



ARTIGO ORIGINAL

## Exploring the relationship of peripheral total bilirubin, red blood cell, and hemoglobin with blood pressure during childhood and adolescence<sup>☆</sup>



Xiao-tian Chen<sup>a</sup>, Song Yang<sup>b</sup>, Ya-ming Yang<sup>c</sup>, Hai-long Zhao<sup>b</sup>, Yan-chun Chen<sup>b</sup>, Xiang-hai Zhao<sup>b</sup>, Jin-bo Wen<sup>a</sup>, Yuan-rui Tian<sup>a</sup>, Wei-li Yan<sup>d</sup> e Chong Shen<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Nanjing Medical University, School of Public Health, Department of Epidemiology, Nanjing, China

<sup>b</sup> People's Hospital of Yixing City, Affiliated Yixing People's Hospital of Jiangsu University, Department of Cardiology, Yixing, China

<sup>c</sup> Center for Disease Control and Prevention of Yixing City, Yixing, China

<sup>d</sup> Children's Hospital of Fudan University, Department of Clinical Epidemiology, Shanghai, China

Recebido em 24 de fevereiro de 2017; aceito em 5 de julho de 2017

### KEYWORDS

Bilirubin;  
Erythrocyte;  
Hemoglobin;  
Blood pressure

### Abstract

**Objective:** Total bilirubin is beneficial for protecting cardiovascular diseases in adults. The authors aimed to investigate the association of total bilirubin, red blood cell, and hemoglobin levels with the prevalence of high blood pressure in children and adolescents.

**Methods:** A total of 3776 students (aged from 6 to 16 years old) were examined using cluster sampling. Pre-high blood pressure and high blood pressure were respectively defined as the point of 90th and 95th percentiles based on the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Both systolic and diastolic blood pressure were standardized into z-scores.

**Results:** Peripheral total bilirubin, red blood cell and hemoglobin levels were significantly correlated with age, and also varied with gender. Peripheral total bilirubin was negatively correlated with systolic blood pressure in 6- and 9-year-old boys, whilst positively correlated with diastolic blood pressure in the 12-year-old boys and 13- to 15-year-old girls ( $p < 0.05$ ). Higher levels of

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.07.018>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Chen X-t, Yang S, Yang Y-m, Zhao H-l, Chen Y-c, Zhao X-h, et al. Exploring the relationship of peripheral total bilirubin, red blood cell, and hemoglobin with blood pressure during childhood and adolescence. J Pediatr (Rio J). 2018;94:532–8.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [sc@njmu.edu.cn](mailto:sc@njmu.edu.cn) (C. Shen).

red blood cell and hemoglobin were observed in pre-high blood pressure and high blood pressure students when compared with their normotensive peers ( $p < 0.01$ ). The increases in red blood cell and hemoglobin were significantly associated with high blood pressure after adjusting for confounding factors. The ORs (95% CI) of each of the increases were 2.44 (1.52–3.92) and 1.04 (1.03–1.06), respectively. No statistical association between total bilirubin and high blood pressure was observed ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Total bilirubin could be weakly correlated with both systolic and diastolic blood pressure, as correlations varied with age and gender in children and adolescents; in turn, the increased levels of red blood cell and hemoglobin are proposed to be positively associated with the prevalence of high blood pressure.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## PALAVRAS-CHAVE

Bilirrubina;  
Eritrócito;  
Hemoglobina;  
Pressão arterial

## Explorando a relação entre os níveis periféricos de bilirrubina total, glóbulos vermelhos e hemoglobina e a pressão arterial na infância e adolescência

### Resumo

**Objetivo:** A bilirrubina total é benéfica para proteger contra doenças cardiovasculares em adultos. Nosso objetivo foi investigar a associação dos níveis de bilirrubina total, glóbulos vermelhos e hemoglobina com a prevalência de pressão arterial elevada em crianças e adolescentes.

**Métodos:** Um total de 3.776 estudantes (com idade entre 6-16 anos) foram examinados utilizando uma amostra em blocos. A pressão arterial elevada anterior e a pressão arterial elevada foram definidas como o 90° e 95° percentil, respectivamente, com base nos critérios do Quarto Relatório sobre Diagnóstico, Avaliação e Tratamento da Pressão Arterial elevada em Crianças e Adolescentes. A pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica foram padronizadas no escore z.

**Resultados:** Os níveis periféricos de bilirrubina total, glóbulos vermelhos e hemoglobina foram significativamente correlacionados à idade, que também variou de acordo com o sexo. A bilirrubina total periférica apresentou uma correlação negativa com a pressão arterial sistólica em meninos com 6 e 9 anos, ao passo que apresentou uma correlação positiva com a pressão arterial diastólica em meninos de 12 anos e meninas de 13 a 15 anos ( $p < 0,05$ ). Foram observados níveis mais elevados de glóbulos vermelhos e hemoglobina em estudantes com pressão arterial elevada anterior e pressão arterial elevada em comparação a indivíduos normotensos ( $p < 0,01$ ). Os aumentos de glóbulos vermelhos e hemoglobina tiveram uma associação significativa com a pressão arterial elevada após ajuste dos fatores de confusão. As RC (IC de 95%) de cada um dos aumentos foram 2,44 (1,52-3,92) e 1,04 (1,03-1,06) respectivamente. Não foi observada nenhuma associação estatística entre o nível de bilirrubina total e a pressão arterial elevada ( $p > 0,05$ ).

