



**FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**KALINE ÉDILLA DE LIMA NUNES**

**UTILIZAÇÃO DE ENOXAPARINA SÓDICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES  
COM COVID-19 - UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

**JOÃO PESSOA  
2021**

N925u

Nunes, Kaline Édilla de Lima

Utilização de enoxaparina sódica no tratamento de pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa / Kaline Édilla de Lima Nunes. – João Pessoa, 2021.

23f.; il.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. M. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

1. Tromboembolismo Pulmonar. 2. Farmacoterapia. 3. Síndrome Respiratória Aguda. 4. Enoxaparina Sódica. I. Título.

CDU: 615

KALINE ÉDILLA DE LIMA NUNES

**UTILIZAÇÃO DE ENOXAPARINA SÓDICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES  
COM COVID-19 - UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança -  
FACENE, como exigência para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia.

Linha de Pesquisa: Saúde Pública

**Orientador: Prof. Me. Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis**

**JOÃO PESSOA**  
**2021**

KALINE ÉDILLA DE LIMA NUNES

**UTILIZAÇÃO DE ENOXAPARINA SÓDICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES  
COM COVID-19 - UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Kaline Édilla de Lima Nunes, do Curso de Graduação em Farmácia, tendo obtido o conceito de - \_\_\_\_\_, conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovada em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Me. Orientador: Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis  
(FACENE)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Examinadora: Maria Denise Leite Ferreira  
(FACENE)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Examinadora: Deysiane de Oliveira Brandão  
(FACENE)

*Ao Meu filho e companheiro Pedro Henrique Lima de Albuquerque.  
Por você, meu filho, resisti todas as vezes que pensei em desistir!*

## **AGRADECIMENTOS**

**Agradeço primeiramente a Deus, que é a minha força e proteção.**

**A minha família por todo o apoio em minha vida.**

**Aos meus professores pelo aprendizado transmitido.**

**Ao meu Orientador pela paciência, compreensão e zelo com este trabalho.**

**Esta caminhada não foi fácil, e com muita resiliência consegui chegar até aqui.**

**Hoje sou uma pessoa mais capaz e realizada, por tudo que conquistei e pelas batalhas que travei em busca do meu sonho.**

**Não posso deixar de agradecer a todos que passaram por minha vida durante todo esse tempo, todos os momentos que passamos contribuíram para este dia e sou muito grata a todos que estiveram do meu lado, nas alegrias e em todos os momentos de esforço e dedicação.**

**Essa vitória também é nossa.**

**Gratidão a todos!!!**

*Só a saúde pública pode alcançar locais do Brasil que a saúde privada nunca conseguirá atingir. Por essas e outras, defenda o SUS.*

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1 -</b> Fluxograma do processo de seleção das publicações, .....	14
---	----

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b> - Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, segundo as bases de dados MEDLINE, e Sec. Est. de Saúde – SP.....	15
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

SARS-CoV2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TEV	Tromboembolismo Venoso
TFPI	Inibidor do Fator Tecidual
SARS	Síndromes Respiratórias Agudas
TVP	Trombose Venosa Profunda
Hb	Hemoglobina
Hto	Hematócrito
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
DeSC	Descritores em Ciências da Saúde
AAS	Ácido Acetilsalicílico

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>21</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.</b>

## UTILIZAÇÃO DE ENOXAPARINA SÓDICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19 - UMA REVISÃO INTEGRATIVA.

### USE OF ENOXAPARIN SODIUM IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19 - AN INTEGRATIVE REVIEW.

Kaline Édilla de Lima Nunes<sup>1</sup>  
Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis<sup>2</sup>

#### RESUMO

Um elemento importante utilizado na terapia farmacológica no combate aos efeitos da COVID-19 é a utilização de anticoagulantes. Tomando por base o modelo de trombose mediada pelo sistema imune, o bloqueio deste fenômeno através da utilização de anticoagulante, poderia vir a servir como agente redutor da inflamação causada pela COVID-19. O uso de anticoagulantes, com base em atuais estudos realizados em pacientes internados com COVID-19, a exemplo da Enoxaparina Sódica na farmacoterapia, tem eficácia de até 70% na diminuição dos coágulos, o que ocasiona uma diminuição do risco de tromboembolismo pulmonar, causados pela doença. Com isto, apresentou-se como objetivo deste artigo científico, a realização de uma revisão integrativa de literatura para se avaliar a utilização da Enoxaparina Sódica no tratamento complementar de pacientes com COVID-19. Os dados foram obtidos por meio de buscas nas bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e no Google Acadêmico utilizando os descritores controlados em português e inglês “Anticoagulantes”, “COVID-19” e “Enoxaparina Sódica”. Fizeram parte da amostra os artigos disponíveis, na íntegra e publicados em português e inglês no período de 2019 a 2021. Os resultados sugerem que a Enoxaparina Sódica está associada a uma redução na mortalidade hospitalar, assim como na taxa de admissão à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e tempo de internação para pacientes hospitalizados com COVID-19, bem como contribuiu na redução da mortalidade, do tromboembolismo e na diminuição da necessidade da ventilação mecânica. Sugere ainda que, o benefício da mesma é mais significativo entre os pacientes mais graves, idosos e aqueles com níveis elevados de dímero-D. Um dos estudos demonstrou que, os resultados da dose profilática padrão versus intermediária da Enoxaparina Sódica em adultos hospitalizados com COVID-19 graves, não foram encontradas diferenças significativas na segurança ou eficácia dessas doses na prevenção de morte ou, trombose. No geral concluiu-se que a utilização da Enoxaparina Sódica para tratamento de pacientes com COVID-19 tem sido benéfica. Vale ressaltar que, ainda se faz necessário outros estudos na área, para corroborar e intensificar os resultados que comprovem a sua eficácia.

