

Pressão arterial em crianças portadoras de doença falciforme

Blood pressure in children with sickle cell disease

Ho Chi Hsien¹, João Thomas A. Carvalhaes², Josefina Aparecida P. Braga³

RESUMO

Objetivo: Avaliar os valores da pressão arterial (PA) em crianças portadoras de doença falciforme (DF).

Métodos: Estudo observacional unicêntrico descritivo de 70 crianças portadoras de DF. Os valores da PA obtidos foram classificados conforme as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Os pacientes foram distribuídos segundo o genótipo em grupo HbSS e HbSC e segundo a faixa etária: grupo I (três anos a quatro anos e 11 meses), grupo II (cinco anos a oito anos e 11 meses) e grupo III (nove anos a 13 anos e 11 meses). Na análise estatística, aplicou-se o teste *t* de Student e a ANOVA, sendo significativa $p < 0,05$.

Resultados: A média e o desvio padrão (DP) das medidas da PA sistólica (PAS) (mmHg) foram $95,9 \pm 11,45$ e da PA diastólica (PAD) $62,6 \pm 7,78$. As médias da PA por faixa etária foram: grupo I, PAS $91,2 \pm 5,78$ e PAD $61,5 \pm 7,15$; grupo II, PAS $97,3 \pm 10,86$ e PAD $64,4 \pm 7,89$; e grupo III, PAS $100,0 \pm 9,88$ e PAD $61,5 \pm 4,94$. Observou-se que 5,7% dos pacientes apresentavam hipertensão arterial (HA) e 8,6% eram pré-hipertensos. A média dos valores da PAS e PAD entre os pacientes HbSS e HbSC não diferiu.

Conclusões: Novos estudos devem ser realizados para avaliar PA em pacientes com DF e detectar as possíveis causas de HA nesses pacientes.

Palavras-chave: pressão arterial; hipertensão; anemia falciforme; criança.

ABSTRACT

Objective: To evaluate blood pressure (BP) in children with sickle cell disease (SCD).

Methods: Observational descriptive study of BP in 70 children with SCD. BP values were classified according to the V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. Patients were divided into groups according to genotype (HbSS, HbSC) and according to age: group I, three to four years and 11 months; group II, five to eight years and 11 months; and group III, nine to 13 years and 11 months. The Student's *t* test and ANOVA were used for statistical analyses, and the level of significance was set at $p < 0.05$.

Results: Mean and standard deviation (SD) of systolic BP (SBP) (mmHg) were 95.9 ± 11.45 , and of diastolic BP (DBP), 62.6 ± 7.78 . Means according to age group were: group I - SBP 91.2 ± 5.78 and DBP 61.5 ± 7.15 ; group II - SBP 97.3 ± 10.86 and DBP 64.4 ± 7.89 ; and group III - SBP 100.0 ± 9.88 and DBP 61.5 ± 4.94 . Results showed that 5.7% of the patients had hypertension and 8.6%, pre-hypertension. Mean SBP and DBP of HbSC and HbSS patients did not differ.

Conclusions: Further studies should be conducted to assess BP in patients with SCD and determine possible causes of hypertension in these patients.

Key-words: blood pressure; hypertension; anemia, sickle cell; child.

Instituição: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

¹Mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp; Médico Assistente do Setor de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

²Doutor em Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp; Professor Adjunto e Chefe do Setor de Nefrologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

³Doutora em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria pela Escola Paulista de Medicina da Unifesp; Professora Adjunta e Chefe do Setor de Hematologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Josefina Aparecida P. Braga
Rua Dr. Diogo de Faria, 307
CEP 04037-000 – São Paulo/SP
E-mail: pellegrini.braga@unifesp.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 3/3/2011

Aprovado em: 20/7/2011

Introdução

A doença falciforme (DF) é a doença hematológica hereditária mais frequente no Brasil, atingindo expressiva parcela da população em diferentes países. No Brasil, estima-se a ocorrência de 3.500 casos novos ao ano^(1,2). O gene da HbS pode se combinar com outras anormalidades hereditárias das hemoglobinas, como hemoglobina C, hemoglobina D e β -talassemia, entre outros, gerando combinações que também são sintomáticas, denominadas, respectivamente de hemoglobinopatia SC, hemoglobinopatia SD e S/ β -talassemia. Todas essas formas sintomáticas do gene da HbS são conhecidas como doença falciforme⁽²⁾.

