



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Mafalda Martins Barbosa  
Tratamento das Intoxicações pelo  
Monóxido de Carbono

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mafalda Martins Barbosa  
Tratamento das Intoxicações pelo  
Monóxido de Carbono

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Farmacologia e Terapêutica**

**Tipologia: Monografia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Doutor Daniel Filipe de Lima Moura**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Arquivos de Medicina**

março, 2015

**FMUP**

Eu, Anafalda Beatriz Barbosa, abaixo assinado, nº mecanográfico 200806710, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Anafalda Beatriz Barbosa

NOME

Anafalda Martins Barbosa

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13733171

anafalda.martins.barbosa@gmail.com

917441024

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200806710

2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Farmacologia e Terapêutica

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Tratamento das Intoxicações pelo Monóxido de Carbono

ORIENTADOR

Prof. Dr. Daniel Filipe de Lima Luoma

COORIENTADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Anafalda Martins Barbosa

*Aos meus pais*

*Ao Mário Coelho, ao João Nascimento, à Raquel Santos e ao João Maia*

## **Tratamento das Intoxicações pelo Monóxido de Carbono**

Tratamento das Intoxicações pelo CO

**Autor:** Mafalda Martins Barbosa

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### **Informação para contato:**

**Endereço:** Rua da Estação Velha número: 2222, 2º A direito

**Telemóvel:** +351 917441024

**Endereço de correio eletrónico:** mafalda.martins.barbosa@gmail.com

### **Contagem de palavras:**

Resumo: 250

Abstract: 225

Texto principal: 4992

## **Resumo**

O monóxido de carbono é um gás altamente tóxico, sem cor, odor ou sabor, responsável por elevadas taxas de mortalidade e morbidade no Mundo. Resulta da combustão incompleta de vários materiais a partir de fontes como escapes de veículos a motor, geradores, fumo do tabaco e sistemas de aquecimento.

Moléculas deste gás são produzidas endogenamente com funções de neurotransmissão, sinalização celular, vasodilatação. Porém, quando inalado, este tem ações deletérias no organismo, desencadeando hipóxia tecidual devida à formação de carboxi-hemoglobina e citotoxicidade por mecanismos como: inibição da fosforilação oxidativa e depleção das reservas de ATP, inibição das enzimas do citocromo P450, ativação de leucócitos polimorfonucleares, *stress* oxidativo, excesso de catecolaminas.

A clínica é inespecífica, requerendo o diagnóstico um grande nível de suspeição. O diagnóstico definitivo passa pelo doseamento dos níveis de carboxi-hemoglobina sanguíneos a partir de CO-oximetria de pulso. O tratamento depende de oxigenioterapia a 100% normobárica ou hiperbárica. É controversa a escolha de um tratamento em detrimento de outro, havendo alguma dificuldade em confirmar clinicamente as vantagens da terapia hiperbárica. Este trabalho tem como um dos objetivos comparar ambas os tratamentos e expor as suas vantagens, desvantagens, indicações e contra-indicações. Técnicas de suporte como sedação, hipotermia clínica, corticoterapia, ministração de eritropoietina, têm-se mostrado vantajosas e serão também referidas.

Como a oxigenioterapia e a medicina hiperbárica comportam riscos e como frequentemente o tratamento mais indicado não está disponível ou é contra-indicado, surge a necessidade de pensar em possíveis novas abordagens como exsanguineotransfusão, ministração de solução hiperoxigenada ou hiperventilação hiperóxica isocápnica.

**Palavras-chave:** Monóxido de Carbono, CO, Intoxicação, Tratamento.

## **Abstract**

Carbon monoxide is a colourless, odourless, flavourless gas which causes high rates of mortality and morbidity in the World. Carbon monoxide results from incomplete combustion of several hydrocarbons such as motor vehicle exhaust emissions, power generator fuels, tobacco smoke and heating systems.

Carbon monoxide is a biogenic neurotransmitter, a signal transmitter and a vasodilator compound. In contrast, when inhaled in high amounts causes harmful effects due to tissue hypoxia, either indirect hypoxia by carboxihaemoglobin formation or direct hypoxia by inhibition of oxidative phosphorylation, ATP depletion, cytochrome P450 inhibition, polymorphonuclear leukocytes cells activation, oxidative stress or excessive secretion of catecholamines.

The diagnosis may be difficult due to the non-specific symptoms. The conclusive diagnosis of CO poisoning is done by carboxyhaemoglobin levels measured by CO-oximetry. Treatment of CO poisoning is done by either normobaric or hyperbaric breathing of 100% oxygen. There is still some controversy in choosing between normobaric and hyperbaric oxygen therapy. This review aims to compare the advantages, disadvantages, indications and contraindications of normobaric and hyperbaric oxygen therapy. Supportive measures such as sedation, hypothermia, corticosteroids and erythropoietin administration will also be reviewed.

Hyperbaric oxygen therapy has risks, it is often not available and sometimes it is absolutely contraindicated. New and still experimental forms of therapy, such as red cell exchange transfusion, the use of hyperoxygenated solutions and the hyperoxic isocapnic ventilation will also be addressed.

**Keywords:** Carbon Monoxide, CO, Poisoning, Intoxication, Treatment.

## **Epidemiologia da intoxicação por CO**

O monóxido de carbono (CO) é um gás muito tóxico, incolor, inodoro, insípido e não-irritante para as vias aéreas, denominado como “*The Silent Killer of the 21<sup>st</sup> Century*” (1)(2).

A intoxicação pelo CO é responsável por elevadas taxas de mortalidade e morbidade em todo o Mundo, com uma incidência seguramente subdiagnosticada porque os sintomas são inespecíficos e facilmente atribuídos a outras etiologias (gripe, crises hipertensivas) (1)(2)(3).

