração glomerular, uma vez que o glomérulo permanece hiperfiltrante durante o período em que deveria estar em repouso.

7. O PAPEL DA APNEIA, DIABETES E OBESIDADE

O perfil de PA noturna é frequentemente um reflexo da saúde metabólica e respiratória do paciente. A apneia obstrutiva do sono (AOS) é, talvez, a condição mais associada à hipertensão noturna. Cada episódio de apneia provoca hipóxia e despertares curtos, que geram surtos de atividade simpática e picos pressóricos agudos, transformando o sono em um período de estresse cardiovascular intenso.

Na diabetes mellitus e na obesidade, a resistência à insulina e a inflamação do tecido adiposo visceral ativam cronicamente o sistema renina-angiotensina e o sistema nervoso simpático. A neuropatia autonômica diabética é um aspecto clássico do padrão *non-dipping*, eliminando a variação circadiana normal. Além disso, a síndrome metabólica está associada a uma maior reabsorção renal de sódio, o que exige pressões noturnas mais elevadas para manter o equilíbrio hídrico, fechando um ciclo vicioso de hipertensão noturna e lesão renal.

8. ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS: CRNOTERAPIA VS. FÁRMACOS DE LONGA DURAÇÃO

O tratamento da hipertensão noturna gerou um dos debates mais intensos na cardiologia recente: a cronoterapia (administração de medicamentos à noite). Embora estudos iniciais sugerissem grandes benefícios na redução de eventos ao mudar a dose para o período noturno, ensaios clínicos recentes (como o estudo TIME) não confirmaram uma superioridade inequívoca da administração noturna em relação à matinal para a população geral.

A recomendação atual da ESH foca na eficácia de 24 horas. O uso de medicamentos de longa duração ou combinações fixas que garantam o controle tensional durante todo o ciclo circadiano é preferível. A administração noturna deve ser reservada para casos específicos, como pacientes com hipertensão noturna isolada, doentes renais crônicos ou aqueles com disfunção autonômica severa que apresentam hipotensão diurna. Mais importante do que o horário é a garantia de que o medicamento escolhido mantém níveis plasmáticos estáveis durante as horas críticas do sono e do despertar precoce.

HIGIENE DO SONO COMO FERRAMENTA ANTI-HIPERTENSIVA

Frequentemente subestimada, a qualidade do sono é um determinante direto da PA noturna. A privação de sono ou o sono fragmentado impedem a transição para

as fases mais profundas (sono N3), onde ocorre a maior queda tensional. Intervenções simples de higiene do sono — como a redução da exposição à luz azul, temperatura ambiente controlada e a regularidade de horários — podem melhorar o perfil de *dipping* e reduzir o risco cardiovascular sem a necessidade de adição de novos medicamentos.

9. COMORBIDADES E SEU IMPACTO NA PA NOTURNA

A Tabela 2 mostra como diferentes condições alteram a hemodinâmica durante o sono.

Condição Clínica	Impacto no Perfil de PA	Mecanismo Primário	Consequência Direta
Apneia do Sono (AOS)	Picos pressóricos e <i>Non-dipping</i> .	Hipóxia e ativação simpática recorrente.	AVC e fibrilação atrial.
Diabetes Mellitus	<i>Non-dipping</i> persistente.	Neuropatia autonômica e hipervolemia.	Doença renal progressiva.
Obesidade Visceral	Elevação da PA noturna média.	Ativação do SRAA e compressão renal.	Hipertrofia ventricular.
Doença Renal Crônica	Padrão <i>Non-dipping</i> ou <i>Riser</i> .	Retenção de sódio e disfunção vascular.	Risco cardiovascular extremo.
Insônia Crônica	Variabilidade noturna aumentada.	Falha no relaxamento parassimpático.	Fadiga e instabilidade hemodinâmica.
Idade Avançada	Redução do descenso noturno.	Rigidez arterial e perda de sensibilidade do barorreflexo.	Maior risco de quedas e AVC.

10. VARIABILIDADE DA PA NOTURNA

Além dos valores médios de pressão arterial (PA) durante a noite, a variabilidade da pressão arterial (VPA) noturna se consolidou como um marcador independente de risco. Enquanto a VPA diurna é frequentemente influenciada por fatores externos, a variabilidade durante o sono reflete a instabilidade intrínseca dos mecanismos de controle autonômico. Uma VPA noturna elevada — medida através do desvio padrão (SD) ou da variabilidade real média (ARV) — está fortemente associada à gravidade da lesão em órgãos-alvo, particularmente à doença de pequenos vasos cerebrais e à hipertrofia ventricular.

