

Comportamento do Tempo de Protrombina ao Longo da Gravidade da Doença por Coronavírus 2019 Leve

Prothrombin Time Behavior Across Coronavirus Disease 2019 Severity with Emphasis on Mild Disease
Comportamiento del Tiempo de Protrombina Según la Gravedad de la Enfermedad por Coronavirus 2019 Leve

RESUMO

Objetivo: Sintetizar evidências sobre o comportamento do tempo de protrombina (TP) em adultos com COVID-19 leve e suas implicações hemostáticas. **Métodos:** Revisão integrativa segundo Whittemore e KnafI, com relato orientado pelo PRISMA, incluindo estudos observacionais (2020–2025) no PubMed/MEDLINE que avaliaram o TP na COVID-19 leve. **Resultados:** 14 estudos foram incluídos; na maioria, o TP permaneceu dentro da normalidade. As variações foram discretas, inconsistentes e sem relevância clínica ou prognóstica independente, associando-se mais à gravidade da doença. **Conclusão:** A COVID-19 leve não se associa tipicamente a alterações clinicamente relevantes do TP; as mudanças observadas são sutis e subclínicas, não sustentando decisões clínicas baseadas apenas no TP.

DESCRIPTORIOS: COVID-19; Tempo de protrombina; Coagulação; Hemostasia; Endotélio vascular.

RESUMO

Objetivo: Sintetizar evidências sobre o comportamento do tempo de protrombina (TP) em adultos com COVID-19 leve e suas implicações hemostáticas. **Métodos:** Revisão integrativa segundo Whittemore e KnafI, relatada de acordo com as diretrizes PRISMA, incluindo estudos observacionais (2020–2025) no PubMed/MEDLINE que avaliaram o TP na COVID-19 leve. **Resultados:** Foram incluídos 14 estudos. Na maioria dos casos, o TP permaneceu dentro dos limites normais. As variações observadas foram mínimas, inconsistentes e sem significado clínico ou prognóstico independente, estando mais associadas à gravidade da doença. **Conclusão:** A COVID-19 leve não está tipicamente associada a alterações clinicamente relevantes do TP; as mudanças observadas são sutis e subclínicas, não sustentando decisões clínicas baseadas exclusivamente no TP.

DESCRIPTORIOS: COVID-19; Prothrombin Time; Coagulation; Hemostasis; Vascular Endothelium.

RESUMO

Objetivo: Sintetizar evidências sobre o comportamento do tempo de protrombina (TP) em adultos com COVID-19 leve e suas implicações hemostáticas. **Métodos:** Revisão integrativa segundo Whittemore e KnafI, relatada seguindo as diretrizes PRISMA, incluindo estudos observacionais (2020–2025) no PubMed/MEDLINE que avaliaram o TP na COVID-19 leve. **Resultados:** Foram incluídos quatorze estudos. Na maioria dos casos, o TP permaneceu dentro dos intervalos normais. As variações observadas foram leves, inconsistentes e sem relevância clínica ou prognóstica independente, estando mais associadas à gravidade da doença. **Conclusão:** A COVID-19 leve não se associa tipicamente a alterações clinicamente relevantes do TP; as mudanças observadas são sutis e subclínicas, sem fundamento para decisões clínicas baseadas exclusivamente no TP.

DESCRIPTORIOS: COVID-19; Tiempo de Protrombina; Coagulación; Hemostasia; Endotelio Vascular.

RECEBIDO EM: 23/01/2026 APROVADO EM: 26/02/2026

Como citar este artigo: Silva ÉC, Pereira IR, Figueiredo MF, Oliveira JBM, Souza CRVM, Chagas TPG, Cucinelli AES. Comportamento do Tempo de Protrombina ao Longo da Gravidade da Doença por Coronavírus 2019 Leve. Saúde Coletiva (Edição Brasileira) [Internet]. 2026 [acesso ano mês dia];17(106):19698-19723. Disponível em: DOI: 10.36489/saudecoletiva.2026v17i106p19698-19723

ID Érica de Cássia Silva
Bacharel, Universidade Federal Fluminense
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8524-3493>

ID Isabela Resende Pereira
Doutora, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6765-7558>

ID Mariana Ferreira Figueiredo
Bacharel, Centro Universitário Anhanguera
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3079-7552>

ID Juliana Britto Martins de Oliveira
Mestre, Universidade Federal Fluminense
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0986-1072>

ID Cláudia Rezende Vieira de Mendonça Souza
Doutora, Universidade Federal do Rio de Janeiro
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1941-7757>

ID Thiago Pavoni Gomes Chagas
Doutor, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5282-7112>

ID Andrezza do Espírito Santo Cucinelli
Doutora, Universidade do Estado do Rio de Janeiro
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6584-2717>

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é caracterizada por inflamação sistêmica, disfunção endotelial e desequilíbrio hemostático, fatores que contribuem para a gravidade da doença e resultados adversos¹⁻⁶. Em casos graves, a lesão endotelial imunomediada, a ativação plaquetária e a desregulação da coagulação conduzem a um estado protrombótico, com frequentes complicações trombóticas e anormalidades hemostáticas⁷⁻¹³.

Em contrapartida, o perfil hemostático da COVID-19 leve permanece menos definido. Embora tipicamente autolimitada, sem pneumonia, hipóxia ou dessaturação de oxigênio¹⁴⁻¹⁶, a doença leve ainda pode envolver inflamação de baixo grau¹⁷, levantando questões sobre alterações sutis na coagulação. O tempo de protrombina (TP), um ensaio-chave da via extrínseca, pode refletir ativação precoce da coagulação ou consumo de fatores; no entanto, as evidências disponíveis indicam valores amplamente preservados, com variações menores ou inconsistentes¹⁸. Esclarecer o comportamento do TP na COVID-19 leve é relevante para a interpretação laboratorial e a tomada de decisões clínicas em ambientes ambulatoriais.

Esta revisão integrativa sintetiza as evidências atuais sobre alterações do TP em adultos com COVID-19 leve, destacando lacunas na doença não grave e im-

plicações clínicas e laboratoriais. Este estudo foi realizado como parte de um projeto de pesquisa de pós-graduação em patologia clínica e medicina laboratorial que teve como objetivo avaliar criticamente biomarcadores hemostáticos na COVID-19 não grave. A revisão integrativa foi concebida para abordar uma lacuna de conhecimento identificada durante esta investigação acadêmica, particularmente no que diz respeito à interpretação clínica do tempo de protrombina em casos ambulatoriais leves, e para apoiar a tomada de decisões laboratoriais baseadas em evidências.

MÉTODOS

Esta revisão integrativa da literatura seguiu a estrutura proposta por Whittemore e Knafl¹⁹, abrangendo identificação do problema, busca bibliográfica, avaliação de dados, análise e síntese, com o relato orientado pelos itens relevantes do PRISMA 2020²⁰ para aumentar a transparência. A questão de pesquisa foi: *Que evidências existem sobre alterações no tempo de protrombina (TP) em adultos com COVID-19 leve?*

Foi realizada uma busca estruturada no PubMed/MEDLINE (setembro–novembro de 2025) por estudos publicados entre janeiro de 2020 e novembro de 2025, utilizando os termos (COVID-19 OR SARS-CoV-2) AND coagulation AND “prothrombin time”

NOT (review OR animal), limitada a estudos em humanos na língua inglesa. Os estudos elegíveis foram pesquisas observacionais originais em adultos (≥ 18 anos) com COVID-19 leve que relatassem o TP em segundos, porcentagem de atividade ou Relação Internacional Normalizada (INR). Foram excluídos estudos com foco em doença moderada a crítica, populações pediátricas ou gestantes, modelos animais, revisões, editoriais, relatos de casos ou que não apresentassem dados de TP.

A seleção dos estudos seguiu as diretrizes PRISMA: 42 registros foram identificados, 19 passaram por avaliação do texto completo e 14 foram incluídos. Os dados foram extraídos usando um formulário padronizado que capturava as características do estudo e os resultados do TP. Nenhuma avaliação formal do risco de viés foi realizada, em consonância com a metodologia de revisão integrativa; em vez disso, as características metodológicas, a consistência dos resultados e a plausibilidade biológica foram avaliadas criticamente durante a análise qualitativa, sintetizadas narrativamente e apoiadas por tabelas e figuras descritivas.