O CO é produzido pela combustão incompleta de vários materiais: o fumo do tabaco, os escapes de veículos a motor em garagens mal ventiladas, os geradores movidos a combustível e os sistemas de aquecimento por combustão de queroseno, gás propano, gás natural, madeira, carvão, gasóleo ou outros com má manutenção ou ventilação (2)(3)(4). Outra fonte comum de intoxicação são os incêndios, embora a inalação concomitante de outros gases tóxicos como o cianeto, possa provocar colapso circulatório e morte antes de surgirem os efeitos do CO (3).

A exposição ocupacional prolongada a clorofórmio e a diclorometano também foi associada a intoxicação. A exposição ao cloreto de metileno das tintas e vernizes é uma causa menos frequente de intoxicação (3).

A maior parte das intoxicações ocorrem em ambientes residenciais, podendo ser evitadas facilmente com a instalação de detetores de CO e a sensibilização das populações (4)(5)(6). A intoxicação é geralmente acidental e nalguns casos suicida (3).

A intoxicação resulta da inalação de grandes concentrações de CO num curto espaço de tempo ou pode ser cumulativa (4).

A concentração doméstica média de CO é de 0,5-5 partículas por milhão (ppm), podendo elevar-se até 5000 ppm em casas com lareiras de lenha acesas (3). Uma casa com 100 ppm de CO produz uma carboxi-hemoglobina de 16%, suficiente para gerar sintomas (3).

A intoxicação não relacionada com incêndios é a causa principal de inalação deste gás nos EUA, da qual resultam cerca de 450 mortes, mais de 2000 hospitalizações e acima de 20000 emergências médicas por ano (4)(7)(8).

É a maior causa de intoxicação acidental nos países ocidentais, com uma incidência de 23,2 por

milhão de habitantes por ano. A probabilidade de morte por intoxicação com CO varia com a idade (0,6% em idades inferiores a 4 anos e cerca de 11% em idades superiores a 65 anos), e com o género (1,9% em mulheres e 4,4% em homens) (3).

Segundo a *European Union Injury Database*, 87% das intoxicações ocorrem em áreas residenciais. Geralmente a subida dos níveis de CO numa habitação passa despercebida, e não é associada à sintomatologia (9).

A intoxicação acidental ocorre mais vezes no inverno (acima de 50% dos casos), também no outono ou na primavera, quando os aparelhos a gás são usados esporadicamente e têm pior manutenção, e nos dias sem vento, em que há redução ou inversão das correntes de circulação do gás (9).

Na Europa (1980-2008) registaram-se 140490 mortes em 28 países, correspondente a uma taxa média de mortalidade de 2,24 por cada 100000 habitantes (9). Em Portugal (2000-2007) registaram-se 621 internamentos por intoxicação com CO, o que corresponde a uma média anual de 77,6 casos, equivalente a 2,2% dos internamentos por intoxicações. A prevalência é maior nos meses de novembro a março (10).

A intoxicação por CO é um problema ignorado de saúde pública, deficientemente monitorizado e sub-relatado (9). O insucesso na redução da mortalidade pelo CO não está associado ao grau de desenvolvimento de um país (9).

## Bioquímica do CO

Nos mamíferos há uma produção endógena de CO em pequenas quantidades sobretudo a partir da degradação do heme em pigmentos biliares (2). O CO tem funções de sinalização celular na inflamação, proliferação e apoptose celulares, e no sistema nervoso central (SNC) é um neurotransmissor semelhante ao monóxido de azoto (NO) (3).

As enzimas que sintetizam o CO endógeno são oxigenases do heme (OH), sendo as principais isoformas a OH-1 (induzível) e a OH-2 (constitutiva) (2).

Estas enzimas são ubíquas e abundam no SNC, sobretudo no endotélio vascular. O gene que codifica a OH-1 tem uma expressão baixa nas células do endotélio vascular do fígado e do baço, mas pode ser induzido pelo heme, metais de transição, *stress* oxidativo, NO, metaloporfirinas, mediadores inflamatórios, hemorragias, hipertermia, isquemia e moléculas de LDL oxidadas (3).

A atividade da OH-2 é grande no endotélio vascular cerebral, e aumenta por estímulos vasodilatadores, como a atividade glutamatérgica, presença de ADP, TNF- $\alpha$ , espécies reativas de oxigénio, convulsões ou hipóxia. O NO pode inibir a sua actividade por ligação ao heme.

A ação vasodilatadora do CO endógeno pode ser explicada pela ativação da guanilciclase, que produz GMPc, e pelo aumento da condutância dos canais de K<sup>+</sup> dependentes do Ca<sup>2+</sup> nas células do músculo liso (3). A interação do CO com o CYP2C9, e com a oxidase do citocromo, induz uma potente inibição da síntese de ATP. Concentrações de CO na ordem dos  $\mu\text{M}$  podem estimular a síntese e libertação de NO por ligação ao grupo heme da sintase do NO. No entanto, concentrações de CO na ordem dos nM podem levar à total inibição da formação de NO e concentrações de CO superiores a 88 nM activam a via da caspase-1, causando apoptose das células endoteliais (3).

## Patofisiologia da intoxicação por CO

O CO proveniente de fontes exógenas é altamente tóxico para o Ser Humano. Liga-se ao heme da hemoglobina, formando carboxi-hemoglobina (COHb). O CO tem elevada afinidade para a hemoglobina, cerca de 210-270 vezes superior à do oxigénio, deslocando-o da hemoglobina e causando hipóxia (2)(3).

