O USO DE ENOXAPARINA NO MANEJO DE COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS ASSOCIADAS À COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA

THE USE OF ENOXAPARIN IN THE MANAGEMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19: A NARRATIVE REVIEW

1ª autora – Flavia Caroline de Andrade da Silva
Estudante de Bacharelado em Farmácia pelo Centro Universitário de Tecnologia de Curitiba (UNIFATEC)
Endereço: Rua Itacolomi,449, Portão, Curitiba - PR, CEP: 81070-150
E-mail: FLAVIA96914@unifatecpr.com.br

Coorientador – Miguel Luis Youssef
Farmacêutico graduado pela Universidade Uniandrade e pós-graduado em farmácia clínica pela instituição Albert Einstein.
E-mail: miguelluisyoussef@gmail.com

Coorientadora – Carla Gurski
Professora do curso de Farmácia pelo Centro Universitário de Tecnologia de Curitiba (UNIFATEC)
Endereço: Rua Itacolomi, 449, Portão, Curitiba - PR, CEP: 81070-150
E-mail: carla.gurski@unifatecpr.com.br

Orientador – Eric Luiz Domingos
Professor do curso de Farmácia pelo Centro Universitário de Tecnologia de Curitiba (UNIFATEC)
Endereço: Rua Itacolomi, 449, Portão, Curitiba - PR, CEP: 81070-150
E-mail: ERIC.DOMINGOS@unifatecpr.com.br

RESUMO

A pandemia de COVID-19 trouxe desafios clínicos relevantes, entre eles a alta ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes hospitalizados. A enoxaparina, uma heparina de baixo peso molecular (HBPM), passou a integrar protocolos terapêuticos por sua associação com redução de eventos trombóticos e perfil de segurança relatado. Esta revisão narrativa tem por objetivo analisar qualitativamente as evidências sobre o uso profilático de enoxaparina em pacientes internados com COVID-19. Foi realizada busca bibliográfica em bases eletrônicas, selecionando artigos originais, revisões, ensaios clínicos e diretrizes publicados entre 2019 e 2025. Dos 22 estudos incluídos, a profilaxia com enoxaparina esteve associada à menor incidência de tromboembolismo venoso (TEV), especialmente em pacientes graves com elevação de marcadores como dímero-D. A enoxaparina é apresentada na literatura como opção viável para anticoagulação hospitalar em COVID-19, com custo e disponibilidade compatíveis com uso no Sistema Único de Saúde (SUS). Na prática esses dados ajudam a definir o protocolo de 40mg/dia, mas as lacunas que justificam investigações futuras.

Palavras-chave: Enoxaparina; COVID-19; Tromboembolismo venoso.

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic brought significant clinical challenges, including a high incidence of thromboembolic events in hospitalized patients. Enoxaparin, a low molecular weight heparin (LMWH), has been incorporated into therapeutic protocols due to its association with a reduction in thrombotic events and its reported safety profile. This narrative review aims to qualitatively analyze the evidence on the prophylactic use of enoxaparin in hospitalized patients with COVID-19. A bibliographic search was conducted in electronic databases, selecting original articles, reviews, clinical trials, and guidelines published between 2019 and 2025. Of the 22 studies included, prophylaxis with enoxaparin was associated with a lower incidence of venous thromboembolism (VTE), especially in severely ill patients with elevated markers such as D-dimer. Enoxaparin is presented in the literature as a viable option for hospital anticoagulation in COVID-19, with cost and availability compatible with use in the Brazilian Unified Health System (SUS). In practice, this data helps define the 40mg/day protocol, but the gaps justify further investigation.

Keywords: Enoxaparin; COVID-19; Venous thromboembolism.

1. Introdução

A Doença do Coronavírus 2019 (do inglês, *CoronaVirus Disease 2019* e representada pelo acrônimo COVID-19), causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* e representado pelo acrônimo SARS-CoV-2), surgiu inicialmente em Wuhan, China, no final de 2019, disseminando-se rapidamente e sendo declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020. Embora inicialmente reconhecida como uma doença predominantemente respiratória, estudos demonstraram que a COVID-19 apresenta repercussões sistêmicas importantes, afetando diferentes órgãos e sistemas, com impacto significativo na morbidade e mortalidade mundial (Zhu et al., 2020; Holmes et al., 2024; Chung et al., 2024). A capacidade de disseminação do vírus e sua elevada carga de complicações clínicas reforçaram a necessidade de ampliar o entendimento sobre seus mecanismos fisiopatológicos e suas manifestações extrapulmonares.

