

Acidente Vascular Cerebral em pacientes portadores de Anemia Falciforme

Stroke in patients with sickle cell anemia

Accidente cerebrovascular en pacientes con anemia de células falciformes

Eustáquio Claret dos Santos¹, Mariana Mendes Teixeira², Marina Fonseca Silva², Júlia Pessoa de Assis², Eustáquio Claret dos Santos Júnior³, Anna Barbara Freitas Carneiro-Proietti⁴.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características epidemiológicas de pacientes com anemia falciforme que apresentaram acidente vascular cerebral, atendidos no hemocentro de Belo Horizonte. **Métodos:** realizou-se um estudo observacional do tipo transversal para identificação das principais características epidemiológicas desta população. **Resultados:** Nos 52 pacientes estudados, a média de idade para ocorrência do AVC foi de 16,6 anos. O AVC isquêmico ocorreu em 82,4% (42/52) dos casos, seguido por hemorrágico em 13,7% (7/52) e 3,9% (2/52) de silencioso. Destes, 20,8% dos pacientes tiveram sequelas incapacitantes. O AVC isquêmico foi o tipo mais prevalente em todas as faixas etárias apresentando proporção semelhante em menores de 20 anos e maiores de 35 anos, mas com evidente aumento de sua predominância nos indivíduos entre 21 a 35 anos. **Conclusões:** o AVC é uma complicação presente em pacientes portadores de anemia falciforme, que geram incapacidade e ou dependência trazendo prejuízo pessoal, familiar e conseqüentemente impactam os serviços de saúde e os recursos públicos. É necessário que haja novos estudos com maior amostra. Sugere-se a criação de banco de dados estadual e nacional eletrônico de pacientes com anemia falciforme, contemplando especificamente as complicações.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral, hemorragias intracranianas, anemia falciforme.

ABSTRACT

Objective: To analyze the epidemiological characteristics of patients with sickle cell anemia who presented with stroke, attended at the Belo Horizonte's Hemocenter. **Methods:** An observational cross-sectional study was carried out to identify the main epidemiological characteristics of this population. **Results:** In the 52 patients studied, mean age for stroke was 16.6 years. The ischemic stroke occurred in 82.4% (42/52) of the cases, followed by hemorrhagic in 13.7% (7/52) and 3.9% (2/52) of silent stroke. Of these, 20.8% of patients had disabling sequelae. The ischemic stroke was the most prevalent type in all age groups, presenting a similar proportion among patients under 20 years old and over 35 years old, but with an evident increase in their predominance in individuals between 21 and 35 years old. **Conclusions:** Stroke is a complication present in patients with sickle cell anemia, which generate incapacity and / or dependence, causing personal and family harm and therefore impacts health services and public resources. Further studies with larger sample are necessary. We suggest the creation of and state and national electronic database of patients with sickle cell anemia, regarding especially the complications.

Key words: Stroke, intracranial hemorrhages, sickle cell anemia.

¹Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte – MG.

*E-mail: ecsantosneuro@gmail.com

²Faculdade da Saúde e Ecologia Humana (FASEH), Vespasiano - MG.

³Biocor Instituto, Nova Lima – MG

⁴Fundação Hemominas, Belo Horizonte – MG.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características epidemiológicas de pacientes con anemia falciforme que presentaron accidente vascular cerebral, atendidos en el hemocentro de Belo Horizonte. **Métodos:** se realizó un estudio observacional del tipo transversal para identificar las principales características epidemiológicas de esta población. **Resultados:** En los 52 pacientes estudiados, el promedio de edad para la ocurrencia del AVC fue de 16,6 años. AVC isquémico ocurrió en el 82,4% (42/52) de los casos, seguido por hemorrágico en el 13,7% (7/52) y el 3,9% (2/52) de silencioso. De ellos, el 20,8% de los pacientes tuvieron secuelas incapacitantes. AVC isquémico fue el tipo más prevalente en todas las edades con una proporción similar en los pacientes con menos de 20 años, más de 35 años, pero con evidente aumento de su predominio en los individuos entre 21 e 35 años. **Conclusiones:** el AVC es una complicación presente en pacientes portadores de AF, que genera incapacidad y / o dependencia trayendo prejuicio personal, familiar y impacta los servicios de salud y los recursos públicos. Es necesario que haya nuevos estudios con mayor muestra. Se sugiere la creación de un banco de datos electrónico estadual y nacional de pacientes con AF, contemplando especialmente sus complicaciones.