O CO tem efeitos deletérios independentes da formação de COHb. O CO tem toxicidade celular directa através da ligação ao grupo heme das proteínas e a consequente inibição das enzimas do citocromo P450, ao complexo IV da cadeia respiratória e à mioglobina. O CO diminui os níveis de glutatião e ativa os leucócitos polimorfonucleares. Estas ações causam hipóxia celular, acidose láctica, peroxidação lipídica, *stress* oxidativo e apoptose (12)(13)(14).

A gravidade da intoxicação depende da concentração de CO no ar, da ventilação do local, da duração da exposição e da função pulmonar. Os principais órgãos afectados pela intoxicação são o miocárdio e o SNC (2)(3). No miocárdio, a lesão pode dever-se a hipóxia ou a lesão celular directa. A lesão pode ser moderada e transitória ou grave com isquemia e enfarte do miocárdio. Também ocorre lesão celular directa, pois o CO liga-se ao heme da mioglobina com cerca de 60 vezes mais afinidade do que o oxigénio e ao complexo IV da cadeia respiratória, diminuindo a concentração de oxigénio disponível para a fosforilação oxidativa nas mitocôndrias com esgotamento das reservas de ATP (2)(3)(13).

Na intoxicação aguda, as áreas do SNC mais vulneráveis são os gânglios da base, o hipocampo e o corpo caloso (2). Nas lesões tardias, a área mais afectada é a substância branca profunda, originando leucoencefalopatia (3).

A hipóxia cerebral aguda pode surgir em doentes em apneia ou asfixiados, podendo ser exacerbada pela aspiração de vómitos, falência cardiorrespiratória, doença cerebrovascular ou aterosclerose. No entanto, a hipóxia não é a explicação mais apropriada para o desenvolvimento das sequelas neurológicas tardias (2)(12). No Ratinho, a hipóxia cerebral apenas se verifica a partir de valores de COHb superiores a 70%. Contudo, mesmo para valores inferiores de COHb, estes animais apresentam alterações comportamentais por citotoxicidade directa (12). Alguns dos mecanismos que explicam o desenvolvimento de sequelas neurológicas tardias são a ativação dos leucócitos polimorfonucleares

pelo CO que causam peroxidação lipídica no SNC, a indução da sintase do NO (gial e neuronal) e da oxigenase do heme, causando excesso dos neurotransmissores CO e de NO, a estimulação da síntese de um potente oxidante (peroxinitrito) que se deposita no endotélio vascular e parênquima cerebrais (12). O CO causa também inibição do complexo IV da cadeia respiratória mitocondrial, que é mais sensível ao CO do que a hemoglobina, podendo os sintomas neurológicos tardios resultar desta inativação prolongada, mesmo após a normalização dos níveis de COHb (15)(13). Há ainda a referir que no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no plasma de doentes com sequelas neurológicas tardias se encontram níveis mais elevados, possivelmente tóxicos, de serotonina e de dopamina do que nos doentes com intoxicação aguda sem desenvolvimento de sintomas tardios (1). A intoxicação por CO pode estar também associada a lesão renal aguda, devido ao estado catabólico que induz e à lesão endotelial direta, aumentando marcadamente a rabdomiólise e a mioglobínúria (16).

## **Clínica da Intoxicação por CO**

Há populações com um risco de mortalidade e de comorbilidades acrescido pela intoxicação por CO: fumadores, que já têm níveis basais de CO aumentados (5-13%); fetos e recém-nascidos, porque a hemoglobina fetal tem maior afinidade para o oxigênio, podendo a COHb atingir níveis cerca de 10 a 15 vezes superiores aos da mãe; doentes acima dos 65 anos, dado que apresentam na generalidade menor reserva funcional; doentes com patologia cardiovascular ou pulmonar; doentes com anemia falciforme e talassemias (3)(17).

A sintomatologia da intoxicação por CO é bastante inespecífica, mimetizando outras condições como um síndrome gripal, gastroenterite, crise hipertensiva ou enxaqueca. Para que o diagnóstico seja possível, é necessário haver suspeita, a partir de uma história clínica detalhada associada a sintomatologia e a exames auxiliares de diagnóstico coincidentes (3).

Os sintomas correlacionam-se mais com a gravidade da intoxicação e com a quantidade de CO inalado do que com os valores de COHb apresentados na admissão, uma vez que o tempo decorrido até à chegada aos serviços de saúde é variável e o doente poderá já ter sido submetido a tratamento com oxigênio previamente à sua admissão (3).

A COHb é vermelha, todavia a coloração vermelho-cereja da pele, clássica da intoxicação por CO, está presente numa fração reduzida de doentes. Os sintomas mais frequentes são as cefaleias (geralmente o primeiro sintoma), tonturas, fadiga, náuseas, vômitos e sonolência. Menos frequentes, mas também bastante característicos são os sintomas como palpitações, dispneia, taquipneia, confusão mental, síncope, convulsões e coma. Os sintomas cardiovasculares são mais heterogêneos e tanto podem ocorrer em doentes com patologia cardíaca como em pessoas previamente saudáveis: angina, taquicardia, enfarte agudo do miocárdio, arritmias, choque cardiogénico, paragem cardíaca ou morte súbita. Os sintomas neurológicos são de dois tipos: manifestações neurológicas que ocorrem durante a exposição aguda, e sequelas neurológicas tardias, que ocorrem dias a meses após a intoxicação e das quais pode haver uma recuperação completa ou não. O desenvolvimento dos sintomas neurológicos é dependente do tempo de exposição e da rapidez da intoxicação. As sequelas neurológicas tardias podem ser desde subtis alterações de personalidade a défices cognitivos graves, demência severa,

psicose, parkinsonismo, incontinência, déficit de atenção, alteração das funções executivas, perturbações da fluência verbal, das habilidades motoras, da aprendizagem, da memória, do humor e da capacidade de socialização (1)(2)(3)(8)(9)(17)(18)(19)(20)(21).

