



ISSN: 2595-1661

ARTIGO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

Coagulopatias induzidas por Covid-19 e dengue: alterações fisiopatológicas, evidências clínicas e estratégias farmacológicas

Covid-19 and dengue-induced coagulopathies: physiopathological alterations, clinical evidence, and pharmacological strategies

DOI: 10.55892/jrg.v9i20.3502

ARK: 57118/JRG.v9i20.3502

Recebido: 07/06/2026 | Aceito: 15/06/2026 | Publicado *on-line*: 16/06/2026

Gabriel Batista Dias Azevedo¹

<https://orcid.org/0009-0002-6590-1064>
Faculdade Evangélica de Valparaíso, GO, Brasil
E-mail: email@gmail.com

Hevellin Cavalcante Pinto²

<https://orcid.org/0009-0003-7581-7816>
Faculdade Evangélica de Valparaíso, GO, Brasil
E-mail: Hevellin.farmaceutica@gmail.com

Vanusa Bragança de Oliveira³

<https://orcid.org/0009-0000-2060-0271>
 <https://lattes.cnpq.br/4603129475118276>
Faculdade Evangélica de Valparaíso, GO, Brasil
E-mail: Vanusa.braganca.sa@gmail.com



Resumo

As coagulopatias são distúrbios hemostáticos, adquiridos ou induzidos, capazes de desencadear eventos trombóticos e hemorrágicos de grande impacto clínico. Após a pandemia, as infecções virais foram destacadas quanto à sua capacidade de causar alterações na hemostasia. Este artigo revisa a literatura sobre as coagulopatias induzidas por COVID-19 e dengue, com foco nos mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas. A pesquisa foi conduzida nas bases PubMed, Google Acadêmico, LILACS e Web of Science. Os resultados evidenciam disfunções hemostáticas de relevância clínica e indicam que o reconhecimento dessas alterações é fundamental para prevenir complicações e otimizar os desfechos terapêuticos. Portanto, essas evidências reforçam a importância da abordagem multidisciplinar e do uso racional de medicamentos no manejo de distúrbios hemostáticos na assistência ao paciente.

Palavras-chave: Hemostasia; Coagulopatias; COVID-19; Dengue.

¹ Graduando em Farmácia pela Faculdade Evangélica de Valparaíso.

² Graduanda em Farmácia pela Faculdade Evangélica de Valparaíso.

³ Graduanda em Farmácia pela Faculdade Evangélica de Valparaíso.



Abstract

Coagulopathies are hemostatic disorders, either acquired or induced, capable of triggering thrombotic and hemorrhagic events of great clinical impact. Following the pandemic, viral infections have been highlighted for their ability to cause alterations in hemostasis. This article reviews the literature on coagulopathies induced by COVID-19 and dengue, focusing on pathophysiological mechanisms and clinical implications. The research was conducted in PubMed, Google Scholar, LILACS, and Web of Science databases. The results highlight clinically relevant hemostatic dysfunctions and indicate that recognizing these alterations is fundamental to preventing complications and optimizing therapeutic outcomes. Therefore, these findings reinforce the importance of a multidisciplinary approach and the rational use of medications in the management of hemostatic disorders in patient care.

Keywords: Hemostasis; Coagulopathies; COVID-19; Dengue.

Introdução

A hemostasia é um sistema fisiológico complexo que busca o equilíbrio homeostático entre a prevenção de hemorragias e a formação controlada de coágulos. Esse processo exige uma regulação precisa, onde as vias de coagulação e os mecanismos anticoagulantes operam conjuntamente para iniciar a formação do coágulo somente quando necessário, restringindo sua propagação e evitando trombozes (KITCHEN *et al.*, 2021).

Os distúrbios na cascata de coagulação representam um desafio clínico significativo com potencial para desencadear quadros hemorrágicos e trombóticos graves (ASSUNÇÃO *et al.*, 2025). As infecções como dengue e COVID-19 frequentemente estão associadas a essas alterações e podem gerar coagulopatias graves e riscos, principalmente em pacientes submetidos a terapias anticoagulantes ou quimioterápicas.

No cenário pós-pandêmico, a investigação das coagulopatias associadas a infecções virais tornou-se prioridade em saúde pública. Tanto a dengue quanto a COVID-19 causam disfunções hemostáticas, contudo, apresentam perfis distintos. Enquanto a dengue é marcada por manifestações hemorrágicas e raramente causa trombose, a COVID-19 é associada a eventos trombóticos e hipercoagulabilidade. A diferenciação entre dengue e COVID-19 é essencial para a formação de estratégias farmacológicas personalizadas e para definir condutas terapêuticas seguras, fundamentadas na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos.

Essa análise comparativa compreende desde o mapeamento fisiológico até às implicações práticas do manejo terapêutico ambulatorial e hospitalar. No cenário brasileiro, onde há a co-circulação endêmica do vírus da dengue e do SARS-CoV-2, o erro no diagnóstico diferencial ou a prescrição inadvertida de antitrombóticos pode ser fatal. Enquanto a hipercoagulabilidade da COVID-19 geralmente exige introdução precoce de heparinas para reduzir a formação de microtrombozes no parênquima pulmonar (BIKDELI *et al.*, 2020), a mesma conduta aplicada a um paciente com dengue aumenta o risco de sangramentos graves. Portanto, delimitar essas fronteiras hemostáticas é uma competência essencial da prática do farmacêutico clínico para garantir a segurança do paciente e o uso racional de medicamentos.



Diante da crescente incidência de coagulopatias induzidas por agentes externos, torna-se pertinente revisar os principais mecanismos envolvidos, bem como os contextos clínicos em que essas alterações se manifestam. Apesar dos avanços no entendimento das coagulopatias, ainda há escassez de revisões que integrem, de forma comparativa, os impactos dessas infecções virais na cascata de coagulação e relacione essas alterações nas estratégias terapêuticas. Dessa forma, este artigo propõe uma análise crítica e integrativa da literatura atual, com ênfase nas repercussões terapêuticas e prognósticas dessas alterações. Essa abordagem é especialmente relevante para o farmacêutico, que atua na avaliação terapêutica e na segurança do paciente frente a alterações hemostáticas.

Objetivo

Revisar a literatura quanto às principais alterações causadas por infecções virais na cascata de coagulação, com ênfase nas coagulopatias induzidas, contribuindo para uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, evidências clínicas e estratégias farmacológicas.

