



Instituto de Medicina Integral
Professor Fernando Figueira

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA – IMIP
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
(PIBIC/IMIP)

ASSOCIAÇÃO DA DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE COM A MORTALIDADE PELA COVID-19: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Juliana Rodrigues Marinho¹, Arthur Oliveira Figuerôa Cunha¹, Tiago Medeiros Barbosa de Arruda¹, João Eudes Magalhães².

1. Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife - PE

2. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, Recife – PE

Reconhecimento de apoio ao estudo: Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/IMIP)

Agência financiadora: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio de bolsa de iniciação científica.

Recife, 2022

Autores:

Juliana Rodrigues Marinho

Acadêmica do 9º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

Telefone: (81) 997452297 | E-mail: marinhojuliana@gmail.com

Arthur Oliveira Figuerôa Cunha

Acadêmico do 9º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

Telefone: (81) 991695394 | E-mail: arthurfigueroa100@gmail.com

Tiago Medeiros Barbosa de Arruda

Acadêmico do 9º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS).

Telefone: (81) 999773022 | E-mail: tiagombax3@hotmail.com

Orientador:

João Eudes Magalhães

Neurologista pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UPE)

Preceptor no Ambulatório de Clínica Médica - Neurologia do Instituto de Medicina Integral

Professor Fernando Figueira (IMIP)

Telefone: (81) 9.9936-6821 | E-mail: jem.neuro@gmail.com

RESUMO

Introdução: Desde março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou estado de pandemia pela COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2, que varia desde quadros assintomáticos até casos de envolvimento sistêmico, inclusive acometendo o sistema nervoso central ou periférico. Fadiga, mialgia e aumento variável de creatinofosfoquinase são as manifestações mais comuns desse último grupo de envolvimento. Níveis elevados da enzima creatinofosfoquinase tem sido identificado em pacientes admitidos com COVID-19, o que sugere uma relação entre a infecção e lesão de músculos esqueléticos. Essa alteração laboratorial pode chegar a 45,7% dos acometidos e os níveis elevados dessa enzima podem se correlacionar a um pior prognóstico. Assim, o presente estudo se propôs a investigar a relação entre o aumento dos níveis de CPK durante a infecção aguda e o prognóstico da doença.

Método: Trata-se de um estudo transversal, realizado através da aplicação de formulários padronizados para a coleta de dados de prontuários de pacientes internados por COVID-19 no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira entre os anos de 2020 e 2021.

Resultados: Foram coletados dados de 293 pacientes. A dosagem de CPK variou de 9,0 a 17.415U/L. Pouco mais da metade dos pacientes evoluíram para o óbito, totalizando 50,9% dos casos estudados. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que níveis elevados de CPK estão associados a piores desfechos nos pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Creatina Quinase; Mortalidade

ABSTRACT

Introduction: Since march 2020, the World Health Organization, declared a COVID-19 pandemic, disease caused by the SARS-CoV-2, wich vary from mild symptomatic manifestations to cases of systemic involvement, afflicting the Central Nervous System and the Peripheral Nervous System. Fatigue, myalgia and variable increase in creatine phosphokinase levels are the most common manifestations of the latter group. Elevated levels of creatine kinase have been identified in pacients with COVID-19, which suggests a relation between the infection and skeletal muscle injury. This laboratorial alteration can reach 45,7% of the affected and high levels of this enzyme and may correlate to worst prognosis. Thereby, this study proposed to investigate the relationship between elevated levels of CK during acute infection and the diseases prognosis. **Methods:** This is a cross-sectional study, done through the application of standardized forms to collect data from medical records of patients hospitalized with COVID-19 in the Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira between the years of 2020 and 2021. **Results:** It has been collected data from 293 patients. The CK dosage has varied from 9,0 to 17.414U/L. Over half of the patients evolved to death, totalizing 50,9% of the cases studied. **Conclusion:** The present study has demonstrated that CK elevated levels are associated with worse outcomes in COVID-19 patients.