Outras complicações graves da intoxicação são a rabdomiólise, edema pulmonar, papiledema, edema cerebral e hemorragias retinianas (3).

Perante suspeita de intoxicação é importante esclarecer-se se houve uso de sistemas de aquecimento, em que local ocorreram os sintomas, se outras pessoas tiveram sintomas semelhantes e se eventuais animais domésticos tiveram alterações do comportamento. Perante a suspeita de intoxicação por CO, mesmo na ausência de diagnóstico definitivo, todos os doentes devem ser colocados imediatamente sob oxigenioterapia (2).

A concentração elevada de COHb pode confirmar o diagnóstico mas os seus valores podem não se relacionar com a gravidade dos sintomas ou podem até estar normais se o doente já tiver sido submetido a oxigenioterapia ou se a exposição já se tiver dado há tempo suficiente para que o CO tenha sido eliminado do organismo (a COHb atinge o pico plasmático após 1 hora de exposição e tem uma semivida de 4-5 horas) (2)(23). Níveis de COHb acima de 25% são perigosos e o risco de morte é grande para valores superiores a 50% (22). A CO-oximetria de pulso não-invasiva com espectrofotometria difere da oximetria de pulso *standard* porque é um método colorimétrico que consegue distinguir diferentes comprimentos de onda de diferentes hemoglobinas, nomeadamente a carboxi-hemoglobina. Este equipamento não está disponível em todos os departamentos de emergência médica, e portanto, não pode ser considerado *gold-standard* (24). A gasimetria arterial ou venosa pode também ser útil para identificar a acidose láctica ou a retenção de CO<sub>2</sub> por depressão respiratória (24)(25). Geralmente a PaO<sub>2</sub> encontra-se elevada pela dissociação do O<sub>2</sub> da hemoglobina, mas a SatO<sub>2</sub> está diminuída. A cromatografia gasosa é um método sensível que pode permitir identificar baixos níveis de COHb em casos de menor exposição.

A função cardíaca deve ser monitorizada em todos os doentes pelo ECG. Ocorre achatamento ou inversão das ondas T, supra- ou infradesnivelamento do segmento ST, prolongamento do intervalo QT, elevação das ondas P, aumento do intervalo QRS, depressão da onda R, taquicardia sinusal,

fibrilhação auricular, etc. Estas alterações podem persistir até 3-7 dias após intoxicação (3). A grande variabilidade de manifestações no ECG dificulta a sua interpretação. A ecografia pode também ser útil. Os marcadores de lesão miocárdica devem ser pesquisados sempre que há alterações no ECG, anomalias sugestivas de isquemia ou enfarte, história de doença coronária prévia e idade superior a 65 anos (24). Exames imagiológicos como a ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são úteis no diagnóstico de possíveis lesões centrais. Seis horas ou mais após a intoxicação aguda podem identificar-se as lesões isquémicas. Os achados mais comuns por RM T2-FLAIR são a ocorrência de áreas hiperintensas dos gânglios da base e atrofia do hipocampo. O edema cerebral é também um achado comum (27).

A RM com espectroscopia permite avaliar a presença de metabolitos cerebrais relacionados com prognósticos menos favoráveis. A RM com espectroscopia de prótons permite obter informação bioquímica relativa aos tecidos cerebrais (28). A tomografia cerebral por emissão de fótons isolados (SPECT, *brain-single photon emission tomography*) pode dar informações sobre a perfusão central (29). O EEG é um exame relevante quando houver alterações graves do estado de consciência ou convulsões (27).

O doseamento dos biomarcadores de lesão tecidual é importante para o tratamento e para o prognóstico. Os níveis de creatininafosfocinase (CPK) muscular e cerebral e de troponina I encontram-se elevados em cerca de 35% dos doentes com intoxicação moderada a grave. A troponina I é o biomarcador de lesão cardíaca mais usado atualmente. Os valores do peptídeo natriurético B (BNP) apresentam uma relação inversa com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e uma relação direta com os níveis de COHb (3). A proteína de fixação aos ácidos gordos do tipo cardíaco (H-FABP, *Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein*) é uma proteína citosólica abundante no miocárdio que pelo seu pequeno tamanho (15 Kd) pode ser libertada muito precocemente durante um episódio de isquemia ou enfarte. Está também presente nos corpos celulares neuroniais, sendo rapidamente libertada para a circulação pelas células lesadas. Os seus níveis plasmáticos apresentam um pico às 6h após exposição e mantêm-se elevados até às 18h, enquanto que os valores de troponina I e CPK apenas começam a elevar-se a partir das 6h após exposição. A H-FABP poderá ser usada como um

bom indicador precoce de prognóstico e de lesão cerebral hipóxica.

Os níveis de lactato plasmáticos também estão frequentemente elevados. Dependem mais da inflamação e da alteração da respiração celular do que da hipóxia. Moon *et al.* (31) demonstraram que os doentes com níveis elevados de lactato apresentam mais frequentemente alterações do estado mental, leucocitose, hiperglicemia, acidose metabólica e elevadas concentrações de COHb. Segundo Dogan *et al.* (32), um valor de lactato superior a 1,85 mmol/L pode prever a necessidade de tratamento com oxigênio hiperbárico, podendo ser entendido como um marcador de intoxicação grave, embora inespecífico (32).

Outros biomarcadores da gravidade da intoxicação por CO são a S100 $\beta$  e a proteína básica da mielina (MBP) (33). A S100 $\beta$  é uma proteína astrogliar de ligação ao Ca<sup>2+</sup>, encontrando-se muito elevada em doentes que morreram por intoxicação com CO, elevada em doentes em que ocorreu perda de consciência e normal em doentes que não demonstraram alterações do estado mental. Esta proteína pode ser um bom biomarcador do estado clínico e do prognóstico de sequelas neurológicas persistentes e tardias (23)(24).

