



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:
05/07/2023

Data de Aceite:
14/08/2023

Data de Publicação:
31/08/2023

REVISÃO INTEGRATIVA DE ENSAIOS CLÍNICOS SOBRE O USO DO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO NA DOENÇA FALCIFORME

Renato Massaharu Hassunuma ^a, Bruna Mesquita Thiago ^a, Patrícia Carvalho Garcia ^a, Sandra Heloisa Nunes Messias ^b

^a Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Bauru. Rua Luís Levorato, 140 – Chácaras Bauruenses, Bauru - SP, CEP: 17048-290.

^b Universidade Paulista – UNIP, Câmpus Paraíso. Rua Vergueiro, 1211, 8º andar – Paraíso, São Paulo – SP, CEP: 01504-001.

RESUMO

***Autor correspondente:**
Renato Massaharu Hassunuma,
rhassunuma@gmail.com

Citação:
HASSUNUMA, R. M. et al. Revisão integrativa de ensaios clínicos sobre o uso do ácido acetilsalicílico na doença falciforme. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 4, n. 3, 2023. <https://doi.org/10.51161/integrar/rem/3870>

Introdução: As doenças falciformes (DFs) correspondem a um grupo de alterações genéticas caracterizadas pela presença de hemácias falciformes no interior do sistema circulatório sanguíneo. Estes glóbulos vermelhos de morfologia alterada causam eventos vaso-oclusivos que causam crises dolorosas agudas e crônicas nos pacientes. Para o controle da dor, podem ser utilizados analgésicos e anti-inflamatórios, como por exemplo, o ácido acetilsalicílico. **Objetivo:** Apresentar uma revisão integrativa de ensaios clínicos que utilizaram o ácido acetilsalicílico no tratamento de pacientes com DF. **Material e métodos:** Foi realizada uma busca de artigos científicos em três bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), usando os descritores célula falciforme, ácido salicílico e aspirina. **Resultados:** A partir dos 105 artigos identificados em um levantamento realizado em junho e julho de 2023, foram selecionados seis artigos para compor a revisão integrativa sobre o assunto, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão determinados. **Conclusões:** Os ensaios clínicos analisados mostraram que outros anti-inflamatórios como piroxicam mostraram resultados mais eficazes no controle da dor e que mais pesquisas devem ser realizadas avaliando o emprego do salicilato de sódio em substituição ao ácido acetilsalicílico em quadros dolorosos de pacientes com DF.

Palavras-chave: Doença falciforme; Ácido acetilsalicílico; Aspirina; Revisão integrativa.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell diseases (SCDs) correspond to a group of genetic alterations characterized by the presence of sickle cell red blood cells within the blood circulatory system. These red blood cells with altered morphology cause vaso-occlusive events that cause acute and chronic painful crises in patients. For pain control, analgesics and anti-inflammatories can be used, such as acetylsalicylic acid. **Objective:** To present an integrative review of clinical trials that used acetylsalicylic acid in the treatment of patients with SCD. **Material and methods:** A search for scientific articles was carried out in three databases: Virtual Health Library (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) and Scientific Electronic Library Online (SciELO), using the cell descriptors sickle cell, salicylic acid and aspirin. **Results:** From the 105 articles identified in a survey carried out in June and July 2023, six articles were selected to compose the integrative review on the subject, according to the determined inclusion and exclusion criteria. **Conclusions:** The analyzed clinical trials showed that other anti-inflammatory drugs such as piroxicam showed more effective results in pain control and that more research should be carried out evaluating the use of sodium salicylate to replace acetylsalicylic acid in painful conditions of patients with SCD.

Keywords: Sickle cell disease. Acetylsalicylic acid. Aspirin. Integrative review.

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme (DF) corresponde a um grupo de alterações genéticas como a anemia falciforme, a doença da hemoglobina SC, a doença da hemoglobina S-beta-talassemia, entre outros. Todas são caracterizadas pela presença de hemácias falciformes, ou seja, em formato de foice. Esse formato peculiar dos glóbulos vermelhos deve-se à mutação puntiforme que leva à substituição do resíduo de valina 6 da cadeia beta da hemoglobina pela glutamina, que causa a polimerização da hemoglobina e à formação de longas fibrilas no interior das células que causa a sua deformação (MANGLA et al., 2022).