Como este estudo é uma revisão integrativa da literatura utilizando dados disponíveis publicamente, não foi necessária a aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Características dos estudos

Foram incluídos 14 estudos observacionais publicados entre 2020 e 2023; nenhum estudo elegível publicado em

2024–2025 atendeu aos critérios de inclusão (Figura 1). As características dos estudos estão resumidas na Tabela 1, com dados metodológicos e laboratoriais detalhados nas Tabelas Suplementares S1–S2.

definições de gravidade, momento da coleta de amostras e formatos de relato do TP, bem como a inclusão do TP em perfis de coagulação mais amplos, limita as comparações diretas e a avaliação do comportamento do TP na doença leve^{22,23,29,30}. Essa síntese integrativa está resumida esquematicamente na Figura 3.

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa indica que alterações clinicamente relevantes no tempo de protrombina (TP) são incomuns em adultos com COVID-19 leve, com a maioria dos estudos relatando valores dentro dos intervalos de referência ou apenas prolongamento mínimo e não significativo^{19,32,33}. Embora a infecção por SARS-CoV-2 possa induzir inflamação sistêmica e respostas endoteliais, a via extrínseca da coagulação parece preservada na doença não grave, sugerindo que as anormalidades do TP refletem um envolvimento sistêmico avançado, em vez de uma ativação hemostática precoce.

Surgiu um padrão dependente da gravidade, com prolongamento do TP observado na COVID-19 moderada a grave, na admissão à unidade de terapia intensiva ou em desfechos adversos^{21,24–27}. Essa associação é provavelmente mediada por inflamação extensa, lesão endotelial e desequilíbrio coagulativo global^{29,30,22}, em vez de alterações isoladas do TP.

A interpretação desses achados é limitada pela heterogeneidade metodológica entre os estudos, incluindo variabilidade nas definições de gravidade, momento da coleta de amostras, formatos de relato do TP e a predominância de coortes retrospectivas baseadas em hospitais^{21,24,25,32,33}. Diferenças geográficas nos ambientes de saúde e nas fases da pandemia podem restringir ainda mais a generalização das evidências atuais para casos ambulatoriais ou leves em estágio inicial.

A preservação do TP na doença leve

Tabela 1. Principais características dos estudos incluídos. Dados detalhados estão nas Tabelas Suplementares S1–S2.

Autor (ano)	País	Desenho do estudo	Gravidade da população
Bao et al. (2020)	China	Observacional prospectivo	Hospitalizados
Chen et al. (2020)	China	Observacional retrospectivo	Gravidade mista
Chen et al. (2023)	China	Observacional retrospectivo	Hospitalizados (variante Delta)
Esmael et al. (2022)	Egito	Observacional prospectivo	Hospitalizados
Karabulut & Sahin (2023)	Turquia	Estudo prospectivo de caso-controle	Leve–moderada
Li et al. (2020)	China	Estudo transversal	Não grave
Liu et al. (2021)	China	Observacional retrospectivo	Gravidade mista
Moya-Salazar et al. (2023)	Peru	Estudo transversal	Gravidade mista
Saurabh et al. (2021)	Índia	Observacional retrospectivo	Gravidade mista
Srivastava et al. (2022)	Índia	Observacional retrospectivo	Gravidade mista
Tekle et al. (2022)	Etiópia	Observacional retrospectivo	Gravidade mista
Yoo et al. (2022)	Coreia do Sul	Observacional retrospectivo	Hospitalizados
Yessenbayeva et al. (2023)	Cazaquistão	Observacional retrospectivo	Hospitalizado
Zou et al. (2020)	China	Observacional retrospectivo	Gravidade mista

Fonte: Elaborado pelos autores.

Os estudos foram realizados na Ásia (China, Coreia do Sul, Cazaquistão), África (Egito, Etiópia), Europa (Turquia), América do Sul (Peru) e Sul da Ásia (Índia) (Figura 2). Predominaram os desenhos observacionais retrospectivos^{21–28}, seguidos por coortes prospectivas^{29–31}, análises transversais^{32,33} e um estudo prospectivo de caso-controle¹⁸. A maioria dos estudos foi realizada em ambiente hospitalar e incluiu populações com gravidade mista; poucos incorporaram casos não graves ou ambulatoriais. Nenhum estudo foi projetado primariamente para avaliar alterações

no TP na COVID-19 leve, e as definições de gravidade variaram entre os estudos.

Resultados do tempo de protrombina

O prolongamento do TP foi associado principalmente à gravidade da doença e a desfechos adversos, particularmente em coortes de gravidade moderada a grave^{21–27}. Em populações com COVID-19 leve ou não grave (), os valores do TP geralmente permaneceram normais ou apresentaram alterações mínimas^{32,19,33}. A heterogeneidade metodológica, incluindo diferenças nas

sugere que qualquer ativação hemostática é sutil, transitória e compensada, permanecendo abaixo da sensibilidade dos ensaios de rotina^{19,32,33}. Assim, as alterações do TP devem ser interpretadas dentro de um contexto clínico e inflamatório mais amplo. São necessários futuros estudos prospectivos longitudinais com foco em populações leves e ambulatoriais para esclarecer a dinâmica inicial do TP e suas trajetórias temporais.

CONCLUSÃO

A COVID-19 leve não causa anormalidades clinicamente relevantes no TP, com valores tipicamente dentro dos intervalos de referência e apenas variações sutis e não significativas, refletindo hemostasia compensada em vez de disfunção da via extrínseca. Isso corrobora um modelo dependente da gravidade, no qual as alterações da coagulação va-

riam proporcionalmente à inflamação, lesão endotelial e gravidade da doença, limitando o valor clínico do TP na doença leve e ressaltando a necessidade de estudos prospectivos para esclarecer a dinâmica precoce do TP e sua relevância prognóstica. Até que tais evidências estejam disponíveis, as alterações no TP na COVID-19 leve devem ser interpretadas com cautela dentro do contexto clínico e inflamatório mais amplo.

REFERÊNCIAS

- 1 - Organização Mundial da Saúde. Relatórios de situação da doença por coronavírus (COVID-19) [Internet]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/situation-report---1>
- 2 - Ministério da Saúde (BR). COVID-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/covid-19>
- 3 - Tang D, Comish P, Kang R. As características da doença COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(5):e1008536
- 4 - Parker A, Louw EH, Lalla U, Koegelenberg CFN, Allwood BW, Rabie H, Sibeko SI, Taljaard JJ, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica em pacientes adultos com COVID-19. *S Afr Med J*. 2020;110(10):957-958
- 5 - Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hiperinflamação e desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na COVID-19: uma nova hipótese para a hipercoagulopatia clinicamente suspeita e a imunotrombose microvascular. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173
- 6 - Shaigany S, Gnirke M, Guttmann A, Chong H, Meehan S, Raabe V, Louie E, Solitar B, et al. Um adulto com síndrome inflamatória multissistêmica semelhante à doença de Kawasaki associada à COVID-19. *Lancet*. 2020;396(10246):e8.
- 7 - Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Alterações proeminentes na coagulação sanguínea de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-1120
- 8 - Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Parâmetros de coagulação anormais estão associados a mau prognóstico em pacientes com pneumonia por novo coronavírus. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847
- 9 - Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, et al. Complicações tromboembólicas venosas e arteriais em pacientes com COVID-19 internados em um hospital universitário em Milão, Itália. *Thromb Res*. 2020;191:9-14
- 10 - Low RN, Low RJ, Akrami A. Uma revisão da fisiopatologia baseada em citocinas dos sintomas da COVID longa. *Front Med*. 2023;10:1011936
- 11 - Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, et al. Características clínicas de 113 pacientes falecidos com doença coronavírus 2019: estudo retrospectivo. *BMJ*. 2020;368:m1091
- 12 - Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, Falco M, Albano G, et al. O padrão pró-coagulante de pacientes com síndrome de dificuldade respiratória aguda por COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747-1751
- 13 - Bulanov AY, Andreev DA, Ivashkin VT, Maev IV, Zhuravlev DV, Mikhaylov EN, Kuznetsova AV, Malkov VA, et al. Análises integrais da hemostasia em pacientes hospitalizados com COVID-19 na admissão e durante a tromboprolifaxia com heparina. *PLoS One*. 2023;18(6):e0282939
- 14 - Kalal CR, Joshi H, Kumar V, Gopal D, Rathod D, Shukla A, Gianchandani T, Bhatt C. Significado clínico da anormalidade da função hepática em pacientes com COVID-19: uma experiência de um único centro no oeste da Índia. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(6):878-888
- 15 - Ministério da Saúde (BR). Covid-19: casos e óbitos [Internet]. 2025 [consultado em 15 de setembro]