**Conclusão:** A bilirrubina total pode ter correlações fracas com a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica, variando de acordo com a idade e o sexo em crianças e adolescentes, enquanto isso, propõe-se que o aumento dos níveis de glóbulos vermelhos e hemoglobina está positivamente associado à prevalência de pressão arterial elevada.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A pressão arterial elevada (PAE) é amplamente reconhecida como o desafio mais importante da saúde pública global entre adultos em países desenvolvidos e em desenvolvimento.<sup>1</sup> Um importante fator de risco de doenças cardiovasculares (como derrame, cardiopatia isquêmica e doença cardíaca hipertensiva), a PAE é uma das principais causas de morbidez e mortalidade em todo o mundo.<sup>2</sup> Foi demonstrado que os níveis de PA em crianças e adolescentes têm um grande impacto no desenvolvimento da hipertensão na vida adulta.<sup>3</sup> Uma pesquisa em escolas na China com chineses entre 6-13 anos revelou que a prevalência geral

de PAE foi 18,4% (meninos: 20,2%; meninas: 16,3%),<sup>4</sup> constatou que a PAE nessa população provavelmente será um grave problema de saúde pública. Assim, a PA elevada em crianças deve ser uma preocupação significativa e exige a detecção precoce e intervenção para evitar futuras sequelas cardiovasculares da hipertensão pediátrica.

A bilirrubina (BRB), membro da superfamília de compostos tetrapirrólicos, é um produto final metabólico da degradação do heme na circulação sistêmica.<sup>5</sup> A BRB decorrente da degradação da hemoglobina (HGB) nos glóbulos vermelhos (GV)<sup>6</sup> velhos foi amplamente usada como marcador da colestase na avaliação da função hepática em clínicas.<sup>7</sup> Recentemente, foi relatada uma associação

inversa entre a BRB total (BRBT) e doenças cardiovasculares em diversos estudos de coorte de base populacional prospectivos.<sup>8,9</sup> Foi comprovado que uma elevação moderada do nível periférico de BRB diminui o risco de desenvolvimento e progressão da doença arterial coronariana e aterosclerose.<sup>10</sup> Foi sugerido que a BRB poderia ter uma função no sistema de defesa celular em resposta ao estresse oxidativo, estímulo primário à patogênese da hipertensão.<sup>11-13</sup> Contudo, pouco se sabe sobre a relação entre os níveis periféricos de BRBT e PAE em crianças e adolescentes. Assim, nosso objetivo foi explorar a relação entre os níveis periféricos de BRBT, GV e HGB com a prevalência da PAE e fornecer novas informações sobre a PAE em crianças e adolescentes.

## Métodos

Consentiram em participar do programa de exame médico local em setembro de 2014 (Guanlin, cidade de Yixing, província de Jiangsu, sul da China) 5.595 estudantes entre 6-16 anos, de quatro escolas de ensino fundamental e três de ensino fundamental II. Os responsáveis de 4.482 estudantes foram bem informados e assinaram um formulário de consentimento por escrito. Os dados demográficos foram coletados pelos professores por meio de questionários administrados pelos entrevistadores. Foram excluídos estudantes com menos de seis anos ( $n = 14$ ) ou mais de 16 anos ( $n = 23$ ), com registros de exames físicos incompletos ( $n = 197$ ) e que se recusaram a tirar sangue ( $n = 482$ ). Os estudantes com 16 anos foram incorporados à faixa de 15 anos devido à sua pequena amostra. Os protocolos do estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Médica de Nanjing.

A PA de todos os participantes foi medida duas vezes de acordo com um protocolo padrão. Após no mínimo cinco minutos de descanso, o esfigmomanômetro eletrônico (OMROM, HEM-7207, Dalian, China), um tipo de dispositivo oscilométrico, foi usado para medir a PA com um manguito de tamanho adequado a depender da circunferência da parte superior do braço direito do participante. Caso a diferença entre as duas medidas da pressão arterial sistólica (PAS) ou da pressão arterial diastólica (PAD) fosse maior do que 8 mmHg, então era necessária uma medição adicional da PA após 30 segundos. Por sua vez, para estudantes que apresentaram um baixo valor atípico de PAD ( $< 40$  mmHg) auferido da medição V das fases Korotkoff, foi usado um esfigmomanômetro de mercúrio para medir a PA, em vez do esfigmomanômetro eletrônico.<sup>14</sup> Da mesma forma, era necessária uma medição adicional da PA caso a diferença entre as duas medições de PAS ou PAD fosse maior do que 8 mmHg. Por fim, os valores médios da PAS e PAD foram calculados para análise.

