



HIPOXEMIA SILENCIOSA EM PACIENTES COM COVID-19: REVISÃO NARRATIVA

SILENT HYPOXEMIA IN PATIENTS WITH COVID-19: NARRATIVE REVIEW

Ana Paula Amaral de Brito¹
Andreza Caroline Oliveira Cunha²
Bruno Mota de Almeida³
Carolina Santos Gondim Nascimento⁴
Clara Rêgo Sales Freitas⁵
Lázaro Schettini Curvêlo de Magalhães⁶
Luana Kelly Marques Villafuerte⁷
Pabla Fagna de Sousa Barros⁸

Manuscrito recebido em: 27 de outubro de 2020

Aprovado em: 03 de dezembro de 2020

Publicado em: 03 de dezembro de 2020

Resumo

Introdução: Em casos graves de doenças respiratórias, a baixa saturação e a hipoxemia são esperadas, o que deveria resultar em desconforto na respiração, alteração do nível de consciência ou até falência de órgãos. No entanto, foi identificado que diversos pacientes com COVID-19 se apresentavam conversando normalmente manuseando seus celulares e sem dificuldades respiratórias. Tal evento tem sido nomeado pelos médicos como “hipoxemia silenciosa”, e se tornou um grande mistério para a ciência. **Objetivos:** Relatar a existência de hipoxemia silenciosa na COVID-19. **Métodos:** Realizou-se buscas nas seguintes bases

¹ Doutora em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia. Docente na Universidade Salvador e na Universidade do Estado da Bahia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7509-203X>

E-MAIL: apabrito@uneb.br

² Graduanda em Medicina pela Faculdade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9503-5385>

E-MAIL: andrezacarolinecunha@gmail.com

³ Graduando em Medicina pela Faculdade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2769-8819>

E-MAIL: brunomotague@gmail.com

⁴ Graduanda em Medicina pela Faculdade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-387X>

E-MAIL: carolinagondim98@gmail.com

⁵ Graduanda em Medicina pela Faculdade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3602-1335>

E-MAIL: clararegosales@gmail.com

⁶ Graduanda em Medicina pela Faculdade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1937-2181>

E-MAIL: lschettini@yahoo.com

⁷ Graduanda em Medicina pela Faculdade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5704-0853>

E-MAIL: luavillafuerte@gmail.com

⁸ Graduanda em Medicina pela Faculdade Salvador.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5929-4419>

E-MAIL: pablaflbarros@gmail.com



eletrônicas de dados: Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde, Pubmed, ScienceDirect e Cochrane Library. Os descritores utilizados na pesquisa foram COVID-19, *silent hypoxemia*, *happy hypoxia*, *asymptomatic hypoxemia*, *apathetic* e *temporary hypoxemia*. **Resultados:** Os achados da pesquisa incluem a entrada do SARS-CoV-2 pela Enzima Conversora de Angiotensina 2; danos causados pelo vírus nos quimiorreceptores centrais e periféricas; e inflamação do Núcleo do Trato Solitário. **Conclusão:** A hipoxemia silenciosa é uma importante característica da COVID-19 que deve ser observada pelos profissionais de saúde. Sua identificação precoce pode prevenir formas graves da doença e ajudar na evolução clínica do paciente. Contudo novas pesquisas tornam-se necessárias para que se aprofunde o conhecimento nesse tema, estabelecendo sua fisiopatologia e melhor conduta para um bom prognóstico.

Palavras-chave: Covid-19; Hipóxia; Dispneia; Sars-Cov-2; Sistema Respiratório.