Entre as manifestações sistêmicas associadas à infecção pelo SARS-CoV-2, destaca-se a coagulopatia relacionada à COVID-19, caracterizada por alterações hemostáticas decorrentes da ativação desregulada dos sistemas inflamatório e de coagulação (Connors et al., 2020). O vírus utiliza receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para invadir células hospedeiras, levando a uma intensa resposta inflamatória, lesão endotelial e ativação de múltiplas vias pró-trombóticas (Hoffmann et al., 2020; Ackermann et al., 2020). Esse processo favorece a formação de um estado de hipercoagulabilidade, frequentemente associado à chamada imunotrombose, em que mecanismos inflamatórios e trombóticos atuam de forma interdependente (Bonaventura et al., 2021, Lima et al., 2021).

A hipercoagulabilidade observada na COVID-19 está relacionada a fatores como disfunção endotelial, tempestade de citocinas, ativação do sistema complemento, alterações fibrinolíticas e aumento da viscosidade sanguínea (Lorini et al., 2021; Connors et al., 2020, Wright et al., 2020). Essa ativação plaquetária e hipercoagulabilidade é refletida em elevações de dímero-D e fibrinogênio (Hu et al., 2021; Thachil et al., 2020; Silva et al., 2021). Como consequência, pacientes infectados podem desenvolver eventos tromboembólicos venosos e arteriais, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar, acidente vascular cerebral e

infarto agudo do miocárdio. Essas complicações apresentam elevada frequência, especialmente em pacientes hospitalizados e em unidades de terapia intensiva, estando diretamente associadas ao agravamento clínico e ao aumento da mortalidade (Bikideli et al., 2020; Klok et al., 2020; Zuin et al., 2023). Diante desse cenário, estratégias terapêuticas voltadas à prevenção e ao manejo de eventos tromboembólicos passaram a desempenhar papel relevante no tratamento de pacientes com COVID-19. Entre os anticoagulantes utilizados, a enoxaparina, uma heparina de baixo peso molecular, ganhou destaque devido à sua ação antitrombótica, previsibilidade farmacocinética e menor necessidade de monitoramento laboratorial. Além do efeito anticoagulante, estudos sugerem potenciais propriedades anti-inflamatórias e possível interferência em mecanismos relacionados à progressão da doença, tornando-a uma alternativa amplamente empregada na profilaxia e tratamento de complicações tromboembólicas associadas à infecção por SARS-CoV-2 (Nascimento et al., 2020; Murta et al., 2020; Afshar et al., 2023).

Considerando a elevada incidência de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 e a importância do tratamento anticoagulante na redução de desfechos desfavoráveis, torna-se relevante reunir e analisar as evidências disponíveis sobre o papel da enoxaparina nesse contexto. Assim, este estudo justifica-se pela necessidade de compreender melhor sua aplicabilidade clínica, benefícios terapêuticos e limitações no manejo dessas complicações. Dessa forma, o objetivo desta revisão narrativa é descrever e discutir o uso da enoxaparina no manejo das complicações tromboembólicas associadas à COVID-19, abordando os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, suas aplicações clínicas e as evidências disponíveis sobre sua eficácia terapêutica.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa de abordagem qualitativa e descritiva. A busca bibliográfica foi conduzida entre março e julho de 2025 nas bases PubMed, SciELO e Google Scholar, utilizando os descritores “enoxaparina”, “Covid-19”, “anticoagulação” e “tromboprofilaxia” combinados com operadores booleanos. Foram incluídas revisões sistemáticas com meta-análises e diretrizes clínicas publicadas entre 2020 e 2025 que abordassem profilaxia com enoxaparina em pacientes hospitalizados por COVID-19.

Excluíram-se duplicatas, estudos sem relação direta com o tema, resumos sem texto completo e trabalhos cujo foco principal fosse outro anticoagulante.

3. Resultados e Discussão

A seleção dos estudos resultou em 14 publicações relacionadas ao uso de enoxaparina e anticoagulação em pacientes com COVID-19. Houve predominância de estudos publicados entre 2020 e 2023, período correspondente ao maior volume de pesquisas sobre complicações tromboembólicas associadas à COVID-19. Em relação ao delineamento metodológico, identificaram-se 7 diretrizes clínicas/recomendações institucionais (Tabela 1) e 7 revisões sistemáticas/meta-análises (Tabela 2).

O uso profilático da enoxaparina/heparina de baixo peso molecular (HBPM) foi amplamente descrito entre os estudos incluídos, especialmente em pacientes hospitalizados e críticos. A estratégia profilática convencional foi a mais frequentemente recomendada, sendo a anticoagulação terapêutica reservada principalmente para pacientes selecionados, como aqueles com níveis elevados de D-dímero ou maior risco trombótico. Entre os principais desfechos avaliados destacaram-se mortalidade, tromboembolismo venoso (TEV), necessidade de suporte intensivo e eventos hemorrágicos.