De acordo com os valores de referência que incluem idade, sexo e estatura do Quarto Relatório sobre Diagnóstico, Avaliação e Tratamento de Pressão Arterial Elevada em Crianças e Adolescentes,<sup>15</sup> uma PA normal foi definida como tanto a PAS quanto a PAD inferiores ao 90° percentil. Os indivíduos com PAS e/ou PAD média no mínimo no 90° percentil, porém inferior ao 95° percentil, e/ou PAS  $\geq 120$  ou PAD  $\geq 80$  mmHg, independentemente de idade, sexo e estatura, foram classificados na categoria de PAE anterior (PA

alta-normal). A PAE foi definida como PAS e/ou PAD média persistentemente acima do 95° percentil e/ou PAS  $\geq 140$  ou PAD  $\geq 90$  mmHg, independentemente de idade, sexo e estatura. Como a idade, sexo e estatura foram reconhecidos como covariantes-chave associadas à PA,<sup>16</sup> o valor da PA foi transformado em um escore z da PA em relação a idade, sexo e estatura neste estudo.

O exame físico e a coleta de sangue sem jejum de cada estudante foram feitos por equipes treinadas e qualificadas uniformemente. A estatura foi medida com um estadiômetro de coluna padrão e o peso corporal foi medido em uma balança eletrônica após os estudantes removerem suas roupas pesadas e seus calçados. Tanto a estatura quanto o peso corporal foram medidos duas vezes e arredondados para uma casa decimal. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso (kg)/altura ao quadrado ( $m^2$ ). Todas as medidas foram tomadas com o mesmo tipo de aparelho e seguiram os mesmos procedimentos.

Três milímetros (ml) de sangue venoso foram coletados pelos médicos locais antes das 10h. As concentrações periféricas de BRBT, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total (CT) e triglicerídeos (TG) foram medidas por um perfil bioquímico automatizado (Mindray BS-800, Shenzhen, China). A contagem de HGB e GV foi feita por um analisador de células sanguíneas automatizado (Mindray BC5800®, Shenzhen, China). Todos os índices bioquímicos mencionados foram obtidos no laboratório clínico do Hospital de Guanlin.

As variáveis contínuas foram apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP) e os valores extremos (acima da média  $\pm 3DP$ ) foram traduzidos em média  $\pm 3DP$ . As comparações das variáveis contínuas entre o grupo normotenso, com PAE anterior e PAE, foram feitas com a análise univariada, enquanto os parâmetros de categorias foram comparados pelo teste qui-quadrado. A relação dos níveis periféricos de BRBT, GV e HGB com a PA foi examinada por correlação parcial de Spearman em diferentes grupos de idade e sexo. A comparação dos níveis periféricos de BRBT, GV e HGB entre três grupos de PA foi determinada pelos modelos lineares gerais após ajuste de covariáveis. A distribuição dos níveis periféricos de BRBT, GV e HGB estratificada por grupos de idade e sexo foi ajustada por um modelo de regressão polinomial fracionado. Foram usados modelos de regressão logística e regressão logística ordinal para investigar a associação entre níveis periféricos de BRBT, GV e HGB com PAE anterior e PAE. A transformação do log foi feita em variáveis com um desvio significativo da distribuição normal antes da análise adicional. O valor de  $p < 0,05$  do teste bicaudal foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram feitas com o *software* SPSS (SPSS for Windows, versão 13.0. Chicago, EUA).

## Resultados

As características demográficas dos participantes foram listadas na [tabela 1](#). Foram incluídos no presente estudo 3.766 estudantes (1.929 meninos e 1.837 meninas); 3.154 estudantes (1.625 meninos e 1.529 meninas) foram classificados como normotensos, 298 (144 meninos e 154 meninas) e 314 (160 meninos e 154 meninas) foram agrupados em PAE anterior e PAE, respectivamente.

