



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIANA CATARINA OLIVEIRA DE JESUS INÁCIO

**QUANDO A INTOXICAÇÃO POR MONÓXIDO DE CARBONO
NÃO MATA**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA LEGAL

Trabalho realizado sob a orientação de:
MESTRE CARLA MICHELLE MARQUES CARREIRA
PROF^ª. DOUTORA HELENA MARIA DE SOUSA FERREIRA E TEIXEIRA

ABRIL 2023

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**QUANDO A INTOXICAÇÃO POR MONÓXIDO DE CARBONO
NÃO MATA**

DIANA CATARINA OLIVEIRA DE JESUS INÁCIO¹

MESTRE CARLA MICHELLE MARQUES CARREIRA^{1,2}

PROF^a. DOUTORA HELENA MARIA DE SOUSA FERREIRA E TEIXEIRA^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra

² Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses, I.P.

Morada Institucional do Orientador:

Pólo III- Ciências da Saúde, Unidade Central, R/C

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

E-mail do Orientador:

cmcarreira@fmed.uc.pt

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	5
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	6
I – RESUMO	8
II – INTRODUÇÃO.....	12
III – METODOLOGIA	14
IV – DESENVOLVIMENTO	15
IV.1 – RESENHA HISTÓRICA.....	15
IV.2 – FONTES DE MONÓXIDO DE CARBONO	16
IV.2.1 – Hidrocarbonetos	16
IV.2.2 - Gases de Escape	16
IV.2.3 - Fogos/Incêndios	16
IV.2.4 - Metano e Propano	17
IV.2.5 – Diclorometano.....	17
IV.2.6 - Fumo de cigarro	17
IV.2.7 - Produção Endógena	17
IV.3 – FISIOPATOLOGIA DA INTOXICAÇÃO POR CO	19
IV.3.1 – Efeitos específicos do CO na Hb	19
IV.3.2 – Inibição do Complexo Mitocondrial e Formação de Radicais Livres de O ₂	20
IV.3.3 – Efeitos Inflamatórios e Plaquetários.....	21
IV.3.4 – Libertação do Heme e Níveis de CO nos tecidos locais.....	22
IV.3.5 – Mecanismos de isquemia cerebral.....	22
IV.4 – MORTALIDADE	23
IV.5 – SINTOMAS CLÍNICOS.....	25

IV.6 – SEQUELAS.....	27
IV.7 – DIAGNÓSTICO	32
IV.8 – TRATAMENTO.....	33
IV.9 – PREVENÇÃO.....	35
IV.10 – CENÁRIO PORTUGUÊS.....	36
V – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão à minha orientadora, Dr^a Carla Carreira, pela sua inestimável orientação, apoio e incentivo ao longo da redação deste trabalho. A sua paciência, experiência, e *feedback* construtivo foram fundamentais para moldar a minha pesquisa, e me ajudar a crescer enquanto estudante. Extendendo o elogio também à minha co-orientadora, Professora Doutora Helena Teixeira.

Gostaria também de agradecer à minha família. À minha mãe, pelo seu incentivo constante, sacrifícios e compreensão, matéria prima para o meu crescimento pessoal e académico. Aos meus irmãos, pelo amor e apoio inabaláveis ao longo da minha vida.

Por fim, gostaria de expressar o meu mais profundo apreço aos meus amigos, que foram parte integrante do meu percurso académico. O seu apoio, encorajamento e motivação foram incomensuráveis ao longo destes anos. Sinto-me privilegiada e gratificada pelo apoio nos momentos difíceis, pela disposição para ouvir e pela compreensão das dificuldades da vida académica. Foram um lenitivo essencial nestes verdes anos, *conditio sine qua non*.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATP – Adenosina Trifosfato

AVC – Acidentes Vasculares Cerebrais

CDI - Cardiodesfibriladores Implantáveis

CFK - Coburn-Forster-Kane

cGMP – Monofosfato Cíclico de Guanosina

CKMB – Creatina Quinase Fração MB

CO – Monóxido de Carbono

COHb – Carboxihemoglobina

COX – Citocromo C Oxidase

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

ECG – Eletrocardiograma

ECT – Terapia Eletroconvulsiva

GLU - Glicose

H₂S – Sulfeto de Hidrogénio

Hb – Hemoglobina

HBO₂ – Terapia com Oxigénio Hiperbárico

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HO- 1 – Heme oxigenase I

IL-6 – Interleucina 6

K - Potássio

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

MPO – Mieloperoxidase

NBO₂ – Terapia com Oxigénio Normobárico

NMDA – N-metil-d-aspartato

O₂ – Oxigénio

O₂Hb - Oxihemoglobina

OMS – Organização Mundial da Saúde

ON – Óxido Nítrico

PBM – Proteína Básica da Melina

pH – Potencial Hidrogeniônico

PM₁₀ – Partículas em suspensão com um diâmetro inferior a 10 micrómetros

pNF - Proteínas dos Neurofilamentos

pNF-H - Cadeia pesada do Neurofilamento Fosforilado

PPM – Partes por Milhão

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC – Sistema Nervoso Central

SNT – Síndrome Neuropsiquiátrica Tardia

SPECT – Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único

I – RESUMO

A intoxicação por monóxido de carbono (CO) é um evento grave que pode ter consequências significativas na saúde humana. O CO é um gás incolor e inodoro, produzido pela combustão incompleta de combustíveis como gasolina, gás natural, propano e madeira. Este gás liga-se à hemoglobina (Hb) no sangue com uma afinidade aproximadamente 240 vezes superior à do o oxigénio (O₂). Isto leva à formação de carboxihemoglobina (COHb), que reduz a quantidade de O₂ que pode ser transportada para os tecidos corporais, gerando hipóxia.

Os efeitos da intoxicação por CO variam, dependendo da duração e gravidade da exposição. Uma exposição leve pode causar cefaleias, náuseas e tonturas, enquanto que uma exposição prolongada pode resultar em sintomas mais graves, como obnubilação, convulsões e coma. Se não for tratada, a intoxicação por CO pode levar a danos neurológicos de longo prazo, incluindo perda de memória, dificuldade de concentração e sintomas semelhantes aos da doença de Parkinson, ou em última instância, levar à morte.

Uma das sequelas mais significativas da intoxicação por CO é a Síndrome Neuropsiquiátrica Tardia (SNT), que pode ocorrer semanas ou meses após a exposição inicial. A SNT é caracterizada por uma ampla gama de sintomas, incluindo comprometimento cognitivo, mudanças de personalidade e distúrbios motores. O mecanismo exato da SNT é ainda desconhecido.

Outra consequência a longo prazo da intoxicação por CO é a toxicidade cardíaca. O CO pode causar danos ao músculo cardíaco, resultando em diminuição do débito cardíaco, arritmias e até insuficiência cardíaca. Pesquisas também mostram que indivíduos que sofreram intoxicação por CO estão em maior risco de desenvolver doenças cardiovasculares e acidentes vasculares cerebrais (AVC).

Globalmente, a incidência desta intoxicação é maior nos meses de inverno, quando os sistemas de aquecimento são mais usados, e as casas são fechadas de modo a conservar energia. O mesmo acontece em Portugal. A deteção precoce e o tratamento imediato são fundamentais para prevenir sequelas a longo prazo. O tratamento geralmente envolve terapia com O₂ a fim de substituir o CO em circulação.

Em complemento, não se pode deixar de referir os incêndios florestais, nomeadamente os de 2017 que dizimaram a Europa, que tiveram consequências graves para a saúde dos afetados, incluindo a possibilidade da intoxicação por CO.

A prevenção é a melhor defesa. Como tal, os proprietários de casas devem garantir que os seus sistemas de aquecimento são adequadamente mantidos e ventilados, e que detectores de CO sejam instalados nas áreas de convivência.

Em conclusão, os efeitos da intoxicação por CO podem ser graves e duradouros, mesmo em casos não fatais. Sequelas a longo prazo, como a SNT e toxicidade cardíaca podem ocorrer meses ou anos após a exposição, sendo essencial que indivíduos e comunidades tomem medidas preventivas.

Palavras-chave: Distúrbios Induzidos Quimicamente; Intoxicação por Gás; Síndrome Neuropsiquiátrica Tardia; Cardiotoxicidade; Incêndios Florestais; Portugal

I – ABSTRACT

Carbon monoxide (CO) poisoning is a hazardous event that can have significant consequences on human health. CO is a colourless, odourless gas, which is produced by the incomplete combustion of fuels such as gasoline, natural gas, propane, and wood. This gas binds with hemoglobin (Hb) in the blood with an approximately 240-fold greater affinity than oxygen (O₂). This leads to the formation of carboxyhemoglobin (COHb), which hence, reduces the amount of oxygen that can be transported to body tissues, resulting in hypoxia.

The effects of CO poisoning vary depending on the duration and severity of exposure. Mild exposure can cause headaches, nausea, and dizziness, while prolonged exposure can result in more severe symptoms such as confusion, seizures, and coma. If left untreated, CO poisoning can lead to long-term neurological damage, including memory loss, difficulty concentrating, and Parkinson's-like symptoms and ultimately, leading to death.

One of the most significant long-term sequelae of CO poisoning is delayed neurologic syndrome (SNT), which can occur weeks or months after initial exposure. SNT is characterized by a wide range of symptoms, including cognitive impairment, personality changes and movement disorders. The exact mechanism of SNT is still unknown.

Another long-term consequence of CO poisoning is cardiac toxicity. CO can cause damage to the heart muscle, resulting in decreased cardiac output, arrhythmias, and even heart failure. Research has also shown that individuals who have suffered from CO poisoning are at an increased risk of developing cardiovascular disease and stroke (AVC).

Globally, the incidence of this poisoning is highest in the winter months, when heating systems are in use, and homes are sealed to conserve energy. The same happens in Portugal. Early detection and prompt treatment are critical to prevent long-term sequelae. Treatment typically involves O₂ therapy to replace the CO in the blood.

In addition, the 2017 wildfires that ravaged Europe had severe consequences for human health, with the possibility of CO poisoning being one of them.

Prevention is the best defence against carbon monoxide poisoning. Homeowners should ensure that their heating systems are properly maintained and ventilated, and that CO detectors are installed in living areas.