3.1. Diretrizes Clínicas/Recomendações Institucionais

Os resultados demonstraram uma evolução progressiva das recomendações sobre o uso de enoxaparina nas sete diretrizes incluídas, refletindo o acúmulo de evidências ao longo da pandemia. As diretrizes mais iniciais, publicadas em 2020, como a publicada pela *The American College of Chest Physicians* (CHEST) e Associação Médica Brasileira (AMB), recomendavam amplamente a tromboprofilaxia com HBPM, incluindo a enoxaparina, para praticamente todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, na ausência de contraindicações. Essas recomendações eram fundamentadas principalmente em consenso de especialistas, devido à limitada disponibilidade de estudos clínicos naquele momento (Moores et al., 2020; Orsi et al., 2020).

Diretriz	Força da recomendação	Critério para início	Dose preferencial	Tempo de tratamento	Pós-alta	Principais contraindicações/limitações	Desfechos esperados
CHEST (Moores, 2020)	Sugestão baseada em consenso de especialistas	Todos os pacientes hospitalizados sem contraindicação	HBPM/enoxaparina preferencial à HNF	Durante hospitalização	Não recomendada rotineiramente	Sangramento ativo, plaquetopenia importante	Redução de TEV e possível redução de mortalidade em pacientes graves
AMB (Orsi, 2020)	Recomendação de especialistas	Hospitalização e presença de fatores de risco trombótico	Preferência por HBPM	Hospitalização; individualização conforme risco	Considerar em pacientes de alto risco trombótico	Avaliação individual do risco hemorrágico	Redução de eventos tromboembólicos
Conitec (Brasil, 2021)	Favorável à profilaxia; desfavorável à anticoagulação terapêutica rotineira	Todos os hospitalizados sem contraindicação	Dose profilática padrão	Durante internação	Sem indicação rotineira	Doses terapêuticas associadas a maior sangramento	Redução de TEV sem benefício consistente em mortalidade
ISTH (Schulman, 2022)	Classe de recomendação (COR) baseada em ACC/AHA	Estratificação conforme gravidade e risco trombótico	HBPM preferencial	Durante hospitalização	Considerar pacientes de alto risco	Necessidade de avaliação do risco hemorrágico	Redução de trombose e melhora de suporte orgânico em pacientes selecionados
ASH (Siegal, 2024)	Recomendações condicionais	Pacientes agudos/críticos sem TEV confirmado	Profilática em críticos; terapêutica apenas em casos selecionados	Individualizado	Considerar apenas alto risco	Evitar intensificação em alto risco hemorrágico	Redução de TEV com menor risco de sangramento
NIH (2024)	AI, BI, BIII, CIIa	D-dímero elevado + necessidade de oxigênio convencional + baixo risco hemorrágico	Terapêutica apenas para não críticos selecionados	Até 14 dias, alta ou transferência para UTI	Não recomendada rotineiramente	Plaquetas <50.000/mm³, Hb <8 g/dL, sangramento ativo	Mais dias livres de suporte orgânico e redução de TEV; sem benefício em UTI
OMS	Recomendação	COVID-19	Preferência por dose	Durante	Não	Maior risco hemorrágico com	Pequena redução

(2025)	condicional	grave/crítico hospitalizado	profilática	internação	recomendada rotineiramente	doses terapêuticas	de TEV, sem benefício claro em mortalidade

Tabela 1. Principais diretrizes sobre o uso de enoxaparina em pacientes hospitalizados com COVID-19. **Legenda:** ACC/AHA = *American College of Cardiology/American Heart Association*; AI = recomendação forte baseada em evidências de alta qualidade; AMB = Associação Médica Brasileira; ASH = *American Society of Hematology*; BI = recomendação moderada baseada em evidências de alta qualidade; BIII = recomendação moderada baseada em opinião de especialistas; CHEST = *American College of Chest Physicians*; CIIa = recomendação opcional baseada em evidências moderadas; CONITEC = Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; COR = *Class of Recommendation* (Classe de Recomendação); COVID-19 = *Coronavirus Disease 2019*; D-dímero = produto de degradação da fibrina; Hb = hemoglobina; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada; ISTH = *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; NIH = *National Institutes of Health*; OMS = Organização Mundial da Saúde; TEV = tromboembolismo venoso; UTI = unidade de terapia intensiva.

Com a publicação de ensaios clínicos randomizados e metanálises, diretrizes mais recentes passaram a adotar critérios mais específicos para indicação da anticoagulação. A diretriz do *National Institutes of Health* (NIH), por exemplo, recomendou dose terapêutica de heparina para pacientes hospitalizados não críticos, não gestantes, com níveis de D-dímero acima do limite superior da normalidade, necessidade de oxigênio convencional e ausência de risco aumentado de sangramento (força de recomendação CIIa). Para pacientes que não preenchiam esses critérios, foi recomendada profilaxia padrão (AI). Em pacientes críticos internados em UTI, o NIH recomendou anticoagulação profilática (AI) e recomendou contra o uso rotineiro de anticoagulação terapêutica (BI) (NIH, 2024).