**Palavras-chaves:** Tromboembolismo pulmonar. Farmacoterapia. Síndrome respiratória aguda. Enoxaparina Sódica.

#### ABSTRACT

An important element used in pharmacological therapy to combat the effects of COVID-19 is the use of anticoagulants. Based on the model of thrombosis mediated by the immune system, blocking this phenomenon through the use of an anticoagulant could serve as a reducing agent for inflammation caused by COVID-19. The use of anticoagulants, based on current studies carried out in bedridden patients with COVID-19, such as Enoxaparin Sodium in pharmacotherapy, has an efficacy of up to 70% in reducing clots, which causes a decrease in the risk of pulmonary thromboembolism caused by the disease. Thus, the objective of this scientific article was to carry out an integrative literature review to assess the use of enoxaparin sodium in the complementary treatment of patients with COVID-19. Data were obtained through searches in the following databases: Virtual Health Library (VHL) and Online Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE) and in the São Paulo State Health Department, using controlled descriptors in Portuguese and English "Anticoagulants", "COVID-19" and "Sodic Enoxaparin". The available articles, in full and published in Portuguese and English from 2019 to 2021, were part of the sample. The results suggest that Enoxaparin Sodium is associated with a reduction in hospital mortality, as well as in the rate of admission to the Intensive Care Unit (ICU) and length of stay for patients hospitalized with COVID-19, as well as contributed to reducing mortality, thromboembolism and reducing the need for mechanical ventilation. It also suggests that its benefit is more significant among more severely ill patients, elderly and those with high levels of D-dimer. One of the studies demonstrated that the results of standard

versus intermediate prophylactic doses of enoxaparin sodium in adults hospitalized with severe COVID-19 did not find significant differences in the safety or efficacy of these doses in preventing death or thrombosis. Overall, it was concluded that the use of Enoxaparin Sodium for the treatment of patients with COVID-19 has been beneficial. It is noteworthy that further studies in the area are still needed to corroborate and intensify the results that prove its effectiveness.

**Keywords:** "Pulmonary thromboembolism". "Pharmacotherapy". "Acute Respiratory Syndrome". "Enoxaparin Sodium".

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 o mundo se deparou com um cenário de pandemia que não pôde ser previsto pela comunidade científica. O SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), vírus responsável pela doença respiratória que vem assolando a população global, foi detectado pela primeira vez na província de Hubei, na China, mais especificamente na cidade de Wuhan (ARAÚJO, MORAIS, 2020). A situação de pandemia foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em face da rápida disseminação e alta dificuldade de controle da doença (ORSINI *et al.*, 2020).

De acordo com OPAS (2020), nos primeiros dias do mês de maio de 2021, isto é, mais de um ano após a “descoberta” do novo vírus, foram constatados mais 154 milhões de casos, chegando ao montante de mais de 3,2 milhões de mortes. Como principais sintomas, os pacientes infectados apresentam tosse seca, dispneia, cefaleia, tontura, fraqueza, vômitos e principalmente alterações pulmonares.

A inflamação pulmonar ocasionada pela COVID-19 é associada a problemas de regulação de citocinas pró-inflamatórias no organismo, que enfraquece as células de defesa e acaba por liberar citocinas no sangue, evento alcunhado de “tempestade de citocinas”, entre as quais se observa as Inter leucinas 1 e 6 (pró-inflamatórias), fator de necrose tumoral e interferon- $\gamma$  (ARAÚJO, MORAIS, 2020).

Um elemento importante utilizado na terapia farmacológica no combate aos efeitos da COVID-19 é a utilização de anticoagulantes. Tomando por base o modelo de trombose mediada pelo sistema imune, notadamente encabeçada pela geração de trombina, o bloqueio deste mediador através da utilização de anticoagulante, poderia vir a servir como agente redutor da inflamação causada pela COVID-19 (SAVIOLI, 2020). E é neste sentido que se vem reafirmando a possibilidade de utilização de anticoagulantes em pacientes acometidos por tal enfermidade.