In conclusion, the effects of CO poisoning can be severe and long-lasting, even in cases where it is not fatal. Long-term sequelae such as SNT and cardiac toxicity can occur months or years after exposure. As such, it is essential that individuals and communities take preventive measures.

Keywords: Chemically-induced disorders; Gas poisoning; Delayed Neuropsychiatric Syndrome; Cardiotoxicity; Wildfires; Portugal

II – INTRODUÇÃO

O monóxido de carbono (CO), comumente descrito como um “assassino silencioso”, é um gás não irritativo mas altamente tóxico, insípido, inodoro e incolor. A sua densidade relativa é de 0,97, muito semelhante à do ar, o que faz com que se dissemine com bastante facilidade em espaços fechados. Devido a estas propriedades, e à falta de uma “assintoma clínica” única, é dificilmente detetado por uma pessoa exposta e pode mimetizar outras doenças comuns. De facto, a intoxicação por este gás gera um quadro altamente inespecífico, cujo diagnóstico envolve geralmente um grande grau de suspeição clínica. Destarte, é difícil decifrar a sua verdadeira incidência, já que muitos casos provavelmente passam despercebidos.¹⁻³

O CO é formado pela combustão incompleta de compostos de carbono. Isto é, em condições de inadequada disponibilidade de oxigénio (O₂), os materiais orgânicos são queimados de forma contraproducente, não sofrendo combustão completa, levando assim à libertação de CO. De entre as fontes mais frequentemente letais de CO, incluem-se: incêndios urbanos, sistemas de aquecimento defeituosos ou em ambientes mal ventilados, sistemas de escape de veículos automóveis, e ainda a combustão de biomassa (nomeadamente, briquetes de carvão em espaços fechados). Apesar de resultar maioritariamente de engenhos criados pelo ser humano e da utilização defeituosa daqueles, existem também fontes naturais de CO, das quais se destacam os fogos florestais e erupções vulcânicas.^{2,4}

Importa salientar também que existe uma fonte endógena de CO, que resulta do catabolismo do heme, e sabe-se também que o CO atua também como neurotransmissor gasoso do sistema nervoso central (SNC).³

A afinidade do CO pela hemoglobina (Hb) é aproximadamente 200 a 300 vezes superior à do O₂, levando à formação preferencial de carboxihemoglobina (COHb), em detrimento da oxihemoglobina (O₂Hb), por substituição do O₂ por CO. O CO origina assim, hipóxia tecidual uma vez inalado, sendo que os órgãos primordialmente afetados são os de maior demanda de O₂, bem como os mais vascularizados.⁵

Não há muitos dados disponíveis na literatura acerca da incidência desta intoxicação em Portugal. Não obstante, um estudo de 2011 estimou que, a nível nacional, esta seja de 5,86/100000 habitantes, sendo maior durante os meses de inverno, devido ao maior uso de dispositivos de aquecimento, e à menor ventilação das casas neste período de tempo.⁶

Adicionalmente, em 2017, houve um varrimento por Portugal e um pouco por toda a Europa de uma vaga de incêndios. No nosso país, as áreas mais afetadas foram o norte e o centro. O furacão Ophelia propagou os incêndios pela Costa Ibérica, arrastando fumo, em

conjunto com areias do deserto do Saara, por latitudes ocidentais europeias. Num estudo realizado em 2020, foi analisada a relação entre o transporte de partículas em suspensão com um diâmetro inferior a 10 micrómetros (PM₁₀) e a mortalidade a curto prazo da população exposta a estes fogos. Os resultados sugeriram uma relação positiva entre o aumento do transporte de PM₁₀ e o aumento de mortes naturais, bem como o aumento de mortes relacionadas especificamente com o sistema cardiorrespiratório.⁷

Neste sentido, o principal propósito desta revisão narrativa é reunir e resumir a informação publicada desde 2008 sobre intoxicação por CO. Assim, primeiramente é feita uma resenha histórica, depois uma abordagem à composição da molécula, bem como à sua interação com o organismo, com especial enfoque nas sequelas decorrentes da exposição ao CO. Quer as sequelas da intoxicação aguda, já bem estudadas por serem mais exuberantes e mais facilmente detetadas e tratadas, quer as sequelas da intoxicação crónica, mais insidiosas, nem sempre atribuídas à exposição a CO, e com efeitos pleiotrópicos variados, alguns deles raros e pouco descritos. Nesta revisão tenciona-se ainda incluir uma abordagem ao panorâma das intoxicações por CO em Portugal.

III – METODOLOGIA

Na realização deste trabalho, foram utilizadas pesquisas em 2 bases de dados de pesquisa eletrônica, nomeadamente: PubMed e Google Scholar.

Os termos pesquisados foram os seguintes: “*carbon monoxide poisoning*”, “*carbon monoxide sequelae*”, “*delayed neuropsychiatric syndrome*”, “*carbon monoxide*”, “*Portugal*”, “*wildfires*”, “*ophelia*”, “*acute carbon monoxide poisoning*”, “*delayed neurologic sequelae*”, “*carboxyhemoglobin*”, “*hyperbaric oxygen*”, “*treatment*”. Os mesmos termos foram pesquisados também na sua respetiva tradução portuguesa.

Foram ainda utilizados capítulos de dois livros, o *DiMaio’s Forensic Pathology* (3ª edição), e o *Knight’s Forensic Pathology* (4ª edição).

A realização desta revisão narrativa, complementou-se com o recurso a artigos mencionados nas referências bibliográfias dos artigos originalmente obtidos, desde que se enquadrassem nas premissas expostas, de forma a alargar e a identificar-se mais literatura relevante.

A pesquisa foi restrita ao idioma português e inglês, não se utilizando critérios de natureza geográfica, e o intervalo temporal utilizado corresponde ao período de 15 anos, 2008-2023.

IV – DESENVOLVIMENTO

IV.1 – RESENHA HISTÓRICA

A intoxicação por CO no planeta terra existe muito provavelmente desde a descoberta do fogo, em organismos que necessitam de O₂ para a sua sobrevivência.⁸

Já na antiguidade há relatos de morte devido aos efeitos do CO.⁹ Em 300 a.C. os efeitos causados pelo fumo libertado pelo carvão tinham sido descritos por Aristóteles.⁹

Por sua vez, na época do império Bizantino (324 – 1453 d.C.), dois imperadores sofreram os efeitos da intoxicação por CO. O aquecimento dos seus quartos era feito com recurso a braseiras, que recorriam à combustão do carvão como fonte de energia, libertando necessariamente CO. Juliano, o Apóstata, sofreu os efeitos de intoxicação aguda, mas conseguiu escapar incólume por se aperceber da dispneia sentida. Joviano, morreu por intoxicação aguda, no mesmo contexto da intoxicação aguda do seu predecessor.^{3,10}

Em 1776, o Químico Francês Lasson preparou pela primeira vez CO, pensando erroneamente que fosse hidrogénio, pela chama azul que produziu.³

Em 1842, LeBlanc identificou o CO como sendo o agente envolvido no envenenamento por gás no carvão.⁹

Em 1880, William Cruickshank identificou o CO como um composto contendo O₂ e carbono.³

Em meados do século XIX, Claude Bernard apercebeu-se da hipóxia que o CO causava, quando interagia com a Hb.³

Ao aproximar-se o final do século XIX, Haldane conclui que uma alta pressão parcial de O₂ conseguia contrabalançar a interação da Hb com o CO, apesar da alta afinidade desta última relação.³

Finalmente, durante a 2ª Guerra Mundial, a madeira foi ubiquamente usada como combustível de aquecimento e para cozinhar, o que causou muitas mortes quer por intoxicação aguda, quer por intoxicação crónica.^{3,9,10}

IV.2 – FONTES DE MONÓXIDO DE CARBONO

Como já referido previamente, CO forma-se em grande parte a partir da combustão incompleta de compostos de carbono, podendo também resultar de uma produção endógena, ainda que numa percentagem pouco relevante. Neste capítulo, realizar-se-á uma breve análise das fontes de produção de CO.

IV.2.1 – Hidrocarbonetos

CO resulta da combustão incompleta de compostos que contêm carbono, como sejam a madeira, o carvão, o gás natural, o petróleo e fertilizantes. No ar atmosférico, a sua concentração é baixíssima, inferior a 0,001%. Contudo, aquando da incompleta combustão, os níveis elevam-se, efeito que pode ser observado em áreas urbanas.¹¹

IV.2.2 - Gases de Escape

Os gases emitidos pelo escape do carro, principalmente em garagens e ambientes fechados são uma fonte muito importante de mortes por CO. Em cerca de 10 minutos, num ambiente fechado, a inalação deste gás pode levar à morte. Na literatura somam-se casos que vitimam idosos, atribuindo-se estas fatalidades a alterações cognitivas pré-existentes, relacionadas com a idade (muitas vezes os idosos esquecem-se ou têm falta de consciência de que um veículo está em funcionamento). Frequentemente sofrem também de hipoacusia, e não escutam o ruído de um motor em funcionamento, aumentando ainda mais o risco de exposição. Além disso, idosos com condições médicas pré-existentes, como doenças cardíacas ou problemas respiratórios, tornam-se mais suscetíveis e têm maior taxa de mortalidade devido à menor capacidade de o organismo superar a hipóxia resultante, vindo inclusivamente a falecer, com taxas de COHb inferiores às expectáveis em adultos jovens.^{12,13}

IV.2.3 - Fogos/Incêndios

Sempre que há queima de qualquer material, seja decorrente de incêndios domésticos, incêndios de edifícios, processos industriais ou incêndios florestais, forma-se CO. Importa ainda salientar, que em incêndios em contexto doméstico e de edifícios, outros gases são

concomitantemente libertados, entre os quais cianeto, fosgénio e acroleínas, que podem ser igualmente prejudiciais.¹³

IV.2.4 - Metano e Propano

Certos combustíveis, como o propano e o metano, sofrem uma combustão mais completa, mas ainda assim libertam CO neste processo. Há casos descritos, de vítimas de intoxicação por CO entre trabalhadores de empilhadoras em armazéns que usam propano como fonte de combustível (por se entender ser um combustível mais limpo e seguro). Frequentemente sofrem de cefaleias persistentes, decorrentes da libertação contínua deste gás no funcionamento destes equipamentos. Tal constitui um risco ocupacional.¹⁴