Nos Estados Unidos, a DF é a doença genética mais comum, afetando 1 em 500 afro-americanos. Cerca de 1 em cada 12 afro-americanos carrega a mutação autossômica recessiva e mais de 300.000 bebês nascem com DFs anualmente em todo o mundo (SEDRAK; KONDAMUDI, 2022).

No Brasil, entre 2014 e 2020, uma média anual de mais de mil crianças foram diagnosticadas com DF no Programa Nacional de Triagem Neonatal, com uma incidência de 3,78 a cada 10 mil nascidos vivos. Em 2022, estimou-se que existiam entre 60 mil e 100 mil pacientes com DF no País. Existe uma distribuição bastante heterogênea no Brasil, sendo observada uma maior incidência na Bahia, Distrito Federal e Piauí (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Nas DFs, a circulação sanguínea de hemácias de morfologia alterada acarreta eventos vaso-occlusivos intermitentes que causam isquemia tecidual e dores agudas e crônicas, bem como a danos a múltiplos órgãos, sendo a dactilite, as dores e inchaço em mãos e pés, a manifestação geralmente mais precoce da DF. Devido às suas manifestações clínicas, principalmente as crises dolorosas, é frequente o uso de anti-inflamatórios e analgésicos no tratamento destes pacientes (BENDER; CARLBERG, 2003).

Atualmente, no Brasil, o ácido acetilsalicílico está na lista de medicamentos utilizados em pessoas com DF, juntamente com outros medicamentos analgésicos e/ou anti-inflamatórios como o diclofenaco potássico, dipirona, ibuprofeno, paracetamol, entre outros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Vale ressaltar que a associação do ácido acetilsalicílico com outros anti-inflamatórios não esteroidais causam um aumento de 80% de risco de aborto, piorando se usados à concepção e por mais de uma semana.

Além disso, o uso no primeiro trimestre causa o aumento do risco de más-formações como a gastrosquise, que corresponde à protrusão de vísceras abdominais através da parede abdominal, devido a um defeito de espessura total, geralmente à direita da inserção do cordão umbilical (IQBAL; SOBHAN; RYALS, 2002).

Uma exceção vale no caso de algumas mulheres grávidas com doença falciforme, em que dosagens baixas de ácido acetilsalicílico podem ser recomendadas para prevenir a restrição do crescimento intrauterino e pré-eclâmpsia. Entretanto, é importante ressaltar que embora o ácido acetilsalicílico em baixa dosagem seja considerado seguro para uso na gravidez em mulheres de alto risco, o seu uso específico na gravidez em mulheres com DF necessita de mais pesquisas adicionais (AFOLABI; BABAH; ADEYEMO, 2021).

Assim, o objetivo principal da presente pesquisa foi utilizar o método de pesquisa de revisão integrativa para verificar os resultados obtidos em ensaios clínicos que utilizaram o ácido acetilsalicílico no tratamento de quadros dolorosos em pacientes com DF e verificar se houve limitações em seu uso.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A atual pesquisa foi realizada em junho a julho de 2023, correspondendo a um estudo narrativo bibliográfico de natureza básica, de abordagem qualitativa, cujo objetivo foi exploratório, baseado na coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias e analisado pelo método de revisão integrativa. A compilação de informações teve como objetivo principal analisar os resultados de ensaios clínicos que utilizaram o ácido acetilsalicílico no tratamento de pacientes portadores de DF.

A pesquisa foi ordinariamente desenvolvida em sete etapas que estão apresentadas a seguir. A primeira etapa foi a identificação do tema e formação da questão de pesquisa, sendo estabelecido o tema “efeitos terapêuticos do ácido acetilsalicílico na doença falciforme” e a seguinte questão de pesquisa “Quais os resultados observados por ensaios clínicos com pacientes portadores de doença falciforme após o tratamento com ácido acetilsalicílico?”

Na segunda etapa foram estabelecidos os descritores a serem usados na busca booleana dos artigos. Os descritores foram selecionados a partir de uma busca no DesCS/Mesh – Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings (Mesh Terms)*, sendo escolhidos os termos “célula falciforme”, ácido acetilsalicílico e aspirina para busca de artigos em português e “*sickle cell*”, “*acetylsalicylic acid*” e “*aspirin*” para busca de artigos em inglês.