Estudos recentes indicam que pacientes com alta variabilidade noturna apresentam um risco superior de eventos cardiovasculares agudos, como o infarto do miocárdio e a morte súbita, que frequentemente ocorrem nas primeiras horas da manhã. A instabilidade noturna sugere uma falha na transição entre as fases do sono (como a passagem para o sono REM, onde ocorre um aumento fisiológico da atividade simpática) ou a presença de distúrbios respiratórios não diagnosticados. Capturar este ruído hemodinâmico permite que o profissional identifique pacientes com um perfil de risco extremamente elevado que a pressão arterial média isolada não consegue detectar.

11. DENERVAÇÃO RENAL

A denervação renal (DNR) surgiu como uma intervenção promissora para pacientes com hipertensão arterial resistente, atuando diretamente na redução da hiperatividade simpática aferente e eferente. Um dos achados mais consistentes nos ensaios clínicos recentes (como o programa SPYRAL HTN) é que a DNR promove uma redução significativa e sustentada da PA noturna. De fato, a pressão arterial noturna e a sua variabilidade têm sido propostas como preditores valiosos da resposta à denervação renal: pacientes com padrões *non-dipping* ou hipertensão noturna marcada tendem a apresentar as maiores reduções tensionais após o procedimento.

A DNR atua silenciando a sinalização simpática excessiva entre os rins e o cérebro, o que ajuda a restaurar o equilíbrio autonômico necessário para o descenso noturno fisiológico. Ao contrário de alguns medicamentos que perdem eficácia durante o final do intervalo de dose, o efeito da DNR é constante ao longo das 24 horas. Esta proteção noturna permanente posiciona a denervação renal não apenas como uma alternativa à polifarmácia, mas como uma estratégia específica para tratar pacientes cujo perfil noturno é refratário às terapias convencionais.

12. MONITORIZAÇÃO INVISÍVEL E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

O maior desafio na avaliação da PA noturna tem sido o impacto da medição na qualidade do próprio sono. A insuflação do manguito da MAPA pode causar despertares repetidos, gerando picos pressóricos artificiais. A revolução digital promete resolver essa questão por meio de tecnologias *cuffless* (sem manguito). Sensores integrados em adesivos, anéis ou *smartwatches* permitem a monitorização contínua e invisível, captando a PA através do tempo de trânsito de pulso (PTT) ou da análise da onda de pulso (PPG).

A integração destes dados massivos com algoritmos de Inteligência Artificial permitirá a criação de fenótipos de sono personalizados. A IA poderá distinguir entre variações de PA causadas por sonhos vívidos (sono REM), despertares por ruído ambiental ou episódios de apneia. No futuro, a monitorização será invisível para o paciente, mas presente para o médico, permitindo intervenções proativas

baseadas na biometria longitudinal. O objetivo é transformar a PA noturna em um sinal vital contínuo, integrado na medicina cardiovascular de precisão.

A VARIABILIDADE NOTURNA COMO MARCADOR DE RESILIÊNCIA

A PA noturna tem sido redefinida como um índice de **resiliência biológica**. Um sistema cardiovascular saudável deve apresentar estabilidade durante o sono NREM profundo. Oscilações exageradas neste período sugerem uma perda de capacidade de amortecimento homeostático, funcionando como um sinal de alerta precoce para a fragilidade sistêmica e envelhecimento vascular precoce (EVA), permitindo intervenções antes da ocorrência de danos orgânicos irreversíveis.

13. EXCELÊNCIA NO MANEJO NOCTURNO

A Tabela 3 apresenta as recomendações atuais e as perspectivas para a gestão da PA noturna:

Etapa / Componente	Abordagem Atual (ESH 2023)	Perspectivas (Medicina de Precisão)
Diagnóstico	MAPA de 24h.	Sensores <i>cuffless</i> e monitorização invisível.
Métricas	Média noturna e % de queda (<i>dipping</i>).	Variabilidade batimento a batimento e IA.
Estratégia	Fármacos de longa duração e combinações.	Cronoterapia guiada pelo fenótipo digital.
Intervenção	Higiene do sono e CPAP (se AOS).	Denervação renal e inibidores da sintase.
Risco	Escore de risco cardiovascular estático.	Predição de risco dinâmica por <i>Big Data</i> .