IV.2.5 – Diclorometano

É um componente frequentemente encontrado em removedores/decapantes de tintas e vernizes, e noutros solventes. Trata-se de um composto que é absorvido pelo corpo com muita facilidade/velocidade. Esta absorção é feita ora pela pele, ora pelos pulmões na forma de vapores, e daí parte para o fígado que o metaboliza em CO. A exposição por 2 a 3 horas é suficiente para sobrecarregar o sistema cardiovascular, já que há um grande aumento nos níveis de COHb (entre 5 a 10%). Deve realçar-se que a formação de COHb continua, mesmo após a cessação da exposição ao diclorometano, o que faz com que haja o dobro da carga cardiovascular exercida em comparação com a exposição simples a CO. Para além disso, a semi-vida da COHb quando resultante do diclorometano é o dobro relativamente à do CO.¹⁵

IV.2.6 - Fumo de cigarro

A quantidade de CO presente no fumo de tabaco é de cerca de 4-5%. Os níveis estimados de CO basal em fumadores e não fumadores a viver em zonas urbanas situam-se na faixa de < 5% para não fumadores e entre 5-13% para fumadores.^{3,13}

IV.2.7 - Produção Endógena

A Hb é degradada em globina e grupos heme. No catabolismo do grupo heme, por uma enzima: heme oxidase (presente no fígado e no baço), é produzido CO, em níveis muito baixos (0-5%). Em certos indivíduos, os níveis basais são maiores, nomeadamente em portadores de anemia hemolítica (5-10%), devido à hemólise intravascular que leva à maior degradação do heme a CO, e posteriormente à ligação deste com a Hb.^{13,16} Adicionalmente, uma segunda forma desta enzima (heme oxidase) está também presente no cérebro, local onde o CO produzido tem um mecanismo de ação parecido ao do óxido nítrico (ON), que ativa e eleva os níveis de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que por sua vez modula o tónus vascular – promovendo o relaxamento dos vasos, apesar de com menor potência que o seu parente ON. Assim, o ON e o CO surgem como neurotransmissores do SNC, para além do sulfeto de hidrogénio (H₂S).^{13,16}

IV.3 – FISIOPATOLOGIA DA INTOXICAÇÃO POR CO

IV.3.1 – Efeitos específicos do CO na Hb

O CO liga-se com muita afinidade a hemoproteínas que transportam O_2 . A sua afinidade pela Hb é 200 a 300 vezes superior ao O_2 .⁴ Neste sentido, o CO compete com o O_2 , e como se liga mais facilmente à Hb, formando COHb, reduz a capacidade de transporte e distribuição de O_2 aos tecidos, sob a forma de O_2 Hb, o que provoca hipóxia tecidual.¹⁷

A presença de COHb (Figura 1) altera a afinidade do O_2 pela Hb, pois quando o CO se liga à Hb, este estabiliza a forma relaxada, quaternária de alta afinidade da Hb (designada de estado R), aumentando a afinidade por O_2 noutros locais do tetrâmero Hb, o que reduz ainda mais a libertação e distribuição aos tecidos.^{18,19}

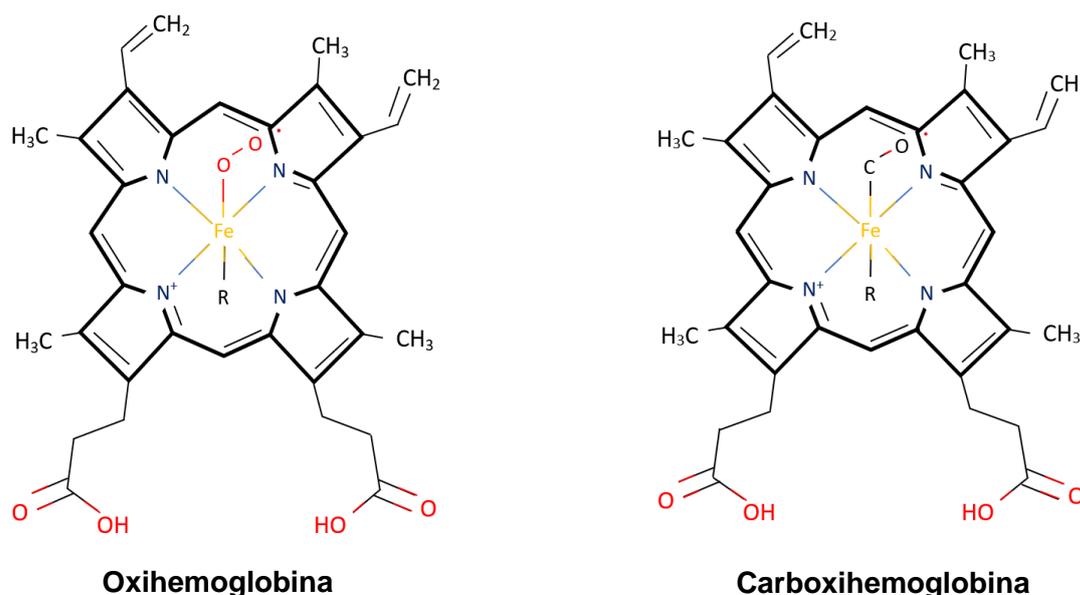


Figura 1

Representação da estrutura molecular da O_2 Hb e COHb.^{18,19}

R: Globina; O: Oxigénio; N: Azoto; H: Hidrogénio; C: Carbono; Fe: Ferro (estado ferroso)

Por outras palavras, desloca a curva de dissociação da COHb para a esquerda. A hipóxia tecidual é assim, muito mais severa do que aquela esperada numa anemia de grau equivalente.^{4,19}

Além disso, o CO tem afinidade por outras proteínas ferrosas que contêm o grupo heme como: a mioglobina, tanto ao nível do coração como do músculo esquelético (aumentado o risco de arritmias e eventos cardíacos fatais, já que quando se liga à mioglobina, esta deixa de transportar O₂, gerando hipóxia no músculo cardíaco e alterando o seu sistema de condução elétrico); a citocromo c oxidase (COX); e outras enzimas membros da família citocromo, como a citocromo P-450. A afinidade do CO por estas proteínas é 30 a 500 vezes maior que a do O₂.¹³

Por fim, importa referir que a cinética de absorção e eliminação do CO foi postulada por Coburn-Forsterand-Kane (CFK) num modelo matemático. Este modelo correlaciona os níveis de CO no ar inalado e os seus níveis no sistema circulatório, na forma de COHb. O modelo permite prever os níveis de COHb a diferentes concentrações de CO e O₂ inspirados, havendo também a possibilidade de os relacionar com diferentes estados fisiológicos e metabólicos (por exemplo, com o exercício físico).²⁰

Esta equação não linear usa parâmetros fisiológicos que influenciam tanto a absorção como a eliminação do CO: a capacidade de difusão pulmonar, a taxa de ventilação alveolar, o volume circulatório, e a pressão parcial de O₂ nos capilares pulmonares.²¹

A equação foi simplificada/adaptada, por forma a estimar o equilíbrio baseado na concentração ambiente de CO em partes por milhão (PPM). Neste modelo, não é considerada a produção endógena de CO visto que o seu contributo é somente de entre 0-5% na formação de COHb.^{13,21}

IV.3.2 – Inibição do Complexo Mitocondrial e Formação de Radicais Livres de O₂

Como já brevemente referido, o CO compete pelo O₂ na ligação ao grupo heme da COX, com uma afinidade três vezes superior. Deste modo, há inibição da respiração mitocondrial, por inibição da COX, não havendo subsequentemente fosforilação oxidativa, etapa essencial da respiração celular para a obtenção de energia em organismos aeróbios. A diminuição da fosforilação oxidativa faz com que se diminua a quantidade de adenosina trifosfato (ATP) produzida nos tecidos (nomeadamente, ao nível do cérebro e do coração), sendo que a ATP é o principal meio de obtenção de energia por parte da célula, sendo responsável por virtualmente todos os processos sintéticos e degradativos dentro daquela. A sua falta ativa por isso mecanismos que culminam na morte celular.²²

Estes efeitos são semelhantes ao do ON e do cianeto.¹⁹

Existem ainda outros complexos na cadeia de transporte de elétrons que continuam a fazer o transporte dos elétrons gerando superóxido, um radical livre, responsável por danos a nível celular e tecidual contínuos no tempo.¹⁹

IV.3.3 – Efeitos Inflamatórios e Plaquetários

O CO em excesso ativa as plaquetas porque desloca o ON da superfície das hemeproteínas. Uma vez livre, o ON livre reage então com o superóxido, produzindo peroxinitrito, que por sua vez, vai inibir a função mitocondrial, com efeitos descritos acima, e aumentar a ativação plaquetária.²³

As plaquetas agora ativadas, vão estimular a desgranulação dos neutrófilos e a libertação de mieloperoxidase (MPO), que vai ter um efeito inflamatório amplificador, uma vez que coadjuva a ativação, adesão e desgranulação neutrofílica. Adicionalmente, os neutrófilos possuem proteases, e postula-se que oxidem a xantina desidrogenase das células endoteliais a xantina oxidase, gerando espécies reativas de oxigénio (ROS).²⁴

Por sua vez, as ROS e a MPO catalizam a peroxidação lipídica, causando alterações químicas na proteína básica da mielina (PBM), um constituinte da bainha de mielina. Esta é um alvo importante do sistema auto-imune, que é ativado com resposta linfocítica e ativação da micróglia, conduzindo à desmielinização irreversível dos lípidos do SNC. A mielina recobre muitas fibras nervosas no SNC (e periférico também), acelerando a transmissão axónica dos impulsos nervosos. A desmielinização que o CO induz interrompe a transmissão nervosa, pelo que os sintomas podem ser variados.²⁵

De facto, há um estudo que se debruça sobre o líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com intoxicação por CO que sofreram SNT, que demonstra que estes possuem níveis de PBM mais elevados, relativamente aos pacientes que não tiverem sintomas severos um mês após a intoxicação inaugural. Este tópico, sobre a SNT, será abordado com maior detalhe mais adiante.²⁶