Objetivos Específicos:

- Descrever os principais mecanismos fisiológicos envolvidos na hemostasia;
- Discutir os exames laboratoriais utilizados na avaliação da hemostasia;
- Investigar as alterações hemostáticas provocadas pela infecção do vírus da dengue;
- Avaliar os impactos da COVID-19 na cascata de coagulação;
- Correlacionar os perfis hemorrágicos e trombóticos das infecções virais de forma crítica;
- Refletir sobre as implicações terapêuticas das coagulopatias induzidas por agentes externos.

Metodologia

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão integrativa, com o objetivo de reunir e analisar informações relevantes sobre as coagulopatias induzidas por infecções virais, como dengue e COVID-19. A busca por artigos científicos foi realizada nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico, LILACS e Web of Science, utilizando os seguintes descritores: "Coagulopatias"; "Dengue"; "COVID-19" e "Hemostasia".

Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e maio de 2026, escritos em português, espanhol e inglês, que abordassem diretamente os efeitos de agentes externos sobre a hemostasia, com foco nos mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas. Foram excluídos trabalhos que não apresentavam dados clínicos ou experimentais consistentes, bem como revisões sem fundamentação bibliográfica sólida. A seleção dos artigos foi feita com base na relevância para o tema, qualidade metodológica e atualidade das informações. De forma independente, a seleção foi conduzida por dois revisores, a fim de reduzir vieses de inclusão. A maioria dos artigos foi encontrada no PubMed, seguida por LILACS, Google Acadêmico e Web of Science.

Inicialmente, foram identificados 107 artigos. Após leitura dos títulos e resumos, foram eliminados 42 artigos por não atenderem aos critérios de inclusão, como ausência de dados clínicos ou experimentais consistentes e revisões sem fundamentação bibliográfica sólida. Permaneceram 65 artigos, que foram analisados quanto à relevância temática, atualidade das informações e critérios de qualidade metodológica. Por fim, foram selecionados 33 artigos avaliados quanto ao tipo de estudo, clareza dos métodos e a publicação em periódicos revisados por pares.



Considerações Gerais Sobre a Hemostasia

A hemostasia é um processo fisiológico que desempenha papel crucial na prevenção e contenção de hemorragias, envolvendo uma interação complexa de células sanguíneas, fatores de coagulação e plaquetas. É desencadeada em resposta ao dano tecidual, ocasionando uma vasoconstrição que reduz o fluxo sanguíneo para minimizar a perda sanguínea (PINHEIRO *et al.*, 2025).

O fenômeno da coagulação é caracterizado por três elementos essenciais: o sistema vascular, os componentes celulares e as proteínas plasmáticas. Em resposta à lesão, o sistema vascular expõe o fator tecidual (TF) que em contato com o colágeno dá início à cascata bioquímica. As plaquetas, ao serem ativadas, oferecem uma superfície negativamente carregada que serve de suporte para os fatores de coagulação, intensificando a síntese de trombina no ambiente celular.

Estudos atuais identificaram a deposição de fibronectina e de diversas proteínas do plasma na parede do vaso lesionado, processo denominado como onda proteica da hemostasia. Esta etapa inovadora pode ocorrer de forma antecipada à própria hemostasia primária, precedendo o acúmulo inicial de plaquetas no local da lesão (XU *et al.*, 2016).

Embora as plaquetas desempenham o papel protagonista no grupo celular, o processo também envolve a participação de leucócitos, como monócitos e neutrófilos. No plasma, a interação entre fatores de coagulação e inibidores naturais é o que viabiliza a produção de trombina. De forma didática, esse equilíbrio hemostático é classificado nas etapas de hemostasia primária e secundária (DANILATOU *et al.*, 2024).

A hemostasia primária envolve o fator de von Willebrand (vWF), o colágeno, glicoproteína Ib/IX/V, ADP (adenosina difosfato) e o TXA2 (tromboxano A2) responsáveis pela formação do tampão plaquetário temporário no local da lesão (RODRIGUES *et al.*, 2025). Esse processo, iniciado em resposta à lesão vascular, ativa mecanismos de vasoconstrição local e induz a alteração da permeabilidade dos vasos, resultando em edema e na adesão das plaquetas ao sítio lesionado. A redução do calibre vascular atua diminuindo o aporte sanguíneo no local afetado, enquanto a formação do edema intersticial gera uma pressão externa que favorece o tamponamento natural do sangramento. Normalmente o sistema vascular atua de forma não trombogênica, e possui a capacidade de iniciar a coagulação apenas quando necessário e, após a reparação do tecido, promover a fibrinólise para restaurar o fluxo sanguíneo habitual (CAGNOLATI *et al.*, 2017).

A hemostasia secundária promove a estabilização do coágulo através de uma malha de fibrina, resultado da conversão do fibrinogênio pela via trombina (FIIa). No modelo celular, esse processo ocorre simultaneamente em membranas endoteliais e plaquetárias ricas em fosfolipídios — interação que depende da vitamina K. O TF inicia o processo gerando microdoses de trombina, que amplificam a ativação dos fatores V, VIII, XI e XIII. Esse ciclo culmina em macrodoses de trombina, consolidando a rede de fibrina estável. Embora a via de contato (intrínseca) participe, ela é considerada secundária à via celular em condições fisiológicas normais (GONZALEZ *et al.*, 2020). Esses conjuntos de eventos são essenciais para limitar a perda de sangue e preservar a integridade do sistema vascular (RODRIGUES *et al.*, 2025).



O endotélio íntegro é o principal responsável pela regulação antitrombótica, sintetizando inibidores essenciais como o Inibidor da Via do Fator Tecidual (TFPI), a trombomodulina (TM) e a antitrombina (AT). O TFPI atua neutralizando o fator Xa para impedir a geração inicial de trombina. Paralelamente, a própria trombina exerce uma função regulatória ao ligar-se à TM, ativando a proteína C (PC). Esta, em conjunto com a proteína S (PS) — ambas de origem hepática — limita a expansão do coágulo ao hidrolisar os fatores V e VIII. Adicionalmente, a AT inibe a trombina de forma direta, tendo sua eficácia ampliada pela interação com glicosaminoglicanos, como o sulfato de heparano (GONZALEZ *et al.*, 2020).

A fase final da hemostasia envolve o mecanismo de fibrinólise, processo mediado por enzimas de origem endotelial responsáveis pela degradação da malha de fibrina. Esta etapa é essencial para a dissolução de coágulos na rede circulatória, atuando como um mecanismo preventivo contra complicações tromboembólicas e garantindo a permeabilidade vascular (RANAL, 2014).