A classificação do NIH combina a força da recomendação e a qualidade da evidência científica. As categorias A, B e C refletem a intensidade da recomendação, variando de forte a opcional, enquanto os níveis I, IIa, IIb e III indicam a robustez das evidências disponíveis. Dessa forma, recomendações classificadas como AI correspondem a forte recomendação baseada em evidências de alta qualidade, BI indica recomendação moderada sustentada por evidências robustas, enquanto CIIa representa uma recomendação mais limitada baseada em evidências de qualidade intermediária (NIH, 2024).

Da mesma forma, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em sua atualização mais recente, emitiu recomendação condicional favorecendo o uso de heparina em dose profilática em vez de doses terapêuticas ou intermediárias para pacientes com COVID-19 grave ou crítica. A decisão foi baseada em evidências que demonstraram benefício modesto na redução de eventos tromboembólicos, porém sem benefício consistente em mortalidade ou progressão clínica (OMS, 2025).

Em relação à força das recomendações, observou-se considerável heterogeneidade entre as diretrizes. O NIH apresentou um sistema estruturado baseado na qualidade da evidência e na força da recomendação (AI, BI, BIII, CIIa), enquanto a OMS utilizou recomendações condicionais baseadas no sistema GRADE. Já diretrizes como CHEST e AMB basearam-se predominantemente em consenso de especialistas devido à ausência inicial de evidências robustas (NIH, 2024; Moores et al., 2020; OMS, 2025).

Os critérios para início do tratamento também sofreram refinamento ao longo do tempo. Inicialmente, a hospitalização por COVID-19 era considerada suficiente para indicar tromboprofilaxia, desde que não houvesse contraindicações hemorrágicas. Posteriormente, critérios adicionais passaram a ser incorporados, incluindo níveis elevados de D-dímero,

necessidade de suporte de oxigênio e avaliação do risco de sangramento. Entre as contraindicações citadas destacam-se contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm³, hemoglobina menor que 8 g/dL, história recente de sangramento importante ou presença de distúrbios hemorrágicos ativos (NIH, 2024).

Quanto ao tempo de tratamento, as diretrizes apresentaram relativa concordância ao recomendar manutenção da anticoagulação durante o período de hospitalização. O NIH estabeleceu critérios específicos para interrupção do tratamento em dose terapêutica, recomendando sua manutenção até completar 14 dias, transferência do paciente para UTI ou alta hospitalar, o que ocorresse primeiro (NIH, 2024). Alguns estudos e documentos iniciais sugeriram considerar profilaxia estendida por 7 a 14 dias após a alta em pacientes com alto risco trombótico, especialmente na presença de fatores como mobilidade reduzida, obesidade, histórico prévio de tromboembolismo venoso ou neoplasias. Entretanto, diretrizes mais recentes, incluindo NIH e Conitec, não recomendam profilaxia rotineira no período pós-alta (Franchini et al., 2020; Brasil, 2021).

Em relação aos desfechos clínicos esperados, a redução de eventos tromboembólicos foi o benefício mais consistente observado entre as diretrizes e estudos analisados. Ensaios clínicos demonstraram aumento dos dias livres de suporte orgânico e possível redução de mortalidade em subgrupos específicos, particularmente em pacientes não críticos com níveis elevados de D-dímero. Contudo, não houve benefício consistente sobre mortalidade global ou tempo de internação hospitalar. Além disso, o uso de doses terapêuticas ou intermediárias foi frequentemente associado a maior risco de eventos hemorrágicos, o que contribuiu para a preferência atual pela profilaxia convencional em grande parte dos pacientes hospitalizados (OMS, 2025; Brasil, 2021).

3.2. Revisões Sistemáticas com Meta-Análises

Comparando os resultados das revisões sistemáticas, observa-se uma tendência relativamente consistente: a utilização de HBPM, particularmente a enoxaparina, esteve associada à redução de eventos tromboembólicos em pacientes hospitalizados com COVID-19. Entretanto, a magnitude desse benefício variou entre os estudos e frequentemente ocorreu à devido ao aumento do risco de sangramento quando empregadas doses terapêuticas.

Batista et al. (2022) identificaram apenas discreta redução de eventos trombóticos com anticoagulação plena, sem benefício significativo na mortalidade global. De maneira semelhante, Lee et al. (2023) demonstraram que estratégias terapêuticas ou intermediárias reduziram a incidência de tromboembolismo, porém aumentaram significativamente eventos hemorrágicos. Rauniyar et al. (2022) reforçaram esse achado ao demonstrar menor ocorrência de eventos tromboembólicos com anticoagulação terapêutica, acompanhada por maior frequência de sangramento maior.

