



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

GONÇALO NUNO GONÇALVES ÓRFÃO

INTOXICAÇÃO POR MONÓXIDO DE CARBONO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTENSIVA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTOR JORGE PIMENTEL**

ABRIL/2011

Intoxicação por Monóxido de Carbono

.....

Gonçalo Nuno Gonçalves Órfão, Prof. Doutor Jorge Manuel Pericão Costa Pimentel

¹Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

²Professor de Medicina Intensiva da Faculdade de
Medicina da Universidade de Coimbra e Chefe do Serviço
de Medicina Intensiva dos Hospitais da Universidade de
Coimbra

Endereço: Gonçalo Órfão – Ladeira da Porteladinha, 27 – 3030 296 Coimbra

E-mail: goncalo.ngo@gmail.com

Índice

ABSTRACT	3
RESUMO	4
Introdução	5
Epidemiologia	6
Farmacologia	7
Toxicocinética	8
Fisiopatologia	9
Sintomas Clínicos	13
Diagnóstico	15
Tratamento	17
Prevenção	24
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Referências	27

ABSTRACT

Background: Carbon monoxide, a by-product of incomplete hydrogen combustion, has been responsible for many accidental poisonings worldwide. Human toxicity is often overlooked because carbon monoxide is tasteless and odourless and its clinical symptoms and signs are non-specific. Oxygen is the cornerstone of treatment, because it accelerates the dissociation of carbon monoxide from heme proteins.

Objectives: In the present review, we discuss the main topics of the carbon monoxide intoxication based on available literature. The advantages of hyperbaric oxygen therapy, as well as clinical or laboratory criteria to identify monoxide carbon-poisoned patients are issues under discussion.

Results: Upon exposure, carbon monoxide binds to hemoglobin with an affinity 220 times higher than oxygen, thereby decreasing the oxygen-carrying capacity of blood. In addition to generating carboxihemoglobin, carbon monoxide has been shown to cause harm by several other mechanism including direct disruption of cellular oxidative process, binding to myoglobin and cytochromes, and peroxidation of brain lipids. Both effects lead to generalized hypoxia, varying degrees of end-organ damage, delayed neurologic sequelae, and occasionally death.

Conclusions: Diagnosis requires clinical acumen and a high index of suspicion, as CO is difficult to detect and can mimic other common disorders. Hyperbaric-oxygen therapy is often recommended for patients with acute carbon monoxide poisoning, especially if they have lost consciousness or have severe poisoning.

Keywords: Carbon monoxide (CO); poisoning; Carboxyhemoglobin (COHb); Hyperbaric oxygen (HBO); neurotoxicity; cardiac damage.

RESUMO

Introdução: O Monóxido de Carbono, um produto da degradação dos hidrocarbonetos, é responsável por um elevado número de intoxicações acidentais a nível mundial. Trata-se de uma gás sem sabor e sem cheiro, e que desenvolve quadros de intoxicação com sintomas e sinais não específicos, pelo que muitas vezes a toxicidade humana não é valorizada. O oxigénio é o principio base do tratamento, dado acelerar a dissociação do monóxido de carbono das hemeproteínas.

Objectivos: Neste artigo de revisão é objectivo discutir os principais tópicos relacionados com a intoxicação por monóxido de carbono com base na literatura disponível. As vantagens da terapêutica com oxigénio hiperbárico, mas também, critérios clínicos e laboratoriais para identificação de doentes intoxicados, são temas em análise.

Desenvolvimento: O monóxido de carbono liga-se à hemoglobina com uma afinidade 220 vezes superior à do oxigénio, o que diminui o transporte e fornecimento de oxigénio aos tecidos. Além deste aspecto, o monóxido de carbono provoca lesão por outros mecanismo, tais como inativação do processo oxidativo celular, ligação à mioglobina e citocromos e peroxidação lipídica. Estes processos conduzem a hipóxia generalizada com lesão tecidular em diversos órgão, sequelas neurológicas tardias e, mesmo, a morte.

Conclusões: O diagnóstico requer perspicácia e um alto índice de suspeição, devido ao monóxido de carbono ser dificilmente detectado e possuir sintomatologia idêntica a outras doenças. A terapêutica com oxigénio hiperbárico é vantajosa, principalmente em doentes com história de perda de consciência ou intoxicação severa.

Palavras-chaves: Monóxido de Carbono (CO); intoxicação; Carboxihemoglobina (COHb); Oxigénio hiperbárico; neurotoxicidade; lesão cardíaca.

Introdução

O Monóxido de Carbono (CO) é conhecido desde há muito tempo como um gás venenoso. Os sintomas causados pelo fumo do carvão foram a primeira vez descritos em 300 A.C. por Aristóteles. Em 1842, LeBanc identificou o Monóxido de Carbono como um agente no gás do carvão venenoso. [1]

Trata-se de um gás inodoro, sem sabor, invisível e não irritante, formado pela combustão de hidrocarbonetos. A concentração atmosférica de CO é geralmente inferior a 0,001%, mas pode ser superior em áreas urbanas ou ambientes fechados, tais como estacionamentos subterrâneos.

O CO é a terceira causa de morte por intoxicação não intencional, tendo sido estimado num estudo recente que ocorrem pelo menos 2100 intoxicações acidentais anuais no Estados Unidos da América (EUA).[2] No entanto, a estimativa das intoxicações por CO pode esta subestimada, dado a falha no referido diagnóstico ser comum.[3, 4]

Os mecanismos ação de intoxicação pelo CO não são ainda totalmente conhecidos. O CO liga-se à hemoglobina, com uma afinidade aproximadamente 220 vezes maior que o oxigénio, comprometendo o transporte e fornecimento deste aos tecidos e desta forma o metabolismo rapidamente passa de aeróbio para anaeróbio; à mioglobina, causando hipóxia grave no músculo cardíaco; e ao citocromo oxidase mitocondrial, impedindo a produção de adenosina trifosfato. A intoxicação por CO causa a ativação plaquetar e de neutrófilos, com a formação de radicais livres de oxigénio e a oxidação lipídica nos tecidos, nomeadamente no tecido cerebral.[5] Estes processos causam danos teciduais no cérebro, coração e outros órgãos. A sequela mais grave verificada é a disfunção neurológica tardia, evidenciada em 14 a 40% dos doentes tratados.[6, 7]

Epidemiologia

O CO é produzido pelo corpo humano, como um produto da degradação da hemoglobina. No entanto, este gás pode atingir concentrações tóxicas na sequência de inalação ou absorção excessivas.