Key Words: COVID-19; Creatine Kinase; Mortality

INTRODUÇÃO

As infecções pelos coronavírus têm sido associadas a surtos epidêmicos em diversas partes do mundo nas últimas duas décadas¹. No final do ano de 2019, um novo coronavírus, o SARS-CoV-2 (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2), emergiu da cidade de Wuhan, na China^{2,3}. O vírus logo tomou proporções globais e, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia².

A doença causada pela infecção por SARS-CoV-2, chamada de doença por coronavírus 2019 ou COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), pode variar desde quadros assintomáticos até casos de envolvimento sistêmico, com febre, tosse seca, mialgia, disgeusia, anosmia e astenia, podendo evoluir para quadros mais grave, com disfunção respiratória^{4,5,6}. No acometimento sistêmico, a doença apresentou-se capaz de induzir manifestações neurológicas variadas, desde acometimento do sistema nervoso central (SNC) até o periférico (SNP)^{3,4,7}.

Nesse sentido, a mialgia, a fadiga e as fraquezas generalizadas se apresentam como os sintomas mais comumente associados com o sistema neuromuscular, sendo reportados em aproximadamente 20% e 46% dos casos de COVID-19^{8,9}. O aparecimento e duração desses sintomas, inclusive, têm sido associados à severidade da doença e o desenvolvimento de outras complicações neurológicas⁴. Ainda, têm sido observados altos níveis de proteína creatinofosfoquinase (CPK) em pacientes admitidos com COVID-19, o que sugere uma relação entre a infecção e lesão de músculos esqueléticos^{7,9}.

Estudos mostram que a elevação da CPK pode chegar a 45,7% dos acometidos e que os níveis elevados dessa enzima podem se correlacionar a um pior prognóstico^{10,11}. Essa enzima apresenta uma especificidade de até 91% em relação a predição de piores desfechos¹¹. Além disso, apesar da CPK sofrer influência da função renal, ela não apresenta associação direta com várias comorbidades prevalentes na sociedade, como hipertensão e diabetes, o que fala a favor de seu uso como marcador prognóstico da doença¹¹.

Uma complicação do acometimento neuromuscular, que pode representar risco de vida ao paciente, é a rabdomiólise¹². Ela é causada pela lise das células musculares esqueléticas, que leva à liberação dos produtos da sua degradação para o espaço extracelular e para a corrente sanguínea¹³. A sua apresentação clínica pode variar de aumentos assintomáticos dos marcadores de necrose muscular até alterações metabólicas, eletrolíticas e o desenvolvimento da injúria renal aguda (IRA)¹⁴. O diagnóstico é confirmado através do aumento da dosagem da

CPK em níveis acima de 1000 U/L ou de um aumento de 5 vezes o limite superior do valor normal¹⁵.

Dentre as etiologias reconhecidas para a rabdomiólise, as infecções virais representam uma causa importante¹⁴. Foram relatados casos de rabdomiólise como uma forma de complicação da COVID-19 em diferentes estudos, até mesmo na ausência de sintomas respiratórios, o que evidenciaria a necessidade de monitoramento dos níveis de CPK em pacientes com COVID-19, especialmente nos que possuem queixas neuromusculares, como a mialgia¹⁶.

Dessa forma, diante da magnitude e do impacto da pandemia de COVID-19, o presente estudo analisou a associação entre os níveis de CPK durante a infecção aguda com o desfecho do paciente, seja alta hospitalar ou óbito.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte transversal de caráter analítico, entre setembro de 2021 e agosto de 2022, com coleta de dados referente aos pacientes internados no Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira (IMIP) nos anos de 2020 e 2021. O IMIP é um hospital terciário localizado na cidade do Recife, Pernambuco, Brasil. Esse serviço, desde os primeiros meses da pandemia, foi considerado um dos centros de referência para tratamento de pacientes com COVID-19, tanto em unidades de terapia intensiva (UTI) quanto em enfermarias, ambulatórios e centros de reabilitação. Conta com mais de mil leitos de enfermaria e cerca de 100 leitos de UTI, dos quais metade foram destinados exclusivamente para tratamento de pacientes com COVID-19.