Os resultados relacionados à mortalidade mostraram maior heterogeneidade. Parisi et al. (2021), utilizando predominantemente estudos observacionais, encontraram redução aproximada de 50% da mortalidade hospitalar associada ao uso de anticoagulantes, principalmente HBPM. Entretanto, revisões baseadas em ECRs mais recentes apresentaram resultados menos expressivos. Batista et al. (2022) não observaram benefício significativo sobre mortalidade, enquanto Yasuda et al. (2022) encontraram efeito semelhante entre doses profiláticas e terapêuticas, com tendência favorável ao tratamento terapêutico em casos moderados.

A meta-análise em rede mais recente conduzida por Chen et al. (2025) sugeriu que tanto doses profiláticas quanto terapêuticas podem reduzir mortalidade em 28 dias. Contudo, análises por subgrupos demonstraram que esse benefício parece depender da gravidade clínica. Pacientes não críticos apresentaram maior benefício com anticoagulação terapêutica, enquanto em pacientes críticos não foram observadas diferenças significativas entre estratégias.

Além dos efeitos sobre trombose e mortalidade, algumas revisões destacaram possíveis diferenças entre os próprios anticoagulantes utilizados durante a hospitalização. Pawlowski et al. (2021), em um estudo comparativo envolvendo pacientes hospitalizados com COVID-19, observaram menores taxas de mortalidade em indivíduos que receberam enoxaparina em comparação à heparina não fracionada. Embora os autores ressaltem a necessidade de cautela na interpretação dos resultados devido ao caráter observacional do estudo, os achados reforçam a hipótese de que a enoxaparina possa apresentar perfil clínico mais favorável em determinados grupos de pacientes, especialmente pela maior previsibilidade farmacológica e menor variabilidade terapêutica.

Autor, ano	Nº de estudos incluídos	PICO	Tipo de estudos incluídos	Desfechos avaliados	Principal achado relacionado à enoxaparina/HBPM
Batista et al., 2022	9 estudos (6004 pacientes)	P: adultos com COVID-19; I: anticoagulantes; C: placebo/tratamento padrão; O: mortalidade, TEV, sangramento e eventos arteriais	Ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III	Mortalidade, TEV, sangramento maior, eventos trombóticos arteriais	Anticoagulação terapêutica reduziu discretamente eventos trombóticos, sem benefício consistente sobre mortalidade
Lee et al., 2023	10 estudos (6 ECR + 4 coortes; 5758 pacientes)	P: pacientes com COVID-19; I: anticoagulação terapêutica/intermediária; C: profilática; O: trombose, mortalidade e sangramento	ECR + estudos de coorte	Mortalidade, tromboembolismo e sangramento	Doses terapêuticas/intermediárias reduziram eventos tromboembólicos, porém aumentaram significativamente o risco hemorrágico
Eck et al., 2022	44 ECR (90.095 participantes)	P: pacientes adultos agudamente enfermos hospitalizados; I: HBPM, HNF, anticoagulantes orais diretos e pentassacarídeos; C: placebo/não intervenção; O: TEV, mortalidade e sangramento	Ensaios clínicos randomizados	Mortalidade, TEV sintomático, sangramento maior e eventos adversos graves	HBPM em dose intermediária apresentou melhor equilíbrio entre redução de TEV e risco hemorrágico; HNF e anticoagulantes orais diretos mostraram perfil menos favorável
Yasuda et al., 2022	Estudos observacionais ajustados + ECR	P: pacientes hospitalizados com COVID-19; I: anticoagulação terapêutica; C: profilática ou ausência de anticoagulação; O: mortalidade	ECR + observacionais ajustados para confundidores	Mortalidade em curto prazo	Doses profiláticas e terapêuticas apresentaram benefício semelhante; tendência favorável à dose terapêutica em pacientes moderados