Tabela 1 - Exames Laboratoriais na Avaliação da Hemostasia

Exame Laboratorial	Avaliação	Via ou Etapa relacionada	Alterações comuns
Tempo de Protrombina (TP)	Atividade dos fatores VII, X, V, II e fibrinogênio	Via extrínseca e comum	Uso de varfarina; deficiência de vitamina K; hepatopatias.
Tempo de TTPa	Fatores XII, XI, IX, VII, X, V, II e fibrinogênio	Via intrínseca e comum	Hemofilia A/B; uso de heparina; deficiência de fatores.
Contagem de plaquetas	Número de plaquetas circulantes	Hemostasia primária	Trombocitopenia; púrpura; trombocitopênica; dengue.
Fibrinogênio	Níveis da proteína precursora da fibrina	Hemostasia secundária	Hipo ou hiperfibrinogenemia inflamação; CIVD.
D-dímero	Produtos de degradação da fibrina	Hemostasia terciária (fibrinólise)	Trombose; embolia pulmonar; CIVD, pós-operatório.
INR (Razão Normalizada Internacional)	Padronização do TP para monitoramento de anticoagulação	Via extrínseca	Controle de varfarina; risco de sangramento ou trombose.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A Tabela 1 organiza os exames de hemostasia correlacionando-os às fases da coagulação e sua utilidade clínica. As plaquetas avaliam a resposta inicial (hemostasia primária), enquanto o TP/INR e o TTPa monitoram as vias extrínseca e intrínseca, sendo essenciais para o controle de anticoagulantes como varfarina e heparina, respectivamente. O fibrinogênio atua na estabilização do coágulo e o D-dímero sinaliza a quebra da fibrina, servindo como marcador para trombozes. Assim, esse conjunto laboratorial permite diagnosticar desde deficiências genéticas e doenças hepáticas até o ajuste preciso de terapias farmacológicas. A análise conjunta dos exames de hemostasia permite uma avaliação abrangente do estado coagulatório do paciente, auxiliando no diagnóstico diferencial, no monitoramento terapêutico e na prevenção de complicações hemorrágicas ou trombóticas.



Coagulopatia Viral: Caso da Dengue

Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (2025), os registros da dengue atingiram valores históricos em 2024, com 14,6 milhões de ocorrências e mais de 12 mil mortes relacionadas. Em 2025, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (2026) até a semana epidemiológica (SE) 53 foram registrados 4.459.521 casos suspeitos de dengue e 1.652.588 casos confirmados, indicando uma queda em comparação com o ano de 2024. Apesar da redução, a doença apresenta impacto significativo com 8.966 (0,2%) de casos graves registrados e 2.207 (0,05%) mortes relacionadas no período analisado.

A dengue afeta predominantemente nações localizadas em zonas tropicais e subtropicais, cujas condições climáticas e ambientais favorecem o surgimento e a disseminação dos mosquitos vetores *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. No Brasil, a transmissão é realizada pela fêmea do *Aedes aegypti*. O vírus da dengue (DENV) é classificado na família Flaviviridae no gênero Orthoflavivirus e apresenta quatro sorotipos (DENV1-4) que são parecidos entre si, mas têm diferenças importantes para o sistema imunológico humano (BRASIL, 2024). O material genético da dengue é o RNA que é formado por uma única fita e tem polaridade positiva — isso significa que ele consegue se multiplicar rapidamente dentro das células humanas. A doença tem início súbito e é caracterizada por febre alta associada à mialgia. Sua amplitude varia desde um quadro leve de febre até formas graves da doença que pode se manifestar como dengue hemorrágica e síndrome do choque da dengue.

A infecção inicial por um dos sorotipos do vírus é denominada infecção primária e, na maioria dos casos, apresenta-se de forma assintomática ou com manifestações clínicas leves. Contudo, quando ocorre uma nova infecção por um sorotipo distinto, caracterizando uma infecção secundária, há maior probabilidade de evolução para formas graves da doença, como DHF/DSS. Após o primeiro contato o indivíduo torna-se imune à aquele sorotipo. (BHATT et al., 2020).

A fisiopatologia das alterações hemostáticas na infecção pelo DENV é multifatorial, envolvendo desde a supressão transitória da medula óssea até a destruição periférica de plaquetas mediada por mecanismos imunológicos (AZEVEDO FILHO *et al.*, 2026). A interação do vírus com as células endoteliais resulta em um aumento crítico da permeabilidade vascular, fenômeno que atua como o principal responsável pelo extravasamento plasmático. Esse processo pode evoluir rapidamente para o choque e manifestações hemorrágicas severas, sendo mais frequente e acentuado em casos de infecção secundária por diferentes sorotipos.

Laboratorialmente, a gravidade do quadro clínico é monitorada de forma rigorosa pela contagem de plaquetas, na qual a trombocitopenia acentuada serve como um marcador sentinela para a forma hemorrágica da doença. Conforme demonstrado na Tabela 1, a avaliação da hemostasia primária é essencial para identificar o risco imediato de sangramento no paciente. Além disso, em estágios avançados de dengue grave, observa-se o prolongamento dos tempos de coagulação, como o TP e o TTPa, indicando um consumo progressivo de fatores de coagulação que pode culminar em quadros de Coagulação Intravascular Disseminada (DANILATOU *et al.*, 2024).

A investigação das alterações hemostáticas provocadas pelo DENV revela um cenário complexo onde a integridade do sistema circulatório é comprometida em múltiplas frentes. Primariamente, a trombocitopenia destaca-se como o achado laboratorial mais precoce, sendo resultado de uma supressão medular transitória e da destruição periférica de plaquetas mediada por complexos imunes. Este déficit plaquetário compromete a hemostasia primária, reduzindo a capacidade de formação do



tampão hemostático inicial e elevando o tempo de sangramento (AZEVEDO FILHO et al., 2026).

Simultaneamente, a patogênese da dengue grave é marcada por uma endoteliopatia sistêmica. A replicação viral e a liberação de citocinas inflamatórias (como o TNF- α e as interleucinas) promovem uma alteração na barreira endotelial, resultando no aumento da permeabilidade vascular. Facilitando o extravasamento plasmático para o espaço extravascular, o que laboratorialmente se manifesta pelo aumento do hematócrito e, clinicamente, pelo risco de choque hipovolêmico. A disfunção do endotélio também reduz a expressão de moléculas anticoagulantes naturais, como a proteína C e a antitrombina, exacerbando o desequilíbrio hemostático.