14. BUSCA PELA EXCELÊNCIA CLÍNICA

A pressão arterial noturna se consolidou como o sentinela silencioso do sistema cardiovascular. A evidência acumulada nas últimas décadas, que resultou no

Position Paper da ESH de 2023, não deixa dúvidas: ignorar o que acontece durante o sono é deixar uma parte significativa do risco cardiovascular do paciente sem tratamento. A transição para uma avaliação rotineira da PA noturna é necessária para qualquer médico que busca pela excelência clínica.

Com o desenvolvimento de novas tecnologias de monitorização e intervenções como a denervação renal, surge uma era em que o controle tensional noturno passa a ser tão preciso quanto o diurno. A garantia de que o coração e os vasos do paciente descansam verdadeiramente durante a noite visa não apenas preservar a integridade do cérebro, a função do rim, mas também prolongar a vida com qualidade. A pressão arterial noturna tende a ser mais um dos recursos para o diagnóstico e tratamento da hipertensão com precisão.

REFERÊNCIAS

1. Parati G, Pengo MF, Avolio A, Azizi M, Bothe TL, Burnier M, et al. Nocturnal blood pressure: pathophysiology, measurement and clinical implications. Position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2024;42(8):1329-1360.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071.
3. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* 2012;30(3):449-456.
4. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *Hypertension.* 2007;50(2):333-339.
5. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Prognostic value of ambulatory blood pressure: a community-based study. *Circulation.* 2005;111(5):590-595.
6. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1165-1173.
7. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988;2(8607):397.
8. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA.* 1999;282(6):539-546.

9. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure monitoring in a large sample of treated hypertensive patients. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407-2415.
10. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension.* 2005;46(1):156-161.
11. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24(6):793-801.
12. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa J, 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):1401-1406.
13. Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2006;295(24):2859-2866.
14. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Bliznakov P, Asmar R, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2021;39(7):1293-1302.
15. Parati G, Stergiou GS, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2010;28(7):1353-1356.
16. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2368-2374.
17. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;328(5):303-307.
18. Grassi G, Bombelli M, Seravalle G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F. Role of the sympathetic nervous system in the pathophysiology and clinical course of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(4):304-310.
19. Fukuda M, Yamanaka T, Mizuno M, Motokawa M, Shirasawa Y, Miyagi S, et al. Nighttime blood pressure is bridge between circadian rhythm of sensitive-to-salt blood pressure and filtration fraction in glomerulopathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300(4):F873-F881.
20. Hoshide S, Kario K, de la Sierra A, Bilo G, Parati G, Wang JG, et al. Ethnic differences in the degree of nocturnal blood pressure dipping. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(11):862-867.

21. De La Sierra A, Redon J, Banegas JR, Segura J, Garcia-Puig J, Gorostidi M, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensives. *Hypertension*. 2009;53(3):466-472.
22. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythm in type 2 diabetes: prevalence and predictors. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1185-1191.
23. Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzanis G, Piperidou A, Koutroumpas G, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis: what is the optimal frequency of measurements? *Am J Hypertens*. 2016;29(8):945-953.
24. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(3):729-733.
25. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Flynn A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement. *Circulation*. 2008;118(10):1080-1111.
26. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013;41(3):523-538.
27. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2014;16(1):441.
28. Drager LF, Loperes AS, Santos RB, Genta PR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. The flare of autonomic and hemodynamic responses during obstructive sleep apnea is associated with the severity of atherosclerosis in men. *J Hypertens*. 2010;28(6):1219-1224.
29. Portaluppi F, Tiseo R, Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Fabbian F. Circadian rhythms and cardiovascular health. *Sleep Med Rev*. 2012;16(2):151-163.
30. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Prospective Validation Trial. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4565-4574.
31. Mackenzie IS, Rogers A, Thompson A, Hall C, Marwick S, McCartney A, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of antihypertensive therapy (TIME): a large-scale, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-1425.
32. Wang C, Zhang J, Li Y, Wang H, Ye Z, Peng H, et al. Effect of bedtime vs non-bedtime dosing of antihypertensive medication on all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2130740.