**Tabela 1** Características demográficas de estudantes normotensos, com PAE anterior e PAE

Variáveis	Grupo	Normotensos (n = 3154)	PAE anterior (n = 298)	PAE (n = 314)	$\chi^2/F$	p
Idade (anos)		10,68 ± 2,87	10,17 ± 2,90 <sup>a</sup>	10,26 ± 2,92 <sup>b</sup>	5,41	< 0,01
Sexo	Meninos	1625 (51,52%)	144 (48,32%)	160 (50,96%)	1,13	0,57
	Meninas	1529 (48,48%)	154 (51,68%)	154 (49,04%)		
Estatura (cm)		146,09 ± 16,52	145,56 ± 17,48	146,63 ± 16,86	0,32	0,73
Peso (kg)		40,46 ± 15,20	45,16 ± 16,14 <sup>a</sup>	44,96 ± 17,36 <sup>b</sup>	13,09	< 0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		18,24 ± 3,64	19,10 ± 3,87 <sup>a</sup>	20,09 ± 4,55 <sup>b</sup>	39,78	< 0,01
BRBT (μmol/L)		11,55 ± 4,67	11,54 ± 5,32	11,72 ± 4,89	0,08	0,91
LgRBC		12,65 ± 0,03	12,66 ± 0,03 <sup>a</sup>	12,67 ± 0,03 <sup>b</sup>	38,92	< 0,01
HGB (g/L)		131,64 ± 9,81	133,56 ± 9,37 <sup>a</sup>	135,84 ± 10,08 <sup>b</sup>	29,06	< 0,01
HDL-C (mmol/L)		1,27 ± 0,28	1,24 ± 0,28	1,23 ± 0,29 <sup>b</sup>	4,32	0,01
LDL-C (mmol/L)		2,06 ± 0,60	2,14 ± 0,60 <sup>a</sup>	2,13 ± 0,66 <sup>b</sup>	3,88	0,02
CT (mmol/L)		3,90 ± 0,68	4,00 ± 0,68 <sup>a</sup>	4,01 ± 0,72 <sup>b</sup>	6,13	< 0,01
TG (mmol/L)		1,25 ± 0,69	1,36 ± 0,91 <sup>a</sup>	1,44 ± 0,86 <sup>b</sup>	11,44	< 0,01
PAS (mmHg)		111,59 ± 10,63	124,23 ± 9,80	130,27 ± 12,25	577,54	< 0,01
PAD (mmHg)		62,70 ± 6,34	71,34 ± 5,93	75,82 ± 6,74	800,31	< 0,01

Variáveis contínuas foram apresentadas como média ± DP; valores de p foram calculados por análise univariada de variância ou teste qui-quadrado.

BRBT, bilirrubina total; CT, colesterol total; HDL-C, lipoproteína de alta densidade-colesterol; HGB, hemoglobina; IMC, índice de massa corporal; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade-colesterol; LgRBC, contagem de hemácias transformada em logaritmo; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; PAE, pressão arterial elevada; TG, triglicerídeos.

<sup>a</sup> e <sup>b</sup> referem-se à diferença significativa comparada com normotensos por teste múltiplo *post-hoc*.

Sexo, estatura e BRBT não diferiram entre os três grupos de PA ( $p > 0,05$ ). Múltiplas comparações *post-hoc* mostraram que os estudantes normais eram um pouco mais velhos do que os do grupo de PAE anterior e PAE e o nível de HDL em normotensos foi maior do que no grupo de PAE. Contudo, os níveis de peso, IMC, LDL, CT, TG, GV e HGB de normotensos foi menor do que no grupo de PAE anterior e PAE ( $p < 0,05$ ). No geral, essas características foram ajustadas como fatores de confusão para análise de associação adicional.

Os meninos apresentaram um nível mais elevado de BRBT, GV e HGB do que as meninas (todos com valor de  $p < 0,05$  não foram incluídos nas tabelas).

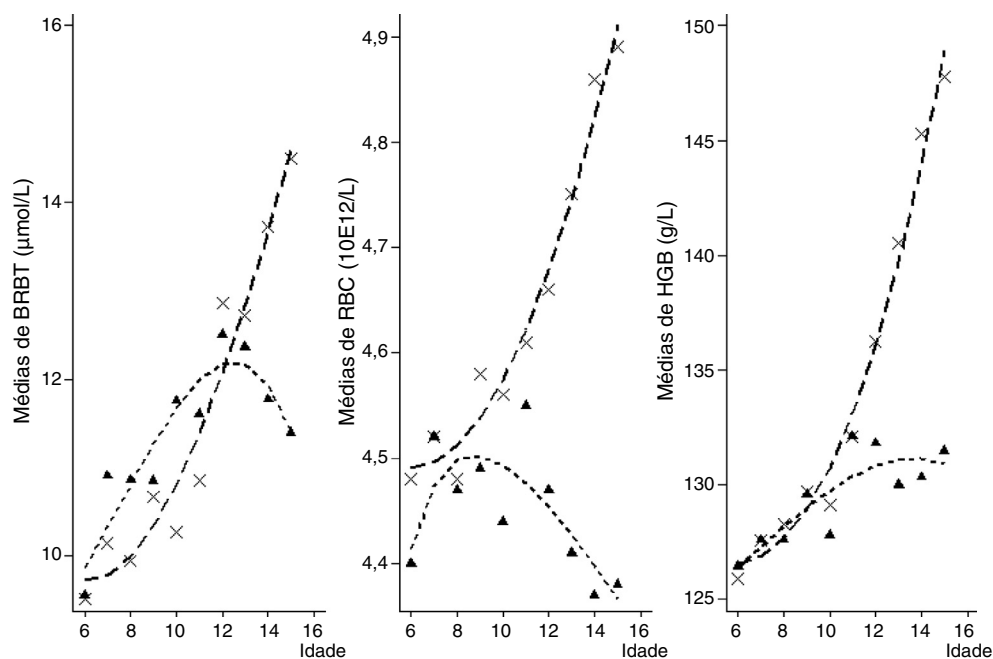
Adicionalmente, a tendência consecutiva de níveis periféricos de BRBT, GV e HGB por grupos de idade e sexo foi descrita na [figura 1](#). A concentração periférica de BRBT apresentou uma correlação positiva com a idade em meninos ( $r = 0,14$ ,  $p < 0,01$ ) e meninas ( $r = 0,15$ ,  $p < 0,01$ ) após ajuste para HDL, LDL, CT, TG, GV e HGB. As contagens de hemácias e HGB apresentaram correlação positiva com a idade nos meninos ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,01$  e  $r = 0,59$ ,  $p < 0,01$ ) após ajuste para lipídios. Nas meninas, a HGB apresentou uma correlação positiva ( $r = 0,19$ ,  $p < 0,01$ ), ao passo que os GV apresentaram uma correlação negativa ( $r = -0,05$ ,  $p < 0,05$ ) com a idade.