Em casos de maior gravidade, a ativação exacerbada da coagulação leva ao consumo de fatores de coagulação, como o fibrinogênio e os fatores II, V, VII, IX e X. O prolongamento do Tempo de Protrombina (TP) e do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa) correlaciona-se com a exaustão desses componentes, podendo evoluir para um quadro de Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD) secundária (DANILATOU *et al.*, 2024). Essa transição do estado de ativação para o de consumo é o que define o prognóstico hemorrágico, exigindo uma vigilância laboratorial rigorosa e uma intervenção farmacológica que priorize a estabilização volêmica e a estrita abstenção de fármacos antiplaquetários, visando mitigar a iatrogenia e favorecer a recuperação da homeostasia.

A complexidade das interações virais no sistema hemostático pode ser sintetizada através dos principais alvos biológicos afetados durante a progressão da patologia, conforme detalhado no Quadro 1.

Quadro 1 - Alterações Hemostáticas na Infecção pelo Vírus da Dengue (DENV)

Componente Afetado	Mecanismo de Alteração Fisiopatológica	Manifestação Laboratorial / Clínica
Hemostasia Primária (Plaquetas)	Supressão da medula óssea e destruição periférica por imunocomplexos (AZEVEDO FILHO et al., 2026).	Trombocitopenia: Queda brusca na contagem de plaquetas e risco de petéquias.
Endotélio Vascular	Ativação endotelial por citocinas inflamatórias, gerando aumento da permeabilidade vascular.	Extravasamento Plasmático: Elevação do hematócrito e risco de choque hipovolêmico.
Hemostasia Secundária (Fatores)	Consumo excessivo de fatores de coagulação (II, V, VII, IX e X) em quadros graves.	Alargamento de Tempos: Prolongamento do TP e TTPa; redução do Fibrinogênio.
Sistema Fibrinolítico	Ativação exacerbada da fibrinólise em resposta à ativação da coagulação.	Presença de PDF: Aumento de Produtos de Degradação da Fibrina e Dímero-D (DANILATOU, 2024).
Equilíbrio Anticoagulante	Redução de anticoagulantes naturais como Proteína C, Proteína S e Antitrombina.	Consumo de Fatores: Evolução para Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD).

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026. Baseado em AZEVEDO FILHO et al., 2026 e DANILATOU, 2024.

A correlação entre esses mecanismos evidencia que a gravidade da dengue não se limita apenas à contagem plaquetária, mas à integridade do endotélio e à disponibilidade



dos fatores de coagulação, elementos que devem ser rigorosamente monitorados pelo profissional farmacêutico.

Coagulação e Inflamação na COVID-19

Segundo dados da OMS de 2025, a atividade global do SARS-CoV-2 apresentou aumento significativo com taxa de positividade de 11%, níveis não observados desde julho de 2024. Enquanto a circulação da variante LP.8.1 diminuiu, observou-se um aumento de 10,7% nas sequências globais da variante NB.1.8.1. O vírus SARS-CoV-2 se espalha pelo ar por intermédio de partículas respiratórias infecciosas expelidas por indivíduos infectados. Geralmente os sintomas surgem de 3 a 6 dias após a exposição e podem persistir por até 10 dias, embora em alguns casos os sintomas possam se prolongar. A transmissão pode ocorrer tanto em indivíduos assintomáticos quanto na fase pré-sintomática.

A presença do SARS-CoV-2 no organismo pode provocar um estado de hiperinflamação sistêmica, conhecido como tempestade de citocinas, caracterizado por uma secreção massiva e descontrolada de mediadores como o TNF- α e as interleucinas IL-1 β e IL-6. Esses mediadores iniciam a cascata de coagulação pela via extrínseca ao induzir a expressão do FT em células do endotélio e monócitos. Como resultado, há uma produção acentuada de trombina, que não apenas converte o fibrinogênio em fibrina e mobiliza as plaquetas, mas também retroalimenta o processo inflamatório, consolidando umnexo patológico entre a imunidade e a hemostasia (AVDONIN *et al.*, 2024).

A disfunção do endotélio representa um pilar fundamental nessa patogenia. Quando lesado, o tecido endotelial compromete a síntese de óxido nítrico, prostaciclina e ativador tecidual do plasminogênio (tPA), causando impacto nas suas funções antitrombóticas naturais. Em consequência, o endotélio secreta o fator de von Willebrand (FvW) e adota um perfil pró-coagulante, promovendo a agregação plaquetária e trombose microvascular. Esse quadro é agravado pela elevação do inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), que reduz a fibrinólise e estabiliza os trombos formados (VALENCIA *et al.*, 2024). Além disso, ocorre endocitose da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), acarretando no aumento dos níveis de angiotensina II. Esse desequilíbrio promove um quadro de vasoconstrição e hiperinflamação, por meio da secreção de diversos mediadores pró-trombóticos essenciais, como o FvW, a P-selectina, o fator VIII e a angiopietina 2, que consolidam o risco de eventos trombóticos no paciente.

A imunotrombose é impulsionada pela sinergia entre plaquetas hiperativadas e neutrófilos. Os neutrófilos liberam armadilhas extracelulares (NETs) que servem como matriz para a coagulação. Em casos graves de COVID-19, essa interface imuno-inflamatória é exacerbada pela hipóxia e pelo dano alveolar, elevando substancialmente o risco de eventos tromboembólicos sistêmicos (OBEAGU, OBEAGU 2024).

Os exames de pacientes infectados frequentemente revelam um estado pró-coagulante. Esse estado é caracterizado pelo aumento substancial do dímero-D e do fibrinogênio, com variações discretas nos tempos de coagulação e redução na contagem de plaquetas. A literatura ratifica que níveis altos de dímero-D servem como um preditor confiável de mortalidade e severidade da infecção. Assim, a vigilância laboratorial contínua torna-se obrigatória para guiar o manejo terapêutico, sendo a anticoagulação preventiva uma estratégia padrão em ambiente de internação para evitar complicações vasculares (ZHU *et al.*, 2024). Métodos de avaliação viscoelástica, dotados de maior sensibilidade, revelam um perfil pró-trombótico acentuado, impulsionado fundamentalmente pela intensa ativação plaquetária (KATZ *et al.*, 2021).