A MBP abunda na mielina, sendo libertada para o LCR e plasma em situações de lesão da substância branca, permanecendo os seus níveis elevados durante 2 semanas (33). A S100 $\beta$  e a MBP apresentam valores preditivos positivos de desenvolvimento de sequelas neurológicas tardias (33).

A copeptina plasmática resulta da clivagem da pro-vasopressina que é libertada pelo hipotálamo como resposta ao *stress*. Pang *et al.* (34) verificaram que os doentes inconscientes apresentam uma média de copeptina plasmática de 52,5%  $\pm$  18,5  $\mu$ mol/L e os doentes conscientes de 26,3%  $\pm$  12,7  $\mu$ mol/L.

Copeptina plasmática superior a 39,0  $\mu$ mol/L associa-se a sintomas neurológicos graves com perda de consciência (sensibilidade 84,6%, especificidade 81,4%) e valores superiores a 40,5  $\mu$ mol/L associam-se ao desenvolvimento de sintomatologia neurológica tardia (sensibilidade 77,8%, especificidade 82,1%) (34).

## Tratamento das Intoxicações por CO

O tratamento inicial requer a remoção imediata do doente da proximidade da fonte de CO. Após verificação da permeabilidade das vias aéreas, é necessária a administração de oxigénio a 100% normobárico através de máscara de alto débito ou por intubação endotraqueal (5)(8). Os algoritmos de apoio à decisão clínica recomendam o tratamento precoce com oxigénio, mesmo sem confirmação da presença de hipoxemia (Fig.1) (2)(8)(24).

Cuidados de suporte gerais e de estabilização hemodinâmica devem ainda ser garantidos, se possível mesmo antes da admissão hospitalar (2)(8)(24).

O tratamento da intoxicação por CO faz-se com a administração de oxigénio a 100% normobárico (NBO) ou hiperbárico (HBO). A justificação atual para a oxigenioterapia deve-se à necessidade de reverter a hipoxemia e a hipóxia tecidual promovendo a dissociação do CO da hemoglobina (35).

O tratamento com NBO mais aceite consiste na administração de O<sub>2</sub> a 100% a 1 ATA (atmosfera absoluta) durante cerca de 6 horas (8)(13)(23). Deve garantir-se que a sintomatologia aguda é revertida e que os níveis de COHb voltam para valores  $\leq 3\%$ . O aumento da FiO<sub>2</sub> diminui os níveis de COHb plasmáticos por aceleração da sua dissociação e redução da sua semivida para cerca de 74-80 min (em comparação com 320 min em ar ambiente) (8)(23)(36).

A oxigenioterapia pode ter efeitos adversos. A hiperóxia causa hiperventilação, originando uma diminuição dos níveis de CO<sub>2</sub>. Tanto hiperóxia como hipocápnia causam vasoconstrição do endotélio vascular sistémico normal e diminuição da frequência cardíaca em 10%. A moderada elevação da concentração de O<sub>2</sub> resultante do tratamento pode não ser suficiente para contrabalançar os efeitos da diminuição do fluxo sanguíneo, podendo o resultado final exacerbar a hipóxia (25)(35).

O oxigénio puro é um gás seco que quando inalado normalmente é humidificado e aquecido ao longo das vias aéreas. A respiração de quantidades adicionais de O<sub>2</sub> durante várias horas pode interferir com esta capacidade, originando desconforto, desidratação das mucosas e subsequente lesão dos cílios e inflamação das mucosas. A irritação traqueobrônquica pode manifestar-se sob a forma de dor pleurítica ou subesternal, tosse e dispneia (35)(37). Pode ainda ocorrer pneumonite (35).

O tratamento com HBO consiste em respirar O<sub>2</sub> a 100% enquanto exposto a pressão atmosférica elevada, geralmente 2 ou 3 ATA (1 atmosfera mais 1 ou 2 atmosferas equivalentes adicionais resultantes da pressão hidrostática). É necessária uma câmara hiperbárica que pode ser monolugar, preenchida com O<sub>2</sub> a 100%, ou multilugar, onde os doentes respiram O<sub>2</sub> a 100% através de máscara facial, tenda cefálica ou tubo endotraqueal. Cada ciclo de tratamento dura entre 1,5 a 2 horas e podem fazer-se 1 a 3 ciclos por dia (36)(38)(39).

O HBO a 2,5 ATA reduz para 20 minutos o tempo de semivida da COHb. A exposição a pressões de O<sub>2</sub> de cerca de 3 ATA permite que o O<sub>2</sub> dissolvido no plasma seja suficiente para a oxigenação dos tecidos por difusão num indivíduo em repouso, independentemente do transporte de O<sub>2</sub> pela hemoglobina (36)(37). Outros benefícios desta terapêutica são o estímulo da síntese de enzimas antioxidantes, inibição da adesão dos leucócitos ao endotélio microvascular cerebral isquémico, prevenindo a peroxidação lipídica, a redução da extensão de necrose e apoptose e a regeneração da oxidase do citocromo inactiva (Fig. 2).

Durante o tratamento com HBO, a PaO<sub>2</sub> arterial e tecidual sobe para 2000 mmHg e 400 mmHg, respetivamente (36)(38).

Ao nível do mar, a concentração de O<sub>2</sub> arterial é de 0,3 ml/dL. Com NBO, o O<sub>2</sub> dissolvido sobe para 1,5 ml/dL. Com HBO a 3 ATA, o O<sub>2</sub> dissolvido aumenta para 6 ml/dL (36)(38)(39).