Notadamente, estudos indicam que a utilização da Enoxaparina Sódica, com sua capacidade anticoagulante, pode vir a ser promissora no tratamento de casos mais severos, o que pode levar à redução de tempo de estadia do paciente no ambiente hospitalar em face da COVID-19. Há resultados que indica, inclusive, a possibilidade de afastamento da falência pulmonar com a administração do retromencionado medicamento, o que reitera a validade de sua aplicação em pacientes com problemas pulmonares (maior causa de morte entre os contaminados) (BAROLETI *et al.* 2020).

Com base nos atuais estudos realizados em pacientes hospitalizados com COVID-19, observa-se que o uso de anticoagulantes, a exemplo da Enoxaparina Sódica na farmacoterapia, tem eficácia de até 70% na diminuição dos coágulos, o que ocasiona uma diminuição do risco de tromboembolismo pulmonar, infarto no miocárdio e isquemia ambos causados pela COVID-19, deste modo, justifica-se a importância deste estudo sobre essa forma de tratamento.

Neste sentido, o presente estudo teve por objetivo investigar, através da literatura, a aplicação da Enoxaparina Sódica em pacientes acometidos pela COVID-19, sobretudo no sentido de avaliar uma alternativa eficiente para a diminuição do processo de anticoagulação, na tentativa de diminuir o quantitativo de mortes em decorrência da falência pulmonar.

## **2 MATERIAIS E MÉTODOS**

Tratou-se de uma revisão integrativa da literatura. Segundo Ercole, Melo e Alcoforado (2014), a revisão integrativa é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não experimentais para uma compreensão completa do tema de interesse.

A operacionalização da seleção da amostra desta pesquisa foi realizada em 4 etapas. A primeira etapa (etapa de identificação) iniciou-se com uma consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), para conhecimento dos descritores universais. Foram utilizados os seguintes descritores controlados em português e inglês “COVID-19”, “Anticoagulantes” e “Enoxaparina”. Tendo como pergunta norteadora a seguinte questão: “Como a enoxaparina sódica é utilizada em pacientes com Covid-19 em tratamento hospitalar?”.

A segunda etapa consistiu em estabelecer os critérios de inclusão e exclusão. Definiu-se como critério de inclusão, artigos publicados na íntegra, disponíveis eletronicamente, em português e inglês, publicados no período de 2019 a 2021. Para critérios de exclusão, os estudos repetidos, e os que não abordavam a temática.

Para a terceira etapa, foi realizado o processo de seleção dos artigos que obedeceram aos critérios de inclusão estabelecidos, após prévia leitura de todos os títulos, resumos ou abstract.

A quarta e última etapa, procedeu-se à leitura na íntegra, foram excluídos dezenove artigos, por não abordarem a temática da pesquisa. Logo, os estudos duplicados foram computados uma única vez, resultando a amostra de cinco artigos. Após a releitura de cada um

dos artigos, preencheu-se um instrumento com as seguintes informações: título, autores, periódico, país, idioma, ano de publicação, objetivos, metodologia, resultados da pesquisa, destacando, anticoagulantes no tratamento de pacientes com covid-19 (dados do autor).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o levantamento dos dados bibliográficos, foi feita uma leitura exploratória do material encontrado obtendo-se uma visão global do assunto, considerando-o de acordo com a temática, de interesse ou não para a pesquisa. A leitura, análise e síntese dos artigos selecionados foram de primordial importância para fundamentação e conclusão desta pesquisa, pois através desse processo construiu-se de forma sistematizada a exposição e discussão de resultados dessa pesquisa.

No total, as publicações encontradas na busca avançada no BVS a partir dos descritores, foram 74, das quais 3 encontravam-se indisponíveis, restando 71 publicações disponíveis. Após avaliação dos critérios de inclusão, 30 publicações foram selecionadas para leitura de títulos e resumos, sendo que 25 foram excluídas por se tratarem de publicações indexadas repetidamente e por não abordarem o tema da pesquisa, restando 5 publicações. Das 5 publicações selecionadas todas atenderam integralmente aos interesses da pesquisa conforme apresentado na figura 1.