Num estudo realizado em 1988, durante um período de 10 anos, verificou-se uma média de 550 mortes por ano devido a intoxicação por CO no EUA.[8] Na China é a segunda causa mais frequente de intoxicações na China.[9] As causas mais comuns de intoxicação envolvem a combustão de carvão, madeira e gás natural para aquecimento ou cozinhar.[10-13] Os aparelhos a gás, como os fogões a gás, constituem uma fonte relevante de CO, principalmente em modelos mais antigos e com regulação da respectiva combustão não afinada.[14] Ao contrário de intoxicações intencionais, a intoxicação accidental por CO demonstra variação regional e sazonal: ocorre principalmente nos meses de Inverno de zonas de climas frios.[15]

Os incêndios constituem, igualmente, uma fonte perigosa de CO. No período de 1978 a 1988, o CO foi o principal responsável de 15.423 mortes[8], sendo considerado o componente mais tóxico nas inalações de fumo.

Farmacologia

O CO tem uma massa molecular de 28,01 daltons e uma densidade gasosa de 0,968, relativamente ao ar ambiente.

Existem fontes endógenas de CO, nomeadamente resultante da degradação do heme em pigmentos biliares, catalisado pela heme oxidase, encontrada principalmente a nível do fígado e baço. No entanto, uma segunda forma da enzima está presente no cérebro, onde o CO produzido parece ter um mecanismo de ação semelhante ao óxido nítrico (NO), ligando-se à guanilato ciclase e aumentando os níveis de cGMP. [16] O CO e NO surgem, assim, como neurotransmissores do Sistema Nervoso Central, pela capacidade de difusão e sinalização de células adjacentes. Central.[17, 18]

Toxicocinética

O CO é rapidamente absorvido após a inalação, com a formação de carboxihemoglobina (COHb).

O modelo de Coburn-Forster-Kane (CFK) permite-nos prever os níveis de COHb baseados na história da exposição.[19] A equação foi simplificada de modo a permitir a estimativa do equilíbrio baseado na concentração ambiente de CO em ppm:
$$\text{COHb (\%)} = 100/[1 + (643,3/\text{ppm CO})].$$
[20] Não se considera a produção endógena de CO dado a sua contribuição na formação de COHb ser de apenas 2%.

A eliminação de CO pode, igualmente, ser estimada com base no modelo de CFK – semivida do CO de 252 minutos.[19] Em estudos clínicos com voluntários, foram obtidas médias de 249 e 320 minutos para o mesmo valor.[21, 22] Com oxigénio a 100%, a semivida do CO sofre uma redução significativa para médias de 47, 78 e 80 minutos em estudos com voluntários e níveis de COHb de 10 a 12%.[21-23]

O níveis de COHb não se correlacionam frequentemente com a clínica uma vez que a recolha das amostras de sangue não é imediata e normalmente é posterior a terapêutica com oxigénio normobárico. Neste sentido, repetir os níveis de COHb não vai refletir a gravidade da intoxicação ou o potencial para desenvolver os efeitos adversos mais frequentes, tais como lesões neurológicas tardias ou sequelas secundárias. Além disso, o nível de COHb não reflete factores tais como a gravidade da doença, o tempo de exposição, o pico de COHb, nem o número total de exposições.

Só medições realizadas na altura da exposição aguda tem potencial para refletir a verdadeira gravidade da intoxicação.[24] A tecnologia para essa medição torna-se, no presente, disponível através oxímetros de CO portáteis e não invasivos, os quais veem melhorar significativamente a capacidade e rapidez de diagnóstico de intoxicação por CO, essencialmente na Medicina Pré-Hospitalar.

Fisiopatologia

O efeito principal na intoxicação por CO verifica-se na sua ligação à hemoglobina, comprometendo o fornecimento de oxigénio às células, dado a afinidade do CO à hemoglobina ser 200 a 250 vezes superior à do oxigénio.[25] Assim, apesar de níveis normais da pressão parcial de oxigénio no sangue (PO_2), verifica-se uma diminuição da concentração absoluta de oxigénio a nível tecidual. Além deste aspecto, evidencia-se a deslocação da curva de saturação da oxihemoglobina para a esquerda, o que conduz a uma diminuição da libertação de oxigénio nos tecidos, devido, possivelmente, à diminuição da concentração de 2,3-difosfoglicerato nos glóbulos vermelhos.[26-28]

O aumento da concentração de CO intracelular, bem como a sua ligação a outras proteínas, além da hemoglobina, parece contribuir para a sua toxicidade, dado que 10 a 15% de todo o CO fica armazenado no meio extracelular.[29]

A mioglobina trata-se de outra heme proteína, com uma afinidade de ligação ao CO aproximadamente 60 vezes superior em relação ao oxigénio, sendo a afinidade superior no miocárdio em relação ao músculo esquelético.[17, 30]

A ligação do CO à hemoglobina e a mioglobina produz um efeito duplo de redução no transporte e fornecimento de oxigénio ao músculo cardíaco, com desenvolvimento subsequente de lesão miocárdica e disritmias malignas, verificadas em estudos animais.[31]

A ligação do CO à citocromo mitocondrial oxidase, com consequente inativação do mesmo, interfere com a respiração celular, e estudos experimentais sugerem um efeito tóxico direto.[17, 32, 33] Esta ligação pode ser exacerbada sobre condições de hipóxia e hipotensão.[34]

A inativação da citocromo mitocondrial oxidase parece ser uma parte inicial da cascata de eventos que se verificam na intoxicação por CO. A indução de hipóxia tecidual pelo CO parece ser seguida de lesões de reoxigenação no Sistema Nervoso

Central (SNC). Hiperoxigenação facilita a produção de espécies de oxigénio reativas parcialmente reduzidas, que por sua vez podem oxidar proteínas essenciais e ácidos nucleicos, resultando na típica lesão de reperfusão. Além disso, foi demonstrado que a exposição ao CO provoca peroxidação lipídica, isto é degradação do ácidos gordos insaturados, o que conduz à desmielinização irreversível dos lípidos do SNC. A exposição ao CO cria, igualmente, stress oxidativo substancial nas células, com produção de radicais de oxigénio resultantes da conversão de xantina desidrogenase em xantina oxidase mediado por protéases resultantes da adesão dos leucócitos ao endotélio lesado.[17, 35]