O HBO acelera a eliminação da COHb mais eficazmente do que o NBO, mas até que ponto previne sequelas neurológicas tardias e o benefício é superior aos riscos ainda permanece por esclarecer (5)(13)(45).

Apesar da controvérsia, o HBO é o tratamento mais aceite atualmente. Contudo, este equipamento é caro e não está disponível em todos os hospitais, podendo haver situações de risco agravado resultante da necessidade de transporte de doentes para outras instalações (23).

A UHMS (*Undersea and Hyperbaric Medical Society*) recomenda o tratamento com HBO em doentes que manifestem perda de consciência, ainda que transitória, achados neurológicos anormais, evidência de lesão cardíaca, acidose metabólica grave, gravidez, níveis de COHb superiores a 25% (Tabela 1) (6)(35)(42). A contraindicação absoluta para este tratamento é a existência de pneumotórax. As

contraindicações relativas incluem a incapacidade de igualar as pressões interna e externa e as doenças cardíacas. (39)

Na prática clínica há alguma controvérsia e dificuldade em demonstrar as vantagens da HBO. A maior discrepância, e talvez uma das mais relevantes, entre os estudos laboratoriais e a clínica é o tempo decorrido até ao tratamento. Este fator interfere mais com o prognóstico do que o tipo de tratamento. O aumento do tempo entre intoxicação e o início do tratamento reduz marcadamente a sua eficácia (25).

As complicações resultantes deste tratamento podem ser divididas em quatro grupos major: lesões barotraumáticas, lesões resultantes da toxicidade direta do O<sub>2</sub>, efeitos oculares e claustrofobia (39)(40)(44).

O barotrauma pode ser definido pela lesão tecidual resultante dos efeitos diretos de pressões superiores à atmosférica, podendo afetar o tímpano, ouvido médio, ouvido interno, seios perinasais, dentes, pulmões e todas as cavidades ocas passíveis de sofrerem redução de volume. Em condições normais, a trompa de Eustáquio abre-se para igualar as pressões interna e ambiental. Quando a pressão excede a sua capacidade de regulação ocorre lesão. O barotrauma ótico gera grande desconforto, podendo ocorrer cefaleias, tinnitus, perda de audição, dor, perfuração da membrana timpânica. Em situações em que os doentes apresentam perda de consciência, perdem parte da capacidade de regular a pressão através da abertura e fecho da boca, de movimentos de deglutição, de tapar o nariz, de realização de manobra de Valsava entre ciclos de tratamento, o que pode conduzir a uma exacerbação do barotrauma e a um atraso do diagnóstico e tratamento. Esta condição nem sempre é autolimitada e estes doentes apresentam um risco acrescido de anomalias relacionadas com a pressão evidenciadas pela RM (36)(39)(40)(44).

Em doentes incapazes de igualar as pressões, a colocação de tubos de timpanostomia pode ser benéfica (39).

O tratamento com HBO aumenta ainda o risco de manifestações neurológicas resultantes da irritação cortical pela hiperóxia. A sintomatologia inicia-se geralmente por visão em túnel, tinnitus, náuseas, espasmos faciais, tonturas, confusão, podendo seguir-se crises tónico-clónicas e perda de consciência.

As convulsões geralmente são autolimitadas e reversíveis (35)(37)(45). Podem existir condições prévias que exacerbem o risco convulsivo como epilepsia, hipoglicemia, hipertiroidismo, febre alta e medicamentos (penicilina, dissulfiram) (40).

Pode-se adicionar CO<sub>2</sub> ao ar inalado na câmara hiperbárica para reduzir os efeitos resultantes da hiperóxia (vasoconstrição e diminuição da frequência cardíaca) e da hipocápnia. Esta medida pode ser vantajosa por induzir um aumento da ventilação. Contudo, a administração de CO<sub>2</sub> pode revelar-se arriscada, pois poderá exacerbar a acidose respiratória em doentes que estejam a reter CO<sub>2</sub> pela depressão respiratória induzida pelo CO (2)(14)(15)(13)(37).

A hiperóxia prolongada (superior a 6 horas) apresenta também toxicidade para as vias aéreas superiores e pulmonar, manifestando-se frequentemente sob a forma de traqueobronquite, com tosse seca e sensação de queimor retroesternal. Pode evoluir para síndrome de sofrimento respiratório agudo (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*), aumento da proliferação de pneumócitos tipo II e fibroblastos que originam fibrose pulmonar intersticial. A miopia hiperbárica é uma complicação frequente que é reversível uns dias após o tratamento (15)(23)(35)(36)(39)(40)(44).

Foi publicada uma meta-análise de 6 estudos aleatorizados envolvendo um total de 1361 participantes tratados com HBO ou NBO e nos quais foi avaliado o desenvolvimento de lesões neurológicas tardias 1 mês após a intoxicação (15). Em 2 estudos demonstrou-se um efeito benéfico do HBO em minorar as sequelas neurológicas 1 mês após exposição, enquanto que os restantes 4 não demonstraram vantagens do HBO em relação ao NBO (15). Num estudo aleatorizado com dupla ocultação, realizado por Weaver *et al.* (41) comparou-se o desenvolvimento de sequelas neurológicas tardias às 6 semanas, aos 6 meses e aos 12 meses em doentes tratados com NBO ou HBO. Os seus resultados demonstram que o HBO reduz a probabilidade de desenvolvimento de lesões cognitivas às 6 semanas e que as sequelas cognitivas são menos frequentes aos 6 meses e aos 12 meses. O HBO reduz as sequelas neurológicas em 46% e os doentes têm menos alterações de memória e de atenção. O número de doentes que é necessário tratar por HBO para prevenir 1 caso de desenvolvimento de sequelas cognitivas é de 5 a 6. O HBO apresentou também um maior número de interrupções devidas a ansiedade (n=7), rutura de membrana timpânica (n=1), tosse (n=1) e dificuldade em igualar pressões

(n=4) (41).