As evidências laboratoriais em indivíduos acometidos pela COVID-19 revelam uma estreita conexão entre a carga viral e o desequilíbrio hemostático. Conforme observado os indicadores mais impactados incluem o fibrinogênio, o dímero-D e o prolongamento dos tempos de protrombina (TP) e de tromboplastina parcial ativada (TTPa) (ZHANG *et al.*, 2020). Esse cenário é agravado por uma cascata inflamatória que recebe estímulos externos, promovendo a secreção de angiopoietina-2, a qual potencializa a ação de mediadores como o TNF- α (GUTBIER *et al.*, 2018). Notavelmente, o TNF- α atua como um marcador crítico para a redução da complacência pulmonar e um preditor eficaz para a necessidade de suporte em unidade de terapia intensiva (SMADJA *et al.*, 2020).

Observa-se nos distúrbios de coagulação em caso do SARS-CoV-2, uma forte inclinação para eventos trombóticos. Dados recentes apontam que a prevalência de tromboembolismo venoso (TEV) gira em torno de 14,1%, índice significativamente superior ao observado em outros quadros virais respiratórios. Em pacientes críticos, essa incidência pode chegar a quase 46%, enquanto em casos fora da UTI a taxa estimada é de 23% (KATZ *et al.*, 2021).

O conjunto desses elementos compõem a base para a formação de trombos na COVID-19. No entanto, na Coagulopatia Associada à COVID-19 (CAC), o paciente também pode apresentar quadros hemorrágicos, fenômeno observado principalmente em indivíduos em estado crítico e em fases mais severas da doença. Essa predisposição ao sangramento é geralmente provocada pela queda acentuada do número de plaquetas (trombocitopenia), pela alteração no funcionamento celular e pelo esgotamento dos fatores de coagulação (coagulopatia de consumo), situações que costumam ser agravadas pela presença de infecções secundárias (AL-SAMKARI *et al.*, 2020).

Quadro 2 - Comparativo de Marcadores Hemostáticos e Inflamatórios na COVID-19

Parâmetro	Fase Inicial/Moderada (Trombogênica)	Fase Crítica/Avançada (Hemorrágica)
Mecanismo Principal	Resposta tromboinflamatória e lesão endotelial.	Coagulopatia de consumo e exaustão de fatores.
Papel da ECA2	Internalização da enzima e alta de Angiotensina II.	Disfunção multissistêmica e hipóxia severa.
Marcadores (D-dímero)	Aumento substancial (preditor de gravidade).	Níveis muito elevados / Estacionários.
Plaquetas	Contagem normal ou levemente reduzida.	Trombocitopenia acentuada e disfunção.
TP e TTPA	Frequentemente normais (foco em testes viscoelásticos).	Tendência ao prolongamento (consumo de fatores).
Fibrinogênio	Elevado (proteína de fase aguda).	Reduzido (em caso de CID/Consumo).
Risco Clínico	Tromboembolismo Venoso (TEV) e Microtrombose.	Sangramentos e falência de múltiplos órgãos.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026.

A planilha de evolução da (CAC) sintetiza a complexa transição biológica entre o estado de defesa inflamatória e o colapso hemostático do organismo. Ela funciona como um mapa cronológico que demonstra como a agressão inicial do SARS-CoV-2 às células endoteliais, mediada pela desregulação da via ECA2, desencadeia uma



hipercoagulabilidade silenciosa. Nesse primeiro estágio, a planilha evidencia um paradoxo diagnóstico fundamental: enquanto os exames de rotina como TP e TTPa permanecem enganosamente normais, marcadores como o D-dímero e o Fibrinogênio sinalizam uma atividade trombótica intensa, impulsionada por citocinas e armadilhas extracelulares de neutrófilos.

Ao avançar para as fases críticas, o resumo visual da planilha traduz o esgotamento fisiológico do paciente, onde a formação incessante de microtrombos consome as reservas de plaquetas e fatores de coagulação. Esse fenômeno, conhecido como coagulopatia de consumo, inverte o risco clínico de trombose para hemorragia, especialmente quando agravado por infecções secundárias.

Análise Comparativa: O Espectro Hemorrágico da Dengue vs. O Espectro Trombótico da COVID-19

A apresentação dos sintomas e a intensidade dos distúrbios hemostáticos na dengue apresentam grande variabilidade entre os indivíduos, sendo influenciadas diretamente pelo perfil de virulência do patógeno, pelas formas de contágio e pelas características intrínsecas do hospedeiro. Manifestações hemorrágicas de menor vulto, tais como petéquias, episódios de epistaxe e sangramentos nas gengivas, são comumente observadas e atuam como indicadores clínicos precoces fundamentais para a identificação da febre hemorrágica em sua fase inicial (AZEREDO *et al.*, 2015).

Diferentemente do padrão observado na COVID-19, a infecção pelo vírus da dengue dificilmente evolui para quadros de insuficiência respiratória ou danos pulmonares agudos. No contexto da dengue grave, a agressão ao sistema vascular manifesta-se através do aumento acentuado da permeabilidade endotelial, o que pode desencadear hipovolemia e, nos casos mais avançados da doença, culminar em choque circulatório (ISLAM *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas das desordens hemostáticas apresentam distinções marcantes entre a COVID-19 e a dengue. No caso da infecção pelo SARS-CoV-2, observa-se uma predominância elevada de eventos trombóticos, com a taxa de prevalência de tromboembolismo venoso (TEV) situada em aproximadamente 14,1%. Esse índice supera em pelo menos três vezes a incidência registrada em outros quadros virais de natureza respiratória. A gravidade do quadro clínico influencia diretamente esses números: em unidades de terapia intensiva (UTI), a incidência de TEV pode atingir 45,6%, enquanto em pacientes de menor complexidade fora do ambiente intensivo, a taxa média é de 23% (SMILOWITZ *et al.*, 2021).

A patogênese da coagulopatia associada à COVID-19 tem origem em um dano pulmonar localizado que, ao desencadear uma reação tromboinflamatória *in situ*, evolui para um estado de hipercoagulabilidade generalizada. É comum que exames laboratoriais convencionais, como o Tempo de Protrombina (TP) e o Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), apresentem resultados dentro da normalidade. Contudo, métodos de avaliação viscoelástica, dotados de maior sensibilidade, revelam um perfil pró-trombótico acentuado, impulsionado fundamentalmente pela intensa ativação plaquetária (KATZ *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a agressão direta do vírus ao endotélio vascular resulta no comprometimento das funções anticoagulantes naturais do organismo. Embora menos frequente, episódios hemorrágicos podem surgir em fases críticas e avançadas da doença, sendo provocados por trombocitopenia, falha na função plaquetária e coagulopatia de consumo, muitas vezes exacerbadas por infecções secundárias (WIBOWO *et al.*, 2021).