A terceira etapa foi a seleção das bases de dados para o levantamento de artigos disponíveis na literatura, sendo escolhidas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE)* e *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*.

Na quarta etapa, foi realizada a busca de artigos nas bases de dados, sendo utilizada a estratégia de busca avançada com auxílio do operador booleano “AND” e “OR” para combinar os descritores entre si (“*sickle cell*” AND (“*acetylsalicylic acid*” OR “*aspirin*”)).

Na quinta etapa, foi realizada a seleção de artigos para amostragem. Foram estabelecidos como critérios de inclusão: 1) artigos publicados em português ou inglês; 2) artigos relacionados à temática proposta; 3) artigos disponibilizados na íntegra. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: 1) artigos publicados em outros idiomas diferentes dos definidos; 2) artigos não relacionados à temática proposta; 3) artigos disponíveis apenas na forma de resumo; 4) artigos repetidos em duas ou mais bases de dados.

Na sexta etapa, houve a análise crítica dos artigos selecionados, que consistiu em sua leitura crítica para verificação de seu conteúdo e se o mesmo correspondia à temática da pesquisa. Na sétima etapa, foi

desenvolvida a revisão integrativa na forma de compilação e sistematização dos dados apresentados em forma de quadros.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão integrativa foi iniciada a partir de 109 artigos selecionados a partir de em um levantamento realizado em junho de 2023, sendo que todos estavam disponíveis no MEDLINE e nenhum artigo que atendesse os critérios de inclusão da presente pesquisa foi encontrado nos bancos de dados BVS e SciELO.

Dos 109 artigos selecionados, foram triados apenas seis artigos que representavam ensaios clínicos. Todos os demais artigos consistiam de revisões de literatura ou outros tipos de artigo que não se enquadravam como ensaios clínicos.

Os seis artigos selecionados foram lidos criteriosamente, e nenhum foi excluído por divergência ao tema. Os resultados referentes às etapas do levantamento bibliográfico estão sumarizados no Quadro 1.

Quadro 1 – Resultados referentes às etapas do levantamento bibliográfico.

Etapa	Resultado
Identificação	MEDLINE: N = 109 BVS: N = 0 SciELO: N = 0 Total: N = 109
Triagem	Artigos excluídos por inadequação do idioma: N = 0 Artigos excluídos por divergência ao tema: N = 103 Artigos excluídos por repetição em bases de dados: N = 0 Artigos pré-selecionados: N = 6
Elegibilidade	Artigos excluídos por divergência ao tema após leitura do artigo: N = 0
Inclusão	Artigos incluídos na revisão integrativa: N = 6

Fonte: Autores, 2023.

Assim, a amostra final da revisão integrativa foi composta por seis artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos previamente e que estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 – Artigos selecionados para a revisão integrativa.

Artigo	Ano	Autores	Título	Base de dados
1	1980	Chaplin, Alkjaersig, Fletcher, Michael e Joist	Aspirin-dipyridamole prophylaxis of sickle cell disease pain crises.	MEDLINE
2	1981	Osamo, Photiades e Famodu	Therapeutic effect of aspirin in sickle cell anaemia.	MEDLINE
3	1983	Greenberg, Ohene-Frempong, Halus, Way e Schwartz	Trial of low doses of aspirin as prophylaxis in sickle cell disease.	MEDLINE
4	1984	Zago, Costa, Ismael, Tone e Bottura	Treatment of sickle cell diseases with aspirin.	MEDLINE

Continuando Quadro 2

5	2000	Eke, Obamyonyi, Eke e Oyewo	An open comparative study of dispersible piroxicam versus soluble acetylsalicylic acid for the treatment of osteoarticular painful attack during sickle cell crisis	MEDLINE
6	2007	Odebiyi, Adigun e Kehinde	Effect of sodium salicylate iontophoresis in the management of hip pain in patients with sickle cell disease	MEDLINE

Fonte: Autores, 2023.

O Quadro 3 apresenta uma síntese dos principais resultados observados nos estudos selecionados na pesquisa.

Quadro 3 – Síntese dos resultados apresentados nos artigos selecionados.