Tanto os GV quanto as HGB apresentaram correlação positiva com a PAS (Complementos, [fig. S1](#)), bem como com a PAD (Complementos, [fig. S2](#)), ao passo que não foi observada relação positiva entre a BRBT e a PA. Especificamente, foi feita uma análise de estratificação adicional por idade e sexo para avaliar a correlação entre BRBT, GV e HGB e a PA (Complementos, [fig. S3-5](#)). Foram observadas correlações negativas de BRBT e PAS nos meninos de seis e nove anos ( $r = -0,20$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = -0,22$ ,  $p < 0,01$ ), ao passo que uma correlação positiva do nível periférico de BRBT e PAD foi

observada nos meninos de 12 anos ( $r = 0,16$ ,  $p < 0,01$ ). Além disso, foram observadas correlações positivas de BRBT e PAD nas meninas de 13, 14 e 15 anos ( $r = 0,15$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,16$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,27$ ,  $p < 0,01$ ).

Não houve diferença significativa no nível periférico de BRBT entre normotensos, grupos de PAE anterior e PAE em toda a população ( $p > 0,05$ ). Quando estratificados por sexo, foram observados resultados semelhantes mesmo depois de ajuste para idade, HDL, LDL, CT, TG, GV e HGB (ambos  $p > 0,05$ ). Os estudantes no grupo de PAE anterior e PAE apresentaram um nível mais elevado de contagem de hemácias transformado em logaritmo (LgRBC) e HGB em comparação com os normotensos ([tabela 2](#)). Além disso, a análise geral do modelo linear mostrou que tendências ascendentes significativas dos níveis de LgRBC e HGB foram observadas em todos os três grupos de PA (em todos,  $P_{\text{tendência}} < 0,01$ ).

A análise de regressão logística mostrou que, em comparação com os normotensos, não houve associação significativa do nível periférico de BRBT com a PAE anterior e/ou PAE, nem na população geral nem na subpopulação estratificada por sexo ([tabela 3](#)). Contudo, o aumento de GV e HGB foi associado de forma significativa ao risco de PAE anterior, com RC (IC de 95%) de 1,98 (1,41-2,78) e 1,02 (1,01-1,03), respectivamente ( $p < 0,01$ ). GV e HGB foram associados de forma significativa com a PAE e as RC ajustadas (IC de 95%) foram 2,44 (1,52-3,92) e 1,05 (1,03-1,07), respectivamente. Também foram observadas associações significativas de GV e HGB com PAE em meninos e meninas. Adicionalmente, a análise de regressão logística ordinal mostrou que o aumento de GV e HGB foi associado de forma significativa ao risco cumulativo de PAE anterior e PAE, as RC ajustadas (IC de 95%) foram 1,95 (1,36-2,79) e 1,04 (1,03-1,05), respectivamente.



**Figura 1** Distribuição dos níveis periféricos de BRBT, GV e HGB por grupos de idade e sexo. As legendas de  $\times$  e triângulo representam o nível médio de BRBT, GV e HGB em meninos e meninas entre 6-16 anos, respectivamente.

**Tabela 2** Comparação de BRBT, lgRBC e HGB entre estudantes normotensos, com PAE anterior e PAE

Estratificação	Variáveis	Normotensos	PAE anterior	PAE	<i>p</i>	<i>P</i> <sub>tendência</sub>
População total	BRBT ( $\mu\text{mol/L}$ )	11,55 $\pm$ 4,67	11,54 $\pm$ 5,32	11,72 $\pm$ 4,89	0,98 <sup>a</sup>	0,99 <sup>a</sup>
	LgRBC	12,65 $\pm$ 0,03	12,66 $\pm$ 0,03	12,67 $\pm$ 0,03	< 0,01 <sup>b</sup>	< 0,01 <sup>b</sup>
	HGB (g/L)	131,64 $\pm$ 9,81	133,56 $\pm$ 9,37	135,84 $\pm$ 10,08	< 0,01 <sup>c</sup>	< 0,01 <sup>c</sup>
Meninos	BRBT ( $\mu\text{mol/L}$ )	11,39 $\pm$ 4,21	10,93 $\pm$ 4,50	11,17 $\pm$ 4,26	0,65 <sup>a</sup>	0,39 <sup>a</sup>
	LgRBC	12,66 $\pm$ 0,03	12,67 $\pm$ 0,03	12,68 $\pm$ 0,03	0,04 <sup>b</sup>	< 0,01 <sup>b</sup>
	HGB (g/L)	133,95 $\pm$ 10,82	135,81 $\pm$ 10,68	138,74 $\pm$ 11,09	< 0,01 <sup>c</sup>	< 0,01 <sup>c</sup>
Meninas	BRBT ( $\mu\text{mol/L}$ )	11,23 $\pm$ 3,82	11,55 $\pm$ 4,14	11,61 $\pm$ 4,00	0,48 <sup>a</sup>	0,37 <sup>a</sup>
	LgRBC	12,64 $\pm$ 0,03	12,65 $\pm$ 0,03	12,66 $\pm$ 0,03	< 0,01 <sup>b</sup>	< 0,01 <sup>b</sup>
	HGB (g/L)	129,18 $\pm$ 7,91	131,43 $\pm$ 7,36	132,89 $\pm$ 7,96	< 0,01 <sup>c</sup>	< 0,01 <sup>c</sup>