Revisão Integrativa

Silva ÉC, Pereira IR, Figueiredo MF, Oliveira JBM, Souza CRVM, Chagas TPG, Cucinelli AES
Comportamento do Tempo de Protrombina ao Longo da Gravidade da Doença por Coronavírus 2019 Leve

de 2025]. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html

16 - Wynberg E, van Willigen HDG, Dijkstra M, Boyd A, Kootstra NA, van den Aardweg JG, van Gils MJ, Matser A, et al. Evolução dos sintomas da doença coronavírus 2019 (COVID-19) durante os primeiros 12 meses após o início da doença. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1): e482-e490

17 - Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S, Tobalina M, Díaz-Salazar S, et al. Síndrome pós-COVID-19, inflamação de baixo grau e marcadores inflamatórios: um estudo transversal. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(6):901-909

18 - Karabulut A, Sahin S. Marcadores inflamatórios e níveis de neopterin em relação à COVID-19 leve. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023; 27:8952-8961

19 - Whittemore R, Knafl K. A revisão integrativa: metodologia atualizada. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53

20 - Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para a divulgação de revisões sistemáticas. *BMJ*. 2021;372:n71

21 - Chen X, Wang Q, Xu M, Li C. Uma análise retrospectiva da disfunção coagulativa em pacientes com COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26:1076029620964868

22 - Zou Y, Guo H, Zhang Y, Zhang Z, Liu Y, Wang J, Lu H, Qian Z. Análise dos parâmetros de coagulação em pacientes com COVID-19 em Xangai, China. *Biosci Trends*. 2020;14(4):285-289

23 - Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlação entre a carga relativa de RNA viral nasofaríngeo e a contagem de linfócitos com a gravidade da doença em pacientes com COVID-19. *Viral Immunol*. 2020;33(5):330-335

24 - Saurabh A, Dey B, Raphael V, Deb P, Khonglah Y, Tiewsoh I. Papel do perfil de coagulação na previsão da gravidade da doença entre pacientes com COVID-19. *Cureus*. 2021;13: e19124

25 - Yoo EH, Chang SH, Song DY, Lee CH, Cheong GY, Park S, Lee JH, Lee S, et al. Análise abrangente de dados laboratoriais para prever a gravidade clínica da doença coronavírus 2019 em 1.952 pacientes em Daegu, Coreia. *Ann Lab Med*. 2022;42(1):24-35

26 - Srivastava S, Garg I, Bansal A, Kumar A, Gupta R,

Singla R, Gupta N. Implicações da COVID-19 no perfil trombotico de pacientes gravemente afetados. *Pathobiology*. 2022; 89:407-417

27 - Chen YE, Ren FL, Gu X, Zhang HJ, Li WJ, Yang H, Shang FQ. Valor clínico das plaquetas e dos parâmetros de coagulação na previsão da gravidade da variante Delta do SARS-CoV-2. *Pathobiology*. 2023;90(4):241-250

28 - Yessenbayeva A, Kudaibergen G, Kenzhebekova Z, Zhunussova T, Kulmanov M, Alimzhanova A, Kassenova S, Abilova A, et al. Biomarcadores de imunotrombose e polimorfismos dos genes IL2, IL6 e IL10 como preditores da gravidade da COVID-19 em uma população do Cazaquistão. *PLoS One*. 2023;18: e0288139

29 - Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young KH, Qian W. A trombocitopenia induzida pelo SARS-CoV-2 como um importante biomarcador significativamente correlacionado com função de coagulação anormal, aumento do risco de coágulos sanguíneos intravasculares e mortalidade em pacientes com COVID-19. *Exp Hematol Oncol*. 2020;9:16

30 - Esmaeel HM, Ahmed HA, Elbadry MI, Khalaf AR, Mohammed NA, Mahmoud HA, Taha EM. Anomalias nos parâmetros de coagulação e sua relação com os resultados clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave: estudo prospectivo. *Sci Rep*. 2022;12:13155

31 - Tekle E, Gelaw Y, Dagnew M, Gelaw A, Negash M, Kassa EK, Bizuneh S, Wudineh D, et al. Estratificação de risco e valor prognóstico do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada em pacientes com COVID-19. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272216

32 - Li T, Wang L, Wang H, Gao Y, Hu X, Li X, Zhang S, Xu Y, et al. Características dos índices laboratoriais em pacientes com COVID-19 com sintomas não graves na cidade de Hefei, província de , China: valor diagnóstico em lesões orgânicas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(12):2447-2455

33 - Moya-Salazar J, Córdor LY, Zuñiga N, Jaime-Quispe A, Moya-Salazar B, Chicoma-Flores K, Cañari B, Contreras-Pulache H. As alterações nos marcadores de coagulação não apresentaram diferenças em relação à gravidade da COVID-19 em pacientes peruanos: um estudo transversal unicêntrico. *Health Sci Rep*. 2023;6(3):e1105

Tabela Suplementar S1 - Características dos Estudos

DOI	Autores	Ano de Publicação	Título do Artigo	Nome do Periódico	País do Estudo	Desenho do Estudo	Objetivo do Estudo
10.1177/1076029620964868	Chen et al., (2020)	2020	Análise retrospectiva da disfunção da coagulação em pacientes com COVID-19	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis	China	Estudo observacional retrospectivo	Analisar e comparar a função de coagulação entre pacientes com COVID-19 leve e grave, buscando parâmetros de coagulação que distingam a gravidade.
10.1371/journal.pone.0272216	Tekle et al., (2022)	2022	Estratificação de risco e valor prognóstico do tempo de protrombina e do tempo de tromboplastina parcial ativada em pacientes com COVID-19	PLoS One	Etiópia	Estudo de coorte observacional com seguimento	Avaliar o valor prognóstico e de estratificação de risco dos parâmetros básicos de coagulação (TP e TTPa) e fatores associados à gravidade da doença em pacientes com COVID-19.
10.1038/s41598-022-16915-8	Esmaeel et al., (2022)	2022	Anormalidades nos parâmetros de coagulação e sua relação com desfechos clínicos em pacientes hospitalizados e com COVID-19 grave: estudo prospectivo	Scientific Reports (Nature)	Egito	Estudo observacional prospectivo	Avaliar o papel dos parâmetros de coagulação (PC, TTPa, D-dímero, AT-III, fibrinogênio) e sua relação com a gravidade clínica e evolução em pacientes com COVID-19.
10.7759/cureus.19124	Saurabh et al., (2021)	2021	Papel do perfil de coagulação na predição da gravidade da doença em pacientes com COVID-19	Cureus	Índia	Estudo observacional retrospectivo	Analisar a associação dos parâmetros de coagulação (D-dímero, fibrinogênio, tempo de protrombina [TP] e tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa]) com a gravidade da doença em pacientes com COVID-19 e determinar valores de corte preditivos.
10.1159/000522543	Srivastava et al., (2022)	2022	Implicações da COVID-19 no perfil trombotico de pacientes gravemente afetados	Pathobiology	Índia	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar alterações nos parâmetros tromboticos e anticoagulantes em pacientes com COVID-19 e correlacioná-las com a gravidade da doença e mortalidade.
10.26355/eurrev_202309_33816	Karabulut; Sahin (2023)	2023	Marcadores inflamatórios e níveis de neopterin em relação à COVID-19 leve	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Turquia	Estudo caso-controle prospectivo	Avaliar os níveis de neopterin juntamente com parâmetros inflamatórios, de coagulação e bioquímicos em pacientes com COVID-19 leve/moderada em comparação com controles saudáveis.
10.1371/journal.pone.0288139	Yes-senbayeva et al., (2023)	2023	Biomarcadores de imunotrombose e polimorfismos dos genes IL2, IL6 e IL10 como preditores da gravidade da COVID-19 em uma população cazaque	PLoS One	Cazaquistão	Estudo caso-controle retrospectivo	Avaliar biomarcadores de imunotrombose e polimorfismos de genes de citocinas (IL2, IL6, IL10) e sua associação com a gravidade da COVID-19.