A manutenção da fluidez sanguínea depende do equilíbrio dinâmico da balança hemostática, onde fatores pró-coagulantes e mecanismos anticoagulantes/fibrinolíticos coexistem em harmonia. Nas patologias analisadas, observa-se que esse equilíbrio é rompido de formas diametralmente opostas. Na COVID-19 a balança inclina-se severamente para um estado pró-trombótico, impulsionado pela endotelite e pela tempestade de citocinas que inibem a fibrinólise natural. Na dengue o desequilíbrio favorece o espectro hemorrágico, devido ao consumo de fatores e ao aumento da permeabilidade vascular que compromete a integridade do sistema. Em ambos os casos, a falha do organismo em restabelecer o ponto de equilíbrio pode levar à Coagulação Intravascular Disseminada (CIVD), evidenciando que, embora os pontos de partida sejam distintos, o esgotamento dos mecanismos reguladores da balança é o denominador comum na gravidade clínica.

Quadro 3 - Comparativo dos Parâmetros Hemostáticos e Laboratoriais entre Dengue Grave e COVID-19.

Característica	Dengue (Grave)	COVID-19 (Grave)
Mecanismo Central	Extravasamento plasmático e supressão medular.	Imunotrombose e tempestade de citocinas.
Plaquetas	Trombocitopenia severa e precoce.	Queda leve ou tardia (fase crítica).
Fibrinogênio	Hipofibrinogenemia (por consumo)	Hiperfibrinogenemia (reagente de fase aguda)
D-dímero	Elevado na fase de consumo.	Fortemente elevado (preditor de gravidade).
Risco Clínico	Choque hipovolêmico e hemorragia.	Tromboembolismo Venoso (TEV) e microtrombose.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2026. Baseado em AZEREDO (2015), ISLAM (2021) e SMILOWITZ (2021).

Farmacoterapia e manejo de pacientes com dengue e COVID-19

Com base em diversos relatos de hipercoagulabilidade, reconhece-se atualmente que todos os pacientes com COVID-19 que necessitam de hospitalização requerem anticoagulação profilática, na ausência de contraindicações absolutas (THACHIL *et al.*, 2020). Contudo, a dosagem profilática padrão pode demonstrar insuficiência em quadros onde a coagulopatia, inicialmente restrita ao parênquima pulmonar, evolui para um comprometimento sistêmico. Atualmente, diversas frentes de investigação clínica analisam a eficácia de regimes de anticoagulação em doses plenas ou terapêuticas para esses cenários. Vale ressaltar que a complexidade da coagulopatia sistêmica nem sempre é solucionada apenas com o incremento da dose de anticoagulantes.

Em situações de acometimento extrapulmonar, pode ser necessária a associação de estratégias mais robustas, como a introdução de agentes fibrinolíticos, antiagregantes plaquetários ou terapias adjuvantes que modulem a resposta imune e o sistema complemento, visando interromper o ciclo da imunotrombose (RANUCCI *et al.*, 2020).

De acordo com os protocolos terapêuticos vigentes, a detecção de níveis elevados de D-dímero no momento da admissão hospitalar constitui um critério para a instituição imediata de anticoagulação profilática. Nesses casos, a administração de heparina de baixo peso molecular é recomendada de forma universal, resguardadas as situações em que o paciente apresenta contraindicações clínicas impeditivas (BIKDELI *et al.*, 2020).

A falha na resposta à anticoagulação profilática, evidenciada pelo aumento contínuo de biomarcadores e piora do estado do paciente, exige um escalonamento farmacológico que pode variar entre doses dobradas ou terapêuticas. A confirmação de eventos trombóticos via exames de imagem consolida a indicação de anticoagulação



plena. Contudo, na persistência do quadro de imunotrombose, terapias adjuvantes que incluem agentes antiplaquetários e terapias inalatórias ou sistêmicas com ativadores do plasminogênio têm sido exploradas como alternativas de resgate para pacientes críticos que não respondem ao suporte máximo (WANG *et al.*, 2020).

A utilização de heparina de baixo peso molecular é preconizada como primeira escolha terapêutica devido ao seu perfil farmacocinético favorável. Todavia, a literatura adverte que quadros de insuficiência renal grave ou riscos hemorrágicos iminentes podem exigir a substituição pela heparina não fracionada devido à sua depuração não renal e à facilidade de reversão rápida com protamina, caso ocorram sangramentos. Essa decisão clínica fundamenta-se na necessidade de um monitoramento mais rigoroso em cenários de instabilidade metabólica ou fisiológica do paciente.

O manejo da dengue é essencialmente expectante, priorizando a estabilização hemodinâmica do paciente frente à inexistência de antivirais direcionados. No cenário da dengue grave, o uso de terapias adjuvantes com metilprednisolona permanece controverso. Apesar de relatos isolados de eficácia, os riscos associados à segurança do paciente superam os benefícios potenciais, não havendo impacto comprovado na sobrevida global em casos de choque (BRASIL, 2024).

O uso de AINEs, antiagregantes plaquetários e anticoagulantes é contraindicado em casos de suspeita de dengue devido ao risco de agravar as manifestações hemorrágicas da doença que incluem trombocitopenia e aumento da permeabilidade vascular. Nas situações em que o tratamento com essas classes medicamentosas não pode ser interrompido, são realizados exames de contagem de plaquetas e uma análise do risco trombótico de cada caso visando um ajuste de dose. Em decorrência disso, o tratamento da febre e mialgia causada pela dengue é realizado com paracetamol, por não apresentar riscos trombótico (SALIM *et al.*, 2025)

Dessa forma, o desafio clínico no caso da dengue é evidenciado pela oposição hemostática que inclui o risco hemorrágico e o risco trombótico associado a fármacos adjuvantes ou terapias concomitantes e condições especiais de cada paciente. A conduta terapêutica na dengue é individualizada e baseada na avaliação crítica do risco-benefício visando minimizar as complicações hemorrágicas e trombóticas.