A DF apresenta aspectos epidemiológicos, manifestações clínicas e hematológicas variáveis de acordo com o genótipo, sendo a HbSS a forma mais grave da doença. Caracteriza-se por numerosas complicações, entre elas os episódios agudos de vaso-oclusão e a doença crônica, que pode afetar quase todos os órgãos e sistemas, determinando assim expressiva morbidade e redução da expectativa de vida desses pacientes⁽²⁾.

Alterações renais são complicações comuns na DF, iniciando-se na infância. Estima-se que 1/3 dos adolescentes e adultos jovens portadores de DF apresentem nefropatia. Dentre as anormalidades renais, são descritas a incapacidade de concentração urinária, o defeito na acidificação urinária e na excreção de potássio, além de distúrbios glomerulares, como hiperfiltração glomerular e proteinúria⁽³⁻⁵⁾. A detecção de hipertensão arterial (HA), embora frequente na etnia negra, tem se mostrado incomum nos pacientes portadores de anemia falciforme⁽³⁾. Estudos realizados em adultos portadores de DF demonstraram que estes apresentavam menor incidência de HA e nível de pressão arterial (PA) mais baixa em relação aos pacientes sem hemoglobinopatia S, mas tais achados não foram confirmados na população infantil⁽⁶⁻¹⁰⁾. Gordeuk *et al*⁽¹¹⁾ observaram que os pacientes portadores de doença falciforme mostravam risco mais elevado de hipertensão pulmonar e insuficiência renal, quando os níveis pressóricos estavam aumentados.

A avaliação dos níveis pressóricos deve fazer parte da avaliação pediátrica, que já conta com valores pressóricos normatizados para crianças e adolescentes saudáveis⁽¹²⁾. No entanto, em crianças portadoras de DF, os níveis de PA têm sido pouco estudados. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar os valores da PA em crianças e adolescentes com diagnóstico de DF, acompanhados no Setor de Hematologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), com a finalidade de

verificar se os valores pressóricos são semelhantes aos da população de crianças sem hemoglobinopatia e se a HA, que é um fator de risco para acidente vascular encefálico e hipertensão pulmonar no paciente portador de anemia falciforme, está presente nessa população.

Método

Estudo observacional unicêntrico, descritivo, desenvolvido no ambulatório de Hematologia Pediátrica do Hospital São Paulo da Unifesp/EPM no período de março de 2006 a julho de 2007. Foram incluídos todos os pacientes portadores de DF (hemoglobinopatias HbSS e HbSC) com idades de três a 14 anos, que compareceram ao ambulatório no período do estudo. Os pacientes foram distribuídos segundo o genótipo em grupo HbSS e HbSC e, segundo a faixa etária, em grupo I (três anos a quatro anos e 11 meses), grupo II (cinco anos a oito anos e 11 meses) e grupo III (nove anos a 13 anos e 11 meses). Foram excluídos pacientes portadores de hemoglobinopatia HbS β -talassemia e aqueles em uso crônico de corticosteróides, anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, bronco-dilatador, digitálico, hipotensores ou, que na ocasião da coleta de dados, apresentasse quadro febril ou crise de falcização.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unifesp. O consentimento expresso pós-informação foi obtido dos pais ou responsável.

As medidas da PA e do peso e altura foram obtidas sempre pelo mesmo pesquisador (pediatra nefrologista), no período da manhã, em formulário específico. Obteve-se três medidas da PA para cada paciente, em três ocasiões diferentes, sendo tomados todos os cuidados necessários para minimizar a ansiedade e o medo em relação ao procedimento. Utilizou-se esfigmomanômetro aneróide (Lane), adquirido junto à OPAS, com aferições periódicas, e os manguitos (Welch Allyn) de números seis, oito, dez e 12. A técnica da medida da PA seguiu a orientação da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁽¹²⁾. Os valores PA obtidos no grupo de pacientes foram comparados com os valores de PA já estabelecidos na literatura e definidos na V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁽¹²⁾. Assim, o valor de PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi definido como normal quando inferior ao valor do percentil 90 para idade, sexo e percentil de estatura, desde que inferior a 120/80mmHg. O termo limítrofe foi definido a partir de valores de PA iguais ou superiores ao percentil 90 e inferiores ao percentil 95 para idade, sexo e percentil

de estatura; para os adolescentes, qualquer valor igual ou superior a 120/80mmHg foi considerado limítrofe, mesmo sendo inferior ao percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura. A HA foi considerada quando os valores de PA foram iguais ou superiores ao percentil 95 para idade, sexo e percentil de estatura⁽¹²⁾.