Revisão Integrativa

Silva ÉC, Pereira IR, Figueiredo MF, Oliveira JBM, Souza CRVM, Chagas TPG, Cucinelli AES
Comportamento do Tempo de Protrombina ao Longo da Gravidade da Doença por Coronavírus 2019 Leve

10.1002/hsr.2.1105	Moya-Salazar et al., (2023)	2023	Alterações nos marcadores de coagulação não mostraram diferenças com a gravidade da COVID-19 em pacientes peruanos: estudo transversal de centro único	Health Science Reports	Peru	Estudo observacional transversal	Avaliar marcadores de coagulação (TP, TTPa, fibrinogênio, D-dímero, plaquetas) de acordo com a gravidade da COVID-19 em adultos peruanos e explorar sua associação com a função de oxigenação e o comprometimento pulmonar.
10.1159/000528318	Chen et al., (2023)	2023	Valor clínico das plaquetas e dos parâmetros de coagulação na predição da gravidade da variante Delta do SARS-CoV-2	Pathobiology	China	Estudo observacional retrospectivo	Analisar características clínicas, índices plaquetários e parâmetros de coagulação em pacientes infectados pela variante Delta do SARS-CoV-2 e avaliar seu valor na predição da gravidade da doença.
10.1186/s40164-020-00172-4	Bao et al., (2020)	2020	Trombocitopenia induzida por SARS-CoV-2 como um importante biomarcador significativamente correlacionado com função de coagulação anormal, aumento do risco de trombose intravascular e mortalidade em pacientes com COVID-19	Experimental Hematology & Oncology	China	Estudo de coorte observacional prospectivo	Investigar trombocitopenia e anormalidades de coagulação em pacientes com COVID-19 e avaliar sua associação com a gravidade da doença, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e mortalidade.
10.1007/s10096-020-03967-9	Li et al., (2020)	2020	Características dos índices laboratoriais em pacientes com COVID-19 com sintomas não graves na cidade de Hefei, China: valor diagnóstico em lesões de órgãos	European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases	China	Estudo observacional transversal com medidas laboratoriais repetidas	Caracterizar alterações laboratoriais em pacientes com COVID-19 não grave e avaliar seu valor diagnóstico para lesões de órgãos, incluindo efeitos sobre coagulação e hemostasia.
10.5582/bst.2020.03086	Zou et al., (2020)	2020	Análise dos parâmetros de coagulação em pacientes com COVID-19 em Xangai, China	BioScience Trends	China	Estudo de coorte observacional retrospectivo	Investigar anormalidades de coagulação em pacientes com COVID-19 e avaliar a correlação entre parâmetros de coagulação e gravidade da doença, bem como mudanças dinâmicas durante a recuperação.
10.1089/vim.2020.0062	Liu et al., (2020)	2020	Correlação entre a carga relativa de RNA viral nasofaríngeo e a contagem de linfócitos com a gravidade da doença em pacientes com COVID-19	Viral Immunology	China	Estudo observacional retrospectivo	Analisar a correlação entre mudanças dinâmicas na carga de RNA do SARS-CoV-2 nasofaríngeo e a gravidade da doença, refletida pela contagem de linfócitos e outros marcadores laboratoriais.
10.3343/alm.2022.42.1.24	Yoo et al., (2022)	2022	Análise abrangente de dados laboratoriais para prever a gravidade clínica da COVID-19 em 1.952 pacientes em Daegu, Coreia	Annals of Laboratory Medicine	Coreia do Sul	Estudo de coorte multicêntrico retrospectivo	Avaliar a prevalência, características e impacto clínico dos parâmetros laboratoriais em pacientes hospitalizados com COVID-19 e sua correlação com a gravidade clínica na admissão.

Supplementary Table S1 - Study characteristics

DOI	Autores	Tamanho total da amostra	Número de participantes com COVID-19 leve	Idade	Sexo	Crítérios utilizados para definir COVID-19 leve	Formato de medição do TP (Tempo de Protrombina)	Valor de TP no grupo com COVID-19 leve	Intervalo de referência laboratorial	Momento da medição do TP (Tempo de Protrombina)
10.1177/1076029620964868	Chen et al., (2020)	88 pacientes com COVID-19 (58 leves, 30 graves)	58 (casos leves)	Não reportado	Não reportado	Pacientes diagnosticados com COVID-19 que não atenderam aos critérios de gravidade segundo as diretrizes da Comissão Nacional de Saúde da China (Versão de Teste 7); critérios de gravidade incluíram frequência respiratória ≥ 30 /min, saturação de oxigênio $\leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg ou progressão $>50\%$ em imagem pulmonar em 24–48 horas	Tempo de Protrombina (TP), medido em segundos (amostras de plasma analisadas com analisador automático de coagulação ACL TOP)	11,34 \pm 1,35 segundos	Não reportado	Na admissão hospitalar (testes laboratoriais basais no momento da inclusão)
10.1371/journal.pone.0272216	Tekle et al., (2022)	117 pacientes com COVID-19	Número exato não explicitamente separado entre leve, moderado e grave na amostra total	Não reportado	77 (65,8%) homens no total (não discriminado entre leve vs. grave)	Classificação clínica em grupos leve, moderado e grave (definições detalhadas não explicitadas no trecho, provavelmente baseadas em critérios da OMS/ clínicos)	Tempo de Protrombina medido em segundos (linha de base e acompanhamento)	Mediana do TP no grupo leve: 13,8 segundos (IIQ 13,45–15,1)	Intervalos de referência utilizados (TP 10–14 segundos) aplicados na definição de TP anormal neste contexto	Na admissão hospitalar (baseline) e acompanhamento no dia 7 para análise prognóstica
10.1038/s41598-022-16915-8	Esmaeel et al., (2022)	267 pacientes com COVID-19	Não reportado separadamente como "leve"; os pacientes foram categorizados como não graves (incluindo não hospitalizados e moderados) e graves (71 casos)	37 (18–87) anos	56,2% homens	Não descrito como "leve" isoladamente; uso das diretrizes do NIH para classificação da gravidade e separação em grupos "não grave" e "grave" (incluindo pacientes hospitalizados e em UTI)	Concentração de protrombina (PC, medida inversa do TP; valores derivados do tempo de coagulação)	Não há valor típico de TP reportado exclusivamente para casos leves; dados de concentração de protrombina (PC) foram apresentados por gravidade, mas não separadamente para grupos leves isolados	Valores normais de concentração de protrombina (PC) não explicitamente fornecidos no texto disponível	Coleta de sangue na admissão, antes do início de qualquer medicação, para evitar interferências nos testes de coagulação
10.7759/cureus.19124	Saurabh et al., (2021)	90 pacientes com COVID-19 confirmados por PCR	48 pacientes não graves (inclui casos leves/moderados sem critérios de gravidade)	Geral: 51,3 \pm 16,8 anos; Grupo não grave: 46,0 \pm 16,41 anos	53 homens / 37 mulheres (razão H:M = 1,43)	COVID-19 não grave definida como ausência de sintomas graves; casos graves definidos por frequência respiratória >30 /min, dispnéia ou saturação de oxigênio $<90\%$ em ar ambiente	Tempo de Protrombina (TP), medido em segundos a partir de plasma citratado usando analisador automatizado de coagulação	12,8 \pm 1,4 segundos	Não reportado	Na admissão hospitalar (baseline), antes do início do tratamento
10.1159/000522543	Srivastava et al., (2022)	383 pacientes com COVID-19	104 (coorte geral); dados de coagulação disponíveis para 7 pacientes leves	NR (distribuição etária mencionada qualitativamente; maior idade entre não sobreviventes)	251 homens; 132 mulheres	Diretrizes de gravidade clínica do Ministério da Saúde e Bem-Estar Familiar (MoHFW), Governo da Índia	Tempo de Protrombina (segundos), medido por método mecânico de detecção de coágulo (analisador DESTINY PLUS)	TP médio dentro do intervalo de referência normal; significativamente menor que nos grupos moderado e grave (valor numérico exato não reportado)	Reportado como intervalo de referência laboratorial padrão (faixa exata de TP não especificada numericamente)	Na admissão hospitalar; em casos graves, medições repetidas foram realizadas e calculada a média para análise
10.26355/eurrev_202309_33816	Karabulut; Sahin (2023)	88 participantes	50 pacientes com COVID-19 leve/moderada (sem estratificação entre leve e moderado)	Grupo COVID-19: 42,84 \pm 16,67 anos; Controles: 38,71 \pm 12,65 anos	Grupo COVID-19: 58% homens (29), 42% mulheres (21); Controles: 50% homens (19), 50% mulheres (19)	Crítérios da OMS para COVID-19; pacientes hospitalizados com doença leve/moderada sintomática; pacientes críticos e em UTI excluídos	Tempo de Protrombina (segundos), amostra de sangue venoso, ensaio de coagulação de rotina	Mediana 9,95 s (mín–máx: 8,66–26,3); média 10,89 \pm 3,04 s	NR (intervalo de referência laboratorial padrão utilizado; faixa numérica não informada)	Na admissão hospitalar
10.1371/journal.pone.0288139	Yes-senbayeva et al., (2023)	301 participantes	159	Idade mediana reportada por grupos etários; sem diferença significativa entre grupos leve e grave. Geral: pacientes ≥ 18 anos; média \pm DP não reportada separadamente para o grupo leve	Sem diferença significativa por sexo entre os grupos leve e grave ($p = 0,573$). Contagens exatas por grupo não especificadas	Sintomas leves, sem lesão pulmonar, $SpO_2 >95\%$, manejo ambulatorial, conforme Protocolo Clínico nº 130 do Ministério da Saúde do Cazaquistão (1º de abril de 2021)	Tempo de Protrombina (TP), medido em segundos (s)	Reportado como menor que no grupo grave; valor numérico exato para o grupo leve não explicitado no texto	TP: 9–15 segundos	Na admissão hospitalar, antes da terapia anti-coagulante