Com base nestes resultados, o tratamento com HBO não deve ser usado como tratamento de rotina na intoxicação por CO, mas fica reservado para os doentes com intoxicação grave, excepto nas grávidas, em que deve ser sempre o tratamento administrado. O tratamento com mais do que 1 ciclo de HBO em doentes em coma permanece controverso, tendo estudos revelado pior prognóstico em doentes inconscientes que foram submetidos a 2 ciclos de HBO (46).

A monitorização deve ser especialmente cuidada em doentes com toracotomia, antecedentes de pneumotórax, susceptibilidade para episódios convulsivos, infeções das vias aéreas superiores, sinopatias agudas ou crónicas e dispepsias flatulentas (36).

Algumas medidas de suporte devem ser tidas em consideração. A estabilização hemodinâmica deve assegurar que a pressão arterial média seja mantida igual ou maior a 80 mmHg para manter a perfusão cerebral. Podem ser necessários vasopressores e fluidoterapia isotónica (27). A pressão intracraniana deve ser monitorizada, pois a sua elevação representa um problema imprevisível com uma mortalidade e morbidade significativas (42). Os valores de glicemia devem ser vigiados porque a glicemia elevada tem consequências deletérias para o SNC, agravando-se o prognóstico (27). Quando o pH é inferior a 7,15 deve usar-se bicarbonato de sódio e melhorar as condições de ventilação para eliminar o CO<sub>2</sub> formado a partir do bicarbonato (27). A sedação pode ser também benéfica, pois não só diminui o consumo de oxigénio como também, por inibição simpática, diminui a concentração de catecolaminas no SNC (1). Em situações mais graves, deve ponderar-se a colocação do doente sob hipotermia moderada (32-34 °C). Esta medida reduz o metabolismo e a inflamação, e consequentemente o *stress* oxidativo e a lesão celular (2). Tem no entanto riscos acrescidos de infeção, coagulopatias e arritmias (27).

A corticoterapia com metilprednisolona e memantina em pulsos tem sido eficaz no tratamento ou na prevenção das sequelas neurológicas (21)(29). A leucoencefalopatia ocorre não só pela isquemia, mas também por desmielinização e inflamação com consequente aumento dos níveis de MBP no LCR. Deve ministrar-se corticoterapia enquanto os valores desta proteína se mantiverem elevados (21). Existem vários estudos demonstrando o efeito protetor da eritropoietina na redução da isquemia,

particularmente cardíaca e cerebral (47). A administração precoce de eritropoietina poderá ser mais uma forma de neuroproteção usada nestes doentes (33)(47)(48).

### **Novas abordagens de tratamento:**

A exsanguineotransfusão renova a capacidade de transporte de O<sub>2</sub> e melhora o gradiente de difusão dos tecidos que contêm CO. Os equipamentos necessários são acessíveis e comuns. Retiram-se 70 mL/kg de sangue do doente e substituem-se por uma quantidade igual de sangue de dador. A COHb apresenta um baixo volume de distribuição podendo ser em grande parte removida com este procedimento. Esta terapêutica parece ser especialmente benéfica nos casos de intoxicação grave em que há contraindicação para tratamento com HBO ou quando este não está disponível (49). Doentes submetidos a este tratamento devem receber tratamento com NBO (45)(49)(50).

O uso de soluções hiperoxigenadas é uma técnica experimental que se mostrou eficaz na limitação da extensão das lesões causadas pela hipóxia e pela isquemia no Ratinho. Usando técnicas fotoquímicas, o oxigénio pode ser dissolvido em grandes concentrações em soluções usadas na prática clínica, como a solução glicosada a 5% ou o soro fisiológico. A pressão parcial de oxigénio nestas soluções pode chegar a 100-120 kPa, cerca de 10 vezes superior à do sangue arterial (23).

No início do séc. XX o tratamento da intoxicação por CO consistia na administração combinada de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> (carbogénio) de forma a estimular a ventilação. Era um tratamento eficaz e que podia ser administrado prontamente. No entanto, a inalação de CO<sub>2</sub> tem as suas limitações. Pode exacerbar um quadro de acidose em doentes que estejam a reter CO<sub>2</sub>, existe variabilidade na resposta ventilatória individual para o mesmo CO<sub>2</sub> inalado e as concentrações de CO<sub>2</sub> iguais ou superiores a 4% podem desencadear *stress* respiratório e intolerância. Portanto, um tratamento potencialmente eficaz poderia basear-se na administração de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, sendo que este último seria doseado conforme a necessidade decorrente da ventilação, permitindo a hiperventilação com manutenção da isocápnia (hiperventilação hiperóxica isocápnica). Este tratamento poderia mesmo ser usado numa fase precoce da intoxicação, não inviabilizando outro tipo de abordagens terapêuticas subsequentes (25).

## **Conclusão**

O CO é uma causa frequente de mortalidade e morbidade por intoxicação não decorrente do consumo de medicamentos ou de drogas. Os mecanismos fisiopatológicos da intoxicação não estão totalmente esclarecidos e o seu diagnóstico é por vezes dificultado dado o pouco alerta das populações, o carácter silencioso da exposição e a sua sintomatologia pouco específica. O tratamento com oxigénio normobárico ou hiperbárico é hoje aceite como o mais indicado. A oxigenioterapia hiperbárica parece ser o método mais eficaz perante intoxicações graves e na prevenção de complicações cerebrais. Têm sido propostos novos tratamentos como a exsanguineotransfusão, as soluções hiperoxigenadas e a ventilação hiperóxica com manutenção da isocápnia. São no entanto necessários mais estudos para confirmar a sua utilidade.