Nos casos graves, o tratamento hospitalar inclui reposição volêmica e monitoramento laboratorial. Quando há uma progressão na coagulopatia, o tratamento pode incluir uma medida de suporte avançado como, transfusão de concentrado de hemácias, transfusão de plaquetas, uso de plasma fresco ou vitamina K endovenosa e crioprecipitado. Essa intervenção é indicada após análise da evolução da doença, dos resultados laboratoriais do paciente e do risco-benefício (SEIXAS JBA *et al.*, 2024).

As duas infecções apresentam variações e exigem terapias medicamentosas personalizadas, visto que o diagnóstico errôneo no início do tratamento pode comprometer a saúde do paciente e aumentar os riscos de agravos no quadro clínico. Na COVID-19, a indicação de anti-inflamatórios e antiplaquetários é estratégica para reduzir complicações trombóticas. Contudo, o uso dessa terapia no caso da dengue pode aumentar o risco de hemorragia e propiciar a evolução para dengue hemorrágica. Nesse contexto, a interpretação adequada dos exames clínicos e o papel do farmacêutico na avaliação terapêutica são fundamentais para garantir a terapia medicamentosa adequada e favorecer melhores desfechos clínicos.



Discussão

A análise comparativa entre as coagulopatias induzidas por COVID-19 e dengue revela um paradoxo terapêutico relevante. Embora ambos os vírus compartilhem a capacidade de deflagrar uma intensa resposta inflamatória sistêmica com envolvimento endotelial, os manejos para o tratamento são opostos. A COVID-19 inclina o sistema para a imunotrombose, caracterizada por hipercoagulabilidade, hiperfibrinogenemia e formação microvascular de trombos induzida por NETs. Por outro lado, a dengue grave direciona o organismo para o esgotamento hemostático, onde a supressão medular e o consumo de fatores resultam em trombocitopenia acentuada e risco iminente de hemorragia e choque hipovolêmico.

O impacto clínico dessas patologias exige estratégias de manejo farmacoterapêutico individualizadas. Na COVID-19, o uso de anticoagulantes como a heparina de baixo peso molecular demonstrou capacidade de reduzir a mortalidade hospitalar (BIKDELI *et al.*, 2020). No entanto, a transição para regimes de anticoagulação plena em pacientes críticos exige monitoramento laboratorial dinâmico com D-dímero e testes viscoelásticos devido ao risco residual de hemorragias por coagulopatia de consumo em estágios terminais da doença. Na dengue, a conduta é essencialmente de suporte volêmico, tornando o manejo da dor e da febre um desafio crítico. A contraindicação dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES) e salicilatos na dengue busca prevenir a exacerbação de hemorragias gastrointestinais e disfunção plaquetária. (BRASIL, 2024).

A atuação do farmacêutico clínico é indispensável na segurança do paciente. Na dispensação, realiza uma avaliação de risco-benefício junto à equipe médica para a escolha mais adequada da terapia medicamentosa, suspensão temporária ou ajuste de doses em pacientes que, por exemplo, fazem uso crônico de medicamentos, como antiagregantes (AAS e clopidogrel) ou anticoagulantes orais diretos (DOACs) dependendo da patologia. Na farmacovigilância, monitora a fadiga medicamentosa e os riscos de toxicidade na transição de esquemas profiláticos para terapêutico de heparina na COVID-19. Para mitigar os riscos hemorrágicos em pacientes com insuficiência renal, quando necessário, é recomendada a substituição por heparina não fracionada. Na prevenção de iatrogenia medicamentosa, analisa as prescrições e receitas para garantir que a posologia e a indicação estejam de acordo com o quadro clínico do paciente. No caso da dengue, assegura que analgésicos hepatotóxicos, como o paracetamol, sejam dosados estritamente dentro dos limites seguros para evitar o agravamento de hepatopatias virais.

Em resumo, a compreensão da fisiopatologia e farmacologia permite ao farmacêutico atuar como um avaliador crítico da terapia, capaz de evitar erros de medicação e escolher a melhor conduta farmacológica para o paciente.

Conclusão

As coagulopatias induzidas pela dengue e COVID-19 evidenciam a complexa interação entre inflamação, hemostasia e resposta imune. O vírus DENV, por sua natureza imunomediada, desencadeia uma intensa ativação endotelial e inflamatória, resultando em trombocitopenia e alterações hemostáticas significativas. Já a COVID-19 promove uma liberação desregulada de citocinas pró-inflamatórias que ativam a via extrínseca da coagulação, culminando em um estado de hipercoagulabilidade com elevação dos marcadores D-dímero e fibrinogênio.

Este trabalho contribui para o reconhecimento precoce das coagulopatias e consolida a importância da atuação clínica e preventiva do farmacêutico. Devido à crescente complexidade das coagulopatias induzidas infecções virais, torna-se essencial



investir em abordagens inovadoras que ampliem a segurança terapêutica e a eficácia clínica. Os avanços em terapias anticoagulantes direcionadas, como as heparinas sintéticas e os inibidores diretos do fator Xa, oferecem alternativas promissoras para o manejo de distúrbios hemostáticos com menor risco de efeitos adversos.

Além disso, a incorporação da inteligência artificial na prevenção de riscos trombóticos pode transformar a vigilância clínica, permitindo intervenções mais precoces e personalizadas. As perspectivas destacadas apontam para um futuro em que o cuidado em saúde será cada vez mais orientado por evidências, tecnologia e personalização, fortalecendo a prevenção e o tratamento das alterações na cascata de coagulação.

Esses avanços representam um marco na evolução da farmacoterapia, com potencial para transformar o cuidado em saúde e reduzir significativamente os riscos associados às coagulopatias. Com isso, abre-se espaço para uma farmacoterapia cada vez mais personalizada.

Referências

AL-SAMKARI, H. et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Thrombosis and hemostasis*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>. Acesso em: 09 maio 2026.

ASSUNÇÃO, L. et al. Revisão da literatura sobre coagulopatias publicadas no Brasil (2020–2025): síntese de evidências em revisões sistemáticas e metanálises. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular*, v. 47, supl. 3, 2025, p. 30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104053>. Acesso em: 20 abr. 2026.

AVDONIN, P. et al. Immunity and Coagulation in COVID-19. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252011267>. Acesso em: 28 abr. 2026.

AZEREDO, E. et al. Thrombocytopenia in dengue: interrelationship between virus and the imbalance between coagulation and fibrinolysis and inflammatory mediators. *Mediators of inflammation*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/313842>. Acesso em: 15 maio 2026.