Palabras clave: Accidente cerebrovascular, hemorragias intracraneales, anemia de células falciformes.

INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) é uma condição autossômica recessiva caracterizada pela produção anormal de cadeia de β -globina. A forma mais grave da doença ocorre quando o paciente é homocigoto (HbSS) para o gene da anemia falciforme. Outras formas ocorrem de forma heterocigótica como HbSC e HbS / β Thal. O processo de falcização está associado a dano tecidual e celular causado por hipóxia, dano oxidativo, inflamação e reduzida biodisponibilidade de óxido nítrico (STEIMBERG MH, 2008).

Inúmeras repercussões sistêmicas são observadas no curso da doença falciforme. O acidente vascular cerebral (AVC) corresponde a uma das mais graves complicações. Na faixa etária entre 35-64 anos a incidência de AVC, independente de isquêmico ou hemorrágico, é 2,74 vezes maior do que a incidência observada em afro-americanos (STROUSE JJ, LANZKRON S, e URRUTIA V, 2011).

De acordo com o *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD), o AVC hemorrágico foi mais frequente em pacientes de 20 a 29 anos (taxa de 440 por 100.000 pessoas/ano) correspondendo a mais de 30 vezes ao observado no *Manhattan Stroke Study*, um estudo para avaliação de AVC na população geral entre indivíduos afro-americanos entre 20-44 anos (taxa de 14 por 100.000 pessoas/ano) (STROUSE JJ, LANZKRON S, e URRUTIA V, 2011).

Os AVC(s) são muito frequentes em portadores de anemia falciforme e conseqüentemente respondem por uma causa elevada de morbimortalidade. Cerca de 11% de pacientes com idade de 20 anos já foram vítimas de algum evento cerebrovascular (CARIDADE S, MACHADO A e FERREIRA C, 2007) e esta proporção eleva-se para 24% por volta dos 45 anos (HILLERY CA e PANEPINTO JA, 2004).

Nota-se uma diferença entre os tipos de AVC e a faixa etária. O AVC isquêmico predomina em crianças e o hemorrágico em adultos.

De acordo com o CSSCD, na população adulta compreendida por 22 adultos com anemia falciforme que apresentaram AVC(s), 14 foram hemorrágicos e 8 isquêmicos (STROUSE JJ, LANZKRON S, e URRUTIA V, 2011).

Outros pacientes apresentam AVC silencioso. Este tipo de AVC é caracterizado pela presença de área de isquemia encontrada em estudo de imagem sem presença de manifestação clínica evidente. São descritos em 22% de estudos de imagem realizados em crianças (ADAMS, 2005).

Este dado reveste-se de expressiva importância tendo em vista o risco de ocorrência de novo evento cerebrovascular podendo ser manifesto ou não (OHENE-FREMPONG K, WEINER SJ e SLEEPER LA, 1998).

Trabalhos semelhantes a estes já citados são raros em nosso país. Dessa forma, a epidemiologia da AF no nosso meio é pouco estudada (ARAÚJO A, BRAMBILLA D, BUSCH M et al., 2018). Assim, o objetivo do presente estudo é analisar as características epidemiológicas de um grupo de pacientes portadores de anemia falciforme, atendidas no hemocentro de Belo Horizonte - Minas Gerais, que tiveram, como complicação da doença, quadro de acidente vascular cerebral.