Parisi et al., 2021	29 estudos (23 incluídos quantitativamente; 25.719 pacientes)	P: pacientes hospitalizados com COVID-19; I: anticoagulação; C: sem anticoagulação; O: mortalidade e sangramento	Estudos retrospectivos observacionais	Mortalidade intra-hospitalar e sangramento	Anticoagulação, predominantemente com HBPM, reduziu mortalidade hospitalar em aproximadamente 50%; doses terapêuticas aumentaram sangramento
Rauniyar et al., 2022	3 ECR	P: pacientes hospitalizados com COVID-19; I: anticoagulação terapêutica; C: profilática; O: trombose e sangramento	Ensaios clínicos randomizados	Tromboembolismo e sangramento maior	Anticoagulação terapêutica reduziu tromboembolismo, porém aumentou significativamente o risco de sangramento maior
Chen et al., 2025	35 ECR (39.949 pacientes)	P: adultos com COVID-19; I: diferentes estratégias antitrombóticas; C: tratamento padrão; O: mortalidade, trombose e sangramento	Ensaios clínicos randomizados	Mortalidade em 28 dias, eventos trombóticos e sangramento maior	Tanto anticoagulação profilática quanto terapêutica reduziram mortalidade; benefício dependente da gravidade clínica
McBane et al., 2020	37 estudos	P: pacientes com COVID-19; I: anticoagulação; C: ausência de anticoagulação; O: trombose, coagulopatia e prognóstico	Estudos prospectivos e retrospectivos	Eventos trombóticos, alterações laboratoriais e prognóstico	Evidências iniciais sugeriram benefício da anticoagulação em COVID-19, porém com baixo nível de certeza científica

Tabela 2. Revisões sistemáticas sobre o uso de enoxaparina (HBPM) em pacientes com COVID-19.

Legenda: COVID-19 = Coronavirus Disease 2019; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; HBPM = Heparina de Baixo Peso Molecular; HNF = Heparina Não Fracionada; O = Outcomes (desfechos); P = Population (população); PICO = Population, Intervention, Comparison and Outcomes; TEV = Tromboembolismo Venoso.

Outro aspecto relevante identificado nas revisões refere-se à influência da gravidade clínica sobre a resposta ao tratamento anticoagulante. Eck et al. (2022), em uma meta-análise em rede envolvendo diferentes estratégias de tromboprofilaxia, observaram que a HBPM em dose intermediária apresentou melhor equilíbrio entre redução de tromboembolismo venoso e risco de sangramento quando comparada a outras estratégias anticoagulantes. Os autores também ressaltaram que pacientes críticos frequentemente apresentavam menor benefício clínico com intensificação da anticoagulação, sugerindo que o estágio da doença pode interferir diretamente na efetividade da enoxaparina e de outras HBPM.

As revisões também demonstraram importante heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos, especialmente em relação às doses utilizadas, critérios de gravidade, tempo de tratamento e definição dos desfechos clínicos. McBane et al. (2020) destacaram que, durante os primeiros períodos da pandemia, grande parte das evidências disponíveis era baseada em estudos retrospectivos e séries observacionais, o que limitava a força das conclusões. Mesmo assim, os autores já apontavam tendência favorável ao uso de anticoagulação, principalmente com HBPM, em pacientes hospitalizados com COVID-19 e alterações coagulativas importantes. Esses aspectos ajudam a explicar parte das divergências observadas entre as revisões mais antigas e os ensaios clínicos randomizados publicados posteriormente.

4. Considerações finais

A síntese das evidências indica que a enoxaparina tem papel relevante no manejo hospitalar da COVID-19, especialmente na profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com maior risco de hipercoagulabilidade. A profilaxia com enoxaparina foi associada a redução de TEV e a melhoras em desfechos clínicos, sobretudo em pacientes graves e com dímero-D elevado. O uso de doses terapêuticas não mostrou benefício consistente e aumenta o risco de sangramentos, o que exige avaliação individualizada.

A enoxaparina permanece recomendada por diretrizes nacionais e internacionais como opção profilática, e seu custo e disponibilidade favorecem a aplicação em sistemas públicos como o SUS. Entretanto, são necessárias pesquisas adicionais, incluindo ensaios clínicos com

amostras maiores, para esclarecer o papel de doses escalonadas e identificar subgrupos que possam se beneficiar de estratégias diferenciadas.

De forma geral, as evidências sugerem que a enoxaparina permanece como uma estratégia relevante no manejo da coagulopatia associada à COVID-19, sobretudo pela redução consistente de eventos tromboembólicos. Entretanto, o uso de doses terapêuticas parece exigir cuidadosa avaliação do risco-benefício, uma vez que a diminuição de eventos trombóticos frequentemente é acompanhada por aumento do risco hemorrágico. Além disso, os benefícios sobre mortalidade permanecem menos consistentes e parecem depender de fatores como gravidade clínica, momento de intervenção e perfil de risco do paciente.

LIMITAÇÕES

Como revisão narrativa, este trabalho não realizou avaliação crítica formal da qualidade metodológica dos estudos incluídos, e os dados primários apresentam heterogeneidade quanto a delineamentos, populações e intervenções.

REFERÊNCIAS

- ✓ ACKERMANN, M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 2, p. 120–128, 2020.
- ✓ AFSHAR, H. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 223, p. 45–53, 2023.
- ✓ BATISTA, V. S. et al. Therapeutic anticoagulation in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 54, n. 3, p. 455–466, 2022.
- ✓ BIKDELI, B. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 23, p. 2950–2973, 2020.
- ✓ BONAVENTURA, A. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, p. 319–329, 2021.
- ✓ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019 (COVID-19)**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
- ✓ CHEN, X. et al. Network meta-analysis of antithrombotic strategies in hospitalized patients with COVID-19. **Thrombosis Journal**, v. 23, n. 1, p. 1–15, 2025.