Revisão Integrativa

Silva ÊC, Pereira IR, Figueiredo MF, Oliveira JBM, Souza CRVM, Chagas TPG, Cucinelli AES
Comportamento do Tempo de Protrombina ao Longo da Gravidade da Doença por Coronavírus 2019 Leve

10.1002/hsr.2.1105	Moya-Salazar et al., (2023)	186 participantes	104	Idade média geral: 53,3 ± 16,3 anos. Idade por grupo de gravidade: não reportada separadamente para COVID-19 leve	Geral: Homens: 120 (64,5%); Mulheres: 66 (35,5%). Distribuição por gravidade: não reportada	Infecção respiratória aguda com pelo menos dois dos seguintes: tosse, mal-estar, dor de garganta, febre, congestão nasal; podendo incluir alteração de paladar/olfato e exantemas; sem dispnéia, sem hipóxia e sem dano pulmonar	Tempo de Protrombina (TP), medido em segundos (s)	Média do TP: 13,4 ± 2,3 segundos; IC 95%: 12,9–13,9 s	TP: 11–13,5 segundos	Perfil de coagulação basal na avaliação clínica durante a segunda onda da COVID-19 (janeiro–abril de 2021)
10.1159/000528318	Chen et al., (2023)	863 participantes	304 (variante Delta)	Idade mediana geral: 38 anos (IIQ 30–51; intervalo 19–90). Idade por grupo de gravidade (leve): não reportada separadamente	Geral: Homens: 471 (54,58%); Mulheres: 392 (45,42%). Distribuição por gravidade: não reportada	Sintomas clínicos leves sem evidência de pneumonia em exames de imagem, conforme diretrizes provisórias da OMS e protocolo da Comissão Nacional de Saúde da China (Versão de Teste 8)	Tempo de Protrombina (TP), medido em segundos (s), amostra de sangue venoso	Valores numéricos de TP para o grupo leve (variante Delta) não reportados explicitamente; análise comparativa entre níveis de gravidade mostrou diferenças estatisticamente significativas	Não explicitamente informado no artigo	Amostras de sangue venoso coletadas nos dias 1–2 após a admissão hospitalar
10.1186/s40164-020-00172-4	Bao et al., (2020)	178 pacientes	129 pacientes com COVID-19 não grave (leve e moderado não estratificados separadamente)	Idade mediana geral: 64 anos. Idade por grupo de gravidade: não reportada separadamente	Geral: Homens: 106 (59,6%); Mulheres: 72 (40,4%). Distribuição por gravidade: não reportada	COVID-19 não grave definida na admissão conforme diretrizes da American Thoracic Society para pneumonia adquirida na comunidade, excluindo critérios de gravidade (sem insuficiência respiratória, choque séptico ou ≥3 critérios menores)	Tempo de Protrombina (TP), medido em segundos (s), amostra de sangue venoso, ensaio de coagulação de rotina	Mediana do TP: 12,70 s (IIQ 12,15–13,59)	Não explicitamente informado (critérios da ISTH referenciados para escore de CIVD; prolongamento do TP definido em relação ao basal)	Na admissão hospitalar (medições seriadas realizadas semanalmente durante a internação)
10.1007/s10096-020-03967-9	Li et al., (2020)	97 participantes	40 pacientes com COVID-19 não grave	57 indivíduos saudáveis pareados por idade e sexo	Relatado como pareado entre grupos. Valores numéricos exatos não fornecidos no trecho	Pareamento entre pacientes com COVID-19 e controles. Números exatos não reportados	Infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR e tomografia computadorizada	Tempo de Protrombina (TP), medido em segundos (s), amostra de sangue venoso, ensaio padrão de coagulação	TP significativamente prolongado em pacientes com COVID-19 não grave em comparação com controles saudáveis; valores exatos (média ± DP) não reportados no trecho	Não explicitamente informado
10.5582/bst.2020.03086	Zou et al., (2020)	303 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 confirmada	277 participantes classificados como “leves” (inclui casos leves e moderados)	Idade mediana geral: 51 anos (intervalo 16–88). Grupo leve: 50 anos (IIQ 36–63). Grupo grave: 65 anos (IIQ 63–76)	Geral: 158 homens / 145 mulheres. Grupo leve: 49,8% homens; Grupo grave: 76,9% homens	Classificação conforme protocolo nacional chinês “Diagnosis and Treatment Protocols for Novel Coronavirus Pneumonia (7ª edição)”; grupo leve incluiu casos leves e moderados	Todos os pacientes incluídos classificados como COVID-19 não grave (sem casos graves ou críticos)	Mediana do TP = 13,4 segundos (IIQ 13,0–13,8)	11,0–14,0 segundos	Na admissão hospitalar para todos os 303 pacientes; adicionalmente na alta para 240 pacientes recuperados
10.1089/vim.2020.0062	Liu et al., (2020)	76 participantes	46	Mediana de 45 anos (intervalo 18–78)	49 homens, 27 mulheres	Grupo leve composto por pacientes que não atenderam aos critérios de gravidade (sem desconforto respiratório, saturação >93%, PaO ₂ /FiO ₂ >300, sem insuficiência respiratória/choque/falência orgânica)	Tempo de Protrombina medido em segundos (s) por ensaios padrão de coagulação na admissão hospitalar (linha de base) e na alta para pacientes recuperados	Mediana 12,3 s (IIQ 11,9–12,7)	Não reportado no texto fornecido	Teste laboratorial basal na admissão (momento não explicitamente especificado; coletado retrospectivamente durante a internação)
10.3343/alm.2022.42.1.24	Yoo et al., (2022)	1.952 pacientes hospitalizados com COVID-19	1.612 pacientes (82,6% classificados como leves na admissão)	Idade média 58,1 ± 19,9 anos; grupo leve: média de 55,3 ± 20,0 anos	700 homens (35,9%) no total; grupo leve: 536 homens (33,3%)	Gravidade clínica baseada na escala ordinal modificada da OMS: escores 1–2 classificados como leves (sem limitação ou com limitação das atividades diárias, sem necessidade de oxigenoterapia)	Tempo de Protrombina medido em segundos (TP, s)	Não reportado como valores específicos de média/mediana de TP ou INR por grupo; apenas proporções de anormalidade e associações por regressão foram apresentadas	Intervalo de referência do INR do TP: 0,8–1,2	Na admissão hospitalar (apenas baseline)