A cascata inflamatória induzida pelo ON e pelos ROS tem também um papel importante nos efeitos nocivos quer neurológicos, quer cardíacos, danificando todos os tipos de estrutura celular.¹⁹

Adicionalmente, os efeitos gerais da hipóxia com a toxicidade do CO diretamente na mitocôndria, levam à libertação de glutamato, o que ativa recetores N-metil-d-aspartato (NMDA). O glutamato é um aminoácido excitatório que se liga aos recetores NMDA e desencadeia a libertação de cálcio intracelular, aumentando assim ainda mais a toxicidade

neurológica por morte celular. O influxo de cálcio ativa enzimas como proteases, ATPases e endonucleases, que causam destruição de componentes importantes da célula.²⁴

IV.3.4 – Libertação do Heme e Níveis de CO nos tecidos locais

A exposição, *per se*, do organismo ao CO, induz a sua própria produção pelos tecidos, por via da enzima heme oxigenase I (HO- 1). Os níveis citosólicos do heme aumentam rapidamente após a exposição a este composto, por 3 mecanismos distintos: alteração na síntese do heme, regulada pelo CO; libertação do heme pelas proteínas das células danificadas; alteração na reserva mitocondrial deste grupo pelo CO. A expressão da enzima HO- 1 é assim aumentada face ao stress celular induzido pelo grupo heme, num intervalo que pode variar entre 6 a 24 horas após a exposição ao CO. O heme livre induz tanto inflamação celular como stress oxidativo, e causa mais dano ainda, pelo simples motivo da sua metabolização pela HO-1 culminar numa degradação em ferro, biliverdina e em CO, incrementando assim a sua produção.^{19,27}

A importância deste mecanismo foi comprovada num estudo conduzido em ratos, que demonstrou que os níveis de CO no tecido cerebral se mantinham persistentemente elevados, mesmo decorridas 2 horas de uma exposição aguda a CO, e postularam que tal fosse devido à produção endógena dependente da enzima HO- 1.²⁷

IV.3.5 – Mecanismos de isquémia cerebral

As alterações que o CO produz tanto na fosforilação oxidativa mitocondrial, como na distribuição de O₂ às células, culminam em anóxia e isquémia cerebral, com indubitáveis repercussões cognitivas nos sobreviventes.²⁸

De facto, a entrada de cálcio nas células devido à inativação da bomba Ca²⁺ ATPase da membrana, decorrente da fosforilação oxidativa, em conjunto com a redução na produção de ATP, levam ao aumento do dano cerebral. Em concreto, a diminuição do ATP leva à ativação de algumas proteases e lipases que causam despolarização da membrana mitocondrial, morte celular e libertação de neurotransmissores, mais concretamente o glutamato (maioritariamente mediado pelos recetores NMDA), que causa excitotoxicidade.²⁹

IV.4 – MORTALIDADE

Num estudo epidemiológico de 2019, analisou-se a prevalência mundial da intoxicação por CO. Os dados obtidos estimam que a incidência de intoxicação e a mortalidade por este gás, são de 137 casos e 4,6 mortes/milhão de habitantes, respetivamente. Mostra também que a incidência de intoxicação se manteve estável nos últimos 25 anos, embora a mortalidade tenha vindo a baixar (36%). Estes resultados comprovam os efeitos positivos das campanhas de educação pública instituídas, da maior eficácia dos alarmes residenciais de CO e de uma orientação terapêutica mais eficiente de pacientes com esta intoxicação.³⁰

Mostra também que não há diferenças significativas na incidência em relação ao sexo, sendo contudo a mortalidade o dobro nos homens. Isto poderá estar relacionado com o facto de o tempo de semi-vida do CO ser menor em mulheres, em comparação com os homens, mesmo após o ajuste para a taxa de ventilação.³⁰

Esta diferença na semi-vida do CO entre os sexos, em repouso, é explicada pelos valores da Hb e da mioglobina. Os homens geralmente tem níveis de Hb mais altos do que as mulheres, o que faz com que eliminação de CO seja mais morosa. Para além disso, o armazenamento da mioglobina no corpo atua como um reservatório de CO, respondendo por cerca de 10-15% do CO total no corpo. Atendendo à sua maior massa muscular, o sexo masculino geralmente tem mais mioglobina do que o feminino, o que aumenta a quantidade de CO no corpo e prolonga o tempo necessário para que o mesmo seja eliminado. Isso justifica que a toxicidade do CO seja previsivelmente menor nas mulheres e o risco de morte seja maior no sexo masculino.³¹

Segundo o mesmo estudo, há 2 picos de incidência de intoxicação por CO, um nas crianças dos 0 aos 14 anos (~31%) e outro na camada adulta dos 20-39 (~34%). Por sua vez, a mortalidade não parece seguir um padrão específico, porém a percentagem de pessoas que morrem aumenta em paralelo com o envelhecimento, havendo um pico máximo aos 80 anos. É lógico supor que a toxicidade do CO seja mais grave em adultos mais velhos, devido a uma eliminação de CO mais lenta, para além de que estes podem padecer de patologias, como seja doença coronária a título de exemplo, que pode exacerbar os efeitos da hipóxia tecidual induzida pelo CO, resultando numa maior taxa de mortalidade.³⁰

O mesmo estudo aponta ainda para a existência de um paralelismo entre o índice sócio-demográfico e o número de intoxicações e respetiva mortalidade, sendo mais elevado nas classes sócio-económicas mais elevadas. Uma hipótese será a de que países mais quentes tendem a ter índices sócio-económicos mais baixos, e isto seria refletido por um menor risco de intoxicação por CO devido a menor necessidade de recurso a sistemas de aquecimento,

que são, como já referido, a principal causa de morte relacionada ao CO em países mais frios.³⁰ Nos Estados Unidos da América, outro estudo indica que a incidência de intoxicação por CO estimada situa-se em 50000 (o que equivale a 16 casos/100000 habitantes).¹⁹ Associaram esse declínio na incidência da intoxicação por CO à introdução de conversores catalíticos nos automóveis, em 1975, havendo uma diminuição de 76,3% na emissão de CO pelos automóveis.³²

Outro estudo também indica que num grupo de vítimas de queimaduras, 75% tinha níveis de COHb suficientemente elevados para causar morte ou sequelas. Ainda assim, nos casos fatais, pode ser difícil atribuir a causa de morte somente à intoxicação por CO, uma vez que as lesões inalatórias e as queimaduras têm um importante contributo para o desfecho letal. Não obstante, independentemente da extensão do quadro lesional, é importante fazer-se a quantificação de COHb presente no sangue para que não haja uma subestimação da prevalência, incidência e taxas de mortalidade associadas ao CO. Tal poderia resultar numa falsa sensação de segurança quanto aos perigos da exposição ao CO e poderia levar a esforços insuficientes para prevenir e tratar este tipo de intoxicação.¹⁹

Num estudo de 2012, apurou-se que na Europa (concretamente de entre os membros da Organização Mundial de Saúde (OMS)), entre 1980 e 2008, a taxa de mortalidade por CO, foi estimada em 2,2/100000 habitantes. Esta taxa de mortalidade pode ser equiparada às taxas de mortalidade relacionadas com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (2,0/100000), com cancro da pele (2,1/100000), e com abuso de álcool (2,6/100000), que são questões de saúde pública que têm beneficiado de campanhas de promoção de saúde em larga escala e campanhas de consciencialização públicas nos últimos anos. Isto leva a crer que, com a devida informação e implementação de medidas de segurança adequadas, as taxas de mortalidade por intoxicação por CO venham a decrescer.³³

Em Portugal, de 2000 a 2007, foram registados 621 internamentos por intoxicação com CO, correspondendo a uma incidência de 5,86/100000 habitantes. A média nacional anual correspondeu a 77,6 internamentos por intoxicação por CO, o que por sua vez, corresponde a 2,2% do total de internamentos por intoxicações e efeitos de drogas. Neste estudo, as intoxicações por CO foram também mais frequentes nos meses de inverno, pelo uso de sistemas de aquecimento, e à menor ventilação das habitações.⁶

IV.5 – SINTOMAS CLÍNICOS

Os sintomas clínicos da intoxicação são inespecíficos, pelo que são muitos os diagnósticos diferenciais.

A intoxicação por CO causa uma miríade de sintomas, sendo o mais frequente a cefaleia, comumente descrita como frontal, intensa e sem aura. É de salientar que não há estudos que comprovem uma relação entre a intensidade da dor e os níveis de COHb, bem como não há uma relação muito linear entre os níveis de COHb e a severidade dos sintomas, sendo porém consensual que níveis de COHb superiores a 60% sejam fatais.^{34,35}

Num estudo, os doentes internados com intoxicação por CO reportam cefaleias (46%), seguido de taquicardia (41%), de náuseas (40%) e de dispneia (20%).⁵ Também há relatos de vertigens e de vômitos.³⁶

Importa salientar que, uma vez que os sintomas de intoxicação leve a moderada, como sejam cefaleias, náuseas e mal-estar, são inespecíficos e multifactoriais, podem ser facilmente confundidos com os decorrentes de um síndrome viral agudo. Adicionalmente, o facto destas intoxicações serem mais comuns nos meses de inverno, também pode levar a erros de diagnóstico, confundindo-se, erroneamente, com infecções por vírus Influenza.^{37,38}

Se se compartimentalizarem os efeitos por severidade, sintomas e sinais (Tabela 1), de entre os sistemas mais afetados encontram-se o SNC, o cardíaco e o muscular, por serem os mais sensíveis à hipóxia celular.^{3,39}

Relativamente ao primeiro, os sintomas mais comumente descritos para além das cefaleias são: fadiga, mal-estar, confusão, obnubilação, tonturas, pré-síncope, síncope, distúrbios visuais, perda de consciência e convulsões. De facto, devido ao efeito vasodilatador cerebral do CO, bem como à hipóxia por este causada, há muitas vezes a ocorrência de edema cerebral, bem como de aumento da pressão intra-craniana, o que explica sintomas como síncope, pré-síncope e convulsões.⁴⁰

Relativamente ao sistema cardíaco, destacam-se: toracalgia, angina, edema agudo do pulmão, taquicardia e arritmias.⁴⁰ Estes sintomas podem ser explicados pelo aumento do débito cardíaco causado pela hipóxia celular, pela ligação do CO à mioglobina, e pela diminuição da distribuição de O₂. Além disto, em doentes com patologias de base, sintomas como a toracalgia e a dispneia podem-se agravar pela redução da libertação de O₂ nos tecidos.^{11,41}

Relativamente ao sistema muscular, pode haver também efeitos metabólicos, como acidose láctica grave, devido à hipóxia celular e inativação da COX.⁴²

Outros sinais de intoxicação por CO descritos como clássicos, embora raros, são lábios vermelho-cereja, presença de hemorragias retinianas e cianose periférica, resultando da vasodilatação provocada pelo CO e posterior isquemia tecidual.⁴³

Tabela 1

Sinais e sintomas da intoxicação aguda por CO agrupados pela sua severidade.