Foram incluídos no estudo pacientes internados no IMIP com RT-PCR positivo para COVID-19, incluindo indivíduos de ambos os sexos, acima de 18 anos que haviam realizado pelo menos uma dosagem de CPK durante o internamento. Foram excluídas pacientes gestantes e os prontuários com informações incompletas que não permitiram coleta adequada de dados.

Nos anos de 2020 e 2021 foram notificados no IMIP mais de 3.000 casos de pacientes internados por suspeita de COVID. Dentre esses pacientes foram selecionados aqueles que apresentavam pelo menos uma dosagem de CPK. Os dados foram então coletados dos prontuários desses pacientes utilizando-se um questionário semi-estruturado.

Os dados coletados foram inseridos em planilha eletrônica do Microsoft Excel® e uma análise preliminar foi realizada para conferência e verificação de erros de digitação. A análise dos dados foi realizada no pacote estatístico IBM® SPSS® Statistics, versão 25. A significância estatística foi estabelecida em 5% para testes bicaudais.

Os dados foram apresentados como números absolutos e percentuais para as variáveis qualitativas e como medianas e respectivos percentis 25 e 75 para as variáveis quantitativas. As comparações foram realizadas, respectivamente, utilizando-se o teste do Qui-quadrado e o teste de Mann-Whitney. A avaliação de medianas relacionadas foi realizada com o teste de Wilcoxon e os coeficientes de Spearman foram calculados para avaliar a correlação entre variáveis contínuas.

A correção das associações encontradas nas análises univariadas foram estudadas através de regressão logística, as variáveis associadas estatisticamente com o desfecho foram incluídas por método *stepwise* e permaneceram no modelo aquelas que não alteraram sua estabilidade. Os resultados estão apresentados como *odds ratio* e respectivos intervalos de confiança.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral de Pernambuco sob número do parecer 4.796.854 (CAAE: 47992321.1.0000.5201), estando a pesquisa de acordo com os postulados da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2020, e às Resoluções 510/16 e 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Esse estudo foi dispensado do uso de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

A pesquisa contou com a inclusão de 293 pacientes. A idade média dos participantes foi de 62 anos, com a prevalência de 43,7% de idosos (> 65 anos). Houve pequena diferença entre os sexos, sendo mais prevalente foi o masculino, totalizando 52,9% dos casos. Houve 234 pacientes internados em UTI (79,9%) e os demais foram distribuídos entre enfermarias e atendimentos de urgência/emergência. Dentre as diversas comorbidades, 235 pacientes (80,2%) tinham pelos menos uma doença crônica. O tempo de internamento total dos pacientes variou de 1 a 145 dias, tendo uma mediana de 8 dias.

Queixas compatíveis com uma síndrome gripal foi identificada em 230 casos, representando 78,5% dos participantes. O principal sintoma foi a febre com prevalência de 54,9%, enquanto as queixas neuromusculares corresponderam a 16% dos casos. Foram identificados critérios para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em 231 pacientes, representando 78,8%. Do total, 267 pacientes realizaram oximetria de pulso, sendo identificada hipoxemia (atuação menor que 92%) em 39,6%.

A dosagem de CPK variou de 9,0—17.415U/L, com mediana na admissão de 110U/L e como mediana do maior valor registrado de 275U/L. Houve elevação significativa nos valores de CPK entre admissão e o registro do maior valor (Teste de Wilcoxon, $p < 0,001$). Valores de CPK acima de 200 e acima de 1.000 foram encontrados em 56,7% e 25,6% do total de casos, respectivamente.