Para obter o peso, utilizou-se balança de plataforma digital (Filizola®) e, para a altura, estadiômetro vertical de madeira, cujo esquadro foi ajustado ao couro cabeludo em ângulo reto com o estadiômetro. As medidas antropométricas foram realizadas com o paciente descalço e o mínimo de roupa possível. Os dados antropométricos e a classificação do estado nutricional foram analisados com os programas Epi-Info versão 6.04b, Microsoft® Excel, Anthro 2006⁽¹³⁾ e Anthro Plus 2007⁽¹⁴⁾ da OMS. Os índices antropométricos utilizados para avaliação do estado nutricional foram peso/idade (P/I), estatura/idade (E/I), peso/estatura (P/E) medidos em escore Z. A classificação do estado nutricional, pelo IMC, foi realizada por meio das Curvas de Crescimento da Organização Mundial da Saúde (OMS)^(13,14).

As variáveis quantitativas foram descritas por medidas de tendência central, sendo comparadas pelo teste *t* de Student. Na comparação das variáveis entre as diferentes faixas etárias, foi utilizado a ANOVA. Em todos os testes foi considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

No período estudado foram incluídos 70 pacientes, sendo 35 (50%) do gênero feminino; a idade variou de três anos e dois meses a 14 anos (média e desvio padrão de 7,2±3,2

anos e mediana de 6,1 anos). Quanto ao genótipo, 44 (63%) pacientes eram HbSS e 26 (37%) HbSC.

A média dos valores (mmHg) e o desvio padrão (DP) da PAS e PAD foram, respectivamente, 95,9±11,4 e 62,6±7,7. Em relação aos genótipos HbSS e HbSC, obteve-se, respectivamente, 97,7±10,1 e 93,0±8,4 ($p=0,060$) para PAS e 62,4±7,1 e 62,53±8,7 ($p=0,460$) para PAD.

O estado nutricional antropométrico piorou significativamente com a progressão da idade (Tabela 1). A desnutrição proteica energética (DPE) estava presente em cinco pacientes (7,14%), sendo dois do grupo I e três grupo III. O risco de DPE ocorreu em 12 (17,1%) pacientes e, destes, cinco pertenciam ao grupo I e sete ao grupo III.

Os valores da PAS aumentaram significativamente com progredir da faixa etária, não ocorrendo o mesmo com os valores da PAD (Tabela 2).

A HA foi constatada em quatro (5,7%) pacientes, sendo dois do grupo I (um HbSC e um HbSS) e dois do grupo II (ambos HbSS), sem diferenças entre os sexos. PA limítrofe foi observada em seis (8,6%) pacientes, destes um (HbSC) pertencia ao grupo I e cinco ao grupo II (quatro HbSS e um HbSC); os cinco pacientes eram do sexo masculino. Os quatro pacientes com HA e os seis pacientes com valores de PA limítrofe não apresentavam alterações significantes no perfil antropométrico em relação ao demais.

Ao comparar os valores da PAS e PAD obtidos no grupo de pacientes desnutridos e com risco para desnutrição em relação ao grupo de pacientes eutróficos, não se observou diferenças significantes nos valores da PA. (Tabelas 3 e 4).

Tabela 1 - Valores antropométricos dos pacientes portadores de doença falciforme, segundo o grupo etário

	Grupo I (n=24)	Grupo II (n=27)	Grupo III (n=19)	Valor <i>p</i>
Estatura (cm)				
Média	103,6±5,5	120,4±8,5	138,8±7,7	<0,001
Percentil	60,0±24,6	36,1±27,2	20,8±22,5	<0,001
Escore Z E/I	0,24±1,29	-0,22±0,74	-1,41±1,05	<0,001
Peso (kg)				
Média	16,4±2,3	22,8±3,9	30,8±7,0	<0,001
Percentil	52,7±29,0	45,1±22,9	13,2±18,4	<0,001
Escore Z P/I	0,04±0,92	-0,12±0,70	-1,68±1,29	<0,001
Escore Z P/E	-0,31±0,96	0,11±0,47	–	<0,001
IMC				
Média	15,5±1,3	15,7±1,3	15,8±11,9	0,227
Escore Z IMC	-0,42±1,29	-0,01±0,74	-1,09±1,04	0,012

E/I: estatura/idade; P/I: peso/idade; IMC: índice de massa corpórea

Tabela 2 - Medidas da pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, nos pacientes portadores de doença falciforme, segundo o grupo etário

	Grupo I (n=24)	Grupo II (n=27)	Grupo III (n=19)	Valor p
PAS (mmHg)				
Média±DP	91,2±5,8	97,3±10,9	100,0±9,9	0,006
Mediana	90	98	100	
Q1	88	90	90	
Q3	94	104	108	
PAD (mmHg)				
Média±DP	61,5±7,1	64,4±7,9	61,5±4,9	0,229
Mediana	60	63	60	
Q1	56	60	58	
Q3	66	70	64	