Abstract

Introduction: In severe cases of respiratory diseases, low saturation and hypoxemia are expected, which should result in discomfort in breathing, altered level of consciousness or organ failure. However, it was identified several patients with COVID-19 talking normally, using their cell phones and not feeling breath difficulties. This event has been named by doctors as “silent hypoxemia”, and it has become a great mystery to Science. **Objectives:** Report the existence of silent hypoxemia in COVID-19. **Methods:** Searches were carried out in the following electronic databases: Scielo, Virtual Health Library, Pubmed, ScienceDirect and Cochrane Library. The descriptors used in the research were COVID-19, silent hypoxemia, happy hypoxia, asymptomatic hypoxemia, apathetic and temporary hypoxemia. **Results:** The research findings include the entry of SARS-CoV-2 by the Angiotensin-Converting Enzyme 2; damage caused by the virus to central and peripheral chemoreceptors; and inflammation of the Solitary Tract Core. **Conclusion:** Silent hypoxemia is an important characteristic of COVID-19 that should be observed by healthcare professionals. Its early identification can prevent severe forms of the disease and help the patient's clinical evolution. However, further research is necessary to deepen the knowledge on this topic, establishing its pathophysiology and better conduct for a good prognosis.

Keywords: Covid-19; Hypoxia; Dyspnea; Sars-Cov-2; Respiratory System.

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, foi identificado um surto de pneumonia causado por um novo coronavírus, o SARS-CoV-2, referido como COVID-19. Esse vírus se espalhou rapidamente pelo mundo, tomando proporções de pandemia¹. A declaração oficial da pandemia, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorreu no dia 11/03/2020 e, a partir desse episódio, o número de casos cresceu exponencialmente, registrando, até 23/09/2020, 31.425.029 casos no mundo e 967.164 mortes².

O SARS-CoV-2 faz parte do subgênero Sarbecovirus, da família Coronaviridae. Dessa família, sete tipos afetam os seres humanos. Quatro levam apenas a



resfriados. Os três restantes, por sua vez, causam sérios problemas respiratórios, dentre eles o SARS-CoV-2. A transmissão ocorre de humano para humano através de gotículas expelidas na tosse e no espirro³. Acredita-se que os elementos imunológicos infecciosos afetam principalmente os pulmões, o que, conseqüentemente, leva à insuficiência respiratória. Além disso, uma série de eventos trombóticos cardiovasculares foram descritos, juntamente à embolia pulmonar, coagulação intravascular disseminada (DIC), insuficiência hepática, miocárdica e renal⁴. Assim, as conseqüências da infecção por esse vírus podem ser letais, particularmente em idosos ou aqueles que possuem comorbidades, como hipertensão, cardiopatias e diabetes³.

Segundo Frizzelli et al. (2020), na infecção por SARS-CoV-2, podem ocorrer três estágios, a saber: estágio I, com período de incubação assintomático, podendo o vírus ser detectável ou não; estágio II, período sintomático não grave, com a presença de vírus; estágio III, estágio sintomático respiratório grave com alto nível de carga viral. No entanto, alguns trabalhos atuais evidenciam um fenômeno conhecido como “hipoxemia silenciosa”, no qual os estágios I e III se confundem, pois, apesar de assintomático, o paciente tem níveis de saturação de oxigênio (O₂) extremamente baixos, havendo uma incompatibilidade entre o que se vê no monitor e como ele se apresenta⁵.

Diante disso, a elucidação da fisiopatologia da hipoxemia silenciosa se faz necessária, uma vez que este sintoma se tornou comum nas emergências hospitalares, diante da pandemia do COVID-19. Para tanto, este estudo tem como objetivo relatar a existência de hipoxemia silenciosa na COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que consiste em uma publicação apropriada para descrever o desenvolvimento de um determinado assunto recente, sob o ponto de vista teórico. Constitui-se da análise de artigos científicos e livros sob a ótica crítica dos autores. O processo de coleta de material foi realizado de maneira não sistemática, durante o mês de julho de 2020, sem estabelecer uma metodologia rigorosa e replicável em nível de reprodução de dados. Foram



utilizadas as seguintes bases de dados: Scielo, Biblioteca Virtual de Saúde, Pubmed, ScienceDirect e Cochrane Library. Foram empregados os termos de indexação ou descritores: *COVID-19*, *silent hypoxemia*, *happy hypoxia*, *asymptomatic hypoxemia*, *apathetic e temporary hypoxemia*, de forma isolada ou combinadas, sem delimitar um corte temporal. Os dados foram complementados com livros indicados por pneumologistas e fisiologistas da área. Por fim, foram categorizados e analisados de maneira crítica, após serem lidos na íntegra.