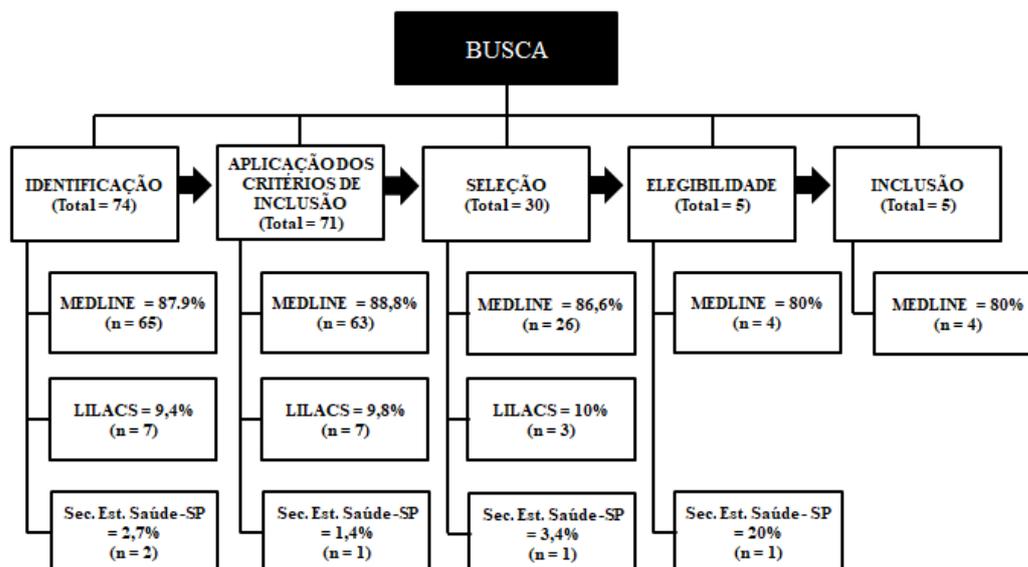


Figura 1- Fluxograma do processo de seleção das publicações.

Fonte: Dados do autor

Após a análise, verificou-se que 20% (n=1) dos artigos realizou-se no Egito, 20% (n=1) na França e 60% (n=3) nos Estados Unidos. Quanto ao período de publicação, todos os artigos (n=5) foram publicados no ano de 2021. Relacionado ao tipo de estudo, dos 5 artigos analisados,

1 era do tipo de estudo randomizado, 2 do tipo retrospectivos e 2 do tipo observacional. A distribuição dos artigos inclusos no presente estudo pode ser observada no quadro 1. Além do mais os artigos estavam todos na língua inglesa.

**Quadro 1** – Distribuição das referências incluídas na revisão integrativa, segundo as bases de dados MEDLINE, e Sec. Est. Saúde - SP, 2021.

Artigo	Autor (es)	Periódicos	Ano	Título	Tipo de estudo/ Amostra
A1	ABDELWAH AB, H. W. <i>et al.</i>	<i>Clin Drug Investig.</i>	2021	Acetylsalicylic Acid Compared with Enoxaparin for the Prevention of Thrombosis and Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study.	Estudo Retrospectivo  255 pacientes
A2	PEREPU, U. <i>et al.</i>	<i>J Thromb Haemost</i>	2021	Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial.	Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado  176 pacientes
A3	ZUFFEREY, P. J. <i>et al.</i>	<i>Thrombosis Research</i>	2021	Pharmacokinetics of enoxaparin in COVID-19 critically ill patients	Estudo Retrospectivo  95 pacientes
A4	KIRKUP, C. <i>et al.</i>	<i>J Med Virol.</i>	2021	Healthcare disparities among anticoagulation therapies for severe COVID-19 patients in the multi-site VIRUS registry	Estudo Observacional  29.950 pacientes
A5	BILLETT, H. H. <i>et al.</i>	<i>Thrombosis and Haemostasis</i>	2021	Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality	Estudo Observacional  3.625 pacientes

Fonte: Dados do autor

O A1 avaliou a eficácia do Ácido Acetilsalicílico (AAS) em baixas doses em comparação com a Enoxaparina Sódica, na prevenção de trombose e em ventilação mecânica.

Em relação ao objetivo do estudo se pode observar que o uso de baixas doses de AAS sozinho está significativamente associado a um risco menor de tromboembolismo relacionado à COVID-19. O estudo também identificou que a terapia concomitante com AAS e Enoxaparina Sódica estão associadas a uma redução da necessidade de ventilação mecânica (ABDELWAHAB *et al.*, 2021).

A pesquisa incluiu 225 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Foi visto que, aos pacientes que faziam o uso de AAS, Enoxaparina Sódica ou ambos, tinham a idade mais avançada do que os pacientes que não tomavam esses medicamentos ( $p < 0,001$ ). Diabetes mellitus, hipertensão e acidente vascular cerebral foram as comorbidades mais frequentes observadas entre pacientes recebendo AAS e Enoxaparina Sódica, enquanto doenças cardíacas e doenças da artéria coronária foram mais frequentes entre os pacientes recebendo AAS isolado. A maioria dos pacientes em uso de Enoxaparina isolada ou AAS e Enoxaparina Sódica concomitantemente, apresentavam COVID-19 grave (79,7% e 88,6%, respectivamente), enquanto 64,5% dos pacientes em AAS isolado apresentaram COVID-19 moderada ( $p < 0,001$ ) (ABDELWAHAB *et al.*, 2021).