A inativação da citocromo oxidase e as lesões de isquemia-reperfusão aparentam ser o mecanismo principal de lesão neurológica, mas evidencia-se, igualmente, o aumento de glutamato em cérebros de ratos após intoxicação por CO.[36] O glutamato é um aminoácido excitatório que se liga aos receptores de N-metil-aspartato e desencadeia libertação de cálcio intracelular, com conseqüente morte celular.[37]

De facto, as alterações metabólicas refletem melhor os efeitos tóxicos do CO do que a concentração de COHb. Intoxicações moderadas com CO podem ser acompanhadas por alcalose respiratória para compensar a diminuição da capacidade de transporte e fornecimento de oxigénio.[38] Exposições prolongadas com diminuição dos níveis de consciência desenvolvem uma acidose metabólica, pela produção de ácido láctico decorrente da hipóxia tecidual.[6]

Cérebro

A intoxicação por CO pode produzir diferentes padrões de agressão em fases agudas ou tardias. Lesão cerebral aguda parece surgir devido à hipóxia, em doentes expostos ao CO. No entanto, estudos em animais demonstraram que o débito cardíaco aumenta inicialmente após alguns minutos de exposição ao CO. O débito cardíaco permanece elevado até à perda de consciência, quando o compromisso cardíaco resulta numa

diminuição da pressão arterial.[39, 40] Assim, verifica-se autorregulação até à saturação da compensação cardíaca, quando se manifesta asfixia e apneia. Logo, o mecanismo inicial de lesão não aparenta ser a hipóxia tecidual.[41]

Os neurónios são as células mais susceptíveis aos efeitos de hipóxia/isquemia, por terem necessidades mais elevadas de glicose e oxigénio. A intoxicação aguda e severa de CO pode levar diretamente para encefalopatia difusa hipóxico-isquémica, afectando predominantemente a substância cinzenta.

O envolvimento do córtex numa intoxicação aguda por CO é menos frequente, e quando verificada parece haver uma predileção para o lobo temporal e hipocampo.[42] A lesão pode ser originada por edema vasogénico transitório ou necrose (enfarte) sem oclusão das artérias cerebrais.

Globus Pallidus

O Globbus pallidus é a zona mais afetada pela intoxicação por CO, com lesão imediata.[42, 43] A razão da predileção desta estrutura é desconhecida mas parece estar relacionada com os efeitos hipotensivos da intoxicação por CO, dado ser uma estrutura pouco vascularizada e/ou a ligação do CO às células ricas em ferro do Globus pallidus.[43, 44]

Na Ressonância Magnética Nuclear (RMN), as porções mediais do Globbus pallidus aparecem como as zonas bilaterais hipodensas em imagens ponderadas T1 ou hiperdensas em imagens ponderadas T2 e FLAIR. Na fase aguda, as imagens T1 podem demonstrar um reforço periférico na zona necrótica.

Outros núcleos basais, tálamo, ponte e cerebelo

O núcleo caudado, putamen e tálamo podem ocasionalmente ser afectados na intoxicação por CO, embora menos frequente do que o globus pallidus.[45] As lesões assemelham-se a focos hiperdensos assimétricos na ponderação T2 e FLAIR. O

envolvimento do cerebelo e do tronco cerebral pode ser reflexo de uma intoxicação mais severa dado que estas estruturas são mais resistentes à hipóxia. [42]

Lesão axonal difusa

A intoxicação por CO pode levar a necrose neuronal e morte apoptótica, apesar da recuperação dos níveis de HbCO para valores normais, o que conduz a atrofia cerebral difusa.[39, 41, 46] Tomografia Computadorizada (TC) e RMN mostram um alargamento do intervalo do espaço do sulco do líquido cefalorraquidiano e um aumento da relação ventrículos/cérebro.

Desmielinização da Substância Branca

A desmielinização da substância branca não é normalmente desencadeada pela fase aguda de intoxicação por CO. As áreas envolvidas mais comuns são a substância branca periventricular e centrum semiovale. Em casos severos, no entanto, a desmielinização pode-se estender para a substância branca subcortical, corpo caloso e cápsula interna e externa.[42, 47] TC mostra hipodensidades difusas e confluentes nestas áreas. A RMN evidencia hipodensidade em ponderação T1 e hiperdensidade em T2 e imagens FLAIR.

A desmielinização da substância branca parece ser responsável por síndrome neuropsiquiátrica tardio.[47, 48] Os sintomas mais frequentes do síndrome neuropsiquiátrico tardio são deterioração mental (amnésia, disfunção cognitiva), desequilíbrio emocional (depressão, ansiedade, mutismo), incontinência urinária e fecal e descoordenação motora (alterações da marcha e sintomas semelhantes a doença de Parkinson).[47]

Sintomas Clínicos

Os sintomas clínicos da intoxicação por CO são muitos variáveis e pouco específicos (Tabela 1), podendo assemelhar-se a muitas doenças comuns.[17, 49, 50]

Tabela 1
Manifestações Clínicas da Intoxicação por Monóxido de Carbono

GRAVIDADE	SINTOMAS	SINAIS
Ligeira	Cefaleias Náuseas Tonturas	Vómitos
Moderada	Confusão Dor torácica Fraqueza Visão turva	Taquipneia Taquicardia Défices cognitivos Ataxia Mionecrose
Severa	Palpitações Desorientação	Coma Convulsões Disritmias ventriculares Hipotensão Isquemia miocárdica

Intoxicações ligeiras a moderadas de CO podem manifestar-se por sintomas constitucionais, incluído cefaleias, mau estar, náuseas e má disposição, e podem ser confundido facilmente com um Síndrome Viral Agudo.[51] Metade das pessoas desenvolve astenia e cansaço, náusea, confusão e respiração superficial. Menos frequentemente, verificam-se dores abdominais, alterações visuais, dor torácica e perda da consciência. Taquicardia e taquipneia desenvolvem-se com resposta à hipóxia tecidual e o débito cardíaco aumenta inicialmente. Devido a esta sintomatologia típica, associado a uma maior incidência nos meses de Inverno, o erro no diagnóstico mais comum deve-se ao diagnóstico cruzado de Vírus Influenza.[4, 52]

Cefaleias é um dos sintomas mais comuns: ocorre em 84% das vítimas e é descrita predominantemente como frontal, forte, sem aura em pacientes com uma média de COHb de 21,3% (+- 9,3%). Não existe uma correlação clara entre a intensidade da dor e os níveis de COHb.[17]

Em relação com os antecedentes médicos pessoais dos doentes, a resposta à hipóxia pode ser variável: problemas cardíacos ou pulmonares vão ter baixa tolerância mesmo para hipóxia ligeiras. Hipóxia leva a um aumento da pressão intracraniana e edema cerebral que são particularmente responsáveis pela descida do nível de consciência, convulsões e coma.