- ✓ CONITEC. **Diretrizes brasileiras para anticoagulação em pacientes hospitalizados com COVID-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
- ✓ CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033–2040, 2020.
- ✓ CHUNG, Y. S. et al. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 15, art. 8155, 2024.
- ✓ ECK, Ruben J. et al. Anticoagulants for thrombosis prophylaxis in acutely ill patients admitted to hospital: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, v. 378, e070022, 2022.
- ✓ FRANCHINI, M. et al. COVID-19-associated coagulopathy. **Diagnosis**, v. 7, n. 4, p. 357–363, 2020.
- ✓ HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.
- ✓ HOLMES, M. V. et al. Anticoagulation strategies in COVID-19: systematic review and meta-analysis. **Lancet Haematology**, v. 11, n. 2, p. e98–e110, 2024.
- ✓ HU, Y. et al. Clinical characteristics and risk factors for thrombotic complications in COVID-19 patients. **Thrombosis Research**, v. 198, p. 211–217, 2021.
- ✓ KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145–147, 2020.
- ✓ LEE, J. et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 7, p. 2115, 2023.
- ✓ LIMA, L. G. et al. Low molecular weight heparin in hospitalized patients with COVID-19. **Revista da Associação Médica Brasileira,** v. 67, n. 5, p. 687–694, 2021.
- ✓ LORINI, F. L. et al. Anticoagulation and mortality reduction in hospitalized COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 19, n. 8, p. 1913–1921, 2021.
- ✓ MCBANE, R. D. et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 11, p. 2467-2486, 2020.
- ✓ MOORES, L. K. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: **CHEST** guideline and expert panel report. Chest, v. 158, n. 3, p. 1143–1163, 2020.
- ✓ MURTA, F. et al. Anticoagulation and clinical outcomes in severe COVID-19 patients. **Thrombosis Update**, v. 1, p. 100012, 2020.
- ✓ NASCIMENTO, J. H. P. et al. COVID-19 and hypercoagulable state: a new therapeutic perspective. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 829–833, 2020.
- ✓ NIH – NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **COVID-19 treatment guidelines**. Bethesda, 2024.

- ✓ ORSI, F. A. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira sobre tromboprofilaxia na COVID-19. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, supl. 2, p. 1–10, 2020.
- ✓ PARISI, R. et al. Anticoagulant treatment in COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 203, p. 35–45, 2021.
- ✓ PAWLOWSKI, C. et al. Enoxaparin is associated with lower rates of mortality than unfractionated heparin in hospitalized COVID-19 patients. **EClinicalMedicine**, v. 33, p. 100774, 2021.
- ✓ RAUNIYAR, R. et al. Therapeutic anticoagulation in hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Thrombosis Journal**, v. 20, n. 1, p. 1–12, 2022.
- ✓ SILVA, M. A. et al. Use of enoxaparin in hospitalized patients with COVID-19. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva,** v. 33, n. 4, p. 521–529, 2021.
- ✓ THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1023-1026, 2020.
- ✓ WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Therapeutics and COVID-19: living guideline**. Geneva, 2025.
- ✓ WRIGHT, F. L. et al. Fibrinolysis shutdown correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 231, n. 2, p. 193–203, 2020.
- ✓ YASUDA, H. et al. Effectiveness of therapeutic anticoagulation in hospitalized COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Update**, v. 8, p. 100112, 2022.
- ✓ ZHU, J. et al. Association of anticoagulant therapy with mortality in hospitalized COVID-19 patients. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1094–1099, 2020.
- ✓ ZUIN, M. et al. Anticoagulation therapy in COVID-19 patients: updated systematic review and meta-analysis. **Medicina**, v. 59, n. 2, p. 301, 2023.

ANEXO I

TERMO DE AUTORIZAÇÃO E CIÊNCIA PUBLICAÇÃO DE TRABALHO ACADÊMICO

Eu, FLAVIA CAROLINE DE ANDRADE DA SILVA**,** inscrito no CPF sob o nº 07515896914, devidamente matriculado(a) no curso de Bacharelado em do Centro Universitário de Tecnologia de GRADUAÇÃO DE FARMÁCIA Curitiba – UNIFATEC, doravante denominado AUTOR(A),

Eu, FLAVIA CAROLINE DE ANDRADE DA SILVAinscrito no CPF sob o nº 07515896914, devidamente matriculado(a) no curso de Bacharelado em GRADUAÇÃO DE FARMÁCIA do Centro Universitário de Tecnologia de Curitiba – UNIFATEC, doravante denominado.