AZEVEDO FILHO, J.; et al. Relação entre Parâmetros Hematológicos e Resultados do NS1 para Dengue: Uma Análise de Leucopenia e Plaquetopenia em Quadros de Dengue. *Brazilian Journal of Biological Sciences*, [S. l.], v. 13, n. 28, p. e624, 2026. DOI: <https://doi.org/10.21472/bjbs.v13n28-025>. Acesso em 25 abr. 2026.

BHATT, P.; et al. Current Understanding of the Pathogenesis of Dengue Virus Infection. *Current Microbiology*, v. 78, p. 17–32, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>. Acesso em: 25 abr. 2026.

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*, 2020, v.75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>. Acesso em: 15 maio 2026.



BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Brasília: Ministério da Saúde. 6. ed. 2024. <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/dengue/dengue-diagnostico-e-manejo-clinico-adulto-e-crianca>. Acesso em: 15 de maio. 2026

BRASIL. Ministério da Saúde. Dengue. Brasília, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dengue>. Acesso em: 20 abr. 2026.

CAGNOLATI, D.; et al. Hemostasia e distúrbios da coagulação. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, 2017. Disponível em: https://sites.usp.br/dcdrp/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/hemostasia_revisado.pdf. Acesso em: 14 abr. 2026.

DANILATOU, V.; ZUBAIR, M. Laboratory evaluation of coagulopathies. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK606118/>. Acesso em: 12 abr. 2026.

GONZALEZ-VILLALVA, A.; et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. Rev. Fac. Med. (Méx.), Cidade do México, v. 63, n. 5, p. 45-57, 2020. DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.08>. Acesso em: 12 abr. 2026.

GUIMARÃES, V.; et al. Coagulação e coagulopatias. In: PINHEIRO, A.; et al. (Orgs.). Hematologia e hemoterapia para a graduação. Campina Grande: Amplla Editora, 2025. p.156. DOI: <https://doi.org/10.51859/amplla.hhg642.1125-0>. Acesso em: 20 abr. 2026.

GUTBIER B. et al. Prognostic and Pathogenic Role of Angiopoietin -1 and-2 in Pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2018, v. 198, p. 220-231. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201708-1733OC>. Acesso em: 28 abr. 2026.

ISLAM, A. et al. An update on covid-19 vaccine induced thrombotic thrombocytopenia syndrome and some management recommendations. Molecules, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26165004>. Acesso em: 15 maio 2026.

KATZ, D. et al. Monitoring of covid-19-associated coagulopathy and anticoagulation with thromboelastometry open access. Transfus med hemother, v. 48, p. 168-172, 2021; DOI: <https://doi.org/10.1159/000514486>. Acesso em: 09 maio 2026.

KITCHEN, S.; OLSON, J.; PRESTON, F. Quality in laboratory hemostasis and thrombosis. 3. ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2021. Disponível em: <https://books.google.ca/books?id=GrywGV2RwOMC>. Acesso em: 12 abr. 2026.

OBEAGU, E.; OBEAGU, G. Thromboinflammation in COVID-19: Unraveling the interplay. 2024. DOI:<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000038922>. Acesso em: 28 abr. 2026.

Organización Mundial De La Salud. Dengue y dengue grave, 2024. Disponível online em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Acesso em: 25 abr. 2026.



RANAL, D. Hemofilia: tratamento e profilaxia. Marília, SP: [s.n.], 2014. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2014/ses-31450/ses-31450-4443.pdf>. Acesso em: 12 abr. 2026.

RANUCCI, M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and hemostasis*, 2020, v. 18, p. 1747–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14854>. Acesso em: 15 maio. 2026.

RODRIGUES, F.; et al. Distúrbios paradoxais de coagulação: manifestações clínicas e abordagem diagnóstica. In: FREITAS, G.; RESENDE, A. (Orgs.). *Oncologia e hematologia*. 9. ed. Paraná: Editora Pasteur, 2025. p. 24. DOI: <https://doi.org/10.59290/978-65-6029-206-2.29>. Acesso em: 20 abr. 2026.

SALIM, J. et al. Prevenção e tratamento da dengue: uma revisão integrativa. *Revista científica da escola estadual de saúde pública de Goiás “Cândido Santiago”*, v. 11, 2025. ISSN 2447-3405. Disponível em: <https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/879/489>. Acesso em: 17 maio. 2026.

SEIXAS, J. et al. Atualização clínica sobre diagnóstico, tratamento e prevenção da dengue. *Acta Médica Portuguesa*, 2024, v. 37, p. 126-135. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.20569>. Acesso em: 17 de maio. 2026.

SMADJA, D. et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*, v. 23, p.611-620, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09730-0>. Acesso em: 28 abr. 2026.

SMILOWITZ, NR; Subashchandran, V.; Yuriditsky, E.; Horowitz, JM; Reynolds, HR; Hochman, JS; Berger, JS. Thrombosis in hospitalized patients with viral respiratory infections versus COVID-19. *American heart journal*, 2021 , v. 231, p. 93–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.075>. Acesso em: 15 maio 2026.

THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Jornal de trombose e hemostasia*, 2020, v. 18, p. 1023-1026. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>. Acesso em: 15 maio 2026.

VALENCIA, I. et al. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and hypofibrinolysis in COVID-19. *Cardiovascular diabetology*, v. 23, 2024. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-023-02097-8>. Acesso em: 28 abr. 2026.

WANG, J. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 2020, v. 18, p.1752–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14828>. Acesso em: 15 maio 2026.

WIBOWO, A. et al. Endotheliopathy marked by high von Willebrand factor (vWF) antigen in COVID-19 is associated with poor outcome: a systematic review and meta-analysis.



international journal of infectious diseases, 2021. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.06.051>. Acesso em: 09 maio 2026.

XU, X.; et al. Platelets are versatile cells: new discoveries in hemostasis, thrombosis, immune responses, tumor metastasis and beyond. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 57, n. 14, p. 2993–3007, 2016. DOI:
<https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1200008>. Acesso em: 30 maio 2026.

ZHANG, Y. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The new england journal of medicine*, 2020;382(17):e38. DOI:
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>. Acesso em: 28 abr. 2026.

ZHU, J. et al. Combined coagulation and inflammation markers as prognostic indicators in COVID-19. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1399335>. Acesso em: 28 abr. 2026.