Variáveis foram apresentadas como média  $\pm$  DP; valores de *p* foram calculados por análise univariada de variância; *P*<sub>tendência</sub> indica o teste de tendência linear entre grupos normotensos, com PAE anterior e PAE.

BRBT, bilirrubina total; HGB, hemoglobina; lgRBC, contagem de hemácias transformada em logaritmo; PAE, pressão arterial elevada.

<sup>a</sup> Ajustado para idade, HDL, LDL, CT, TG, GV e HGB.

<sup>b</sup> Ajustado para idade, HDL, LDL, CT, TG e HGB.

<sup>c</sup> Ajustado para idade, HDL, LDL, CT, TG e GV.

## Discussão

O presente estudo primeiramente avaliou a relação entre a variação dos níveis periféricos de BRBT e a PA em crianças e adolescentes entre 6-15 anos. Quase 80% da BRBT endógena no plasma é resultado da degradação da HGB nos GV velhos.<sup>6</sup> Assim, a interação de GV e HGB também foi considerada neste estudo.

Os níveis periféricos de GV e HGB aumentaram significativamente de acordo com a idade em crianças e adolescentes,<sup>17</sup> ao passo que a tendência divergente no sexo não foi bem elucidada. Descobrimos que os níveis periféricos de BRBT, GV e HGB aumentaram significativamente de acordo com a idade nos meninos, ao passo que foi observada uma tendência de queda aproximadamente

aos 13, nove e 14 anos nas meninas, respectivamente. Isso implicou que as flutuações dos níveis periféricos de BRBT, GV e HGB de acordo com a idade na puberdade poderão apresentar uma diferença significativa entre meninos e meninas. O possível mecanismo pode ser explicado pelo fato de que adolescentes do sexo feminino apresentam risco elevado de desenvolver deficiência de ferro, devido ao aumento da demanda de ferro durante a puberdade, perdas menstruais e dietas com ingestão de ferro limitada.<sup>18</sup>

A PA está fortemente relacionada ao estado puberal com o avanço da idade e se eleva a um ritmo acelerado durante a puberdade em adolescentes.<sup>19</sup> Além disso, o crescimento dos esteroides hormonais e sexuais poderia desempenhar papéis essenciais na mudança dos níveis periféricos de BRBT, GV e HGB e, então, induzir a alteração da PA.<sup>20,21</sup> Até agora,

**Tabela 3** Análise de regressão logística de BRBT, GV, HGB com PAE anterior e PAE

Estratificação	Variáveis	PAE anterior		PAE	
		RC (IC de 95%)	RCa (IC de 95%)	RC (IC de 95%)	RCa (IC de 95%)
População total	BRBT ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,00 (0,97-1,03)	1,00 (0,90-1,04) <sup>a</sup>	1,00 (0,98-1,03)	1,00 (0,97-1,03) <sup>a</sup>
	LgRBC	1,98 (1,41-2,78)	1,45 (0,89-2,38) <sup>b</sup>	3,74 (2,71-5,14)	2,44 (1,52-3,92) <sup>b</sup>
	HGB (g/L)	1,02 (1,01-1,03)	1,03 (1,01-1,05) <sup>c</sup>	1,04 (1,03-1,05)	1,04 (1,03-1,06) <sup>c</sup>
Meninos	BRBT ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,99 (0,95-1,02)	0,99 (0,94-1,04) <sup>d</sup>	0,99 (0,95-1,02)	0,98 (0,93-1,03) <sup>d</sup>
	LgRBC	1,79 (1,10-2,90)	1,03 (0,46-2,29) <sup>e</sup>	4,42 (2,82-6,94)	2,59 (1,29-5,21) <sup>e</sup>
	HGB (g/L)	1,02 (1,00-1,03)	1,06 (1,03-1,09) <sup>f</sup>	1,04 (1,03-1,06)	1,06 (1,03-1,09) <sup>f</sup>
Meninas	BRBT ( $\mu\text{mol/L}$ )	1,02 (0,98-1,05)	1,02 (0,98-1,07) <sup>d</sup>	1,03 (1,00-1,07)	1,02 (0,98-1,07) <sup>d</sup>
	LgRBC	2,98 (1,76-5,04)	2,02 (1,07-3,81) <sup>e</sup>	4,36 (2,62-7,27)	2,46 (1,28-4,74) <sup>e</sup>
	HGB	1,04 (1,02-1,06)	1,03 (1,00-1,05) <sup>f</sup>	1,06 (1,04-1,08)	1,05 (1,02-1,04) <sup>f</sup>

BRBT, bilirrubina total; HGB, hemoglobina; IC, intervalo de confiança; lgRBC, contagem de hemácias transformada em logaritmo; PAE, pressão arterial elevada; RCa, razão de chance ajustada.