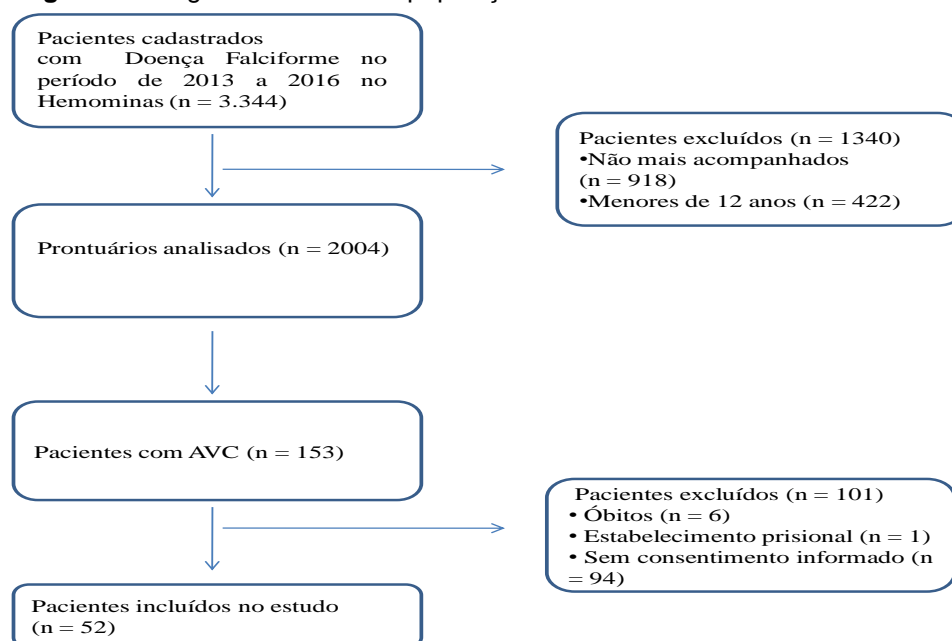
MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, transversal, para identificação das características epidemiológicas de pacientes portadores de doença falciforme que tiveram acidente vascular cerebral (AVC), manifesto ou silencioso, acompanhados no Hemocentro de Belo Horizonte (referência estadual) no período de 2013 a 2016.

População estudada

No período estudado (2013 a 2016) estavam cadastrados na Fundação 3.344 pacientes com doença falciforme (SS, SC e Btal). Destes, 1.340 foram excluídos do trabalho, sendo 918 por não serem mais acompanhados (arquivo morto) e 422 por serem menores de 12 anos. Nos 2.004 prontuários restantes analisados, foram encontrados 153 pacientes com AVC dos quais seis haviam falecido e um encontrava-se cumprindo pena em estabelecimento judiciário (**Figura 1**). Dos pacientes com AVC conseguimos consentimento pós-informado de apenas 52, conforme exigido pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição. O estudo cumpriu as demais determinações da resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado pelo CEP da Fundação em que a pesquisa foi realizada (CAAE 20937613.6.0000.5118).

Figura 1 - Diagrama de fluxo da população estudada.



Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Análise estatística

Neste estudo foram apresentadas as medidas descritivas Mínimo, Máximo, Mediana, Quartis (Q₁ e Q₃), média, desvio-padrão (DP) e Intervalo de confiança de 95% para a média, além de percentuais como medidas para descrever os resultados das variáveis estudadas.

Foi utilizado o *teste exato de Fisher*, teste não-paramétrico, para comparar grupos quanto à proporção de ocorrência dos eventos de interesse (variável do tipo categórica). Quando mostrada a existência de alguma diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos de interesse, em tabelas com dimensões superiores à 2x2,

utilizou-se à técnica de *particionamento* de tabela de forma a avaliar onde, realmente, as diferenças entre os grupos ocorrem, ou seja, se entre todos os grupos ou entre alguns grupos estudados. Em casos de associação significativa entre duas variáveis de interesse, em tabelas 2x2, avaliou-se a *Odds Ratio* (OR) e Razão de Chances (RC), para quantificar o grau de associação entre duas variáveis categóricas. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas.

RESULTADOS

Com relação ao gênero, houve predomínio do sexo feminino representado por 44 pacientes (65,4%), A faixa etária variou de 13 a 71 anos com média de idade de 28 anos (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Perfil epidemiológico da amostra.