O uso de apenas AAS (81-162 mg por via oral ao dia) foi significativamente associado ao tromboembolismo reduzido. Porém, tanto AAS mais Enoxaparina Sódica em baixas doses, e apenas Enoxaparina Sódica (0,5 mg / kg por via subcutânea diariamente como dose profilática ou 1 mg / kg SC a cada 12 horas como dose terapêutica) foram mais protetores. No entanto, apesar da eficácia do uso isolado das medicações na redução do tromboembolismo o estudo mostrou que na prevenção de trombose, a terapia com AAS em associação com Enoxaparina Sódica foi mais eficaz do que o AAS isolado. Isso é possivelmente devido a um efeito sinérgico ou adicional efeito positivo entre essas terapias. Já em relação à redução das necessidades de ventilação mecânica, identificou-se que nem AAS isolado, nem Enoxaparina Sódica isolada eram eficazes como tratamento (ABDELWAHAB *et al.*, 2021).

O A2 buscou comparar os resultados em adultos hospitalizados com COVID-19 graves tratados com Enoxaparina Sódica de dose profilática padrão versus intermediária. De acordo com o objetivo do estudo a Enoxaparina Sódica em dose intermediária ajustada por peso não foi mais eficaz do que a dose padrão de Enoxaparina Sódica na prevenção da morte ou trombose em uma população de adultos hospitalizados graves com COVID-19 (PEREPU *et al.*, 2021).

Foram submetidos à randomização um total de 176 pacientes (99 homens e 77 mulheres). A dose padrão foi de 40 mg SC diariamente se a massa corporal índice (IMC) era  $< 30 \text{ kg} / \text{m}^2$  e 30 mg SC duas vezes ao dia ou 40 mg SC duas vezes ao dia se o IMC fosse

$\geq 30$ . A dose intermediária foi de 1 mg / kg SC diariamente se o IMC fosse  $< 30$  ou 0,5 mg / kg SC duas vezes ao dia se o IMC fosse  $\geq 30$ .

A mortalidade por todas as causas em 30 dias foi de 15% para Enoxaparina Sódica em dose intermediária e 21% para Enoxaparina Sódica em dose profilática. 62% dos pacientes foram admitidos em uma UTI, 34% necessitaram de ventilação mecânica e 77% tinham evidências laboratoriais para coagulopatia. Semelhante a outros relatos de pacientes com COVID grave, identificou-se que o principal impulsionador da pontuação DIC (Coagulação Intravascular Disseminada), foi o Dímero-D (PEREPU *et al.*, 2021).

Segundo Perepu *et al.*, (2021), os resultados não demonstram diferenças significativas na mortalidade entre a dose intermediária e a dose padrão de Enoxaparina Sódica. De modo geral, o A2 concluiu que abordagem ideal para a terapia de anticoagulação profilática em pacientes com COVID-19 está sob investigação ativa e permanece em um enigma clínico e desafiador. Ao tentar comparar os resultados da dose profilática padrão versus intermediária da Enoxaparina Sódica em adultos hospitalizados com COVID-19 graves, não foram encontradas diferenças significativas na segurança, ou eficácia dessas doses na prevenção de morte, ou trombose em 30 dias.

Ainda de acordo com os autores acima, a trombose arterial ou venosa ocorreu em 13% dos pacientes designados para Enoxaparina Sódica em dose intermediária e 9% dos pacientes designados para Enoxaparina Sódica em dose padrão. Não foram observados excesso de sangramento maior ou menor em pacientes tratados com Enoxaparina Sódica de dose intermediária nesta população de hospitalizados com COVID-19 de alta acuidade. Sangramento importante ocorreu em apenas 2% dos pacientes em cada braço de dose.

O objetivo de A3 foi desenvolver um modelo farmacocinético para predizer os perfis de tempo de exposição de vários regimes tromboprolifáticos de Enoxaparina Sódica em pacientes de UTI com COVID-19. Logo, evidenciou-se que em pacientes da UTI COVID-19, a exposição à Enoxaparina Sódica é reduzida, devido a um aumento no volume de distribuição e depuração. Como resultado, para atingir trombos de níveis boprolifáticos de anti-Xa administra-se Enoxaparina Sódica 40 mg de forma subótima.

Mediu-se um total de 391 amostras de anti-Xa em 95 pacientes. O número médio de medições por paciente foi de 3,9 (intervalo de 1 a 13). Um total de 24 anti-Xa (6,1%) estavam abaixo do limite de quantificação. O número médio de doses de Enoxaparina Sódica administradas por paciente foi de 19,5.