Gravidade	Sintomas	Sinais
Ligeira	Cefaleias Tonturas Náuseas Visão Turva Vertigens	Vómitos
Moderada	Confusão Toracalgia Prostração	Taquicardia Taquipneia Síncope Dispneia Rabdomiólise
Severa	Palpitações Desorientação	Arritmias Isquemia miocárdica Hipotensão Edema Pulmonar Convulsões Coma Paragem cardiorrespiratória

IV.6 – SEQUELAS

Mesmo tendo sobrevivido à exposição aguda a CO, as vítimas deste tipo de intoxicações têm taxas de mortalidade mais precoce duas vezes superiores ao do resto da população. Muitas causas de morte nestes doentes relacionam-se com alcoolismo, acidentes (seja com veículos motorizados ou outros), ou com lesões auto-infligidas, e tudo isto provavelmente como resultado do desenvolvimento da Síndrome Neuropsiquiátrica Tardia (SNT), como se explicará adiante. Apesar das sequelas a longo prazo se cingirem maioritariamente ao SNC também se deve prestar atenção ao sistema cardíaco, já que estes indivíduos têm um risco acrescido de desenvolver complicações cardíacas.¹⁹

Os sobreviventes à fase aguda da intoxicação podem, de facto, desenvolver sequelas neurológicas, nomeadamente SNT, com uma frequência a variar entre 2% a 40%. O facto deste intervalo ser grande é reflexo da falta de critérios de diagnóstico estabelecidos. Tal deve-se, em parte, ao facto da fisiopatologia da SNT ainda não ser totalmente esclarecida. Sabe-se no entanto, que a peroxidação lipídica cerebral resultante da intoxicação por CO causa edema e inflamação intramielínica, resultando em alterações antigénicas da PBM, resultando em dano à substância branca por ativação do sistema imune.⁴⁴

Adicionalmente, os achados neuropatológicos, bem como os exames de imagem, mostram que as alterações mais características são: necrose bilateral do *Globus Pallidus*, áreas multifocais de desmielinização da substância branca peri-ventricular. Há também lesões devido à hipóxia do córtex cerebral, do hipocampo e da *Substantia Nigra*.^{41,45}

Os sinais e sintomas neurológicos podem-se dividir entre afetivo, neurológico e cognitivo (Tabela 2).^{46,47}

Tabela 2

Sinais e sintomas da SNT resultantes de intoxicação por CO.^{46,47}

Neurológicos	Cognitivos e Afetivos
Síndrome Parkinsónica	Demência
Síndrome do Trato Piramidal	Amnésia
Distúrbios motores e da marcha	Depressão
Mioclonias	Alterações de Personalidade
Coreia	Psicose
Distonia	Défice de compreensão
Mutismo acinético	Défice de atenção e concentração
Incontinência urinária e fecal	Labilidade emocional
Lesões do trato piramidal	Mania

Relativamente aos sintomas parkinsónicos associados à toxicidade do CO, os mesmos, curiosamente, parecem não responder a tratamentos convencionais como com agentes dopaminérgicos (por exemplo, levodopa), anticolinérgicos e terapia eletroconvulsiva (ECT), embora os dados que apoiam essas observações sejam limitados e parcos. Num terço dos doentes com este tipo de sequelas, o início pode ser precedido por um período refratário de 2 a 40 dias, onde não há sequelas. Importa ainda referir que estes défices podem persistir por um ano ou mais, ou permanecer de forma irreversível em até cerca de 25% dos casos. O parkinsonismo resolveu-se espontaneamente em 75% dos doentes uma vez decorrido um ano da exposição.^{45,48-50}

Corticoterapia com metilprednisolona mostrou algum efeito na melhoria das lesões desmielinizantes, quer em termos clínicos, quer em termos de imagem na RMN, sendo contudo, ainda praticamente desconhecidos os seus mecanismos de ação. Ainda assim postula-se que a metilprednisolona promova a regeneração da bainha de mielina, por proteger/promover a diferenciação de oligodendócitos ou pelos próprios efeitos anti-inflamatórios.⁵¹ Também está demonstrado que tratamento com hipotermia leve (32º-35ºC), pode reduzir a ocorrência de SNT, uma vez que reduz o consumo de O₂, mantém o metabolismo celular, estabiliza a barreira hematoencefálica, reduz o edema cerebral, inibe

aminoácidos excitatórios e danos dos radicais livres, e inibe a ativação de fatores inflamatórios e de agregação no SNC.⁵²

Deve salientar-se a este respeito, que há vários biomarcadores prognósticos de lesões neurocognitivas, encontrados em níveis elevados no LCR de: proteína sérica S100 β , que é libertada pelos astrócitos após lesão e que contribui para a inflamação e stress oxidativo; enolase específica neuronal, uma enzima encontrada primariamente nos neurónios, que também é libertada quando há danos nos mesmos; e PBM, pelo mecanismo já previamente citado.⁵⁰

Outros estudos mostram também que quando há danos neuronais, há elevação da interleucina 6 (IL-6), que é secretada pelos leucócitos e pela micróglia local e que é ativada pelos astrócitos. Tem um papel importante na resposta imune e inflamatória, e está presente noutras doenças neurodegenerativas como a Esclerose Múltipla. O aumento dos níveis de PBM é precedido pelo aumento de IL-6, podendo funcionar assim como um marcador precoce de mau prognóstico. Adicionalmente, as proteínas dos neurofilamentos (pNF) são proteínas estruturais encontradas nos neurónios que fornecem suporte e estabilidade à célula. Quando estes se encontram danificados ou sofrem apoptose, as pNF são libertadas. Uma forma específica de pNF, a cadeia pesada do neurofilamento fosforilado (pNF-H), eleva-se muito mais precocemente, em comparação com os níveis de PBM e de IL-6, que se elevam mais tardiamente, funcionando também como um marcador de neuroinflamação. O problema destes biomarcadores, é que não são inteiramente fiáveis, são difíceis de serem aplicadas no contexto de urgência e não há métodos standardizados para a sua avaliação.^{50,51}

Num estudo diferente, foi analisado o potencial da relação glicose (GLU)/potássio (K) como preditor de SNT. Descobriram que a relação GLU/K foi significativamente maior em doentes que desenvolveram SNT em comparação com doentes sem SNT, mostrando que um aumento na relação GLU/K pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de SNT. Isto é importante, pois pode ser um marcador rápido, de baixo custo, e de fácil obtenção.⁴⁴

Estudos recentes mostram ainda que há uma correlação entre uma baixa Escala de Glasgow na primeira abordagem clínica, normalmente em contexto de serviço de urgência, e a ocorrência da SNT, o que pode ser importante quando se pondera a terapia com oxigénio normobárico (NBO₂) ou a terapia com oxigénio hiperbárico (HBO₂), explicitados no capítulo seguinte.⁵³

Já no campo das sequelas cardiovasculares mais reportadas incluem-se lesão miocárdica, disfunção ventricular esquerda, edema pulmonar e arritmias. Em casos agudos pode ocorrer isquémia miocárdica, devido à trombogenezidade aumentada pela intoxicação.⁵⁴

Num estudo, os autores constataram que o risco de AVC isquêmico é o tipo mais frequente de AVC nos doentes sujeitos a esta intoxicação, e que o risco de vir a desenvolver esta complicação permanecia durante 7 anos maior do que a população em geral. Isto deve-se à tendência tanto pró-trombótica como hipofibrinolítica, bem como pela disfunção endotelial induzida pelo stress oxidativo provocado pelo CO.⁵⁵

Num estudo com 230 doentes que sofreram intoxicação por CO, moderada a severa, 85% dos doentes tinha lesão miocárdica definida como elevação dos biomarcadores cardíacos (a creatina quinase fração MB (CKMB) e troponina tipo I) e alterações no eletrocardiograma (ECG), concretamente ondas ST-T que sugerem lesão. Alterações isquêmicas foram objetivadas em 30% dos casos, e biomarcadores elevados em 35% dos doentes, com uma mortalidade intra-hospitalar de 5%.⁴²

Num outro estudo, das 83 vítimas desta intoxicação, 26% tinham taquiardia sinusal, e das vítimas que tinham alterações isquêmicas no miocárdio comprovadas na tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), 66% apresentavam alterações na motilidade transmural.⁵⁶

Outro estudo recente comprova que há uma relação entre a intoxicação por CO e o risco de desenvolver doença cardíaca isquêmica. O interessante, é que apesar do risco ter diminuído com o tempo, permaneceu significativo por 6 anos ou mais. Isto pode justificar um acompanhamento clínico mais assíduo destes doentes, em termos cardiovasculares.⁵⁷

Há estudos diversos que mostram outras consequências menos frequentes de intoxicação por CO, que incluem quadros que alguns autores associam a SNT. Entre as situações menos comuns, citam-se predisposição para a insuficiência da supra-renal⁵⁸, ideação suicida a longo prazo⁵⁹, psicose refratária⁶⁰, maior risco de desenvolver diabetes e hiperglicémia por lesões no hipotálamo e pâncreas (num estudo em modelos animais)⁶¹, perda de audição uni ou bilateral⁶² e hemiplegia⁶³.