A coloração típica “vermelho-cereja” da pele ocorre apenas em exposições muito graves e na fase inicial, consequência da vasodilatação provocada pelo CO e posterior isquemia tecidual.[7, 53]

O coração, órgão altamente dependente de oxigénio, é também afetado pela intoxicação por CO, e, por conseguinte, pelos mecanismos lesivos associados. Enfarte miocárdico, disritmias graves e paragem cardíaca são frequentemente descritos em doentes expostos ao CO.[54-57]

Um estudo realizado com 230 doentes com exposição moderada a severa a CO, verificou que 37% tinha lesão miocárdica avaliada por electrocardiograma (ECG) ou marcadores cardíacos (creatina cinase [CK], CK-MB e troponina cardíaca I). A lesão miocárdica parece resultar da hipóxia tecidual, mas também de lesões directas a nível tecidual.[58]

Diagnóstico

A avaliação invasiva da concentração de COHb por gasometria é aceite como o diagnóstico de intoxicação por CO. Devido à semivida da COHb ser de 4 a 5 horas, o respectivo valor deve ser obtido logo que possível.[17] No entanto, a principal desvantagem reside no facto de a gasometria arterial não se encontrar disponível na emergência médica pré-hospitalar. A técnica não invasiva de oxímetro de CO de pulso (*Rad57, Masimo Corp., USA*) representa uma forma prática para o diagnóstico de intoxicação de CO in loco. Os resultados do oxímetro de pulso revelaram uma média de erro de aproximadamente 3,15% em relação aos valores admitidos por gasometria.[59] As concentrações de CO no ar ambiente devem ser, igualmente, obtidas precocemente à exposição.

Os valores normais de COHb variam de 0 a 5%, com níveis mais elevados em neonatais e doentes com anemia hemolítica, decorrente da produção endógena de CO pela degradação protoporfirina em bilirrubina.[60] Em fumadores, o valor é superior, podendo atingir valor de 13%.[17] Embora os níveis de COHb confirmem a exposição a CO, estes não são preditivos dos sintomas ou do prognóstico.[38, 61-63] Valores entre 2 e 20% pode causar efeitos na percepção visual, funções auditivas, motoras e sensoriais e no comportamento. Assim, ar ambiente que conduza a produção níveis inferiores a 2,5% de COHb são recomendados. De salientar que a concentração de COHb é dependente da concentração de CO no ar ambiente, mas também do tempo de exposição.

Face à alta incidência de lesão miocárdica nos doentes com exposição ao CO, deve ser realizado em todos uma avaliação cardíaca, baseada no ECG e marcadores cardíacos (creatina cinase [CK], CK-MB e troponina cardíaca I).[58]

A avaliação da função neurológica deve, também, ser avaliada através de testes neuropsiquiátricos. O teste mais simples é uma avaliação neurológica através do *minimal examination*.

Nas 12 primeiras horas após intoxicação com CO e perda de consciência, são visíveis alterações agudas na TC.[64-66] Observam-se frequentemente hipodensidades simétricas na região do globus pallidus, putamen e núcleo caudado.[66-68] Alterações verificadas no globus pallidus e substância branca subcortical no primeiro dia após exposição estão associadas a pior prognóstico, em relação a uma TC sem alterações, que traduz um prognóstico favorável.[65, 69]

S100B e NSE

S100B é uma proteína ligadora de cálcio, produzida e libertada pelo astrócitos no SNC. Tem funções gliotróficas e neurotróficas, desempenhando papel importante na recuperação e desenvolvimento normal do SNC após lesão. Esta proteína tem sido um marcador neurológico usado na avaliação da lesão decorrente por paragem cardíaca, hemorragia subaracnoídea e traumatismo crânio-encefálico.[70]

NSE (neuron-specific-enolase) é uma enzima glicolítica localizada essencialmente no citoplasma neuronal. Dado que esta enzima não é fisiologicamente secretada, o aumento da concentração no soro e líquido cefalorraquidiano está associado a lesão estrutural das células neuronais, nomeadamente em traumatismo crânio-encefálico, paragem cardíaca e Doença de Parkinson.[70]

Níveis elevados da proteína S100B e NSE foram encontrados em doentes com história de estado de inconsciência após intoxicação por CO. Não se verificou elevação dos níveis de S100B e NSE em pacientes sem perda de consciência.[70, 71] Assim, estas duas substâncias estão associadas à perda de consciência decorrente da intoxicação por CO. Evidencia-se, ainda, que a elevação de S100B pode ser prevenida com terapêutica HBO.

Tratamento

A manutenção da via aérea apresenta-se como o principal objectivo no tratamento da intoxicação com CO. Oxigénio a 100% administrado por máscara facial com válvula unidirecional sem reinalação ou por tubo endotraqueal deve ser imediatamente administrado, de modo a aumentar a dissociação da COHb.[27]

Monitorização cardíaca e acesso venoso são imprescindíveis num doente com intoxicação por CO.

Oxigénio Hiperbárico

Oxigénio hiperbárico é uma modalidade de tratamento no qual o doente respira oxigénio a 100% numa câmara especial – câmara hiperbárica – com pressão atmosférica aumentada. Os tratamentos são normalmente realizados a pressão 2 a 3 vezes superior à pressão atmosférica normal, ou seja, entre 2 e 3 atmosferas absolutas (ATA).

A principal causa de hipóxia deve-se à ligação competitiva de oxigénio e CO às moléculas do heme, pelo que o oxigénio foi sugerido como terapia e o seu primeiro uso remonta a 1868.[72]

Inicialmente o tratamento baseava-se em oxigénio normobárico. Contudo, efeitos benéficos observados em animais tratados com oxigénio hiperbárico conduziram a testes no uso de oxigénio hiperbárico na intoxicação por CO em humanos.

Tratamento com oxigénio normobárico a 100% reduz a semi-vida da COHb para aproximadamente 40 minutos, enquanto que oxigénio hiperbárico – 2,5 ATA – a 100% reduz o mesmo valor para aproximadamente 20 minutos.[21, 22, 73, 74]

Oxigénio hiperbárico tem efeito, igualmente, na quantidade de oxigénio dissolvido no plasma, aumentando o valor cerca de 10 vezes, quantidade suficiente para as necessidades cerebrais e com benefício para os tecidos em hipóxia. Este facto baseia-se na *Lei de Henry*, que afirma que a quantidade de gás que se dissolve num líquido a uma

determinada temperatura é diretamente proporcional à pressão parcial do gás e ao factor de solubilidade do gás no líquido. O factor de solubilidade é constante, e a pressão parcial do gás depende da sua concentração e pressão barométrica. Portanto, respirar oxigénio a 100% num ambiente de pressão aumentada vai aumentar a fracção de oxigénio dissolvido no plasma. Este mecanismo parece ser, igualmente, responsável pela aceleração na dissociação de CO da citocromo oxidase mitocondrial.