Continuação										
DOI	Grupo controle saudável incluído	Comparação entre grupos de gravidade da doença	Significância estatística das diferenças no TP	Direção da alteração do TP (Tempo de Protrombina)	Associação entre TP (Tempo de Protrombina) e gravidade da doença	Associação entre TP (Tempo de Protrombina) e desfechos clínicos	Ajuste para Fatores de Confusão	Outros Parâmetros de Coagulação Avaliados	Marcadores Inflamatórios Avaliados	Limitações
10.1177/1076029620964868	Não	Sim — grupos de COVID-19 leve versus grave	Sim — TP significativamente maior no grupo grave (p < 0,001)	TP prolongado (aumentado) na COVID-19 grave em comparação com leve	Sim — valores mais elevados de TP associados a maior gravidade da doença	Não avaliado (sem análise de mortalidade, prognóstico ou desfechos)	Não — apenas comparações não ajustadas (teste t para amostras independentes)	TTPa, fibrinogênio (Fib), tempo de trombina (TT), D-dímero	Nenhum relatado	Tamanho amostral pequeno; estudo retrospectivo de centro único; ausência de análise prognóstica e de desfechos em acompanhamento; falta de ajuste para fatores de confusão
10.1371/journal.pone.0272216	Não (apenas pacientes com COVID-19)	Sim (leve, moderado, grave)	TP diferiu significativamente entre os grupos (p < 0,001)	TP aumentou (prolongou) com o aumento da gravidade da doença (leve < moderado < grave)	Sim — TP mais alto associado a doença mais grave (regressão logística ordinal: aumento do TP relacionado à gravidade)	Sim — alterações no TP ao longo de 7 dias associadas ao prognóstico; aumento do TP no dia 7 relacionado a pior prognóstico	Sim — regressão logística ordinal ajustada para idade e uso de álcool na análise de gravidade; alterações no TP foram associadas ao prognóstico independentemente de alguns fatores de confusão	Tempo de trombolastina parcial ativada (TTPa)	Não relatado na extração (foco em TP e TTPa)	Estudo de centro único; tamanho da amostra limitado; avaliação restrita de outros biomarcadores; ausência de grupo controle saudável robusto; potenciais fatores de confusão (como comorbidades) não totalmente controlados
10.1038/s41598-022-16915-8	Não — apenas pacientes com COVID-19 foram incluídos	Sim — comparação entre pacientes graves e não graves (incluindo não hospitalizados e moderados)	Sim — PC (e, por inferência, o TP) apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de gravidade	PC reduzida nos casos graves (correspondendo ao prolongamento do TP), indicando pior coagulação	Sim — menor PC associada a maior gravidade (e, consequentemente, maior TP esperado em pacientes graves)	Pacientes com alterações de coagulação apresentaram pior sobrevida na análise de Kaplan-Meier (indicando relação com desfechos)	Sim — análise multivariada incluiu fatores como idade e outros indicadores clínicos para identificar preditores independentes (incluindo PC, D-dímero e AT-III)	TTPa, fibrinogênio (Fg), antitrombina III (AT-III) e D-dímero	PCR, VHS, ferritina, LDH, razão neutrófilo-linfócito (NLR)	Limitado a uma única população hospitalar no Egito; ausência de grupo controle saudável; uso de concentração de protrombina (PC) em vez do tempo de protrombina direto; possível impacto de fatores de confusão além dos controlados nas análises
10.7759/cureus.19124	Não	Sim — pacientes graves versus não graves	Sim — TP significativamente maior no grupo grave (p < 0,001)	TP prolongado (aumentado) na COVID-19 grave em comparação com não grave	Sim — TP prolongado associado ao aumento da gravidade da doença	Indireta — TP utilizado como preditor de gravidade; mortalidade e desfechos a longo prazo não analisados diretamente	Não — análises baseadas em estatística univariada (teste t, teste qui-quadrado, análise ROC)	D-dímero, fibrinogênio, tempo de trombolastina parcial ativada (TTPa)	Nenhum relatado	Viés de seleção hospitalar; tamanho amostral pequeno; desenho retrospectivo; ausência de medições seriadas de coagulação; falta de ajuste multivariado
10.1159/000522543	Não	Sim (leve vs. moderado vs. grave)	Sim	TP aumentou com o aumento da gravidade (leve < moderado < grave)	Sim — TP significativamente maior em COVID-19 moderada e grave em comparação com leve	Sim — TP significativamente maior em não sobreviventes em comparação com sobreviventes	Não houve ajuste multivariado	Contagem de plaquetas, fibrinogênio, D-dímero, TTPa, INR, proteína C, proteína S, antitrombina	Nenhum relatado	Desenho retrospectivo; dados de coagulação disponíveis apenas para um subgrupo (70/383); tamanho reduzido da amostra no grupo leve; dados limitados sobre uso de anticoagulantes
10.26355/eurev_202309_33816	Sim (n = 38)	Não (COVID-19 analisada como grupo combinado leve/moderado)	Sim (COVID-19 vs. controles: p < 0,001)	TP prolongado () em COVID-19 leve/moderada em comparação com controles saudáveis	Não avaliado diretamente (sem estratificação por gravidade); TP discutido como marcador preditivo da presença de COVID-19	Não (sem ocorrência de internação em UTI, ventilação mecânica ou óbito na amostra)	Não houve ajuste multivariado	TTPa, INR, D-dímero, fibrinogênio	Leucócitos (WBC), neutrófilos, linfócitos, PCR, procalcitonina (PCT), ferritina, NLR, razão plaqueta-linfócito (PLR), razão linfócito-PCR (LCR)	Tamanho amostral pequeno; estudo de centro único; ausência de estratificação entre COVID-19 leve e moderada; ausência de casos graves; falta de acompanhamento longitudinal
10.1371/journal.pone.0288139	Não (comparação entre pacientes com COVID-19 leve vs. grave)	Sim — COVID-19 leve vs. grave	Sim — TP significativamente maior na COVID-19 grave em comparação com leve (p = 0,012)	TP aumentou com a gravidade (grave > leve)	TP diferiu significativamente entre os grupos, mas sem forte correlação com a gravidade; não foi identificado como principal biomarcador de gravidade	Nenhuma associação direta entre TP e desfechos como mortalidade, tempo de UTI ou complicações	Sim — regressão logística multivariada foi utilizada para análises de associação genética; entretanto, o ajuste específico para TP não foi detalhado explicitamente	Tempo de trombolastina parcial ativada (TTPa), razão normalizada internacional (INR), índice de protrombina (PTI), fibrinogênio, D-dímero	Proteína C reativa (PCR), fibrinogênio, D-dímero	Amostra relativamente pequena; ausência de medições repetidas de marcadores de coagulação em casos leves; ausência de dados sobre variantes do SARS-CoV-2; associações genéticas possivelmente específicas da população
10.1002/hsr.21105	Não	Sim — leve vs. moderado vs. grave	Não — sem diferença significativa do TP entre os grupos de gravidade (p = 0,564)	Sem tendência consistente ou significativa entre os grupos de gravidade (valores semelhantes entre leve, moderado e grave)	Sem associação significativa entre TP e gravidade da COVID-19	Nenhuma associação direta entre TP e saturação de oxigênio, comprometimento pulmonar, internação em UTI ou outros desfechos; TP correlacionado com idade (p = 0,013), mas não com gravidade	Não — apenas análises univariadas (ANOVA, testes de correlação); sem ajuste multivariado	Tempo de trombolastina parcial ativada (TTPa), razão normalizada internacional (INR), fibrinogênio, D-dímero, contagem de plaquetas	Nenhum relatado (ex.: PCR não avaliada)	Estudo de centro único; desenho transversal (sem acompanhamento longitudinal ou análise de mortalidade); possível influência de terapia anticoagulante; avaliação limitada de comorbidades; ausência de análise de outros biomarcadores de coagulação (ex.: vWF, fator VIII); possíveis efeitos genéticos específicos da população; tamanho amostral pode limitar a detecção de diferenças entre grupos