Em termos de *management*, o reconhecimento precoce da exposição ao CO e o tratamento imediato com HBO₂ podem ser eficazes na redução do risco da SNT. Para os que já desenvolveram SNT, terapias de reabilitação cognitivas e comportamentais, bem como intervenções farmacológicas, podem vir a ser úteis para melhorar os resultados. Deve equacionar-se ainda uma monitorização contínua para acompanhar a evolução e ajustar o tratamento conforme necessário. No entanto, há dados limitados sobre a gestão terapêutica ideal e estratégias de acompanhamento para estes doentes e também sobre resultados a longo prazo para doentes com estas complicações.^{64,65}

Da mesma forma, doentes com cardiotoxicidade elevada devido à exposição ao CO podem exigir monitorização e gestão contínuas. Para sequelas cardíacas, a monitorização rigorosa e a gestão de fatores de risco, como hipertensão, hiperlipidémia, cessação tabágica, e mudanças no estilo de vida (nomeadamente, modificações na dieta e exercício físico) podem ser benéficos na redução do risco de doença cardiovascular. Além disso, uma avaliação cardíaca regular com ECG e ecocardiograma, pode ser necessária para identificar alterações precocemente e assim, melhor as orientar.^{54,64}

De modo geral, o *management* das sequelas neurológicas e cardíacas a longo prazo, decorrentes da exposição ao CO, requerem uma abordagem abrangente e individualizada. Mais pesquisas são necessárias para otimizar as estratégias ideais de monitorização e *follow-up*, que permanecem um desafio.¹⁹

IV.7 – DIAGNÓSTICO

Idealmente, a intoxicação por CO é diagnosticada por uma tríade clínica: sintomas consistentes com intoxicação; história de exposição recente ao CO; e níveis elevados de COHb. Destaca-se aqui, naturalmente, a importância da informação circunstancial prévia, para a orientação diagnóstica.¹⁹

Relativamente à concentração de COHb, a mesma é avaliada por gasometria. Como a semi-vida da COHb é muito curta, entre 4 a 5 horas, deve tentar aferir-se logo que possível, os valores deste composto no sangue.³

A sua principal desvantagem assenta no facto de a gasometria arterial não se encontrar disponível na emergência médica pré-hospitalar.³⁴

Para além disso, na interpretação dos resultados, em concreto dos níveis de COHb no sangue, deve ter-se em conta a concentração de CO em ar ambiente e, principalmente, os antecedentes tabágicos das vítimas. Relembramos que os níveis normais em não fumadores situam-se na faixa de < 5%, e para fumadores entre 5-13%.^{3,13}

Como tal, a técnica não invasiva da oximetria de pulso, acaba por tornar-se prática para o diagnóstico da intoxicação por CO *in loco*, apesar das suas limitações. De facto, por ser um método espectrofotométrico, não é muito fiável no diagnóstico da intoxicação por CO, já que não é muito eficaz em distinguir a O₂CHb da COHb. Por sua vez, os oxímetros de pulso também fazem uma sobre-estimação da oxigenação arterial em doentes com intoxicação severa por CO.⁶⁶

Seguidamente, como os doentes que sofreram intoxicação por CO têm alta incidência de lesão miocárdica, todos devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca, nomeadamente: doseamento de marcadores cardíacos (CK-MB e troponina cardíaca I) e ECG.⁴²

A avaliação da função neurológica também é bastante importante *a posteriori*, com recurso testes a neurológicos simples, citando-se como exemplo o *Mini Mental State Examination*.³⁴

IV.8 – TRATAMENTO

O tratamento da intoxicação por CO preconizado hoje em dia passa por uma terapia com NBO₂ a 100% através de máscara de alto débito ou por entubação endotraqueal. Deve existir também, claro, uma estabilização hemodinâmica constante e acessos venosos, tal como cuidados de suporte geral, mesmo antes de o doente chegar ao hospital.³⁴

Deve salientar-se porém, que entre os efeitos adversos da oxigenoterapia destaca-se a hiperventilação, com hiperóxia e hipocápnia, e subsequente vasoconstrição do endotélio vascular com diminuição de 10% da frequência cardíaca. Adicionalmente, a inalação de uma grande quantidade de O₂ durante horas pode gerar desidratação das mucosas, desconforto, com lesão dos cílios e inflamação das mucosas. Pode surgir ainda dor pleurítica ou substernal, dispneia e/ou tosse por irritação traqueobrônquica, bem como pneumonite.⁶⁷

Há também a possibilidade de se recorrer a HBO₂ – 2,5 a 3 atmosferas absolutas.⁶⁸

A *Undersea and Hyperbaric Medical Society* recomenda o tratamento com HBO₂ em casos em que ocorra perda de consciência, ou em que sejam objetivadas alterações neurológicas, lesão cardíaca, gravidez, acidose metabólica grave e níveis de COHb superiores a 25%. A única contraindicação absoluta para este tratamento é o pneumotórax. De entre as contraindicações relativas, encontram-se doenças cardíacas de base como sejam insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão arterial mal controlada; doenças respiratórias de base como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e asma; e em doentes portadores de cardiodesfibriladores implantáveis (CDI) ou pacemaker.⁶⁷⁻⁶⁹

A HBO₂ remove o CO a uma velocidade muito mais rápida, relativamente ao NBO₂, por aumentar a pressão parcial de O₂, o que aumenta a taxa de dissociação do CO da Hb. O HBO₂ a 100%, para além de reduzir a semi-vida da COHb para aproximadamente 20 minutos, demonstrou ter também um efeito na reversão da inflamação e da disfunção mitocondrial induzida pela intoxicação de CO. Por sua vez, o NBO₂ demora aproximadamente 40 minutos para reduzir os mesmos valores de COHb.¹⁹

Importa salientar ainda, que a terapêutica com HBO₂ também têm benefícios no estímulo da síntese de enzimas antioxidantes e na inibição da adesão dos leucócitos ao endotélio microvascular cerebral isquémico, o que previne a peroxidação lipídica, a redução da extensão de necrose e apoptose e ainda a regeneração da oxidase do citocromo inactiva.⁷⁰⁻⁷²

Porém, a maior parte dos doentes recebe NBO₂ quando chegam ao serviço de urgência, uma vez que há um grande desfazamento entre o diagnóstico e o transporte para um centro de terapêutica hiperbárica, atendendo a que este equipamento é caro e não está disponível em todos os hospitais.¹⁹

IV.9 – PREVENÇÃO

Como a morbidade pelo CO continua a ser alta, apesar da terapia já existente, várias campanhas de saúde pública têm sido implementadas de modo preventivo.¹⁹

Concretamente, desde 1975, posteriormente à introdução dos catalisadores nos veículos automóveis, que a emissão por estes reduziu 75%, diminuindo naturalmente mortes não intencionais por gases de escape em mais de 80%.³²

Em Portugal não há informação sobre campanhas de prevenção, mas nos Estados Unidos da América há a campanha “ The Invisible Killer”, que informa o público sobre os sintomas desta intoxicação, suas fontes, e formas de reduzir a exposição. ¹⁹

O centro de controlo e prevenção de doença dos Estados Unidos da América, bem como a comissão de proteção ao produto do consumidor do mesmo país recomendam atualmente a colocação de alarmes de CO nas habitações.¹⁹

Entretanto em Portugal, o valor limite para a proteção da saúde humana no ar ambiente publicado no Diário da República Portuguesa encontra-se estipulado a 10/m³. Já, no mesmo documento, para uma zona ou aglomeração o valor limite é de 7 mg/m³.⁷³

IV.10 – CENÁRIO PORTUGUÊS

Num estudo retrospectivo *postmortem* de 2000-2010 em Portugal, os pesquisadores concluíram que a maior parte das mortes por CO ocorreram principalmente no inverno (53,8%), em indivíduos do sexo masculino cuja idade variava de 51 a 60 anos. Das mortes, 69,2% eram acidentais, e as restantes correspondiam a casos de suicídio. A maior parte das mortes (38,5%), ocorreram no contexto de incêndio. Indivíduos mais idosos apresentavam níveis mais baixos de COHb, já que indivíduos mais velhos com doença cardiovascular são menos tolerantes à patogenezidade do CO, explicando assim a causa de morte mesmo com níveis de CO < 50%, sendo que níveis de a 60% são consensualmente considerados letais.²

Intoxicação por CO é também mais comum em indivíduos idosos, devido à sua pobre situação económica e dificuldade em identificarem sintomas de intoxicação, confundindo-os com fadiga ou doença gripal, ou com outras comorbilidades de que são portadores.²

Este estudo corrobora ainda a ideia de que a intoxicação é mais frequente em homens, uma vez que os homens se envolvem em mais atividades de risco como trabalho manual com ferramentas de combustão, bem como outros equipamentos e a sua respetiva manutenção. Em Portugal, a maior parte dos bombeiros são homens, o que corresponde também à maior parte das mortes por CO. Destes, mais de 30% usa máscara protetora menos de metade das vezes durante o combate aos incêndios.²

Como já referido, a maioria das fatalidades não intencionais foram por fogos. Isto releva a necessidade de melhoria de segurança dos aparelhos de aquecimento, do reforço da consciencialização pública para o seu uso e montagem correcta, e também da necessidade de se continuar a investir na prevenção de incêndios. Isto pode ser feito através da instalação de detetores de fumo nas casas portuguesas, de forma massificada, atendendo a que estes aparelhos reduzem em pelo menos 50% o risco de morte por incêndio nas habitações.²

O resultado de um outro estudo, realizado durante um período de três anos em Portugal, corrobora conclusões de outros autores, já que as mortes ocorrem mais no inverno, o que corresponde ao período mais frio do ano (53%). Em Portugal, estes meses são considerados os mais perigosos para intoxicações acidentais relacionadas com o aquecimento doméstico. Em Portugal, as regiões mais frias correspondem às zonas norte e centro, sendo mais prevalente nestas zonas o uso de lareiras e dispositivos de aquecimento. Como tal, as pessoas que habitam estas regiões deveriam estar mais informadas acerca da prevenção da intoxicação por CO.⁷⁴