Destaca-se que, em alguns trechos da presente revisão narrativa, foi utilizado o estilo pragmático de escrita, objetivando apresentar casos clínicos reais à luz da literatura especializada, e, assim, problematizar o objeto em tela.

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, o primeiro caso confirmado foi dia 26 de fevereiro de 2020 e a primeira morte em 17 de março de 2020, em São Paulo. Desde então, vem-se tentando traçar um perfil epidemiológico para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Como se trata de uma doença muito recente, os estudos estão mais focados em regiões específicas. De acordo com os resultados obtidos de um estudo em Wuhan, China até o dia 31 de janeiro, a idade média dos pacientes acometidos pela doença foi de 47 anos e 41,9% destes eram mulheres. Quanto aos sintomas mais comuns, incluem-se febre (em 43,8% dos pacientes na admissão) e tosse (em 67,8% dos pacientes); diarreia teve baixa frequência, ocorrendo em apenas 3,8% dos doentes. Em relação aos achados radiológicos, o mais comum na Tomografia Computadorizada (TC) de tórax foi o de vidro fosco, presente em 56,4% dos pacientes. Nos exames laboratoriais, observou-se que a linfocitopenia estava presente em 83,2% dos pacientes⁶.

Entre o total de mortes pelo COVID-19, a maioria apresenta pelo menos um fator de risco. O grupo de comorbidades mais evidente é o das doenças cardiovasculares, enquanto, dentre os fatores associados, destacam-se: pessoas maiores de 60 anos e predominância do sexo masculino⁷. Em Pernambuco, Brasil por exemplo, até 7 de maio de 2020, dos 749 óbitos pela doença, 281 possuíam comorbidades relatadas, sendo que 197 apresentavam pelo menos uma



doença do aparelho circulatório, com 82,7%. apresentando hipertensão arterial sistêmica e 25,9% cardiopatias não especificadas. Nessa região e no período analisado pelo estudo, 53,3% dos óbitos foram do sexo feminino, 80,7% tiveram dispneia, 67% possuíram febre e 58,9% possuíram saturação de oxigênio <95%⁸.

Em 20 de abril de 2020, o *New York Times* (apud Teo, J, 2020) publicou um texto de Dr. Richard Levitan⁹, especialista em intubação, o qual constatava um número importante de pacientes com saturação de oxigênio de apenas 50%⁹. Um outro estudo realizado em Beijing Medical Team in Union Hospital, Wuhan, China entre o dia 28 de janeiro de 2020 e 13 de março do mesmo ano, demonstrou que, dos 140 pacientes analisados, 51 apresentaram saturação de oxigênio menor ou igual a 90%, tendo esses a idade de 67 anos¹⁰. Por se tratar de uma doença recente, estudos específicos sobre a hipoxemia silenciosa em pacientes com COVID-19 ainda não foram o foco das pesquisas. Logo, não há dados suficientes para caracterizar o perfil epidemiológico das pessoas acometidas.

HIPOXEMIA SILENCIOSA: O ENIGMA POR TRÁS DO PACIENTE COM COVID-19

Em fases críticas de doenças respiratórias, a baixa saturação e a hipoxemia são esperadas, o que deveria resultar em desconforto na respiração, alteração do nível de consciência ou até falência de órgãos. No entanto, foi identificado que diversos pacientes com COVID-19 se apresentavam conversando normalmente, manuseando aparelhos celulares e sem dificuldades respiratórias. Tal evento tem sido nomeado pelos médicos como “hipoxemia silenciosa”, e se tornou um grande mistério para a ciência¹¹.

Alguns estudos discorrem sobre relatos de casos de pacientes com hipoxemia silenciosa, a partir de perspectivas clínicas diferentes. O primeiro deles é de um paciente sexagenário, que passou a apresentar tosse e febre, evidenciando uma respiração curta após alguns dias. Apesar disso, os familiares relataram que ele se alimentava bem, assistia TV, sorria e tomava banho sem dificuldades. O médico foi chamado e constatou cianose, ausculta com crepitações bilaterais, 36 incursões respiratórias por minuto e saturação periférica de oxigênio em 66%. Seu teste



para COVID-19 foi positivo. O paciente descreveu que estava ciente da taquipneia, mas sem nenhum outro sintoma de dispneia¹².