O aumento de CPK foi mais frequente no sexo masculino, em pacientes com hipoxemia e SRAG, bem como naqueles internados em UTI ou com internamentos mais prolongados (Tabela 1). Além disso, houve correlação negativa entre os valores de CPK e a queda na saturação de O₂ (coeficiente de Spearman = -0,20; $p = 0,01$) e correlação positiva com o tempo de internamento (coeficiente de Spearman = 0,23; $p = 0,01$), mas não houve correlação com a idade.

Pouco mais de metade dos pacientes evoluíram para o óbito, totalizando 50,9% dos casos estudados. Entre eles, 58,4% foram homens, 51,7% idosos, 81,2% tiveram SRAG, 92,6% ficaram internados em UTI, 15,4% tiveram sintomas neuromusculares, 69,8% possuíam CPK acima de 200U/L e 34,9% CPK acima de 1.000U/L. O maior valor de CPK dos pacientes que vieram a óbito variou de 162 a 1583 e a hipoxemia teve prevalência de 45% nesses casos.

A Tabela 2 mostra a comparação entre os grupos de pacientes que evoluíram para óbito e aqueles sobreviventes. Após ajustes para idade, oximetria e internamento em UTI, a elevação de CPK acima de 200U/L (OR = 1,9 (IC 95% = 1,2—3,4; $p = 0,01$)) e acima de 1.000U/L (OR

= 2,1 (IC 95% = 1,2—3,8; $p = 0,02$)) permaneceram associadas com maior risco de mortalidade. Internamento em UTI (OR = 5,9 (IC 95% = 2,8—12,7; $p < 0,001$)) e idade acima de 65 anos (OR = 2,6 (IC 95% = 1,5—4,4; $p < 0,001$)) também estiveram associados com maior risco de mortalidade.

DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs a avaliar os níveis de CPK em pacientes internados por COVID-19 no Instituto de Medicina Integrada Professor Fernando Figueira (IMIP) e analisar a utilidade desse marcador como prognóstico da infecção. Nesse sentido, estudos recentes já têm demonstrado que diversos marcadores inflamatórios, como d-dímero, procalcitonina, ferritina e proteína c reativa (PCR), assim como a CPK, possuem valor prognóstico para a doença ¹⁷.

Destarte, observou-se neste estudo que o risco de óbito de pacientes internados com COVID-19 foi quase seis vezes maior em pacientes em leito de terapia intensiva. Além disso, a idade foi outro fator que esteve relacionado com risco duas vezes maior de óbito em pacientes com mais de 65 anos quando comparados com aqueles mais jovens. Tais achados corroboram com os principais estudos relacionados ao prognóstico de pacientes com COVID-19, que indicam piores desfechos em idosos e naqueles internados em UTI ¹⁸.

A rabdomiólise é uma condição médica que envolve a lesão da musculatura esquelética, acompanhada de liberação de componentes intracelulares do músculo, como mioglobina, CPK, eletrólitos e desidrogenase láctica, na corrente sanguínea e caracterizando-se por mialgia, dor e hematuria ¹⁹. À vista disso, pacientes com dano muscular grave podem evoluir para disfunções orgânicas, sendo que a infecção por COVID-19 é uma causa conhecida de miosite viral que pode estar implicada com a gênese da rabdomiólise ²⁰.

Em relação aos níveis de CPK destes pacientes internados com COVID-19, observou-se um risco em torno de duas vezes maior de óbito naqueles pacientes com valores maiores que 200 U/L, indicando uma relação proporcionalmente direta dos índices de CPK com o desfecho de óbito.

Interessante frisar que a frequência de elevação dos valores de CPK estava associada com alguns desses fatores de pior desfecho, como síndrome respiratória aguda grave (SRAG), internamento prolongado ou em UTI e hipoxemia. Mais ainda, houve correlação direta entre a queda da saturação de oxigênio e o prolongamento do tempo de internamento com a elevação dos valores de CPK.