O número de intoxicações foi maior entre os homens (62,4%), e na faixa etária dos 41 aos 60 anos (37,6%), provavelmente devido aos maiores comportamentos de risco já citados. Neste estudo concluiu-se ainda que 35% dos casos foram por intoxicação voluntária.⁷⁴

O perfil da vítima feminina é uma mulher com idade superior a 61 anos (47,7%), que mora sozinha e sofre intoxicação acidental em casa. A morte dá-se por inalação do CO em casa, pelo uso de lareiras ou aquecedores.⁷⁴

Já um estudo de 2011, propôs-se a analisar a prevalência da intoxicação por CO em Portugal, confirmando também a maior prevalência nos meses de inverno. A incidência estimada foi de 5,86/100000 habitantes, em 8 anos. A nível nacional, somente 2,1% das intoxicações foram de causa intencional. Este estudo vem trazer algo de novo ao panorama nacional, já que há uma percentagem importante de acidentes na faixa pediátrica, o que pode ser espelho de negligência, ou falta de informação/educação dos pais que deixam as crianças em ambientes pouco ventilados e saturados em CO. O tempo médio de internamento quando a causa é intencional (13 dias) é superior ao tempo médio de causas acidentais (4 dias), provavelmente por uma exposição mais prolongada e intensa ao CO. Relativamente à terapêutica com HBO₂, 84,6% tiveram perda de consciência, o que justifica o tratamento. Há evidência de resultados favoráveis a curto prazo, visto que só se registou 1 óbito numa doente que não recebeu esta terapia por indisponibilidade da câmara hiperbárica. Não se conseguiu estudar sequelas a longo prazo.⁶

Intensos incêndios florestais e urbanos varreram a área metropolitana do Funchal, na Ilha da Madeira, em Portugal, a 8 de agosto 2016 sob a tríade de calor extremo (temperaturas médias de 29,5º Celsius), baixa humidade e ventos fortes. Com isto, centenas de pessoas chegaram aos serviços de urgência para tratamento.⁷⁵

O objetivo deste estudo foi descrever uma série de casos de intoxicação por CO no contexto de incêndios florestais e comparar a incidência de SNT em 30 dias de acordo com a concentração de COHb à chegada, bem como o tempo decorrido até ao tratamento com HBO₂.⁷⁵

A tendência para os doentes que não desenvolveram SNT correlaciona-se diretamente com o início do tratamento com HBO₂ <6 horas, o que reforça a importância de HBO₂ como prevenção.⁷⁵

A incidência de SNT foi estimada em 20%. Notavelmente, não houve diferença estatística na média de COHb ao comparar os pacientes com sintomas de SNT e pacientes sem sequelas aparentes. Além disso, também não havia nenhuma diferença estatística no tempo decorrido até ao tratamento com HBO₂.⁷⁵

Uma limitação deste estudo consiste na definição de SNT, que neste estudo foi definida com base em entrevista clínica apenas, e não através de uma entrevista cognitiva específica com recurso a testes neurológicos, complementados com estudos imagiológicos.⁷⁵

Como esperado, a maioria dos pacientes desta série apresentou rabdomiólise ligeira. Isto está de acordo com a toxicidade do CO ao nível do músculo esquelético, através da ligação a proteínas que contêm heme. Foi também observado um aumento nos níveis de troponina, concordante com a lesão muscular cardíaca através do CO pelas vias mediadas que envolvem disfunção mitocondrial e geração de radicais livres.⁷⁵

O objetivo de um outro estudo foi analisar os efeitos na saúde pública dos níveis de PM₁₀ durante os grandes incêndios florestais de 2017 na região centro de Portugal, os mais graves da última década.⁷⁶

Os autores realizaram uma análise dos níveis de PM₁₀ durante os incêndios e compararam-nos com as diretrizes da OMS para a qualidade do ar. Os resultados mostraram que os níveis de PM₁₀ durante os incêndios atingiram até 55 vezes o limite recomendado. Este elevado nível de exposição a PM₁₀ pode ter efeitos negativos significativos na saúde pública, incluindo problemas respiratórios e cardiovasculares, principalmente para grupos vulneráveis, como crianças, idosos e indivíduos com doenças de base. Os autores sugerem os elevados níveis de PM₁₀ durante os incêndios podem ter contribuído para o aumento da mortalidade e dos internamentos hospitalares por doenças respiratórias e cardiovasculares.⁷⁶

Os incêndios florestais emitem uma variedade de poluentes, incluindo CO, material particulado (incluindo PM₁₀) e outros gases, que podem contribuir para a má qualidade do ar e ter efeitos negativos na saúde pública. Assim, apesar deste estudo não fornecer informações sobre os efeitos únicos e exclusivos do CO na saúde pública durante os incêndios, pode extrapolar-se e supor que o aumento da mortalidade e internamentos também se deva a substâncias como o CO.⁷⁶

Também outro estudo sobre a exposição ao material particulado durante os fogos de 2017 chega a conclusões semelhantes a estas acima citadas.⁷

Por fim, destaca-se um relato em Portugal de um caso de um homem de 44 anos, internado devido ao desenvolvimento de SNT, decorridos 3 meses do episódio de intoxicação por CO, o que corrobora resultados de outros estudos que descrevem o desenvolvimento desta síndrome, após um período livre de alterações. A tomografia computadorizada crânio-encefálica mostrou hipodensidades palidais bilaterais de aspeto sequelar, compatível com lesões hipóxicas no *Globus Pallidus*. Iniciou tratamento com neuroléticos e ansiolíticos, e

decorridos 4 meses, apesar de alguma melhoria, mantinha comprometimento da função cerebral geral e síndrome parkinsónica.⁴⁶

V – CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, e atento o acima exposto, considera-se que a intoxicação CO configura um problema relevante de saúde pública, uma vez que, para além de poder ser fatal, pode também induzir o desenvolvimento de sequelas agudas e tardias, destacando-se entre elas, a SNT e a toxicidade cardíaca.

Na realidade portuguesa, a intoxicação por CO continua a ser um problema significativo, particularmente em habitações com ventilação inadequada ou aparelhos de queima de combustível mal conservados.

A SNT é uma complicação que se desenvolve em até 40% dos pacientes, por vezes semanas ou meses após a exposição inicial. A toxicidade cardíaca é outra consequência potencial a longo prazo, com estudos mostrando um risco aumentado de doença cardiovascular e mortalidade entre indivíduos com histórico de exposição.

A realidade portuguesa apresenta um desafio único para lidar com esta intoxicação, já que muitas casas e edifícios são antigos e carecem de recursos de segurança modernos. Além disso, fatores culturais e socioeconómicos podem contribuir para a falta de consciencialização sobre os perigos da exposição ao CO, bem como da importância da ventilação adequada de espaços e manutenção de aparelhos de queima de combustível.

Para enfrentar estes desafios, são necessárias mais campanhas de educação e consciencialização pública para promover o uso e a manutenção adequados de aparelhos de queima de combustível e a instalação de detectores de monóxido de carbono em residências e outros espaços fechados. Além disso, os profissionais de saúde precisam de ser treinados para reconhecer os sinais e sintomas de envenenamento por monóxido de carbono, incluindo SNT e toxicidade cardíaca, e fornecer acompanhamento adequado aos indivíduos afetados.

VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kinoshita H, Türkan H, Vucinic S, Naqvi S, Bedair R, Rezaee R, et al. Carbon monoxide poisoning. Vol. 7, Toxicology Reports. Elsevier Inc.; 2020. p. 169–73.
2. Ruas F, Mendonça MC, Real FC, Vieira DN, Teixeira HM. Carbon monoxide poisoning as a cause of death and differential diagnosis in the forensic practice: A retrospective study, 2000-2010. *J Forensic Leg Med.* 2014;24.
3. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: An updated review. *J Neurol Sci.* 2007;262(1–2).
4. DiMaio VJM, Kimberley Molina D. DiMaio's Forensic Pathology. DiMaio's Forensic Pathology. 2021.
5. Reumuth G, Alharbi Z, Houschyar KS, Kim BS, Siemers F, Fuchs PC, et al. Carbon monoxide intoxication: What we know. Vol. 45, *Burns.* 2019.
6. Márcia Christel SA, Rodrigues RP, Moura D. Internamentos por intoxicação com monóxido de carbono em Portugal. *Acta Med Port.* 2011;24(5).
7. Augusto S, Ratola N, Tarín-Carrasco P, Jiménez-Guerrero P, Turco M, Schuhmacher M, et al. Population exposure to particulate-matter and related mortality due to the Portuguese wildfires in October 2017 driven by storm Ophelia. *Environ Int.* 2020;144.
8. Megas IF, Beier JP, Grieb G. The history of carbon monoxide intoxication. Vol. 57, *Medicina (Lithuania).* 2021.
9. Domachevsky L, Adir Y, Grupper M, Keynan Y, Bentur Y. Hyperbaric oxygen in the treatment of carbon monoxide poisoning. Vol. 43, *Clinical Toxicology.* 2005.
10. Lascaratos JG, Marketos SG. The carbon monoxide poisoning of two Byzantine Emperors. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36(1–2).
11. Arbon C, Onoxide M, Oisoning P, Rmin A, Rnst E, Oseph J, et al. Carbon Monoxide Poisoning. 1998;339:1603.
12. Hampson NB. Residential carbon monoxide poisoning from motor vehicles. *American Journal of Emergency Medicine.* 2011;29(1).
13. Gozubuyuk AA, Dag H, Kacar A, Karakurt Y, Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *North Clin Istanbul.* 2017;4(1).
14. Kelafant GA. Encephalopathy and peripheral neuropathy following carbon monoxide poisoning from a propane-fueled vehicle. *Am J Ind Med.* 1996;30(6).