O oxigénio hiperbárico parece prevenir, ainda, a peroxidação lipídica no tecido cerebral.[75] Este facto ocorre pela prevenção das lesões de reperfusão, nomeadamente através da aceleração da regeneração da citocromo oxidase inativa e prevenção a adesão leucocitária ao endotélio microvascular do cérebro mediado pela integrina $\beta 2$. [76, 77] A diminuição da função da integrina $\beta 2$ pelo oxigénio hiperbárico parece ser resultado da inibição da ligação-membrana da guanilato ciclase e conseqüente redução da síntese de cGMP.[78] Este efeito é dose dependente de oxigénio, sendo mínimo ou ausente a 1 ATA e máximo a 3 ATA.[75] Este facto pode justificar a prevenção de sequelas neurológicas tardias associado ao oxigénio hiperbárico.

Além do referido, o oxigénio hiperbárico provoca vasoconstrição, o que diminui o edema cerebral.[79]

Indicações para oxigénio hiperbárico

A pesquisa na literatura permitiu verificar 4 ensaios clínicos randomizados, sendo apenas 2 ensaios duplamente cegos. Todos os estudos avaliam o efeito do oxigénio hiperbárico na evolução das funções neurológicas, e nenhum avalia de acordo com a morbidade ou mortalidade.

Weaver et al[45]

Estudo clínico que envolveu 152 pessoas num ensaio duplamente cego e controle com placebo. Os autores compararam o desenvolvimento de sequelas neurológicas em

pacientes intoxicados com CO e tratados com oxigénio hiperbárico ou normobárico. A incidência de sequelas às 6 semanas foi determinado à priori como o objectivo de análise final. Foram pacientes elegíveis para o estudo caso tivessem uma exposição ao CO documentada ou se tivessem algum sintoma relacionado com a intoxicação por CO. Doentes críticos foram incluídos, sendo que metade tinha história de perda de consciência e 8% necessitaram de intubação.

O pacientes tratados com oxigénio hiperbárico segundo o seguinte esquema de 3 sessões: 3 ATA seguido de 2 ATA durante 150 min durante a primeira sessão, e 120 min a 2 ATA durante a segunda e terceira sessão. Pacientes tratados com oxigénio normobárico receberam 3 sessões na câmara hiperbárica, com pressão de 1 ATA. A primeira sessão baseou-se em oxigénio a 100% durante 150 min e nas duas restantes de oxigénio a 100% normobárico durante 120min. Após a primeira sessão só foi administrado oxigénio suplementar caso se verifica-se a necessidade de manter a saturação de oxigénio superior a 90%. O intervalo entre sessões foi de 6 a 12h. Em todos os pacientes, a primeira sessão verificou-se nas 24h após a exposição ao CO.

Uma bateria de teste neuropsicológicos, nomeadamente testes de orientação, contagem numérica, desenho, memória, reconhecimento de dígitos, foi realizada imediatamente após a primeira e terceira sessões de tratamento. Foi efectuado, igualmente, um exame neurológico antes da primeira sessão e após a terceira sessão de tratamento. Avaliação às 2 e 6 semanas, e aos 6 e 12 meses, incluindo o teste neuropsicológico e um questionário relativo aos sintomas associados à intoxicação por CO. Sequelas neurológicas foram consideradas presentes se o t score para alguma dos sub-testes neuropsicológicos tivesse um desvio superior a dois desvios padrões em relação à média demográfica corrigida do t score, ou se o t score de dois ou mais sub-testes tivessem mais de um desvio padrão em relação à média. Se o paciente relatasse dificuldades de memória, atenção ou concentração, era suficiente que apenas o t score de

um dos sub-testes fosse superior a um desvio padrão para ser considerado sequela cognitiva.

Este ensaio foi terminado após a terceira análise interina devido a terapia hiperbárica ser considerada eficaz ($p < 0,01$) e a continuação do estudo não seria considerada ética.

O tratamento com oxigénio hiperbárico foi associado a uma redução absoluta de 21,1% na incidência de sequelas neurológicas (46,1% contra 25,0%) às 6 semanas. Uma diferença significativa foi também encontrada na análise aos 6 e 12 meses. Aos 6 meses, 21,1% do grupo tratado com oxigénio hiperbárico sofria de sequelas neurológicas, comparado com 38,2% do grupo tratado com oxigénio normobárico. Aos 12 meses, 18,4% do grupo oxigénio hiperbárico evidenciava sequelas, comparado com 32,9% no grupo NBO. Doentes tratados com oxigénio hiperbárico evidenciaram, igualmente, menos dificuldades de concentração e atenção e meno perda de memória às 6 semanas (28% contra 51,4%).

Weaver et al (2007)[80] analisou, igualmente, os dados clínicos do estudo supracitado com os dados clínicos de outros 91 pacientes que eram elegíveis mais não participaram no estudo. Este estudo demonstrou que uma idade igual ou superior a 36 anos e uma exposição ao CO de 24h ou superior são risco associados de sequelas cognitivas às 6 semanas. Sintomas, tais como letargia, mau estar, náuseas e vômitos e perda de consciência, bem como o nível de COHb não são factores de risco independentes para o desenvolvimento de sequelas.

Thom et al[81]

Estudo não cego, em que 65 pacientes intoxicados com CO foram escolhidos aleatoriamente para um tratamento com oxigénio hiperbárico. Foram excluídos do estudo os pacientes com história de perda de consciência.

Os resultados evidenciaram que 0% dos doentes tratados com oxigénio hiperbárico desenvolveram sequelas neurológicas e/ou deterioração cognitiva, em contraste com 23% dos doentes tratados com oxigénio normobárico.