Um outro relato aponta um paciente de 72 anos com algumas comorbidades, que foi diagnosticado clinicamente com gripe, devido a sua sintomatologia de tosse há 3 semanas. Sua filha percebeu que ele estava com dificuldades para respirar, então chamou os paramédicos que constataram saturação periférica de oxigênio abaixo de 90% e febre de 38,8°C. Apesar disso, o paciente se apresentava tranquilo e falante. Ao ser testado, foi diagnosticado com COVID-19 e admitido com pneumonia e injúria renal aguda¹³.

O terceiro estudo fornece 3 casos de pacientes do sexo masculino infectados pelo coronavírus SARS-CoV-2: os dois primeiros, com idades de 58 e 74 anos, sem comorbidades; e o terceiro com 64 anos e histórico de diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença arterial coronariana e cirurgia de *by-pass*, endarterectomia carotídea esquerda e transplante renal. Apesar da maior saturação arterial de oxigênio mensurada entre estes três pacientes ser de 83%, nenhum deles apresentou dificuldades para respirar¹¹. Esses dados corroboram com os estudos que evidenciam a dissociação entre a clínica dos indivíduos avaliados com hipoxemia silenciosa e a saturação periférica de oxigênio mostrada no aparelho.

Um estudo realizado no University Hospital of Copenhagen, Dinamarca, avaliou a hipóxia silenciosa em pacientes infectados pelo coronavírus que estavam prontos para a alta hospitalar, através de um teste de caminhada de 6 minutos. Dos 26 pacientes com COVID-19, 13 apresentaram a hipóxia induzida pelo exercício sem uma dispneia perceptível quando submetidos ao teste, reiterando a base da hipóxia silenciosa, na qual há uma disparidade entre os níveis de oxigênio e a discreta percepção clínica da falta de ar¹⁴. O que intriga a comunidade científica, evidenciado nos casos citados, é como os pacientes estão conscientes e conversando durante o atendimento médico, mesmo com saturações de O₂ incompatíveis com o estado de vigília ou até mesmo com a vida¹¹.



FISIOPATOLOGIA

O modelo fisiopatológico que descreve a infecção pelo SARS-CoV-2 parte de hipóteses baseadas em resultados de estudos de apresentação da doença e perfil do grupo de pacientes mais afetados¹⁵. O mecanismo de ação inicial do vírus consiste na ligação com receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e suas modificações para acessar o meio interno celular. Esses receptores estão presentes principalmente em células pulmonares (pneumócitos tipo II), mas também podem ser encontrados em células tubulares renais, artérias, enterócitos, células miocárdicas, células glandulares gástricas, duodenais, retais e testiculares³.

Os diferentes padrões de apresentação de pacientes com COVID-19 vistos nas emergências dos hospitais dependem da interação de três fatores: severidade da infecção, capacidade da resposta ventilatória do paciente com hipoxemia e o tempo decorrido entre o início da doença e a observação no hospital. Isso leva a dois fenótipos primários de pneumonia, relacionados ao tempo, que são: o tipo L, inicial, caracterizado por ter baixa elastância, baixa relação ventilação-perfusão, baixo peso pulmonar e baixa capacidade de recrutamento de alvéolos; e o tipo H, que aparece posteriormente, apresentando alta elastância, alto shunt direito-esquerdo, alto peso pulmonar e alta capacidade de recrutamento¹⁶.

Diante disso, uma das hipóteses descritas para o silêncio da hipoxemia no tipo H diz que a infecção viral pode levar a um edema subpleural intersticial (lesões em vidro-fosco), junto a uma vasoplegia, que piora a hipoxemia. Porém, como o paciente apresenta conformidade quase normal dos pulmões, há inalação do volume esperado de ar, aumentando a ventilação-minuto e levando a uma diminuição da Pressão Parcial de Gás Carbônico (PaCO_2). Dessa forma, se inicialmente os pulmões permanecem complacentes, não rígidos ou pesados, eles ainda possuem a capacidade de expulsar o gás carbônico, não o acumulando e, conseqüentemente, não estimulando os quimiorreceptores¹⁶.