Podemos citar como limitações desse estudo o tamanho da amostra que, diante do grande número de pacientes acometidas pela COVID-19 não foi tão alto, principalmente pelo fato de que a dosagem de CPK não fazia parte da rotina laboratorial básica e dessa forma as correlações podem ter sido subestimadas por terem sido excluídos dessa avaliação os casos mais leves.

Ainda, o caráter retrospectivo da coleta de dados não permitiu uma avaliação mais detalhada da associação entre as queixas ou achados clínicos, bem como outros achados laboratoriais, com os desfechos especialmente aqueles relacionados ao sistema neuromuscular, uma vez que apesar dos valores elevados de CPK, nenhum caso de rabdomiólise foi relatado nos prontuários.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que níveis elevados de CPK estão associados a pior desfecho nos pacientes com COVID-19. Pacientes com valores laboratoriais aumentados para esta enzima apresentaram maior frequência de internamento em UTI. A CPK elevada durante a admissão se associou a maiores taxas de óbito. A idade acima de 65 anos e sexo masculino também estiveram associados com elevadas taxas de óbito. Não houve associação direta de pior prognóstico com valores de oximetria abaixo de 92%.

É importante ressaltar que avaliações detalhadas de marcadores laboratoriais como a CPK em pacientes com doenças sistêmicas graves podem servir como parâmetro indicativo de complicações, bem como indicador de pior prognóstico e, especialmente, do risco de mortalidade, por isso mesmo devendo ser amplamente avaliado em pacientes internados não somente para a COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Jun 24;33(4):e00028-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580969>
- 2- Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(1):13–25.
- 3 - Munhoz RP, Pedroso JL, Nascimento FA, Almeida SM de, Barsottini OGP, Cardoso FEC, et al. Neurological complications in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review. Vol. 78, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* . scielo ; 2020. p. 290–300.
- 4 - Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* [Internet]. 2020 Jun 1;77(6):683–90. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- 5 - Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Koga M, Akasaka O, Nakachi I, Koh H, et al. Comparison of Rapid Antigen Tests for COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 Dec 10;12(12):1420. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322035>
- 6 - Karthik K, Senthilkumar TMA, Udhayavel S, Raj GD. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2020/08/26. 2020 Dec 1;16(12):3055–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845733>
- 7 - Silva MR, Costa FPR da, Júnior LB, Moreira S, Galvão RG, Silva AV da. Complicações Neurológicas do SARS-CoV-2 / SARS-CoV-2 Neurological Complications. *Brazilian J Heal Rev*. 2020;3(5):14810–29.
- 8 - Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci* [Internet]. 2020;41(12):3437–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04801-y>
- 9 - Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1902–14.

- 10 - Friedman SA, Charmchi Z, Silver M, Jacoby N, Perk J, Anziska Y. Skeletal Muscle Manifestations and Creatine Kinase in COVID-19. *The Neurohospitalist*. 2022;12(4):597-606. doi:10.1177/19418744221105961
- 11 – Akabar MR, Pranat R, Wibowo a, Lim AM, Sihite AT, Martha JW. The prognostic value of elevated creatine kinase to predict poor outcome in patients with COVID-19 - A systematic review and metaanalysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet] 2021; 15(2):529-534. - <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.012>
- 12 - Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, de Visser M. Rhabdomyolysis: Review of the literature. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2014;24(8):651–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.05.005>
- 13 - Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis J* [Internet]. 2020;26(7):1618. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0445_article
- 14 - Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma E V. Rhabdomyolysis. *Disease-a-Month* [Internet]. 2020;66(8):101015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011502920300778>.
- 15 - Rivas-García S, Bernal J, Bachiller-Corral J. Rhabdomyolysis as the main manifestation of coronavirus disease 2019. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020 Aug 1;59(8):2174–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584414>
- 16 - Singh B, Kaur P, Mechineni A, Maroules M. Rhabdomyolysis in COVID-19: Report of Four Cases. *Cureus* [Internet]. 2020 Sep 27;12(9):e10686–e10686. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33005556>
- 17 - Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2020;14. <https://doi.org/10.1177/1753466620937175>
- 18 - Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, Ariza A, Núñez J, Cordero A. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jul;21(7):915-918. Epub 2020 May 25. doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.045

19 - Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians. *Crit Care*. 2005 Apr;9(2):158-169.