Scheinkestel et al[82]

Neste estudo 191 pacientes foram tratados com oxigénio contínuo por máscara facial durante 3 dias, após intoxicação por CO. Todos os pacientes receberam 3 tratamentos na câmara hiperbárica, um por dia. Pacientes tratados com oxigénio normobárico tiveram sessões de 100min com oxigénio normobárico a 100%. Os pacientes do grupo oxigénio hiperbárico receberam oxigénio a 100% durante 100 min na câmara, sendo 60 min a 2,8 ATA. Após o terceiro tratamento, os pacientes realizaram um exame físico e análise do estado neuropsicológico. Pacientes que se apresentavam clinicamente desfavoráveis ou sem melhorias neuropsicológicas receberam mais três tratamentos, bem como oxigénio em altas concentrações entre as sessões.

No final do estudo, verificou-se uma alta taxa de lesões neurológicas em todos os pacientes, independentemente do tipo de tratamento: 74% em HBO e 68% no grupo controle. Este facto pode dever-se a 73% dos pacientes admitidos possuírem uma intoxicação severa, caracterizada por um dos seguintes parâmetros: *Mini-mental Score* < 24, valor de COHb > 30%, confusão, défice neurológico focal, perda de consciência, anormalidades no ECG, arritmia, edema pulmonar, ácidos metabólicos, hipotensão, convulsões, paragem cardíaca ou necessidade de ventilação assistida.

Só 46% dos pacientes em estudo compareceram ao follow-up de um 1 mês, no qual não foram encontradas diferenças em nenhum teste.

No resultado global do estudo, não foram evidenciadas diferenças significativas na disfunção neurológica entre os dois grupos analisados, pelo que conclui-se que não foi provado benefício do oxigénio hiperbárico, e portanto, o mesmo não é recomendado em relação ao oxigénio normobárico.

Raphael et al[83]

Estudo não cego, com 343 pacientes, sem história de perda de consciência, que foram aleatoriamente escolhidos para realizar um tratamento com oxigénio hiperbárico ou normobárico de duração igual. Um mês após o tratamento, 32,1% dos doentes que receberam o tratamento com oxigénio hiperbárico e 33,8% dos doentes do grupo que realizou tratamento com oxigénio normobárico evidenciou sintomas neurológicos, avaliados com base num questionário de sintomas e exame físico e neurológico.

As indicações para tratamento com oxigénio hiperbárico têm por base o risco de desenvolver sequelas neurológicas tardias ou persistentes. Assim, doentes com história de coma, perda da consciência e alteração do estado mental são candidatos a este tratamento. Deve ser, igualmente, considerado o tratamento de doentes com sintomas neurológicos persistentes após horas de oxigenoterapia, grávidas, isquemia cardíaca persistente e níveis elevados de COHb.

Existem indicações para tratamento com oxigénio hiperbárico doentes com níveis de COHb superiores a 40%.[84, 85] No entanto, mais importante que o nível de COHb é a história e exame clínico.

De salientar que todos os doentes com intoxicação por CO necessitam de oxigénio tão rápido quanto possível. Embora o oxigénio hiperbárico não possa ser recomendado a todos os pacientes com intoxicação por CO, é um procedimento relativamente seguro que deve ser considerado em todas as exposições graves.

Tratamento em grávidas

A decisão de tratamento nas grávidas intoxicadas por CO é difícil face aos potenciais efeitos adversos quer da toxina, quer do tratamento. Verifica-se um aumento das lesões do sistema nervoso central fetal, bem como um aumento dos fetos nado-mortos em

intoxicações por CO.[86] O principal problema deve-se à absorção e eliminação do CO na circulação fetal ser mais lenta comparativamente à materna.

Níveis de COHb superiores a 20%, bem como os critérios para realizar oxigénio hiperbárico na população em geral, são indicações para terapêutica com oxigénio hiperbárico. Critérios adicionais incluem qualquer sinal de sofrimento fetal.

Tratamento em crianças

As crianças são mais sensíveis ao intoxicação por CO, devido ao seu ritmo metabólico mais elevado.[87] Estudos epidemiológicos evidenciam que as crianças podem ser assintomáticas para valores de COHb inferiores a 10%.[88] Além deste aspecto, a exposição a CO pode apresentar-se de forma atípica, no entanto a maioria das crianças apresenta náuseas, cefaleias e letargia.[87]

De notar que os valores de COHb podem mostrar-se alterados devido a dois factores: oxímetros de CO podem dar falsos níveis de COHb, devido a presença de hemoglobina fetal e as crianças têm, normalmente, um valor de COHb superior a 3% devido à degradação de protoporfirina em bilirrubina.[89-91]

Apesar de as crianças parecerem ser mais susceptíveis aos efeitos agudos das intoxicação por CO, o prognóstico é mais favorável a longo prazo. Não obstante a baixa incidência de sequelas na população pediátrica, a terapêutica com oxigénio hiperbárico tem sido usado com sucesso na prevenção das mesmas.[92]

Prevenção

O diagnóstico precoce de intoxicação por CO diminui a morbidade e mortalidade associadas, essencialmente em intoxicações intencionais.

Os limites de exposição para os locais de trabalho são 35 ppm por 1 hora e 9 ppm por 8 horas. O limite superior regista-se nos 200 ppm, medidos durante 15 minutos. Uma exposição de 4 horas a 100 ppm de CO provoca um aumento de mais de 10% no valor de COHb com sintomas associados.[22]

Até à chegada da equipa de resgate, as fontes de CO devem ser desligadas e a área evacuada, com ventilação da área assegurada.

Conclusão

Diagnóstico requer perspicácia e suspeição clínica, combinado com dados epidemiológicos, exame clínico, análise de CO no ar ambiente e níveis de COHb no doente. Doentes em coma, acidose, com sinais de isquemia cardíaca devem ser suspeitos de intoxicação por CO.

O tratamento padrão na intoxicação por CO baseia-se em medidas de suporte e oxigenoterapia para eliminação do CO.

Face aos casos de sucesso e efeitos adversos mínimos da terapêutica com oxigénio hiperbárico, esta deve ser utilizada precocemente nas exposições severas a CO.

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Jorge Manuel Pericão Costa Pimentel pela orientação deste trabalho. Agradeço-lhes ainda pelo contributo que deram para a evolução das minhas competências na área da investigação científica.

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra pelo ensino de excelência e por possibilitar um progresso integrado do meu conhecimento.