Autores	Principais resultados
Chaplin, Alkjaersig, Fletcher, Michael e Joist (1980)	O estudo foi realizado a partir de uma amostra de apenas três pacientes com DF, avaliados em intervalos semanais por no mínimo 104 semanas. A combinação do ácido acetilsalicílico com o dipiridamol, como regime antiplaquetário profilático, sugeriu uma eficácia profilática modesta.
Osamo, Photiades e Famodu (1981)	A pesquisa foi realizada a partir de um grupo controle e outro teste com 50 pacientes cada. O grupo testado era formado por pacientes com anemia falciforme que receberam aspirina solúvel diariamente durante seis semanas. Os resultados sugeriram aumento na afinidade pelo oxigênio, nos níveis de hemoglobina e no tempo de vida das hemácias, provavelmente pela acetilação da hemoglobina S.
Greenberg, Ohene-Frempong, Halus, Way e Schwartz (1983)	Foi realizado um estudo duplo-cego, em que a aspirina foi comparada com placebo em 49 pacientes com DF. Foi realizado um cuidadoso monitoramento dos pacientes durante 21 meses, onde se observou uma média de 1,1 crises dolorosas por paciente/ano, sendo que 70% dos pacientes tiveram no máximo duas crises dolorosas e 25% tiveram quatro ou mais. Estes resultados sugeriram que a frequência e a gravidade das crises não foram afetadas pela terapia com o ácido acetilsalicílico, o qual aparentemente não contribui para evitar o início ou progressão do processo vaso-oclusivo.
Zago, Costa, Ismael, Tone e Bottura (1984)	Foi realizado uma pesquisa semelhante à anterior, em que um estudo duplo-cego foi conduzido com 29 pacientes com DF que receberam dose mediana de 31 mg/kg/dia de ácido acetilsalicílico em um período de cinco meses e um período equivalente com placebo. O estudo não observou diferenças clínicas ou laboratoriais entre as duas fases, incluindo frequência de crises dolorosas e episódios infecciosos, concentração de hemoglobina, hematócrito, reticulócitos, HbF, bilirrubina, células falciformes irreversíveis, filtrabilidade das hemácias, falcização <i>in vitro</i> e induzida por hipóxia perda de potássio.
Eke, Obamyonyi, Eke e Oyewo (2000)	Os pesquisadores compararam a eficácia e a tolerabilidade de piroxicam oral com aspirina solúvel administrada a cada quatro horas em 58 pacientes com DF e ataques dolorosos osteoarticulares graves. Foram investigadas achados clínicos como alívio da dor, limitação dos movimentos, febre e insônia ou agitação. A maioria dos pacientes que usaram o piroxicam apresentou alívio notável e significativo da dor e melhora em outros parâmetros dentro de 24 horas, não havendo efeitos indesejados. O grupo tratado com ácido acetilsalicílico apresentou náuseas e vômitos. Não houve alterações significativas nos testes de função hepática com ambas as formas de tratamento. Assim, o piroxicam se mostrou com uma opção melhor no tratamento de crises dolorosas de origem osteoarticular em pacientes com DF.

Continuando Quadro 3

Odebiyi, Adigun e Kehinde (2007)	O estudo foi conduzido com 20 pacientes com DF e dor no quadril que receberam salicilato de sódio, que corresponde ao sal do ácido acetil salicílico, administrado por iontoforese, um método não invasivo, não traumático e indolor como alternativa ao sistema de administração oral e injetável. Os resultados observados mostraram que houve redução estatisticamente significativa na intensidade da dor e melhora estatisticamente significativa na amplitude de movimento do quadril das participantes apenas no grupo de estudo. Assim, a iontoforese com salicilato de sódio foi recomendado pelos autores para o tratamento de dor intensa de quadril em pacientes com DF.
----------------------------------	--

Fonte: Autores, 2023.

A revisão integrativa sobre os efeitos terapêuticos da aspirina do tratamento da DF mostrou um panorama bastante estreito de pesquisas a respeito do assunto. O primeiro ensaio clínico observado no levantamento bibliográfico realizado na atual pesquisa foi conduzido por Chaplin, Alkjaersig, Fletcher, Michael e Joist em 1980, em uma pesquisa tímida realizada em apenas três pacientes, que sugeria a utilização do ácido acetilsalicílico como fármaco antiplaquetário profilático, mas pouco se discutiu sobre os efeitos analgésicos da medicação.