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DP: desvio padrão; Q1: 1º quartil; Q3: 3º quartil

Tabela 3 - Média das medidas da pressão arterial sistólica nos pacientes portadores de doença falciforme, segundo o estado nutricional e o grupo etário

	Eutróficos	n	Risco DPE	n	Valor p
Grupo I	91,1±5,8	20	90,4±3,2	04	0,283
Grupo II	97,3±10,8	22	-	02	NA
Grupo III	99,3±10,0	09	100,1±7,8	10	0,386

NA: não analisável; DPE: desnutrição proteico energética

Tabela 4 - Média das medidas da pressão arterial diastólica, nos pacientes portadores de doença falciforme, segundo o estado nutricional e o grupo etário

	Eutróficos	n	Risco DPE	n	Valor p
Grupo I	61,2±7,3	20	60,4±5,4	04	0,345
Grupo II	64,4±7,8	22	-	02	NA
Grupo III	61,5±5,1	09	63,7±4,4	10	0,463

NA: não analisável; DPE: desnutrição proteico energética

Discussão

A PA aumenta progressivamente com a idade, inicia-se com valor de PAS abaixo de 100mmHg, em crianças menores de seis anos, até chegar ao valor de 120/80mmHg na idade adulta. Considerada como ótima⁽¹²⁾, essa variação pode ser entendida como uma adaptação fisiológica ao desenvolvimento físico. Na criança, a PA varia crescentemente com a idade e estudos mostram que, para isso ocorrer, deve haver também aumento do peso e da estatura^(15,16).

Os resultados obtidos quanto ao estado antropométrico no presente estudo se assemelham à literatura, a qual descreve que pacientes com anemia falciforme podem apresentar, a partir de dois anos de idade, um retardo de crescimento somático que afeta mais o peso do que a altura, acentuando-se progressivamente até os 18 anos⁽¹⁷⁾. Já os valores das médias de PAS e PAD são similares aos

obtidos nos trabalhos realizados em crianças saudáveis por Brandão⁽¹⁸⁾, Moura *et al*⁽¹⁹⁾, Sarni *et al*⁽²⁰⁾.

Martorell *et al*⁽²¹⁾, avaliando a PA em crianças sem hemoglobinopatia, relataram que aquelas com DPE apresentavam níveis pressóricos mais baixos em relação aos de crianças eutróficas, entretanto isto não foi observado neste estudo. Cabe ressaltar que o número de pacientes com DPE da presente amostra é pequeno, não conferindo poder na análise. Diversos estudos⁽⁶⁻¹⁰⁾ realizados em adultos relataram que a DF está associada a menores níveis pressóricos e a menor incidência de HA em relação à prevalência da população geral, o que poderia ser um fator benéfico, uma vez que a ocorrência de HA é considerada como risco para crises de falcização, hipertensão pulmonar e acidente vascular isquêmico⁽¹¹⁾.

Observou-se neste trabalho que a PA foi anormal (hipertensão e pré-hipertensão) em 14,3% dos pacientes,

semelhante ao observado por Becton *et al*⁽⁵⁾ em estudo com 90 pacientes portadores de DF com idades entre dois e 18 anos. A detecção de 5,7% de pacientes com HA é similar também ao relatado em trabalhos realizados com adultos e crianças portadoras de DF e também aos valores observados na literatura nacional e internacional com crianças e adolescentes saudáveis^(4,17,19,22). Cabe observar que, no estudo de Becton *et al*⁽⁵⁾, dez pacientes (11,1%) apresentavam hipertensão, sendo que, dentre eles, quatro também tinham microalbuminúria.

A detecção de pacientes com pré-hipertensão deve ser considerada um fator de alerta, uma vez que contam com maior risco de evoluir para HA⁽²³⁾, o que ocorreu em 8,6% dos pacientes da amostra aqui avaliada. Becton *et al*⁽⁵⁾ também encontraram percentual semelhante (6,2%), sendo que um paciente já apresentava microalbuminúria.

Estudos publicados em crianças relacionam a HA ao aumento do IMC⁽²³⁻²⁵⁾. Essa associação não foi encontrada neste estudo provavelmente porque o IMC se manteve dentro da normalidade e inalterado em todos os grupos, entretanto pode-se supor que outros fatores estejam

envolvidos, uma vez que é reconhecido que os pacientes falcêmicos, devido ao processo vaso-oclusivo, apresentam alterações na renina plasmática, endotelina e nos metabólitos do óxido nítrico, que alteram o equilíbrio entre vasodilatação e vasoconstricção, situação não encontrada nas crianças desnutridas⁽²⁶⁻²⁸⁾.