Referências

1. Liran Domachevsky, Y.A., Motti Grupper, et al., Hyperbaric Oxygen in the treatment of carbon monoxide poisoning. *Clinical Toxicology*, 2005. 43: p. 181-188.
2. Yoon SS, M.S., Parrish RG, Deaths from unintentional carbon monoxide poisoning and potential for prevention with carbon monoxide detectors. *JAMA*, 1998. 279: p. 685-687.
3. Barret L, D.V., Faure J, Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1985. 23: p. 309-313.
4. Dolan MC, H.T., Barrows GH, et al., Carboxyhemoglobin levels in patients with flu-like symptoms. *Ann Emerg Med*, 1987. 16: p. 782-786.
5. Thom SR, B.V., Fisher D, et al., Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. 101: p. 13660-13665.
6. Smith JS, B.S., Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at 3 years following. *Br Med J*, 1973. 1: p. 318-321.
7. Myers RAM, S.S., Majerus TC, Cutaneous blisters and CO poisoning. *Ann Emerg Med*, 1985. 14: p. 603-606.
8. Cobb N, E.R., Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA*, 1991. 266: p. 659-663.
9. Tiekuan Du, Y.Z., Jack S. Wu, Houli Wang, Xu Ji, Tengda Xu, Yi Li, Lingjie Xu, Matthew R. Lewin, Domicile-related carbon monoxide poisoning in cold months and its relation with climatic factors. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2009. 28: p. 928-932.

10. Cox BD, W.M., Carbon monoxide levels in the breath of smokers and nonsmokers: Effects of home heating systems. *J Epidemiol Community Health*, 1985. 39: p. 75-78.
11. Foutch RG, H.W., Carbon monoxide poisoning at high altitudes. *Am J Emerg Med*, 1988. 6: p. 596-598.
12. Gasman JD, V.J., Gardner JP, Carbon monoxide poisoning. *West J Med*, 1990. 153: p. 656-657.
13. Hampson NB, K.C., Dunford RG, et al., Carbon monoxide poisoning from indoor burning of charcoal briquets. *JAMA*, 1994. 271: p. 52-53.
14. Sterling TD, S.E., Carbon monoxide levels in kitchens and homes with gas cookers. *J Air Pollut Control Assoc*, 1979. 29: p. 238-241.
15. Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures, 2005, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep: United States*. p. 36.
16. Marks GS, B.J., Nakatsu K, et al., Does carbon monoxide have a physiological function? *Trends Pharmacol Sci*, 1991. 12: p. 185.
17. Prockop LD, C.R., Carbon monoxide intoxication: An updated review. *Neurological Sciences*, 2007. 122: p. 122-130.
18. M, B., Carbon monoxide: Killer to brain messenger in one step. *Science*, 1993. 259: p. 309.
19. Coburn RF, F.R., Kane PB, Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest*, 1965. 44: p. 1899-1910.
20. P, T., Modeling the uptake and elimination of carbon monoxide. Penney DG, 1996. *Carbon monoxide*: p. 69-86.
21. Pace N, S.E., Walker EL, Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science*, 1993. 111: p. 652-654.

22. Peterson JE, S.R., Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men. *Arch Environ Health*, 1970. 21: p. 165-171.
23. Takeuchi A, V.A., Rucker J et al., A simple "new" method to accelerate clearance of carbon monoxide. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 161: p. 1816-1819.
24. Stoller, K.P., Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning: a critical review. *Neurological Research*, 2007. 29: p. 146-155.
25. Douglas CG, H.J., Haldane JBS, The laws of combustion of hemoglobin with carbon monoxide and oxygen. *J Physiol*, 1912. 44: p. 275-304.
26. P, A., Intraerythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and carbon monoxide exposure. *Ann NY Acad Sci*, 1970. 174: p. 252-254.
27. Roughton FJW, D.R., The effect of carbon monoxide on the hemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol*, 1944. 141: p. 17-31.
28. Thomas MF, P.D., Hematologic responses to carbon monoxide and altitude: a comparative study. *J Appl Physiol*, 1977. 43: p. 365.
29. RF, C., The carbon monoxide body stores. *Ann NY Acad Sci*, 1970. 174: p. 11-22.
30. Coburn RF, M.L., Myoglobin oxygen tension determines from measurements of carboxyhemoglobin in skeletal muscle. *Am J Physiol*, 1971. 220: p. 66-74.
31. Ginsberg MD, M.R., Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate. I. Physiologic and metabolic aspects. *Arch Neurol*, 1974. 30: p. 202-208.
32. Ball EG, S.C., Cooper O, The reaction of cytochrome oxidase with carbon monoxide. *J Biol Chem*, 1951. 193: p. 635-647.
33. Chance BC, E.M., Wagner M, Mitochondrial responses to carbon monoxide. *Ann NY Acad Sci*, 1985. 174: p. 193-203.
34. Brown SD, P.C., In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome oxidase in rat brain. *J Appl Physiol*, 1990. 68: p. 604-610.

35. SR, T., Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol*, 1992. 73: p. 1584-1589.
36. Zhang J, P.C., Nitric oxide mediates excitotoxicity induced by carbon monoxide poisoning in rat brain [abstract]. *Undersea Hyperbaric Med*, 1995. 22: p. 16.
37. Boerema I, M.I., Brummelkamp WH, et al., Life without blood. *Arch Chir Neer*, 1959. 11: p. 70-83.
38. Mathieu D, N.M., Durocher A, et al., Acute carbon monoxide poisoning: risk of late sequelae and treatment by hyperbaric oxygen. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1985. 23: p. 315-324.
39. Thom SR, B.V., Fisher D, Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006. 213: p. 152-159.
40. SR, T., Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol*, 1990. 68: p. 997-1003.
41. Gornan D, D.A., Huang YL, et al., The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology*, 2003. 187: p. 25-38.
42. O'Donnell P, B.P., Pitkin A, et al., The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol*, 2000. 55: p. 273-280.
43. Chu KC, J.K., Kim HJ, et al., Diffusion-weighted MRI and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in delayed relapsing type of carbon monoxide poisoning: evidence of delayed cytotoxic edema. *Eur Neurol*, 2004. 51: p. 98-103.
44. Kinoshita T, S.S., Matsusue E, et al., Pallidoreticular damage in acute carbon monoxide poisoning: diffusion-weighted MR imaging findings. *Am J Neuroradiol*, 2005. 26: p. 1845-1848.