<sup>a</sup> Ajustado para idade, sexo, HDL, LDL, CT, TG, GV e HGB.

<sup>b</sup> Ajustado para idade, sexo, HDL, LDL, CT, TG e HGB.

<sup>c</sup> Ajustado para idade, sexo, HDL, LDL, CT, TG e GV.

<sup>d</sup> Ajustado para idade, HDL, LDL, CT, TG, GV e HGB.

<sup>e</sup> Ajustado para idade, HDL, LDL, CT, TG e HGB.

<sup>f</sup> Ajustado para idade, HDL, LDL, CT, TG e GV.

pouco se sabe sobre uma possível associação entre o nível periférico de BRBT e a PA em crianças e adolescentes. Neste estudo, a análise de estratificação por idade e sexo foi usada para explorar a relação da BRBT, GV e HGB com a PA nos jovens.

No geral, uma correlação negativa entre o nível periférico de BRBT e a PAS foi observada nos meninos de seis e nove anos, ao passo que uma correlação positiva entre a BRBT e a PAD foi observada nos meninos de 12 anos. Correlações positivas de BRBT e PAD foram meramente observadas em meninas com 13, 14 e 15 anos. Esses resultados indicaram que a BRBT poderia ter uma correlação fraca com a PAS e a PAD, que variou de acordo com a idade e o sexo. Esses achados ajudam a revelar que diferentes correlações de BRBT e PA variaram com a idade e o sexo. Pesquisas adicionais seriam necessárias para elucidar a trajetória do efeito da mudança hormonal no desenvolvimento físico de GV e HGB na regulação da PA.

No presente estudo, os níveis de GV e HGB foram avaliados de forma linear em grupos normotensos, de PAE anterior e PAE, porém não os níveis de BRBT. Os níveis elevados de GV e HGB foram associados a um maior risco de PAE, primeiramente observado em crianças e adolescentes. Esse dado é compatível com diversos estudos em adultos.<sup>22,23</sup> O aumento de GV e HGB pode aumentar a viscosidade do sangue e o volume de circulação e, conseqüentemente, aumentar o nível da PA.<sup>24,25</sup> Além disso, foi relatado que a HGB está fortemente relacionada à rigidez arterial.<sup>26</sup> A HGB varre o óxido nítrico (ON) produzido pelas células endoteliais.<sup>27</sup> O ON relaxa as células musculares ao redor do vaso e inibe diversos processos de aterosclerose,<sup>28</sup> papel de proteção fundamental contra o acometimento e a progressão da doença cardiovascular. O aumento da HGB poderá estar relacionado ao ON e, então, levar à constrição vascular e, conseqüentemente, elevação da PA.

Contudo, as limitações poderão ser incluídas como segue: primeiro, de acordo com o Quarto Relatório, a referência de PA demonstrada foi medida por esfigmomanômetros

de mercúrio, ao passo que, em nosso estudo, foram usados esfigmomanômetros eletrônicos. Segundo, os indivíduos deste estudo foram amostrados em blocos. Assim, os vieses de seleção devem ser considerados e uma reprodução da pesquisa em outras populações seria justificada. Terceiro, os fatores hereditários e os hábitos de ingestão alimentar foram relatados como correlacionados à BRBT, porém nenhum deles foi examinado neste estudo.<sup>29,30</sup> Por fim, os níveis periféricos de BRBT, GV e HGB foram examinados concomitantemente à classificação da PAE anterior e PAE e a inferência causal precisa de estudos adicionais para ser verificada.

O presente estudo indicou que a idade e o sexo apresentaram um efeito significativo nas concentrações periféricas de BRBT, GV e HGB em crianças e adolescentes. Observamos uma baixa correlação entre os níveis periféricos de BRBT e a PA, que variou com a idade e o sexo, ao passo que não foi encontrada correlação significativa da BRBT com a PAE anterior e/ou a PAE. Foram observadas correlações significativas entre GV e HGB e PA; enquanto isso, os aumentos de GV e HGB foram associados de forma significativa à PAE anterior e PAE. Estudos adicionais são justificados para elucidar os mecanismos por trás desses resultados e fornecer espaço para pesquisas mecanicistas adicionais nessa área.