Um modelo de um compartimento com cinética de primeira ordem foi parametrizado em termos de depuração aparente (Cl), volume de distribuição aparente (V) e constante de taxa

de absorção ( $K_a$ ). Intervalo entre as variabilidades dos sujeitos foram estimadas para  $Cl$  e  $V$ . A análise covariável mostrou que a depuração da Enoxaparina Sódica estava relacionada à função renal, ao volume de distribuição aparente (valor típico 17,9 L) e ao peso corporal real (ZUFFERE *et al.*, 2021).

De acordo com os autores, a simulação das atividades anti-Xa com Enoxaparina Sódica 40 mg, indicou que 64% dos pacientes apresentaram níveis de pico na faixa de 0,2 a 0,5 UI.mL<sup>-1</sup> e 75% tiveram níveis acima de 0,1 UI.mL<sup>-1</sup>. Na UTI COVID-19 pacientes recebendo Enoxaparina Sódica 40 mg, a probabilidade de atingir a meta no estado estacionário foi de 75% para anti-Xa com 12 horas de concentração. Para administração de dose terapêutica de Enoxaparina Sódica (1 mg.kg<sup>-1</sup>), 78% dos pacientes estavam na faixa de 0,5-1,2 IU. mL<sup>-1</sup>. A administração de uma dose diária total de pelo menos 60 mg por dia aumentou a probabilidade de alcance da meta.

Zuffere *et al.*, (2021), ainda afirmam que a simulação de vários regimes de dosagem de Enoxaparina Sódica na UTI COVID-19 indicou que com uma dose de 40 mg, o alcance da meta para trombopprofilaxia, foi subótima. E embora outros estudos em pacientes com trauma cirúrgico e gravemente enfermos mostraram uma associação de resultados trombóticos venosos com baixos valores de anti-Xa (abaixo de 0,1 IU. mL<sup>-1</sup>), os autores observaram que nenhum ensaio clínico randomizado demonstrou a eficácia de um antirregime orientado ao nível anti-Xa para trombopprofilaxia. Daí a proposta de aumentar a dose profilática de 40 mg de Enoxaparina Sódica na UTI COVID-19 nos pacientes, é provisória.

O A4 analisou os resultados de pacientes hospitalizados e em unidade de terapia intensiva que faziam uso de heparina não fracionada em comparação com pacientes administrados com Enoxaparina Sódica. Como resultado do objetivo do estudo, descobriu-se que existem complicações adicionais que são enriquecidas em um nível estatisticamente significativo no uso de heparina não fracionada em comparação com o uso de Enoxaparina Sódica, incluindo lesão renal aguda, lesão cardíaca aguda, choque séptico e anemia (KIRKUP *et al.*, 2021).

Descobriu-se que os pacientes com COVID-19 administrados com heparina não fracionada, têm uma taxa de mortalidade mais alta (390 de 1012 = 39%) em comparação com os pacientes administrados com Enoxaparina Sódica (270 de 1939 = 14%).

O estudo comparou os tempos médios de permanência na UTI e hospital para as duas coortes, o tempo médio de permanência no hospital foi mais curto para os pacientes com Enoxaparina Sódica (duração média do hospital: 10,99 dias; 1350 pacientes) em comparação com a heparina não fracionada (duração média do hospital: 13,33 dias; 676 pacientes). Para

pacientes internados na UTI, o tempo de permanência também foi mais curta para pacientes com Enoxaparina Sódica (duração média na UTI: 10,70 dias; 647 pacientes) em comparação com heparina não fracionada (duração média da UTI: 12,16 dias; 446 pacientes) (KIRKUP *et al.*, 2021).

O principal objetivo de A5 foi investigar se a anticoagulação melhora a sobrevida na COVID-19 e se essa melhora na sobrevida está associada à gravidade da doença. Anticoagulantes como Apixaban e Enoxaparina Sódica foram significativamente associados com a redução de chances para mortalidade. Quando estratificado por valores de dímero-D mais baixo (nível  $<1 \mu\text{g} / \text{mL}$ ), parecia que não havia benefício real para qualquer anticoagulante, mas conforme os valores de dímero D aumentaram, a redução de chances para mortalidade com Apixabana e profilaxia com Enoxaparina Sódica foram ainda mais baixas (BILLETT *et al.*, 2021).

A pesquisa examinou o valor de diferentes regimes e tipos de coagulação em pacientes com COVID-19. Aceitando a intenção do anticoagulante como a última ordem escolhida durante as primeiras 48h horas após a admissão, estabelecendo que o anticoagulante seja de benefício na redução das chances para mortalidade nesta doença. Estabelecer a intenção antes de uma busca por resultados alivia problemas frequentemente vistos que a escolha da terapia muitas vezes é confundida com o resultado (BILLETT *et al.*, 2021).