AUTORIZO o Centro Universitário de Tecnologia de Curitiba – UNIFATEC, instituição de ensino superior, mantida pela Escola Tecnológica de Curitiba LTDA, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob nº 04.972.854/0001-90, com endereço na Rua Itacolomi, 450, Portão, Curitiba, Paraná, a expor na íntegra o trabalho acadêmico **intitulado O USO DE ENOXAPARINA NO MANEJO DE COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS ASSOCIADAS À COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA,** para fins de consulta pública, na biblioteca e/ou qualquer outro espaço, físico ou virtual, disponibilizado pela instituição.

Ainda, devido ao fato de tornar-se um documento científico de domínio público, assumo exclusiva, total e independente responsabilidade pela boa origem e autenticidade de todo o conteúdo do trabalho acadêmico, isentando a instituição de qualquer obrigação perante terceiros que se sintam prejudicados, nos termos da legislação vigente. Além disso, estou ciente de que serão observados os direitos morais de autor.

E por ser esta a expressão da verdade, assino o presente instrumento, a fim de que produza os seus efeitos jurídicos e legais efeitos.

Curitiba, 29 de MAIO de 2026

ESTUDANTE

FLAVIA CAROLINE DE ANDRADE DA SILVA



ANEXO II

DECLARAÇÃO DE AUTORIA E COMPROMISSO DE USO RESPONSÁVEL DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Eu, FLAVIA CAROLINE DE ANDRADE DA SILVA, inscrito no CPF sob o nº 07515896914, devidamente matriculado(a) no curso de Bacharelado em GRADUAÇÃO DE FARMÁCIA do Centro Universitário de Tecnologia de Curitiba – UNIFATEC, doravante denominado AUTOR(A), DECLARO para os devidos fins legais e perante terceiros:

Eu, FLAVIA CAROLINE DE ANDRADE DA SILVA, inscrito no CPF sob o nº 07515896914, devidamente matriculado(a) no curso de Bacharelado em GRADUAÇÃO DE FARMÁCIA do Centro Universitário de Tecnologia de Curitiba – UNIFATEC, doravante denominado AUTOR(A), DECLARO para os devidos fins legais e perante terceiros:

1. Autoria, originalidade e Ineditismo: Que sou o legítimo(a) autor(a) do trabalho intitulado **O USO DE ENOXAPARINA NO MANEJO DE COMPLICAÇÕESTROMBOEMBÓLICAS ASSOCIADAS À COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA** e que este é fruto de minha pesquisa, reflexão e/ou criação original, sendo inteiramente inédito, não tendo sido submetido, publicado ou aceito para publicação em qualquer outro veículo ou formato.

2. Respeito às Normas de Citação: Comprometo-me a respeitar integralmente as normas relativas a citações e referências bibliográficas, assegurando a devida menção a todos os autores, autoras e obras que contribuíram para a realização do presente trabalho, evitando, assim, qualquer forma de plágio.

3. Responsabilidades: Estou ciente das implicações legais relativas à violação dos direitos autorais e à prática de plágio, e assumo inteira responsabilidade por eventuais

penalidades decorrentes de ações que venham a ser movidas em face do presente trabalho, decorrentes de infrações às disposições aqui declaradas.

4. Uso de Inteligência Artificial: Declaro que, em caso da utilização de ferramentas de Inteligência Artificial, esta foi feita especificamente para a revisão gramatical, coesão e coerência textual do trabalho em questão. No entanto, tal utilização restringiu-se a melhorias textuais, sem interferir, alterar ou comprometer a originalidade e autenticidade do conteúdo, análises, argumentos ou conclusões do estudo.

E por ser esta a expressão da verdade, assino o presente instrumento, a fim de que produza os seus efeitos jurídicos e legais efeitos.

Curitiba, 29 de MAIO de 2026



ESTUDANTE
FLAVIA CAROLINE DE ANDRADE DA SILVA

ANEXO IV
FICHA DE ACOMPANHAMENTO DAS ATIVIDADES DE TCC

TÍTULO TRABALHO:	**O USO DE ENOXAPARINA NO MANEJO DE COMPLICAÇÕES TROMBOEMBÓLICAS ASSOCIADAS À COVID-19: UMA REVISÃO NARRATIVA**
ESTUDANTE(S)	FLAVIA CAROLINE DE ANDRADE DA SILVA

PERÍODO LETIVO:	10° PERÍODO
DOCENTE ORIENTADOR(A)	ERIC LIUS DOMINGOS

DATA ORIENTAÇÃO	ATIVIDADES DESENVOLVIDAS	VISTO ESTUDANTES	VISTO ORIENTAÇÃO

Assinatura orientador(a)