## Financiamento

Este trabalho foi financiado por bolsas da Fundação Nacional de Ciências Naturais da China (nº 81273165, nº 81573232) e do Programa Acadêmico Prioritário para o Desenvolvimento de Instituições de Ensino Superior de Jiangsu (Saúde Pública e Medicina Preventiva).

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Este trabalho foi financiado por bolsas da Fundação Nacional de Ciências Naturais da China e do Programa Acadêmico Prioritário para o Desenvolvimento de Instituições de Ensino Superior de Jiangsu (Saúde Pública e Medicina Preventiva). Os financiadores não tiveram nenhuma participação com relação ao modelo do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicar ou preparação do manuscrito.

## Apêndice. Material adicional

Pode-se consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.jpmed.2017.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.07.018).

## Referências

- Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet*. 2011;377:568–77.
- Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347–60.
- Erlingsdottir A, Indridason OS, Thorvaldsson O, Edvardsson VO. Blood pressure in children and target-organ damage later in life. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:323–8.
- Zhai Y, Li WR, Shen C, Qian F, Shi XM. Prevalence and correlates of elevated blood pressure in Chinese children aged 6–13 years: a nationwide school-based survey. *Biomed Environ Sci*. 2015;28:401–9.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987;235:1043–6.
- Ostrow JD, Jandl JH, Schmid R. The formation of bilirubin from hemoglobin *in vivo*. *J Clin Invest*. 1962;41:1628–37.
- Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology*. 2002;123:1367–84.
- Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT, Chowdhury R, Dullaart RP. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:716–24.
- Djousse L, Levy D, Cupples LA, Evans JC, D'Agostino RB, Ellison RC. Total serum bilirubin and risk of cardiovascular disease in the Framingham offspring study. *Am J Cardiol*. 2001;87:1196–200. A4, 7.
- Li RY, Cao ZG, Zhang JR, Li Y, Wang RT. Decreased serum bilirubin is associated with silent cerebral infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:946–51.
- Wang D, Strandgaard S, Iversen J, Wilcox CS. Asymmetric dimethylarginine, oxidative stress, and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R195–200.
- Androulakis ES, Tousoulis D, Papageorgiou N, Tsioufis C, Kallikazaros I, Stefanadis C. Essential hypertension: is there a role for inflammatory mechanisms? *Cardiol Rev*. 2009;17:216–21.
- Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY, et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J*. 2008;72:293–8.
- Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34:1887–920.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114:555–76.
- Yan W, Liu F, Li X, Wu L, Zhang Y, Cheng Y, et al. Blood pressure percentiles by age and height for non-overweight Chinese children and adolescents: analysis of the China Health and Nutrition Surveys 1991–2009. *BMC Pediatr*. 2013;13:195.
- Mauras N. Growth hormone and sex steroids. Interactions in puberty. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:529–44.
- Kahlon N, Gandhi A, Mondal S, Narayan S. Effect of iron deficiency anemia on audiovisual reaction time in adolescent girls. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55:53–9.
- He Q, Horlick M, Fedun B, Wang J, Pierson RN Jr, Heshka S, et al. Trunk fat and blood pressure in children through puberty. *Circulation*. 2002;105:1093–8.
- McCordle BW. Assessment and management of hypertension in children and adolescents. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:155–63.
- Lauer RM, Burns TL, Clarke WR. Assessing children's blood pressure – considerations of age and body size: the Muscatine Study. *Pediatrics*. 1985;75:1081–90.
- Kotani K, Sakane N, Kurozawa Y. Increased red blood cells in patients with metabolic syndrome. *Endocr J*. 2006;53:711–2.
- Sugimori H, Tomoda F, Koike T, Kinuno H, Kurosaki H, Masutani T, et al. Blood rheology and platelet function in untreated early-stage essential hypertensives complicated with metabolic syndrome. *Int J Hypertens*. 2012;2012:109830.
- Gobel BO, Schulte-Gobel A, Weisser B, Glanzer K, Vetter H, Dusing R. Arterial blood pressure. Correlation with erythrocyte count, hematocrit, and hemoglobin concentration. *Am J Hypertens*. 1991;4:14–9.
- Koshimizu T, Nasa Y, Tanoue A, Oikawa R, Kawahara Y, Kiyono Y, et al. V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:7807–12.
- Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, Kusunoki T, Katoh T, et al. A slightly low hemoglobin level is beneficially associated with arterial stiffness in Japanese community-dwelling women. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34:92–8.
- Cabrales P, Han G, Nacharaju P, Friedman AJ, Friedman JM. Reversal of hemoglobin-induced vasoconstriction with sustained release of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300:H49–56.
- Bian K, Doursout MF, Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:304–10.
- Saracino MR, Bigler J, Schwarz Y, Chang JL, Li S, Li L, et al. Citrus fruit intake is associated with lower serum bilirubin concentration among women with the UGT1A1\*28 polymorphism. *J Nutr*. 2009;139:555–60.
- Kelishadi R, Qorbani M, Motlagh ME, Heshmat R, Ardalan G, Bahreynian M. Association of eating frequency with anthropometric indices and blood pressure in children and adolescents: the CASPIAN-IV Study. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:156–67.