Os estudos subsequentes, conduzidos por Osamo, Photiades e Famodu (1981), Greenberg, Ohene-Frempong, Halus, Way e Schwartz (1983) e Zago, Costa, Ismael, Tone e Bottura (1984), foram desenvolvidos em grupos maiores de pacientes, contendo grupo controle ou sendo realizado na forma de teste duplo-cego. Embora Osamo, Photiades e Famodu (1981) tenham observados o aumento na afinidade pelo oxigênio, nos níveis de hemoglobina e no tempo de vida das hemácias, provavelmente pela acetilação da hemoglobina S, os estudos conduzidos por Greenberg, Ohene-Frempong, Halus, Way e Schwartz (1983) e Zago, Costa, Ismael, Tone e Bottura (1984) sugeriram poucos benefícios em relação ao tratamento sintomático do paciente, especialmente em relação ao seu efeito analgésico.

Assim, Eke, Obamyonyi, Eke e Oyewo (2000) sugerem a utilização do piroxicam como analgésico no tratamento do quadro doloroso observado na DF como substituto mais eficaz ao ácido acetilsalicílico, o que poderia ser considerado o fim do uso deste fármaco em pacientes com DF.

Entretanto, em 2007, uma pesquisa conduzida por Odebiyi, Adigun e Kehinde mostra resultados bastante favoráveis no quadro doloroso observado em quadris de pacientes com DF, ao substituir o ácido acetilsalicílico pelo seu sal, o salicilato de sódio, e administrar este sal por iontoforese, que consiste em uma técnica utilizada com o objetivo de aumentar a entrega transdérmica de compostos através da pele. O procedimento utiliza a aplicação de uma pequena corrente elétrica. Assim, por meio de eletromigração e eletrosmose, a iontoforese aumenta a permeação de substâncias carregadas e neutras, além de conferir a opção de administração programada de medicamentos (BATHEJA; THAKUR; MICHNIAK, 2006).

Os resultados observados por Odebiyi, Adigun e Kehinde em 2007 foram muito favoráveis à utilização do salicilato de sódio por iontoforese no tratamento da dor no quadril de pacientes com DF. Entretanto, este foi o único artigo de ensaio clínico observado no levantamento realizado em que se utilizou o salicilato de sódio em pacientes com DF e a pesquisa foi conduzida apenas no tratamento da dor do quadril.

Assim, pela ausência de mais pesquisas nessa temática, permanecem algumas questões em aberto: 1) O salicilato de sódio pode ser uma nova opção para o tratamento do quadro doloroso de pacientes com DF?; 2) Os mesmos resultados positivos observados redução da dor de quadril de pacientes com DF

poderiam ser observadas em outras regiões do corpo? E se sim, quais seriam?; 3) A mesma redução no quadro doloroso poderia ser observado se o salicilato de sódio fosse aplicado utilizando outras técnicas que não a iontoforese?

4 CONCLUSÃO

As crises de dor aguda são as causas mais comuns de internações hospitalares de pacientes com doença falciforme. A vaso-oclusão promove danos teciduais que liberam mediadores inflamatórios que promovem estímulos dolorosos. O manejo da dor na DF é principalmente de natureza farmacológica, sendo frequentemente utilizados opioides (BALLAS, 2011).

A revisão integrativa realizada no presente estudo mostrou uma escassez de pesquisas, avaliando a utilização do ácido acetilsalicílico, tanto em relação aos seus efeitos analgésicos quanto em relação à profilaxia antiplaquetário na DF. Os ensaios clínicos analisados mostraram que outros anti-inflamatórios como piroxicam mostraram resultados mais eficazes no controle da dor.

Baseado na revisão integrativa realizada, espera-se que futuras pesquisas possam ser desenvolvidas comparando os efeitos terapêuticos do salicilato de sódio com os do ácido acetilsalicílico, especialmente em diferentes vias de administração e em diferentes regiões do corpo durante os quadros dolorosos agudos e crônicos de pacientes com DF.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse na presente pesquisa.