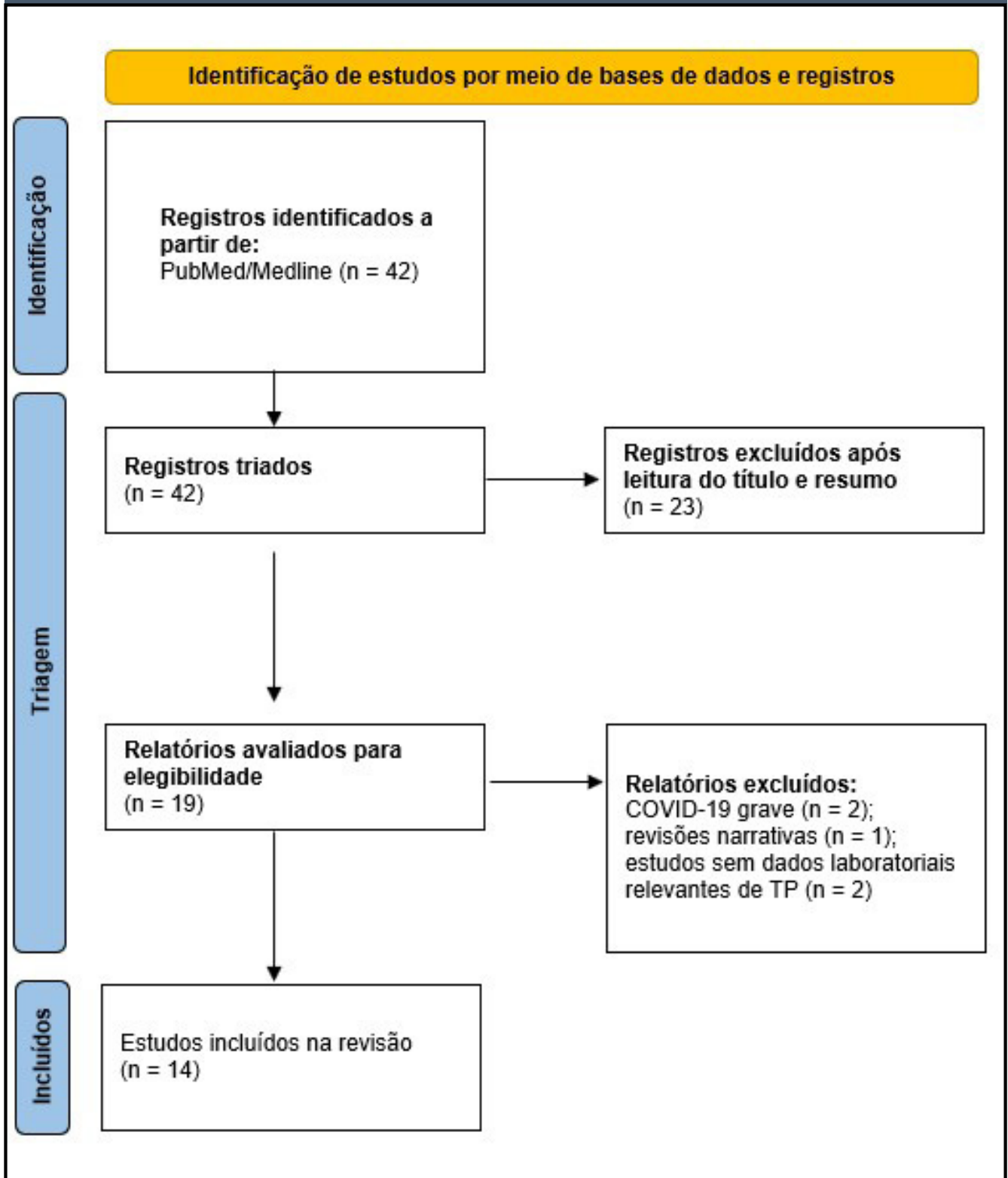
Revisão Integrativa

Silva ÊC, Pereira IR, Figueiredo MF, Oliveira JBM, Souza CRVM, Chagas TPG, Cucinelli AES
Comportamento do Tempo de Protrombina ao Longo da Gravidade da Doença por Coronavírus 2019 Leve

10.1159/ 000528318	Não	Sim — leve vs. moderado vs. grave (variante Delta)	Sim — TP diferiu significativamente entre os grupos de gravidade ($p < 0,05$)	TP aumentou com a gravidade (grave > moderado > leve)	Sim — TP apresentou diferenças significativas entre os grupos de gravidade, mas não foi preditor independente em regressão multivariada	Nenhuma associação direta com mortalidade, desfechos em UTI ou tempo de internação	Sim — regressão logística binária multivariada stepwise foi realizada; o TP foi incluído, mas não permaneceu como preditor independente após o ajuste	D-dímero, fibrinogênio, razão normalizada internacional (INR), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de trombina, produtos de degradação da fibrina	Apenas marcadores hematológicos indiretos (ex.: contagem de neutrófilos e linfócitos); sem PCR, IL-6 ou ferritina relatados	Estudo de centro único; desenho retrospectivo; pequeno número de casos graves ($n = 22$); análise transversal (sem inferência causal); ausência de acompanhamento longitudinal; resultados podem não ser generalizáveis além de casos hospitalizados da variante Delta
10.1186/ s40164-020-00172-4	Não	Sim — não grave vs. grave	Sim — TP significativamente mais prolongado no grupo grave vs. não grave ($p = 0,000$)	TP aumentou (prolongado) com a gravidade (grave > não grave)	Sim — TP significativamente associado à gravidade da doença e ao desenvolvimento de CIVD	Associação indireta — TP correlacionado com trombocitopenia e CIVD; doença grave associada a menor sobrevida (85,7% vs. 100%), mas sem regressão direta TP-mortalidade	Não — análises univariadas (teste t, correlação de Spearman); sem ajuste multivariado	Razão normalizada internacional (INR), tempo de trombina (TT), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), D-dímero, fibrinogênio (para escore de CIVD)	Proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (LDH), contagem de leucócitos e diferenciais	Estudo de centro único; período de seguimento relativamente curto; ausência de ajuste para fatores de confusão; ausência de estratificação dentro do grupo não grave (leve vs moderado); corte do início da pandemia, limitando a generalização
10.1007/ s10096-020-03967-9	Medições seriadas em quatro momentos: dia 1, dia 4, dia 7 e dia 10 da admissão	Sim	Pacientes com COVID-19 não grave vs. controles saudáveis	Sim — TP significativamente mais prolongado em pacientes não graves em comparação com controles ($p < 0,05$)	TP aumentou (prolongado) em pacientes não graves em comparação com indivíduos saudáveis	Não avaliado (todos os pacientes eram não graves; sem estratificação por gravidade)	Associação indireta — TP prolongado foi interpretado como evidência de disfunção da coagulação e hemostasia relacionada à infecção por SARS-CoV-2	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), TP-INR, fibrinogênio (FIB), D-dímero (D-D), produtos de degradação da fibrina (FDP)	Marcadores inflamatórios avaliados: proteína C reativa (PCR), ferritina sérica (SF), interleucinas (IL-1, IL-8); outros marcadores de sistemas orgânicos avaliados: enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP, GGT), função renal (creatinina - CRE, eGFR, ureia), hormônios tireoidianos e paratireoidianos, marcadores do metabolismo ósseo, eixo do hormônio do crescimento	Tamanho amostral pequeno; desenho transversal limita inferência causal; ausência de dados de desfechos clínicos; ausência de ajuste para comorbidades ou tratamentos
10.5582/ bst.2020.03086	Não	Sim — grupo leve (leve + moderado) vs. grupo grave (grave + crítico)	Sim — TP significativamente maior no grupo grave comparado ao leve ($p = 0,003$)	TP prolongado (aumentado) nos casos graves em relação aos leves	Associação positiva: valores mais altos de TP em casos graves comparados aos leves, indicando maior disfunção da coagulação com o aumento da gravidade	Não avaliado diretamente; desfechos limitados ao status de alta, sem correlação com TP	Não houve ajuste multivariado; comparações não ajustadas entre grupos	INR, TTPa, fibrinogênio, produtos de degradação do fibrinogênio (FDP), D-dímero	Proteína C reativa (PCR) mencionada na introdução, mas não analisada como desfecho principal nas tabelas de dados apresentadas	Desenho retrospectivo de centro único; representatividade limitada; pequeno número de casos graves/críticos; ausência de acompanhamento dinâmico detalhado de pacientes críticos; ausência de ajuste multivariado; análise limitada da associação com prognóstico
10.1089/ vim.2020.0062	Não	Sim (leve vs. grave)	$p = 0,029$ (significativo)	TP maior no grupo grave vs. leve (aumento com a gravidade)	Correlação positiva: TP mais elevado associado à doença mais grave	Não avaliado diretamente; porém, elevação do TP associada a marcadores de gravidade (ex: maior carga viral, lesão de órgãos)	Não houve ajuste multivariado	D-dímero, fibrinogênio, TTPa	IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1, PCR	Desenho retrospectivo; 2) Centro único (hospital de referência provincial), gerando vies de seleção; 3) Carga viral quantificada por DCT (relativa, não absoluta); 4) Uso exclusivo de amostras de swab nasofaríngeo (pode não refletir a carga viral pulmonar)
10.3343/ alm.2022.42.1.24	Não	Sim — leve vs. moderado vs. grave	Sim — TP significativamente maior nos grupos moderado e grave em comparação ao grupo leve ($p < 0,001$)	TP prolongado (INR mais elevado) com o aumento da gravidade	TP (INR) independentemente associado à gravidade: valores mais altos aumentaram o risco de doença moderada (OR 2,384; IC 95% 1,543–3,684) e grave (OR 3,127; IC 95% 1,897–5,156); TP (INR) alterado fortemente associado à gravidade (moderada OR 3,474; grave OR 19,500)	Não avaliado diretamente (apenas gravidade na admissão)	Regressão logística multinomial ajustada para múltiplas variáveis laboratoriais simultaneamente (sem ajuste para comorbidades ou variáveis demográficas)	Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), TP-INR	Proteína C reativa (PCR), procalcitonina (PCT)	Apenas pacientes hospitalizados incluídos; casos assintomáticos/leves em centros comunitários excluídos; 2) Nem todos os testes foram realizados em todos os pacientes (dados ausentes); 3) Intervalos de confiança amplos (IC 95%) devido ao pequeno número de casos graves e variabilidade; 4) Diferentes reagentes/equipamentos entre nove hospitais

Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Diagrama de fluxo baseado no PRISMA da seleção de estudos para o TP na COVID-19 leve.

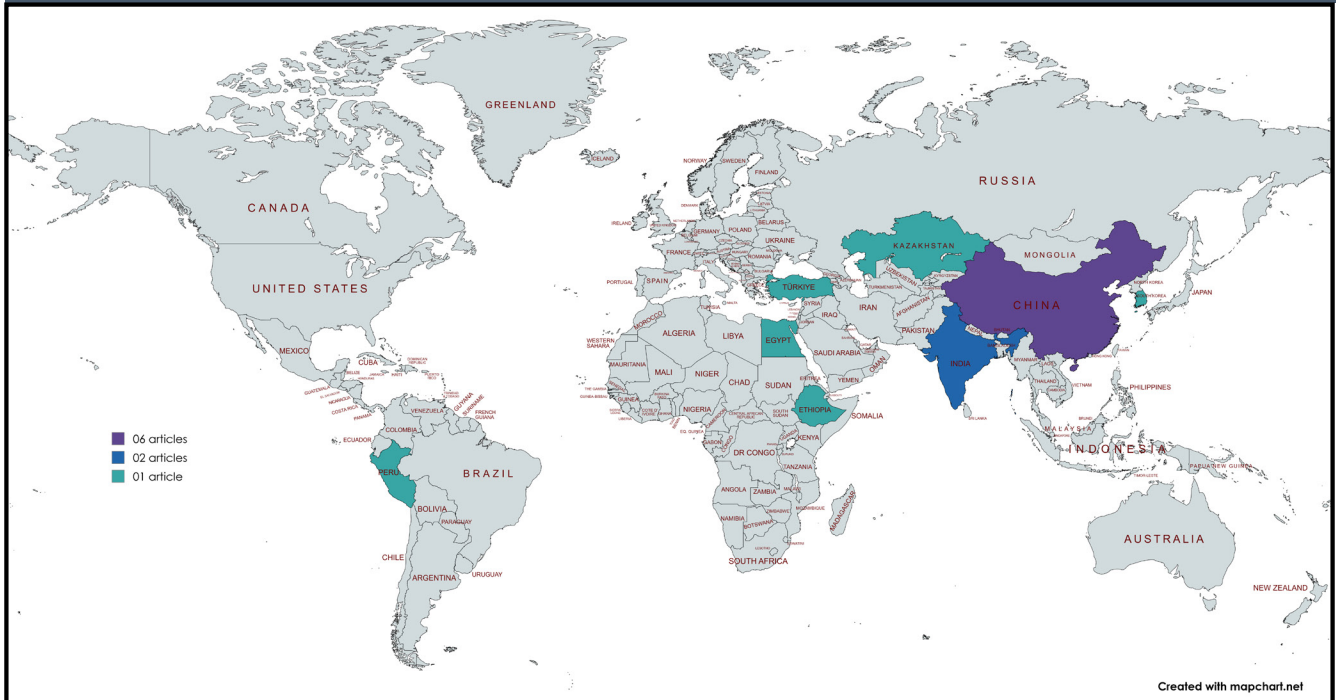


Fonte: adaptado de Page MJ et al., BMJ 2021;372:n71.

Revisão Integrativa

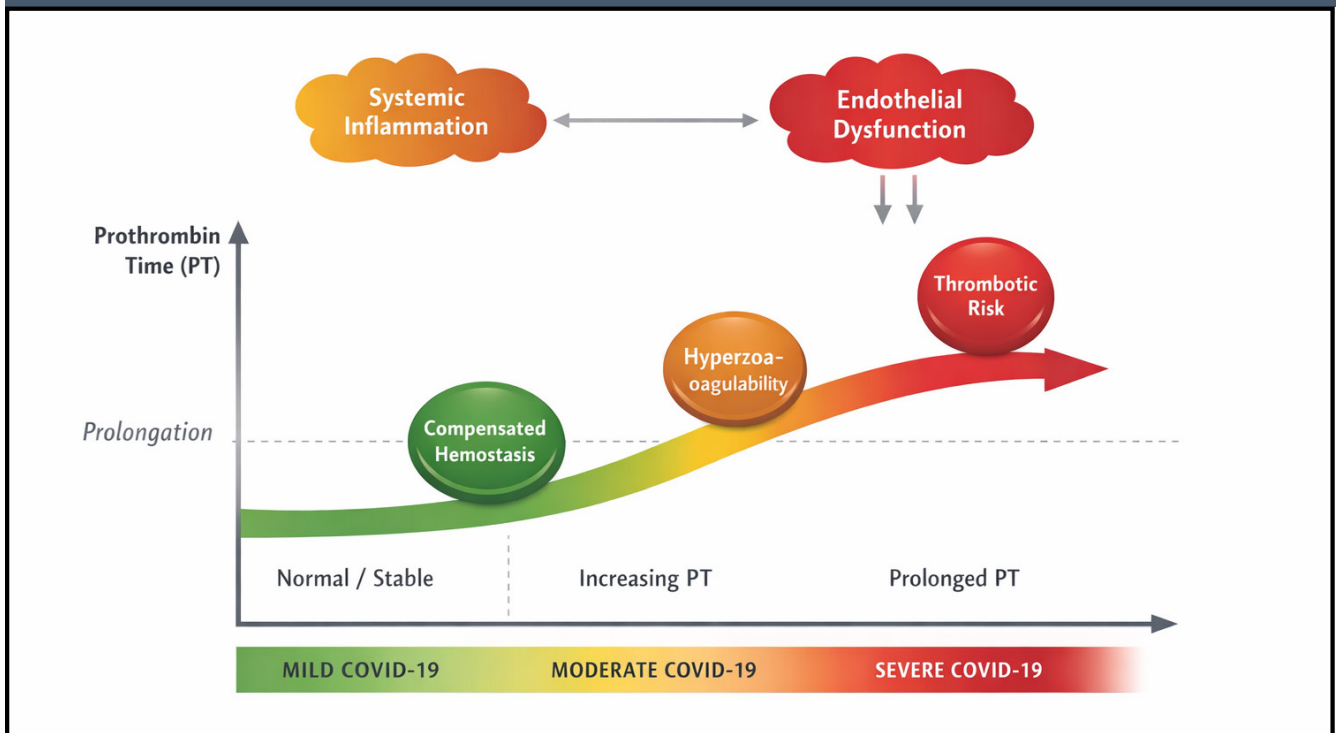
Silva EC, Pereira IR, Figueiredo MF, Oliveira JBM, Souza CRVM, Chagas TPG, Cucinelli AES
Comportamento do Tempo de Protrombina ao Longo da Gravidade da Doença por Coronavírus 2019 Leve

Figura 2. Origem geográfica dos estudos incluídos.



Fonte: autores, MapChart (2026).

Figura 3. O TP permanece normal na COVID-19 leve e se prolonga progressivamente com o aumento da gravidade.



Fonte: Elaborado pelos autores.