Variável	Frequência	
	N	%
Sexo		
Masculino	18	34,6
Feminino	34	65,4
TOTAL	52	100
Cor		
Branca	5	13,2
Parda	30	78,9
Negra	3	7,9
TOTAL	38	100
Idade que tinha quando teve AVC? (em anos)		(n = 49)
Média ± d. p		16,6 ± 14,9
I.C. da média (95%)		(12,3; 20,8)
Mediana (Q ₁ – Q ₃)		11,0 (7,0 – 19,5)
Mínimo - Máximo		3,0 – 63,0
Qual tipo de AVC teve?		
Infarto / Isquêmico	42	82,4
Hemorragico / Derrame	7	13,7
AVC silencioso	2	3,9
TOTAL	51	100
Tempo de internação (em dias)		(n = 39)
Média ± d. p		22,0 ± 23,2
I.C. da média (95%)		(14,5; 29,5)
Mediana (Q ₁ – Q ₃)		14,0 (7,0 – 30)
Mínimo - Máximo		0,0 – 90,0
1ª vez que você permaneceu internado?		
Sim	29	55,8
Não	23	44,2
TOTAL	52	100
Quantos AVC's teve?		
1	29	55,8
2	14	26,9
3	7	13,5
4	1	1,9
5	1	1,9
TOTAL	52	100
Sintoma apresentado:		(n = 35)
Alteração motora	30	85,7
Alteração linguagem	13	37,1
Alteração sensitiva	13	37,1
Alterações comportamentais	13	37,1
Distúrbio de equilíbrio	5	14,3
Alterações visual	4	11,4
Alteração de deglutição	3	8,6
Movimentos involuntários	5	14,3
Convulsões	1	2,9
TOTAL	48	100

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

A casuística estudada foi composta pela análise de prontuários de 52 pacientes portadores de anemia falciforme, atendidos e acompanhados no Hemocentro de Belo Horizonte, que apresentaram quadro de acidente vascular cerebral clinicamente manifesto ou silencioso, no período de 2013 a 2016.

Quanto à cor, a distribuição observada foi de 30 pacientes pardos (78,9%) seguidos de cinco pacientes brancos (13,2%) e três pacientes (7,9%) negros (**Tabela 1**).

A média de idade apresentada pelos pacientes por ocasião do primeiro AVC foi de 16,6 anos (d.p. \pm 14,9), variando de 3 a 63 anos de idade. O tipo predominante foi o AVC definido como infarto/isquêmico em 42 pacientes (82,4%), seguido por AVC hemorrágico em sete pacientes (13,7%) e dois pacientes (3,9%) com AVC silencioso (**Tabela 1**).

Quanto a relação do tipo de AVC com o tipo de anemia observamos que o AVC isquêmico ocorreu em 40 pacientes (78,4%) com a forma HbSS e em dois pacientes (2,9%) com a forma HbSC.

O AVC hemorrágico ocorreu em seis pacientes (11,8%) com a forma HbSS e um paciente (1,9%) com a forma BetaTal. AVC silencioso foi observado apenas na forma HbSS em dois pacientes (3,9%) (**Tabela 1**).

O tempo médio de internação hospitalar foi de 22 dias (d.p. \pm 23,2), sendo o AVC responsável pela primeira internação da vida de 29 pacientes (55,8%) da amostra (**Tabela 1**).

Com relação ao número de AVCs apresentados foi observado que 29 pacientes (55,8%) apresentaram apenas um episódio de AVC no período estudado.

Houve repetição de novos eventos em 23 pacientes (44,2%) sendo que dois episódios foram vistos em 14 pacientes (26,9%), três episódios em sete pacientes (13,5%), quatro episódios em um paciente (1,9%) e cinco episódios em um paciente (1,9%) (**Tabela 1**).

A presença de outras comorbidades quando sofreram o AVC, além, é claro, da doença falciforme, foi relatada por 22 pacientes (42,3%). Hipertensão arterial foi relatada por três pacientes (13,6%) e *diabetes melitus* por um paciente (4,5%).