45. Lindell K. Weaver, R.O.H., Karen J. Chan, et al., Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *The New England Journal of Medicine*, 2002. 347: p. 1057-1067.
46. ST, O., Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology*, 2002. 180: p. 139-150.
47. Chang KH, H.M., Kim HS, et al, Delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology*, 1992. 184: p. 117-122.
48. Kim HJ, C.K., Song IC, et al, Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *Am J Neuroradiol*, 2003. 24: p. 1592-1597.
49. Harper A, C.-B.J., Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing*, 2004. 33: p. 105.
50. Kao LW, N.K., Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am*, 2004. 22: p. 985.
51. Burney RE, W.S.-C., Mass carbon monoxide poisoning: Clinical effects and results of treatment in 184 victims. *Ann Emerg Med*, 1982. 11: p. 394.
52. Grace TW, P.F., Subacute carbon monoxide poisoning: another great imitator. *JAMA*, 1981. 246: p. 1698-1700.
53. Riser D, B.A., Schneider B, Should coroners be able to reconize unintentional carbon-monoxide related deaths immediately ate death scene? *J Forensic Sci*, 1995. 40: p. 596-598.
54. Anderson RF, A.D., DeGroot WJ, Myocardial toxicity from carbon monoxide poisoning. *Ann Intern Med*, 1967. 67: p. 1172-1182.
55. AL, M.-N., Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest*, 1990. 97: p. 491-494.

56. Scharf SM, T.M., Sasrgent RK, Transmural myocardial infarction after exposure to carbon monoxide in coronary-artery disease. *N Engl J Med*, 1974. 291: p. 85-86.
57. Sloan EP, M.D., Hart R, et al., Complications and protocol considerations in carbon monoxide-poisoned patients who require hyperbaric oxygen therapy: report from a ten-year experience. *Ann Emerg Med*, 1989. 18: p. 629-634.
58. Daniel Satran, C.R.H., Cheryl Adkinson, et al., Cardiovascular Manifestation of Moderate to Severe Carbon Monoxide Poisoning. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005. 45: p. 1513-1516.
59. Piatkowski A, U.D., Grieb B, et al, A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhalation Toxicology*, 2009. 21: p. 1144-1147.
60. RF, C., Endogenous carbon monoxide production. *N Engl J Med*, 1970. 282: p. 207-209.
61. Myers RAM, B.J., Are arterial blood gases of value in treatment decisions for carbon monoxide poisoning? *Crit Care Med*, 1989. 17: p. 139-142.
62. Norkool DM, K.J., Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen: A review of 115 cases. *Ann Emerg Med*, 1985. 14: p. 1168-1171.
63. Sokal JA, K.E., The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. *Arch Toxicol*, 1985. 57: p. 196-199.
64. Jones JS, L.J., Zimmerman G, Computed tomographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 1994. 12: p. 448-451.
65. Miura T, M.M., Kawai R et al., CT of the brain in acute carbon monoxide intoxication: characteristic features and prognosis. *Am J Neuroradiol*, 1985. 6: p. 739-742.

66. LR, N., Computerized tomographic correlate of carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol*, 1979. 36: p. 38-39.
67. Ikeda T, K.T., Mogami H, et al., Computerized tomography in cases of acute carbon monoxide poisoning. *Med J Osaka Univ*, 1978. 29: p. 253-262.
68. Kim KS, W.P., Suh JH, et al., Acute carbon monoxide poisoning: computed tomography of the brain. *Am J Neuroradiol*, 1980. 1: p. 399-402.
69. Pracyk JB, S.B., Fife CE, et al., Brain computerized tomography after hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperbaric Med*, 1995. 22: p. 1-7.
70. Turker Yarden, Y.C., Omer Donderici, Cemil Kavalci, fatma Meric Yilmaz, Gulsen Yilmaz, Kubilay Vural, Yucel Yuzbasioglu, Yahya Kemal Gunaydin, Ahmet Ali Sezer, Elevated serum B100B protein and neuro-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2009. 27(838-842).
71. Brvar M, M.H., Osredkar J, et al, S100B protein in carbon monoxide poisoning: a pilot study. *Resuscitation*, 2004. 61: p. 357-360.
72. Linas AJ, L.S., Asphyxie lente et graduelle par le charbon traitement et guérison par les inspirations d'oxygène. *Bull Mém Soc Thérapeut*, 1868. 2: p. 32-37.
73. Weaver LK, H.S., Hopkins R, et al, Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest*, 2000. 117: p. 801-808.
74. T, S., One-half clearance time of carbon monoxide hemoglobin in blood during hyperbaric oxygen therapy. *Bull Tokyo Med Dent Univ*, 1975. 22: p. 63-77.
75. SR, T., Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990. 105: p. 340-344.

76. Zamboni WA, R.A., Russell RC, et al, Morphologic analysis of microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1993. 91: p. 1110-1123.
77. SR, T., Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993. 123: p. 248-256.
78. Thom Sr, M.I., Hardy K, et al, Inhibition of human neutrophil B2-integrin-dependent adherence by hyperbaric O2. *Am J Physiol*, 1997. 272: p. C770-C777.
79. Nylander G, L.D., Nordstrom H, et al, Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*, 1985. 76: p. 596-603.
80. Weaver LK, V.K., Hopkins RO, Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. 176: p. 491-497.
81. Thom SR, T.R., Mendiguren II, et al, Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med*, 1995. 25: p. 474-480.
82. Scheinkestel CD, B.M., Myles PS, et al, Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. *Med J Aust*, 1999. 170: p. 203-210.
83. Raphael JC, E.D., Jars-Guinestre MC et al, Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet*, 1989. 2: p. 414-419.
84. Ilano AI, R.T., Management of carbon monoxide poisoning. *Chest*, 1990. 97: p. 165-169.
85. Myers RAM, G.B., Planning an effective strategy for carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Rep*, 1987. 8: p. 193-200.

86. Van Hoesen KB, C.E., Moon RE, et al., Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. *JAMA*, 1989. 261: p. 1039-1043.
87. Crocker PJ, W.J., Pediatric carbon monoxide toxicity. *J Emerg Med*, 1985. 3: p. 443-448.
88. Klasner AE, S.S., Thompson MW, et al., Carbon monoxide mass exposure in a pediatric population. *Acad Emerg Med*, 1998. 5: p. 992-996.
89. Stevenson DK, V.H., Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics*, 1997. 100: p. 252-254.
90. Vreman HJ, R.R., Ariagno RL, et al, Interference of fetal hemoglobin with the spectrophotometric measurement of carboxyhemoglobin. *Clin Chem*, 1988. 34: p. 975-977.
91. Vreman HJ, S.D., Carboxyhemoglobin determined in neonatal blood with co-oximeter unaffected by fetal oxyhemoglobin. *Clin Chem*, 1994. 40: p. 1522-1527.
92. FW, R., Carbon monoxide poisoning in infants: treatment with hyperbaric oxygen. *South Med j*, 1993. 86: p. 334-337.