15. Stewart RD, Hake CL. Paint-Remover Hazard. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1976;235(4).
16. Hampson NB. Carboxyhemoglobin Elevation Due to Hemolytic Anemia. Journal of Emergency Medicine. 2007;33(1).
17. Saukko P, Knight B. Knight's Forensic Pathology Fourth Edition. Knight's Forensic Pathology, 4 Ed. 2016.
18. Bilska-Wilkosz A, Górný M, Iciek M. Biological and Pharmacological Properties of Carbon Monoxide: A General Overview. Oxygen. 2022 May 24;2(2):130–51.
19. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, et al. Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy. Vol. 195, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2017.
20. Duker J. Modeling carbon monoxide uptake during work. Am Ind Hyg Assoc J. 1981;42(5).
21. Barn P, Giles L, Héroux ME, Kosatsky T. A review of the experimental evidence on the toxicokinetics of carbon monoxide: The potential role of pathophysiology among susceptible groups. Vol. 17, Environmental Health: A Global Access Science Source. 2018.
22. lo Iacono L, Boczkowski J, Zini R, Salouage I, Berdeaux A, Motterlini R, et al. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. Free Radic Biol Med. 2011;50(11).
23. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil b2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;128(1).
24. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(11).
25. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 2006;213(2).
26. Kuroda H, Fujihara K, Kushimoto S, Aoki M. Novel clinical grading of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome. Neurotoxicology. 2015;48.

27. Cronje FJ, Carraway MS, Freiburger JJ, Suliman HB, Piantadosi CA. Carbon monoxide actuates O(2)-limited heme degradation in the rat brain. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(11).
28. Geocadin RG, Koenig MA, Jia X, Stevens RD, Peberdy MA. Management of Brain Injury After Resuscitation From Cardiac Arrest. Vol. 26, *Neurologic Clinics.* 2008.
29. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* 2008;55(3).
30. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2020;39(4).
31. Zavorsky GS, Tesler J, Rucker J, Fedorko L, Duffin J, Fisher JA. Rates of carbon monoxide elimination in males and females. *Physiol Rep.* 2014;2(12).
32. Mott JA, Wolfe MI, Alverson CJ, Macdonald SC, Bailey CR, Ball LB, et al. National vehicle emissions policies and practices and declining US carbon monoxide-related mortality. *JAMA.* 2002;288(8).
33. Braubach M, Algoet A, Beaton M, Lauriou S, Héroux ME, Krzyzanowski M. Mortality associated with exposure to carbon monoxide in WHO European Member States. *Indoor Air.* 2013;23(2).
34. Pimentel JMPC, Orfão GNG. Intoxicação por monóxido de carbono. Coimbra; 2011 Apr.
35. Hampson NB, Dunn SL. Symptoms of carbon monoxide Poisoning do not correlate with the initial carboxyhemoglobin level. *Undersea and Hyperbaric Medicine.* 2012;39(2).
36. Grieb G, Simons D, Schmitz L, Piatkowski A, Grottke O, Pallua N. Glasgow Coma Scale and laboratory markers are superior to COHb in predicting CO intoxication severity. *Burns.* 2011;37(4).
37. Grace TW, Platt FW. Subacute Carbon Monoxide Poisoning: Another Great Imitator. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1981;246(15).
38. Dolan MC, Haltom TL, Barrows GH, Short CS, Ferriell KM. Carboxyhemoglobin levels in patients with flu-like symptoms. *Ann Emerg Med.* 1987;16(7).
39. Abdel Aziz MH, El Dine FMFB, Hussein HASM, Abdelazeem AM, Sanad IM. Prediction of troponin I and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute carbon monoxide poisoning using advanced electrocardiogram analysis, Alexandria, Egypt. *Environmental Science and Pollution Research.* 2021;28(35).
40. Smollin C, Olson K. Carbon monoxide poisoning (acute). Vol. 2010, *BMJ clinical evidence.* 2010.

41. Antonio ACP, Castro PS, Freire LO. Lesão por inalação de fumaça em ambientes fechados: Uma atualização. Vol. 39, *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2013.
42. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9).
43. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol*. 1994;32(6):613–29.
44. Demirtaş E, Korkmaz, Tekin YK, Demirtaş E, Çaltekin. Assessment of serum glucose/potassium ratio as a predictor for delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(2).
45. Pavese N, Napolitano A, De Laco G, Canapicchi R, Collavoli PL, Lucetti C, et al. Clinical outcome and magnetic resonance imaging of carbon monoxide intoxication. A long-term follow-up study. *Ital J Neurol Sci*. 1999;20(3).
46. Gonçalves J, Castro Rosa P, Batouxas C, Silva A, Castro A, Fraga C. Síndrome neuropsiquiátrica tardia após intoxicação aguda por Monóxido de Carbono. *Med Interna (Bucur)* [Internet]. 2014 Sep 30;21(3):20–3. Available from: <https://revista.spmi.pt/index.php/rpmi/article/view/1006>
47. Nah S, Choi S, Kim GW, Moon JE, Lee YH, Han S. Prediction of delayed neuropsychiatric sequelae after carbon monoxide poisoning via serial determination of serum neuron-specific enolase levels. *Hum Exp Toxicol*. 2021;40(12_suppl).
48. Quinn DK, McGahee SM, Politte LC, Duncan GN, Cusin C, Hopwood CJ, et al. Complications of carbon monoxide poisoning: A case discussion and review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(2).
49. Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol*. 2002;48(1).
50. Lee Y, Kim SH, Cha YS. Serum phosphate is not an early predictor of neurocognitive outcomes in acute carbon monoxide poisoning patients. *Clin Exp Emerg Med*. 2022 Sep 30;
51. Omi T. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Monitoring Delayed Neurologic Sequelae after Carbon Monoxide Poisoning. *Neurol India*. 2022;70(4):1668.
52. Zhang JJ, Bi WK, Cheng YM, Yue AC, Song HP, Zhou XD, et al. Early predictors of brain injury in patients with acute carbon monoxide poisoning and the neuroprotection of mild hypothermia. *Am J Emerg Med*. 2022 Nov;61:18–28.
53. Namgung M, Oh J, Ahn C, Kim CW, Lee H, Kang H. Association between Glasgow Coma Scale in Early Carbon Monoxide Poisoning and Development of Delayed

- Neurological Sequelae: A Meta-Analysis. Vol. 12, Journal of Personalized Medicine. MDPI; 2022.
54. Garg J, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Khera S, Ahmad H, Jain D, et al. Cardiovascular abnormalities in carbon monoxide poisoning. *Am J Ther.* 2018;25(3).
 55. Kim HH, Choi S, Jung YS, Min YG, Yoon D, Lee SE. Stroke incidence in survivors of carbon monoxide poisoning in South Korea: A population-based longitudinal study. *Medical Science Monitor.* 2020;26.
 56. Aslan S, Uzkeser M, Seven B, Gundogdu F, Acemoglu H, Aksakal E, et al. The evaluation of myocardial damage in 83 young adults with carbon monoxide poisoning in the East Anatolia region in Turkey. *Hum Exp Toxicol.* 2006;25(8).
 57. Bahng Y, Baek K, Park JT, Choi WJ, Kwak K. Carbon Monoxide Poisoning and Developing Ischemic Heart Disease: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study. *Toxics.* 2021 Sep 28;9(10):239.
 58. Huang CC, Ho CH, Chen YC, Hsu CC, Lin HJ, Wang JJ, et al. Association between carbon monoxide poisoning and adrenal insufficiency: a nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2022 Dec 1;12(1).
 59. Sun L, Li K, Zhang Y, Zhang L. Carbon Monoxide Poisoning was Associated With Lifetime Suicidal Ideation: Evidence From A Population-Based Cross-Sectional Study in Hebei Province, China. *Int J Public Health.* 2022 Jun 15;67.
 60. Wong CKW, Kwan MM, Lam WK. Refractory Psychosis After Carbon Monoxide Poisoning: a Case Report. *East Asian Archives of Psychiatry.* 2022 Jun 1;32(2):43–4.
 61. Huang CC, Chen TH, Ho CH, Chen YC, Chen RJ, Wang YJ, et al. Risks of Developing Diabetes and Hyperglycemic Crisis Following Carbon Monoxide Poisoning: A Study Incorporating Epidemiologic Analysis and Animal Experiment. *Clin Epidemiol.* 2022;14:1265–79.
 62. Mehrparvar AH, Davari MH, Mollasadeghi A, Vahidi MR, Mostaghaci M, Bahaloo M, et al. Hearing Loss due to Carbon Monoxide Poisoning. *Case Rep Otolaryngol.* 2013;2013.
 63. Aoshima K, Yamaoka H, Nakamura S, Nojima T, Naito H, Nakao A. Right Hemiplegia Following Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Cureus.* 2021;
 64. Huang CC, Chung MH, Weng SF, Chien CC, Lin SJ, Lin HJ, et al. Long-term prognosis of patients with carbon monoxide poisoning: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2014;9(8).
 65. Ning K, Zhou YY, Zhang N, Sun XJ, Liu WW, Han CH. Neurocognitive sequelae after carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. *Med Gas Res.* 2020;10(1).

66. Hampson NB. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest*. 1998;114(4).
67. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: A time for critical reappraisal. Vol. 274, *Journal of Internal Medicine*. 2013.
68. Hawkins M, Harrison J, Charters P. Severe carbon monoxide poisoning: Outcome after hyperbaric oxygen therapy. *Br J Anaesth*. 2000;84(5).
69. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, et al. A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: Applications, mechanisms and translational opportunities. Vol. 57, *Medicina (Lithuania)*. 2021.
70. Thom SR. Functional Inhibition of Leukocyte B2 Integrins by Hyperbaric Oxygen in Carbon Monoxide-Mediated Brain Injury in Rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;123(2).
71. Zamboni WA, Roth AC, Russell RC, Graham B, Suchy H, Kucan JO. Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(6).
72. Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990;105(2).
73. Decreto-Lei n.º 102/2010 de 23 de Setembro,. *Diário da República*, 1.ª série — N.º 186, de 23-09-2010;
74. Costa M, Silva BS, Real FC, Teixeira HM. Epidemiology and forensic aspects of carbon monoxide intoxication in Portugal: A three years' analysis. *Forensic Sci Int*. 2019 Jun 1;299:1–5.
75. dos Santos LR, Alves-Correia M, Câmara M, Lélis M, Caldeira C, da Luz Brazão M, et al. Multiple victims of carbon monoxide poisoning in the aftermath of a wildfire: A case series. *Acta Med Port*. 2018;31(3).
76. Oliveira M, Delerue-Matos C, Pereira MC, Morais S. Environmental particulate matter levels during 2017 large forest fires and megafires in the center region of Portugal: A public health concern? *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3).