Através de uma análise da pneumonia por COVID-19, complementando a teoria supracitada, o vírus inicialmente não causa produção de fluidos ou pus nos alvéolos, como acontece em infecções normais de pneumonia, mas faz com que os alvéolos reduzam os níveis de oxigênio, causando hipóxia. Entretanto, a capacidade



normal dos pulmões de expelir gás carbônico é mantida, não resultando em dispneia nos estágios iniciais¹⁶. Essa hipótese torna-se mais embasada ao observar que 80% dos pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentaram dificuldade respiratória, em estado de hipoxemia sistêmica, mas com complacência normal do tecido pulmonar, como cita o trabalho de Cavezzi et al. (2020). Nesse estudo, notou-se que a PaCO₂ não aumenta de maneira relevante em pacientes com COVID-19, exceto nos estágios mais avançados, visto que, nesses estágios, a variação de oxigênio necessitaria estar abaixo de 60mmHg para que ocorra ativação dos quimiorreceptores periféricos e o paciente apresente aumento na ventilação, enquanto que uma pequena variação de gás carbônico acima de 35 mmHg já faz uma ativação desses quimiorreceptores⁴.

Os quimiorreceptores são divididos em centrais e periféricos. Embora os mecanismos de ação ainda sejam controversos, já se sabe que os centrais não são sensíveis às variações de O₂ e respondem primariamente à hipercapnia^{17,18}. Já os periféricos, subdivididos anatomicamente em carotídeos e aórticos, são sensíveis às variações de Pressão Parcial de Oxigênio (PO₂), PaCO₂ e pH no sangue arterial. Como citado, a mínima variação de gás carbônico já é suficiente para produzir uma resposta dos quimiorreceptores periféricos, que, quando são estimulados, enviam sinais para o tronco cerebral, via nervos glossofaríngeo e vago, convergindo para uma região do bulbo denominada de Núcleo do Trato Solitário (NTS)¹⁹.

O NTS é o principal centro autonômico do cérebro envolvido com a respiração, e é o regulador principal, uma vez que ativa o diafragma, os músculos acessórios da respiração e ainda envia sinais aferentes para os centros corticais superiores, a exemplo da ínsula, para que assim tenha a sensação de dispneia^{5,19}. Visto isso, uma outra razão citada para justificar o prejuízo do impulso respiratório é a inflamação do NTS, mediada pelo SARS-CoV-2, não havendo transmissão efetiva do estímulo aferente da hipóxia, resultando em um prejuízo do impulso respiratório²⁰. Adicionalmente, é possível que haja danos aos sensores de hipóxia nos corpos carotídeos, devido à tempestade de citocinas ou efeito direto do COVID-19 nas mitocôndrias das fibras dos nervos²¹, dificultando o impulso nervoso que levaria à mudança dos padrões respiratórios.



Ademais, as projeções do tronco cerebral até o córtex permitem que o cérebro processe sinais homeostáticos e aferentes, como a percepção da hipóxia, viabilizando respostas que mobilizem a necessidade de respirar. Em pacientes acometidos por COVID-19, predominantemente em sua forma grave, essa “fome de ar” é misteriosamente perdida, visto que esses pacientes possuem baixa de oxigênio sanguíneo, no entanto não manifestam a sensação de dispneia, sintoma angustiante e consciente da dificuldade de respiração²¹. Sugere-se que a má percepção da hipoxemia nos pacientes com COVID-19 também estaria relacionada a um possível processamento cortical defeituoso dos sinais respiratórios, uma vez que o SARS-CoV-2 foi encontrado no líquido cefalorraquidiano, ou seja, pode adentrar o sistema nervoso central²².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SARS-CoV-2 possui alta capacidade de transmissão e é capaz de causar diversas disfunções no organismo de seu hospedeiro, principalmente naqueles que possuem fatores de risco, como doenças pré-existentes. Muitas características acerca do vírus já são conhecidas, porém, algumas dessas, como a hipoxemia silenciosa, tem sido pouco discutida.