Distúrbios paroxísticos foram descritos e se apresentaram sob a forma de cefaleia em um paciente (4,5%), enxaqueca em três pacientes (13,6%), crises convulsivas em quatro pacientes (18,2%) e epilepsia em três pacientes (13,6%).

Alterações cardiovasculares foram referidas e se distribuíram em dor no peito em um paciente (4,5%), história de infarto agudo do miocárdio em um paciente (4,5%) e insuficiência cardíaca congestiva em um paciente (4,5%). Problemas psiquiátricos não definidos foram informados por dois pacientes (9%) e depressão por um paciente (4,5%).

Os sintomas mais prevalentes no momento do AVC foram alterações motoras em 30 pacientes (85,7%) seguidas por alterações da linguagem em 22 pacientes (52,4%), sensitivas em 14 pacientes (33,3%) e comportamentais em 12 pacientes (28,6%).

Esta ordem preserva-se quando avaliada a prevalência de sequelas, porém com taxas diferentes, havendo, inclusive, discreto aumento na prevalência de déficit sensitivo em 13 pacientes (37,1%) e comportamental em 13 pacientes (37,1%) (**Tabela 1**).

Sequelas motoras tiveram impacto na capacidade de dez pacientes (20,8%) para deambular, sendo metade destes dependentes de algum apoio para a marcha e a outra metade impossibilitada de caminhar sozinha.

Apenas nove pacientes (18%) fizeram algum tipo de reabilitação voltada para o AVC.

Observou-se que o AVC do tipo infarto/isquêmico foi o tipo mais prevalente em todas as faixas etárias estudadas, apresentando uma proporção semelhante em menores de 20 anos e maiores de 35 anos (77,3% e 76,9%, respectivamente), mas com evidente aumento de sua predominância nos indivíduos entre 21 a 35 anos (93,8%) (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Análise de associação entre faixa etária dos pacientes e tipo de AVC.

Faixa etária	Tipo de AVC ocorrido				Geral	
	Infarto / Isquêmico		Não "Infarto / Isquêmico"			
	n	%	N	%	n	%
Até 20 anos	17	77,3	5	22,7	22	100,0
De 21 a 35 anos	15	93,8	1	6,2	16	100,0
Mais de 35 anos	10	76,9	3	23,1	13	100,0
TOTAL	42	82,4	9	17,6	51	100,0

Teste exato de Fisher, p = 0,415

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

DISCUSSÃO

A amostra estuda apresenta muitas semelhanças com os resultados de estudos encontrados na literatura, mas também algumas diferenças marcantes. Em relação a raça, por exemplo, a quase totalidade da literatura apresenta uma prevalência aumentada na população negra.

Em nosso estudo, por outro lado, apenas 7,9% dos pacientes declararam-se como negros, havendo 78,9% dos indivíduos classificados como de cor parda. Este dado, junto a outros já sugere tratar-se de uma população muito particular.

A incidência de AVC isquêmico e hemorrágico em adultos é maior em portadores de doença falciforme que na população geral, tanto em faixa etária de 35-64 anos, como acima de 65 anos (STROUSE JJ, et al., 2011).

Nestes pacientes, as manifestações clínicas mais prevalentes costumam ser sintomas focais como hemiparesia ou déficits neurosensoriais, a depender da localização e do tamanho da área acometida.

Novamente, trata-se de um dado parcialmente corroborado pelos achados do nosso estudo, onde o déficit motor foi o sintoma mais prevalente, acometendo 85,7% da amostra. Alterações sensitivas, no entanto, figuram como terceiro sintoma (33,3% da amostra), tendo sido ultrapassado pelas alterações de linguagem (52,4%).

A etiologia dos eventos isquêmicos parece estar intimamente relacionada à vasculopatia em grandes vasos. Contudo, alguns acidentes vasculares cerebrais podem envolver áreas menores e não mostrar manifestação clínica, sendo diagnosticados através de achados de imagem (tomografia e ressonância do encéfalo).