33. Kreutz R, Algharably EAE, Burnier M. Evaluation of the "Hygia Prospective Validation Trial". *Hypertens Res.* 2020;43(11):1308-1310.
34. Mancia G. Bedtime administration of antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2020;38(8):1412-1414.
35. Parati G, Stergiou G, Bilo G. Chronotherapy in hypertension: the debate continues. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(4):202-204.
36. Brunström M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across different levels of blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36.
37. Williams B. Drug intensification for hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2381-2382.
38. Patel P, Ordunez P, DiPette D, Escobar MC, Hassell T, Whelton P, et al. Improved blood pressure control to reduce cardiovascular disease morbidity and mortality: the Standardized Hypertension Treatment Project. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;18(12):1284-1289.
39. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Asmar R, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the IDACO study. *Hypertension.* 2016;67(4):693-700.
40. Bilo G, Grillo A, Guida V, Parati G. Morning blood pressure surge: pathophysiology, clinical relevance and treatment. *Hypertens Res.* 2018;41(2):69-82.
41. Kario K. Nocturnal hypertension: new technology and management. *Hypertension.* 2018;71(3):383-391.
42. Parati G, Bilo G. More on nocturnal hypertension and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2014;32(11):2121-2124.
43. Stergiou GS, Ntineri A, Kollias A, Destounis A, Tzamourani D, Nasothimiou EG, et al. Blood pressure variability assessed by office, home, and ambulatory measurements: comparison and association with target-organ damage. *Hypertens Res.* 2014;37(10):958-964.
44. Wang JG, Li Y, Franklin SS, Safar M. Fixed-dose combinations in the management of hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(12):678-689.
45. Grassi G, Ram VS. Evidence for a role of the sympathetic nervous system in the hypertension of obesity. *Am J Hypertens.* 2016;29(3):285-291.
46. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003;1(1):27-35.
47. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Levy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in

- hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(8):954-960.
48. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J Hypertens Suppl*. 2003;21(6):S17-23.
49. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G, Garofoli M, Ramundo E, Gentili RK, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension*. 2012;60(1):34-42.
50. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33(9):1058-1066.
51. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(10):939-944.
52. Boehm M, Kario K, Kandzari DE, Mahfoud F, Weber MA, Townsend RR, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444-1451.
53. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Boehm M, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-2170.
54. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month outcomes from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-2355.
55. Kario K, Hoshida S, Chia YC, Buranakitjaroen P, Cheng HM, Huang QF, et al. 2024 revised Asian Expert Consensus on the management of hypertension based on out-of-office blood pressure: the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2024;26(5):445-472.
56. Sharman JE, Tan I, Stergiou GS, Kollias A, Picone DS, Padwal R, et al. Automated home blood pressure monitoring: a review of the evidence. *J Hypertens*. 2022;40(6):1061-1071.
57. Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bilo G, Destounis A, Anagnostopoulos I, Karamanos G, et al. Comparison of nocturnal home blood pressure monitoring and ambulatory monitoring in patients with hypertension and with sleep apnea. *J Hypertens*. 2020;38(4):624-630.
58. Parati G, Bilo G, Stergiou GS. New technologies for blood pressure measurement: cuffless devices and smartphone apps. *J Hypertens*. 2020;38(11):2100-2103.

59. Vyas R, Zhang H. Wearable sensors for continuous blood pressure monitoring. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2021;14:263-275.
60. Kario K. Management of hypertension in the digital era. *Nat Rev Nephrol.* 2022;18(5):273-284.
61. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Bakris GL, Townsend RR, Weir MR, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(1):14-26.
62. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
63. Redon J, de la Sierra A. Ambulatory blood pressure as a predictor of cardiovascular events. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(11):489.
64. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Asmar R, et al. Beyond average blood pressure: the prognostic value of nocturnal blood pressure variability. *Hypertension.* 2014;64(2):304-312.
65. Hoshida S, Kario K. Nocturnal blood pressure as a digital biomarker. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1381-1383.
66. Parati G, Pengo MF. Nocturnal blood pressure and sleep quality. *J Hypertens.* 2020;38(10):1890-1892.
67. Pengo MF, Schwarz EI, Barbé F, Cistulli PA, Drager LF, Fava C, et al. Effect of CPAP therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a worldwide individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2025;65(3):2400837.
68. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2265-2275.
69. Ou YH, Colpani JT, Cheong CS, Loke W, Thant AT, Shih EC, et al. Mandibular advancement vs CPAP for blood pressure reduction in patients with obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(14):1760-1772.
70. di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in the assessment of 24-hour average blood pressure and its variability. *J Hypertens.* 1983;1(1):25-30.