A fisiopatologia da hipoxemia silenciosa tem sido baseada em conhecimentos prévios da fisiologia respiratória, e não tem sido relatado estudos experimentais para investigar o seu desenvolvimento. No entanto, não parece existir um único mecanismo para o surgimento da hipoxemia silenciosa em pacientes com COVID-19. É provável que diversos fatores contribuam em maior ou menor proporção para o surgimento desse fenômeno nessa população.

Outrossim, além de compreender melhor a fisiopatogênese do evento, são necessários mais estudos a fim de traçar um perfil epidemiológico dos pacientes mais afetados. Frente a isso, acredita-se que visitas domiciliares, exames clínicos e oximetria de pulso seriam cruciais para identificar os quadros antes da admissão dos pacientes em hospitais, aumentando as chances de melhores prognósticos.



REFERÊNCIAS

1. Bezerra RF, Franchi SM, Khader H, Castro RM, Liguori GR, da Fonseca da Silva L, Pedro da Silva J. COVID-19 as a confounding factor in a child submitted to staged surgical palliation of hypoplastic left heart syndrome: One of the first reports of SARS-CoV-2 infection in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Jun; 0022-5223(20): e1-5.
2. Organização Pan-Americana de Saúde [homepage na internet]. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil [acesso em 24 set 2020]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
3. Frizzelli A, Tuttolomondo D, Aiello M, Majori M, Bertorelli G, Chetta A. What happens to people's lungs when they get coronavirus disease 2019? *Acta Biomed*. 2020 May 11;91(2):146-149.
4. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract*. 2020 May 28;10(2):1271.
5. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. *Science*. 2020 May 1;368(6490):455-456.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, *N Engl J Med* 382;18; April 30, 2020.
7. Silva DF, Oliveira MLC. Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. *Com. Ciências Saúde* 2020;31 Suppl 1:61-74
8. Souza CDF, Leal TC, Santos LG. Doenças do Aparelho Circulatório em Indivíduos com COVID-19: Descrição do Perfil Clínico e Epidemiológico de 197 Óbitos. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020 Aug; 115(2):281-283.
9. Teo, J. Early Detection of Silent Hypoxia in Covid-19 Pneumonia Using Smartphone Pulse Oximetry. *J Med Syst* 44, 134 (2020).
10. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jun;95(6):1138-1147.
11. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):356-360.
12. Ottestad W, Seim M, Mæhlen JO. COVID-19 with silent hypoxemia. Covid-19 med stille hypoksemi. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2020;140(7).



13. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020 May 22:S0735-6757(20)30390-9.
14. Fuglebjerg NJU, Jensen TO, Hoyer N, Rysør CK, Lindegaard B, Harboe ZB. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul 11;99:100-101.
15. Brandão SCS, Silva ETAGBB, Ramos JOX, Melo LMMP, Sarinho ESC. COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação [e-book na internet]. Recife: 2020 [acesso em 20 jul 2020]. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/341830597>.
16. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?. *Intensive Care Med* 46, 1099–1102 (2020).
17. Aires, Margarida M. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
18. Guimarães GV, Belli JFC, Bacal F, Bocchi EA. Comportamento dos quimiorreflexos central e periférico na insuficiência cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2011 Feb;96(2):161-167
19. Coen M, Allali G, Adler D, Serratrice J. Hypoxemia in COVID-19; Comment on: “The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients”. *J Med Virol.* 2020; 92: 1705– 1706
20. Anoop UR, Kavita Verma. Happy Hypoxemia in COVID-19A Neural Hypothesis. *ACS Chem. Neurosci.* 2020, 11, 1865–1867
21. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res.* 2020 Aug;30(4):331-333.
22. Tan B-H, Zhang Y, Gui Y, Wu S, Li Y-C. The possible impairment of respiratory-related neural loops may be associated with the silent pneumonia induced by SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020; 1–3