Estes acidentes são denominados silenciosos e tendem a ser causados por obstrução de artérias menores, penetrantes na substância branca profunda dos lobos parietal e temporal (WONG W-Y e POWARS DR, 2005).

A amostra estudada teve 82,4% de AVC's isquêmicos clinicamente importantes e apenas 3,9% de AVC's silenciosos. Esta diferença é perceptível também no comprometimento funcional destes pacientes após o evento, sendo que 20,8% deles mantiveram déficits sequelares significativos a ponto de impactar na deambulação, o que denota uma tendência a eventos clinicamente mais graves.

A literatura, de um modo geral, mostra um aumento da prevalência de eventos cerebrovasculares proporcional à idade. Antes de 20 anos de idade 11% dos pacientes falcêmicos sofrem um AVC clinicamente aparente, sendo que aos 45 anos de idade este risco terá dobrado (ÂNGULO IL, 2007).

Em relação ao tipo de AVC, os isquêmicos são mais comuns, principalmente durante a terceira década de vida. Em nosso estudo, porém, houve uma proporção semelhante de AVC's isquêmicos em menores de 20 anos (77,3%) e maiores de 35 anos (76,9%), mas com evidente aumento desta predominância em indivíduos entre 21 e 35 anos (93,8%), o que diverge do observado na maioria dos estudos revistos.

Outros estudos mostram que a recorrência de AVC em indivíduos falcêmicos é mais comum que na população geral, acometendo algo em torno de dois terços dos pacientes, sobretudo nos primeiros três anos do evento inicial (POWARS D, WILSON B, IMBUS C et al. 1978).

Em nossa amostra, quase metade dos pacientes já apresentava mais de um evento cerebrovascular (44,2%), mostrando maior prevalência de recorrência na população estudada.

Um importante fator de risco para acidente vascular cerebral parece ser o tipo de hemoglobinopatia, com maior incidência de acidente vascular cerebral em pacientes com HbSS comparativamente com aqueles com HbSC e HbS / β Thal (STUART M e NAGEL R, 2004).

Este dado foi observado também na amostra estudada, onde houve predomínio de pacientes com HbSS (96,1%) seguida pela HbSC (1,9%) e betaTal (1,9%).

A idade média de início de AVC na nossa amostra, que não incluiu crianças, foi de 16,6 anos assemelhando-se aos achados de Powars DR, Chan LS, Hiti A et al. (2005), nos quais a idade média para AVC isquêmico foi de 14 anos e 30 anos para hemorrágico.

Posteriormente, no *Cooperative Study of Sickle Cell Disease* (CSSCD) a incidência de AVC isquêmico foi mais alta em crianças entre 2 e 10 anos e novamente em adultos acima de 30 anos, enquanto AVC hemorrágico alcançou seu pico na faixa de 20-29 anos (POWARS DR, WONG WY, VACHON LA, 2001; POWARS DR, CHAN LS, HITI A et al., 2005), diferente dos nossos achados.

Os resultados obtidos corroboram o AVC como uma das piores complicações da doença falciforme. Chamam atenção os danos secundários ocasionados e o índice de hospitalização.

Em mais da metade da amostra (55,8%) a doença cerebrovascular foi responsável pela primeira internação da vida do paciente, com uma duração média de 20 dias.

Como limitação do presente estudo, citamos a pequena amostra estudada, bem como o viés de seleção por não considerar outras comorbidades.

Em relação ao tamanho da amostra, houve certa dificuldade em conseguir os consentimentos de vários pacientes devido a questões socioeconômicas (moram longe, dependência de transporte, etc.).

Como não havia nenhuma intervenção, tentamos junto ao CEP liberação para análise dos demais sem, contudo, obtermos êxito.

CONCLUSÕES

Os dados obtidos correspondem em parte ao observado na literatura internacional, o que sugere que a aplicação da realidade de outros países e outras populações no nosso contexto regional não é perfeita. Fica exposta, portanto, a necessidade de estudos realizados diretamente com a população que se quer tratar, a fim de fornecer dados epidemiológicos mais fidedignos à nossa realidade.