REFERÊNCIAS

- AFOLAB, B. B.; BABAH, O.; ADEYEMO, T. A.; ODUKOYA, O. O.; EZEAKA, C. V.; NWAIWO, O.; OSHODI, Y. A.; OGUNNAIKE, B. A. Low-dose aspirin for preventing intrauterine growth restriction and pre-eclampsia in sickle cell pregnancy (PIPSICKLE): a randomised controlled trial (study protocol). **B. M. J. Open**, v. 11, n. 8, p. e047949, 13 Aug. 2021.
- BALLAS, S. K. Update on pain management in sickle cell disease. **Hemoglobin**, v. 35, n. 5-6, p. 520-9, 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/03630269.2011.610478>. Acesso em: 02 jul 2023.
- BATHEJA, P.; THAKUR, R.; MICHNIAK, B. Transdermal iontophoresis. **Expert. Opin. Drug. Deliv.**, v. 3, n. 1, p. 127-38, 2006 Jan. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/17425247.3.1.127>. Acesso em 30 jun 2023.
- BENDER, M. A.; CARLBERG, K. **Sickle cell anemia**. In: ADAM, M. P.; MIRZAA, G. M.; PAGON, R. A.; WALLACE, S. E.; BEAN, L. J. H.; GRIPP, K. W.; AMEMIYA, A. (Editors). Seattle: University of Washington. 2022.
- CHAPLIN JUNIOR, H.; ALKJAERSIG, N.; FLETCHER, A. P.; MICHAEL, J. M.; JOIST, J. H. Aspirin-dipyridamole prophylaxis of sickle cell disease pain crises. **Thromb Haemost**, v. 43, n.3, p. 218-21, 1980 Jul. 15.
- EKE, F. U.; OBAMYONYI, A.; EKE, N. N.; OYEWO, E. A. An open comparative study of dispersible piroxicam versus soluble acetylsalicylic acid for the treatment of osteoarticular painful attack during sickle cell crisis. **Trop. Med. Int. Health.**, v. 5, n. 2, p. 81-4, 2000.

GREENBERG, J.; OHENE-FREMPONG, K.; HALUS, J.; WAY, C.; SCHWARTZ, E. Trial of low doses of aspirin as prophylaxis in sickle cell disease. **J. Pediatr.**, v. 102, n. 5, p. 781-4, 1983 May. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6842340/>. Acesso em: 29 jun. 2023.

IQBAL, M. M.; SOBHAN, T.; RYALS, T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. **Psychiatr. Serv.**, v. 53, n. 1, p. 39-49, 2002 Jan. Disponível em: <https://ps.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ps.53.1.39>. Acesso em: 29 jun. 2023.

MANGLA, A.; EHSAN, M.; AGARWAL, N.; MARUVADA, S. **Sickle cell anemia**. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Nov. 30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489205/>. Acesso em: 01 jul 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado**. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_diretrizes_basicas_linha_cuidado.pdf. Acesso em: 29 jun. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Governo Federal reforça necessidade do diagnóstico precoce da doença falciforme**. 26 jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/junho/governo-federal-reforca-necessidade-do-diagnostico-precoce-da-doenca-falciforme#:~:text=Estima%2Dse%20que%2C%20atualmente%2C,com%20Doen%C3%A7a%20-Falciforme%20no%20Pa%C3%ADs..> Acesso em: 29 jun. 2023.

ODEBIVI, D. O.; ADIGUN, O. T.; KEHINDE, M. O. Effect of sodium salicylate iontophoresis in the management of hip pain in patients with sickle cell disease. **Nig. Q. J. Hosp. Med.**, v. 17, n. 2, p. 82-6, 2007 Apr.-Jun. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18318099/>. Acesso em: 30 jun. 2023.

OSAMO, N. O.; PHOTIADES, D. P.; FAMODU A. A. Therapeutic effect of aspirin in sickle cell anaemia. **Acta Haematol.**, v. 66, n. 2, p.102-7, 1981. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6794308/>. Acesso em: 29 jun 2023.

SEDRAK, A.; KONDAMUDI, N. P. **Sickle cell disease**. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Aug. 29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/>. Acesso em: 01 jul 2023.

ZAGO, M. A.; COSTA, F. F.; ISMAEL, S. J.; TONE, L. G.; BOTTURA, C. Treatment of sickle cell diseases with aspirin. **Acta Haematol.**, v. 72, n. 1, p. 61-4, 1984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6433636/>. Acesso em: 30 jun. 2023.