As análises demonstraram uma diminuição significativa na mortalidade com o uso profilático de Apixaban e Enoxaparina Sódica. O desfecho de mortalidade foi estratificado pelo nível de dímero-D. Para análise de sobrevivência justificada pelo nível de dímero-D de  $<1 \mu\text{g} / \text{mL}$ , 74 (9,6%) foram colocados na terapia com anticoagulantes, enquanto 105 (13,5%) não receberam trombopprofilaxia. Em um nível de dímero-D entre 1 e  $<3 \mu\text{g} / \text{mL}$ , 162 (16,0%) receberam doses terapêuticas completas e 116 (11,5%) não receberam terapia. Com um valor de dímero-D de  $10 \mu\text{g} / \text{mL}$ , 38 (13,7%) recebiam trombopprofilaxia ou terapia. Concluindo que, os pacientes com níveis de dímero D  $<1 \mu\text{g} / \text{ml}$  não pareceram se beneficiar da anticoagulação, enquanto os pacientes com níveis de dímero D  $> 10 \mu\text{g} / \text{ml}$  obtiveram o maior benefício. Não houve aumento na necessidade de transfusão com nenhum dos anticoagulantes usados (BILLETT *et al.*, 2021).

O artigo concluiu que pacientes com COVID-19 que apresentavam sintomas moderados ou graves da doença e que fizeram o uso do anticoagulante Apixaban terapêutico não apresentaram resultados mais benéficos do que o uso profilático com Enoxaparina Sódica, associada a uma diminuição significativa na mortalidade.

O A5 demonstra que os anticoagulantes melhoram a sobrevivência em pacientes com COVID-19, mas não suporta uma preferência por doses terapêuticas mais altas na população com COVID-19, mesmo para aqueles que têm a doença em forma grave.

Há um grande debate se o anticoagulante é necessário para pacientes com COVID-19 e se há aumento dos benefícios usando doses mais altas, especialmente em pacientes mais graves. Atualmente, a maioria das diretrizes recomenda a profilaxia, mas não recomenda anticoagulante terapêutico na ausência de trombos documentados, embora os dados para apoiar estes ainda faltem recomendações.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A pesquisa trouxe artigos que abordavam sobre o uso da Enoxaparina Sódica de formas distintas. A maioria dos artigos comparava o uso associado ou não da Enoxaparina Sódica com outros anticoagulantes na terapia farmacológica no combate aos efeitos da COVID-19. Tomando por base o modelo de trombose mediada pelo sistema imune, o bloqueio deste fenômeno através da utilização de anticoagulante, poderia vir a servir como agente redutor da inflamação causada pela COVID-19.

Os resultados sugerem que a Enoxaparina Sódica está associada a uma redução da mortalidade, do tromboembolismo e na diminuição da necessidade da ventilação mecânica. Sugere ainda que, o benefício da mesma é mais significativo entre os pacientes mais graves, idosos e aqueles com níveis elevados de dímero-D. Um dos estudos demonstrou que, os resultados da dose profilática padrão versus intermediária da Enoxaparina Sódica em adultos hospitalizados com COVID-19 graves, não foram encontradas diferenças significativas na segurança ou eficácia dessas doses na prevenção de morte, ou trombose.

Assim concluiu-se que a utilização da Enoxaparina Sódica para tratamento de pacientes com COVID-19 tem sido benéfica.