A ocorrência de HA nas crianças e adolescentes com DF demonstra a importância da medida da PA, uma vez que pacientes que apresentam níveis pressóricos mais elevados, em relação aos valores médios, também têm maior risco de crises vaso-oclusivas e óbito.

Pode-se concluir que os valores das médias de PAS e PAD do presente estudo foram semelhantes aos obtidos nos estudos realizados em crianças saudáveis, sem hemoglobinopatia. A detecção de PA anormal (hipertensão e pré-hipertensão) em pacientes portadores de DF confirma a importância da medida rotineira da PA na prática pediátrica. Estudos multicêntricos devem ser realizados para avaliar o valor da PA em crianças e adolescentes portadores de DF e detectar as possíveis causas de hipertensão arterial nesses pacientes.

Referências bibliográficas

- Cançado RD, Jesus JA. Sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29:204-6.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: ANVISA; 2002.
- Magalhães IQ. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007;29:279-84.
- Gurkan S, Scarponi KJ, Hotchkiss H, Savage B, Drachtman R. Lactate dehydrogenase as a predictor of kidney involvement in patients with sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol* 2010;25:2123-7.
- Becton LJ, Kalpatthi RV, Rackoff E, Disco D, Orak JK, Jackson SM *et al*. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1505-11.
- Johnson CS. Arterial blood pressure and hyperviscosity in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:827-37.
- Johnson CS, Giorgio AJ. Arterial blood pressure in adults with sickle cell disease. *Arch Intern Med* 1981;141:891-3.
- Grell GA, Alleyne GA, Serjeant GR. Blood pressure in adults with homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1981;2:1166.
- Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G *et al*. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks for stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med* 1997;102:171-7.
- Karayaylı I, Onal M, Yıldizer K, Seyrek N, Paydas S, Akoglu E *et al*. Low blood pressure, decreased incidence of hypertension, and renal cardiac, and autonomic nervous system functions in patients with sickle cell syndromes. *Nephron* 2002;91:535-7.
- Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic hypertension with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol* 2008;83:15-8.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e24-79.
- World Health Organization. WHO child growth standards: methods and development. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: WHO; 2006.
- World Health Organization. WHO child growth standards: methods and development. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva: WHO; 2007. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/
- Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. "Significant" diastolic hypertension in pre-high school black and white children. The children and adolescents blood pressure program. *Am J Hypertens* 1988;1:178-80.
- De Swiet M. The epidemiology of hypertension in children. *Br Med Bull* 1986;42:172-5.
- Zago MA, Kerbauy J, Souza HM, Figueiredo MS, Costa FF, Cruz SM *et al*. Growth and sexual maturation of Brazilian patients with sickle cell diseases. *Trop Geogr Med* 1992;44:317-21.
- Brandão AP. The importance of physical development in the behavior of the arterial pressure curve in children from 6 to 9. *Arq Bras Cardiol* 1987;48:203-9.
- Moura AA, Silva MA, Ferraz MR, Rivera IR. Prevalence of high blood pressure in children and adolescents from the city of Maceió, Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:35-40.
- Sarni RO, Souza FI, Pitta TS, Fernandez AP, Hix S, Fonseca FA. Low birth weight: influence on blood pressure, body composition and anthropometric indexes. *Arq Med ABC* 2005;30:76-82.
- Martorell R, Yarbrough C, Klein RE, Lechtig A. Malnutrition, body size and skeletal maturation: interrelationships and implications for catch-up growth. *Hum Biol* 1979;51:371-89.

22. Monego ET, Jardim PC. Determinants of risk of cardiovascular diseases in schoolchildren. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:37-45.
23. Chobanian AV. Prehypertension revisited. *Hypertension* 2006;48:812-4.
24. Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004;113:475-82.
25. Rosner B, Prineas R, Daniels SR, Loggie J. Blood pressure differences between blacks and whites in relation to body size among US children and adolescents. *Am J Epidemiol* 2000;151:1007-19.
26. Hatch FE, Crowe LR, Miles DE, Young JP, Portner ME. Altered vascular reactivity in sickle hemoglobinopathy. A possible protective factor from hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:2-8.
27. Hammerman SI, Kourembanas S, Conca TJ, Tucci M, Brauer M, Farber HW. Endothelin-1 production during the acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:280-5.
28. Reiter CD, Gladwin MT. An emerging role for nitric oxide in sickle cell disease vascular homeostasis and therapy. *Curr Opin Hematol* 2003;10:99-107.