Em certa medida, porém, os achados do estudo corroboram a compreensão de que o AVC é uma complicação muito prevalente em pacientes portadores de AF, gerando incapacidade e dependência. Os prejuízos causados não são apenas de natureza pessoal e familiar, mas impactam também na saúde pública.

Diante do exposto e da possibilidade da profilaxia precoce, propõe-se ampliar o estudo com uma amostra maior, com a criação de banco de dados estadual e nacional eletrônico de pacientes com AF, contemplando especificamente as complicações relacionadas. Sugere-se, ainda, a implantação da equipe multidisciplinar composta pelo clínico, hematologista, neurologista, fisioterapeuta e o pessoal de enfermagem na linha do cuidado ao paciente portador de AF.

AGRADECIMENTOS

FAPEMIG – Fundação de Apoio à Pesquisa de Minas Gerais.

REFERÊNCIAS

1. ADAMS RJ, MCKIE VC, HSU L, FILES B, VICHINSKY E, PEGELOW C et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*, 1998; 339: 5-11.
2. ADAMS RJ. TCD in sickle cell disease: a important and useful test. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 229-234.
3. ANGULO IL. Acidente vascular cerebral e outras complicações do Sistema Nervoso Central nas doenças falciformes. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2007; 29(3): 262-267.
4. ARAUJO, A., BRAMBILLA, D., BUSCH, M et al. Establishing a Brazilian Sickle Cell Disease Cohort, Identifying Molecular Determinants of Response to Transfusions and Genetic Determinants of Alloimmunization. Disponível em: https://reds-iii.rti.org/portals/0/public/REDS-III_Brazil_Sicke_Cell_Study_Aims_A-B-C_Protocol_2018-01-08_FINAL.pdf. Acesso em: 21 mai. 2019.
5. CARIDADE S, MACHADO A; FERREIRA C. Acidente Vascular Cerebral em Doente com Anemia de Células Falciformes. *ARQUIVOS DE MEDICINA*, 2007; 21(5-6):155-7.
6. HILLERY, C. A.; PANEPINTO, J. A. Pathophysiology of Stroke in Sickle Cell Disease. *Microcirculation* 2004; 11: 195–208.
7. OHENE-FREMPONG K, WEINER SJ, SLEEPER LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*, 1998; 91: 288–294.
8. PAVLAKIS SG, PROHOVNIK I, PIOMELLI S et al. Neurologic complications of sickle cell disease. *Adv Pediatr*, 1989; 36: 247–276.
9. POWARS D, WILSON B, IMBUS C, PEGELOW C, ALLEN J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med*. 1978 Sep;65(3):461-71.
10. POWARS DR, CHAN LS, HITI A et al. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine*, 2005; 84: 363–376.
11. POWARS DR, WONG WY, VACHON LA. Incomplete cerebral infarctions are not silent. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2001; 23: 79–83.
12. SILVA GS, VICARI P, FIGUEIREDO MS et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in adult patients with sickle cell disease: correlation with transcranial Doppler findings. *Stroke*, 2009; 40: 2408–2412.
13. STEINBERG MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *ScientificWorld Journal*, 2008; 8: 1295–1324.
14. STROUSE JJ, LANZKRON S, URRUTIA V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*, 2011; 4(6), 597-606.
15. STUART M, NAGEL R. Sickle-cell disease. *Lancet*, 2004; 365: 1343-60.
16. VALADI N, SILVA GS, BOWMAN LS et al. Transcranial Doppler ultrasonography in adults with sickle cell disease. *Neurology*, 2006; 67: 572–574.
17. VENKATARAMAN A, ADAMS RJ. Neurologic complications of sickle cell disease in: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 120 (3rd series) Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II. José Biller and Jose M. Ferro (Editors) 2014; Chapter 68, 1015-1025.
18. WONG W-Y, POWARS DR. Overt and incomplete (silent) cerebral infarction in sickle cell anemia: Diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005; 19: 839-55.