Vale ressaltar que, ainda se faz necessário outros estudos na área, para corroborar e intensificar os resultados que comprovem a sua eficácia. No mais este trabalho foi pioneiro nesta abordagem, tendo em vista a grande importância do tema para a atualidade. Assim também como vale destacar a importância do trabalho do Farmacêutico, que está inserido no processo de cuidado ao paciente, envolvendo desde a pesquisa, desenvolvimento e produção de medicamentos, seleção, programação, a compra, distribuição e garantia de qualidade até o acompanhamento e a avaliação dos resultados, principal atividade debatida neste estudo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, F. B. B. **Efeito dos anticoagulantes sobre a agregabilidade plaquetária: ação da heparina de baixo peso molecular Enoxaparina, e do inibidor direto da trombina Dabigatrana.** Tese (Programa de Cardiologia). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina USP. São Paulo, 2013. Disponível em: [http://www.incor.usp.br/sites/incor2013/docs/Integras\\_FLAVIA\\_BITTAR\\_BRITTO\\_ARANTES.pdf](http://www.incor.usp.br/sites/incor2013/docs/Integras_FLAVIA_BITTAR_BRITTO_ARANTES.pdf). Acesso em: 03 de mai. de 2021.
- ABDELWAHAB, H. W. et al. Acetylsalicylic Acid Compared with Enoxaparin for the Prevention of Thrombosis and Mechanical Ventilation in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Clinical drug investigation*, p. 1-10, 2021.
- BILLETT, H. H. et al. Anticoagulation in COVID-19: effect of enoxaparin, heparin, and apixaban on mortality. *Thrombosis and haemostasis*, v. 120, n. 12, p. 1691-1699, 2020.
- ARAÚJO, I. G.; MORAIS, A. C. L. N. Fenômeno da hipercoagulabilidade em pacientes com COVID-19. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, v. 3, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://www.iajmh.com/iajmh/article/view/123/155>. Acesso em: 10 abr de 2021.
- BAROLETTI, M. et al. Preliminary Experience with Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. *Front. Pharmacol*, v. 11, p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01124/full>. Acesso em: 22 jan de 2021.
- DUXBURY, B. P. L. The oral anticoagulant saga: past, present, and future. *Clin Appl Thromb Hemost. Thromb. Haemost*, v. 7, p. 269-275, 2001. Disponível em: [https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as\\_sdt=0%2C5&q=The+oral+anticoagulant+saga%3A+past%2C+present%2C+and+future.+Clin+Appl+Thromb+Hemost.&btnG=](https://scholar.google.com/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=The+oral+anticoagulant+saga%3A+past%2C+present%2C+and+future.+Clin+Appl+Thromb+Hemost.&btnG=). Acesso em: 04 de mai. de 2021.
- ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.
- FERNANDES, C. J. C. S; et al. Os Novos Anticoagulantes no Tratamento do Tromboembolismo Venoso. *J. Bras Pneumologia*, n. 42, v. 2, p. 146-154, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/yCDKLSbJkMvWH8J6KbKThff/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 abr de 2021.
- HIPPENSTEEL, J. A. et al. Heparin as a Therapy for COVID-19: Current evidence and future possibilities. *Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol*, n. 319, p. 211-217, 2020. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00199.2020>. Acesso em: 11 jan de 2021.
- KIRKUP, C. et al. Healthcare disparities among anticoagulation therapies for severe COVID-19 patients in the multi-site VIRUS registry. *Journal of medical virology*, v. 93, n. 7, p. 4303-4318, 2021.

MURPHY, S.A, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. 2019. In: Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. York (UK): **Centre for Reviews and Dissemination** (UK); 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK73654/>

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Brasília (DF), 2020. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875)>. Acesso em: 17 mar. 2020.

ORSINI, M. et al. Danos psíquicos durante pandemia por COVID-19 no Brasil. **Enfermagem Brasil**, v. 19, n. 3, 2020. Disponível em: <https://app.uff.br/riuff/handle/1/22667>. Acesso em: 05 de fev 2021.

PAOLISSO, P. et al. Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients. **Front. Pharmacol**, v. 11. p. 1-6, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01124/full>. Acesso em: 22 jan de 2021.

PEREPU, U. et al. Standard Prophylactic Versus Intermediate Dose Enoxaparin in Adults with Severe COVID-19: A Multi-Center, Open-Label, Randomised Controlled Trial. **Open-Label, Randomised Controlled Trial**, 2021.

RODRIGUES, P. A Cascata da Coagulação do Estudante de Medicina. **JalekoArtmed**, 2018. Disponível em: <https://blog.jaleko.com.br/cascata-da-coagulacao/>. Acesso em: 24, mai. 2021.

SAVIOLI, F. Is there a rationale for heparin use among severe COVID-19 patients? **Einstein** (São Paulo), v. 18, p. 1–2, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/bvKsFmfpn3zsTv7crVqZr6S/?lang=en>. Acesso em: 17 jan de 2021.

SEEBALY, J; COVERT, K. Enoxaparin Dosing at Extremes Weight: Literature Review and Dosing Recommendations. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 52, n.9, p. 898-909, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/bvKsFmfpn3zsTv7crVqZr6S/?lang=en>. Acesso em: 20 fev de 2021.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

TANG, N. et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**. **Journal of thrombosis and haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

TRASLAZIONALE, F. R. Multi-arm randomized trial, comparing the efficacy of therapeutic strategies for at home early treatment of mild or moderate COVID-19 (SARS-CoV-2 infection) patients on the reduction of the risk of disease worsening. **Clinical Trial Register**. v.5, n. 2, p. 1-9, 2021.

URSI, E. S. **Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura.** Dissertação de Mestrado. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, 2005.

WARDROP, D, KEELING, D. **The story of the discovery of heparin and warfarin.** **Br J Haematol. Revista britânica de hematologia**, v. 141, n. 6, p. 757-763, 2008. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2008.07119.x>. Acesso em: 01 de mai. de 2021.

WHITE, D. et al. Heparin Resistance in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, n. 50, p. 287-291, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-020-02145-0.pdf>. Acesso em: 25 mar de 2021.

ZUFFEREY, P. J. et al. Farmacocinética de enoxaparin em pacientes COVID-19 em estado grave. **Pesquisa de trombose**, v. 205, p. 120-127, 2021.