20 - Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. COVID19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. *Muscle Nerve* 2020;62:E57e60. doi.org/10.1002/mus.27003.

TABELAS

Tabela 1 – Frequência de elevação da creatinofosfoquinase (CPK) de acordo com parâmetros clínicos.

Variável	CPK normal (n = 127)	CPK > 200U/L (n = 91)	CPK > 1.000U/L (n = 75)	Valor p
Idade > 65 anos	55 (43,3%)	45 (49,5%)	28 (37,3)	0,29
Sexo masculino	53 (41,7%)	54 (59,3%)	48 (64)	0,003
Comorbidades	107 (84,3%)	72 (79,1%)	56 (74,7%)	0,24
Síndrome gripal	98 (77,2%)	70 (76,9%)	62 (82,7%)	0,59
SRAG	88 (69,3%)	73 (80,2%)	70 (93,3%)	< 0,001
Hipoxemia	42 (33,1%)	34 (37,4%)	40 (53,3%)	0,01
Internamento UTI	77 (60,6%)	82 (90,1%)	75 (100%)	< 0,001
Internamento > 14 dias	22 (17,3%)	29 (31,9%)	24 (32%)	0,02

*Significância estatística representada por valores de p menor que 0,05 após análise estatística pelo teste do Qui-quadrado. Valores apresentados em valores absolutos e percentuais.

Tabela 2 – Comparação entre os pacientes que evoluíram para o óbito e os sobreviventes.

Variáveis	Óbitos (n = 149)	Sobreviventes (n = 144)	Total (n = 293)	Valor p
Idade, anos	66 (54—72)	59,5 (46—69,5)	62 (51—72)	0,002*
Idade > 65 anos	77 (51,7%)	51 (35,4%)	128 (43,7%)	0,005*
Sexo masculino	87 (58,4%)	68 (47,2%)	155 (52,9%)	0,06
Comorbidade	119 (79,9%)	116 (80,6%)	235 (80,2%)	0,88
Sintomas gripais	113 (75,8%)	117 (81,3%)	230 (78,5%)	0,26
Febre	81 (54,4%)	80 (55,6%)	161 (54,9%)	0,84
Queixas neuromusculares	23 (15,4%)	24 (16,7%)	47 (16%)	0,77
SRAG	121 (81,2%)	110 (76,4%)	231 (78,8)	0,31
Oximetria, %	92 (85—97)	95 (90—98)	94 (88—97)	0,002*
Hipoxemia	67 (45%)	49 (34%)	116 (39,6%)	0,06
Internamento UTI	138 (92,6%)	96 (66,7%)	234 (79,9%)	< 0,001*
Tempo de internamento, dias	8 (3—14)	7 (3—15,5)	8 (3—15)	0,84
Internamento > 14 dias	36 (24,2%)	39 (27,1%)	75 (25,6%)	0,57
CPK admissão, U/L	186 (66—550)	88 (40,5—201,5)	110 (50—369)	< 0,001*
CPK mais alta, U/L	458 (162—1583)	133 (50,5—462,5)	275 (94—1033)	< 0,001*

CPK > 200U/L	104 (69,8%)	62 (43,1%)	166 (56,7%)	< 0,001*
CPK > 1.000U/L	52 (34,9%)	23 (16%)	75 (25,6%)	< 0,001*

*Significância estatística representada por valores de p menor que 0,05 após análise estatística pelo teste do Qui-quadrado. As variáveis estão apresentadas como valores absolutos (percentuais) ou mediana (percentis 25 e 75) e foram respectivamente comparados pelos testes do Qui-quadrado e de Mann-Whitney.