## Referências

1. Park EJ, Min YG, Kim GW, Cho JP, Maeng WJ, Choi SC. Pathophysiology of brain injuries in acute carbon monoxide poisoning: A novel hypothesis. *Med Hypotheses* 2014; 83: 186-189.
2. Prockop L, Chichkova R. Carbon monoxide intoxication: An updated review. *J Neurol Sci* 2007; 262: 122-130.
3. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem* 2012; 45: 1278-1285.
4. Iqbal S, Clower JH, King M, Bell J, Yip FY. Nacional carbon monoxide poisoning surveillance framework and recent estimates. *Public Health Rep* 2012; 127:486-496.
5. Wu P, Juurlink D. Carbon monoxide poisoning. *CMAJ* 2014; 186:611.
6. Clower JH, Hampson NB, Iqbal S, Yip FY. Recipients of hyperbaric oxygen treatment for carbon monoxide poisoning and exposure circumstances. *Am J Emerg Med* 2011; 30: 846-851.
7. Lang E, Qadri SM, Jilani K, Zelenak C, Lupescu A, Schleicher E, Lang F. Carbon monoxide-sensitive apoptotic death of erythrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;111:348-355.
8. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1095-1101.
9. 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: 115-125.

10. Sá MC, Rodrigues MP, Moura D. Internamentos por intoxicação com monóxido de carbono em Portugal. *Acta Med Port* 2001; 24: 727-734.

11. Antonyuk SV, Rustage N, Petersen CA, Arnst JL, Heyes DJ, Sharma R, Berry NG, Scrutton NS, Eady RR, Andrew CR, Hasnain SS. Carbon monoxide poisoning is prevented by the energy costs of conformational changes in gas binding haemoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:15780-15785.

12. Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 2003; 187: 25-38.

13. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, Oliu G, Miró Ò, Martí MJ, Cardellach F. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2011;29:32-51.

14. Kealey GP. Carbon monoxide toxicity. *J Burn Care Res* 2009; 30: 146-155.

15. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;4:CD002041.

16. Kade G, Osman A, Antosiewicz S, Wańkowicz Z. Acute kidney failure complicating carbon monoxide poisoning. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2012 8;44:89-91.

17. Sen S, Peltz C, Beard J, Zeno B. Recurrent carbon monoxide poisoning from cigarette smoking.

Am J Med Sci 2010; 340: 427-428.

18. Aksu NM, Akkaş M, Çoşkun F, Karakiliç E, Günalp M, Akkücüük H, Ataman DK, Özcan H, Özmen MM. Could vital signs predict carbon monoxide intoxication? J Int Med Res 2012;40:366-370.

19. Cetin M, Ornek E, Murat SN, Cetin ZG, Oksuz F, Gokcen E. A case of carbon monoxide poisoning presenting with supraventricular tachycardia. Intern Med 2011; 50: 2607-2609.

20. Katirci Y, Kandis H, Aslan S, Kirpınar I. Neuropsychiatric disorders and risk factors in carbon monoxide intoxication. Toxicol Ind Health 2011; 27: 397-406.

21. Mizuno Y, Sakurai Y, Sugimoto I, Ichinose K, Ishihara S, Sanjo N, Mizusawa H, Mannen T. Delayed leukoencephalopathy after carbon monoxide poisoning presenting as subacute dementia. Intern Med 2014; 53: 1441-1445.

22. Ruth-Sahd LA, Zulkosky K, Fetter ME. Carbon monoxide poisoning: case studies and review. Dimens Crit Care Nurs 2011; 30: 303-314.

23. Sun X, Xu H, Meng X, Qi J, Cui Y, Li Y, Zhang H, Xu L. Potential use of hyperoxygenated solution as a treatment strategy for carbon monoxide poisoning. PLoS ONE 2013; 8:e81779.

24. Nikkanen H, Skolnik A. Diagnosis and management of carbon monoxide poisoning in the emergency department. Emerg Med Pract 2011;13:1-14.

25. Fisher JA, Iscoe S, Fedorko L, Duffin J. Rapid elimination of CO through the lungs: Coming full circle 100 years on. Exp Physiol 2014; 96: 1262-1269.

27. Abdulaziz S, Dabbagh O, Arabi Y, Kojan S, Hassan I. Status epilepticus and cardiopulmonary arrest in a patient with carbon monoxide poisoning with full recovery after using a neuroprotective strategy: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6: 421.
28. Hansen MB, Kondziella D, Danielsen ER. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates reversibility of N-acetylaspartate/creatine in gray matter after delayed encephalopathy due to carbon monoxide intoxication: A case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 211.
29. Iwamoto K, Ikeda K, Mizumura S, Tachiki K, Yanagihashi M, Iwasaki Y. Combined treatment of methylprednisolone pulse and memantine hydrochloride prompts recovery from neurological dysfunction and cerebral hypoperfusion in carbon monoxide poisoning: A case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 592-595.
30. Erenler AK, Yardan T, Baydin A, Gunay M, Amanvermez R. Heart-type fatty acid-binding protein biomarker of acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1165-1169.
31. Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30:836-43.
32. Doğan N, Savrun A, Levent S, Günaydn G, Çelik G, Akkçük H, Çevik Y. Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning? *Hum Exp Toxicol* 2014: 1-6.
33. Shahsavand S, Mohammadpour AH, Rezaee R, Behravan E, Sakhtianchi R, Moallem SA. Effect of erythropoietin on serum brain-derived biomarkers after carbon monoxide poisoning in rats. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15: 752-758.

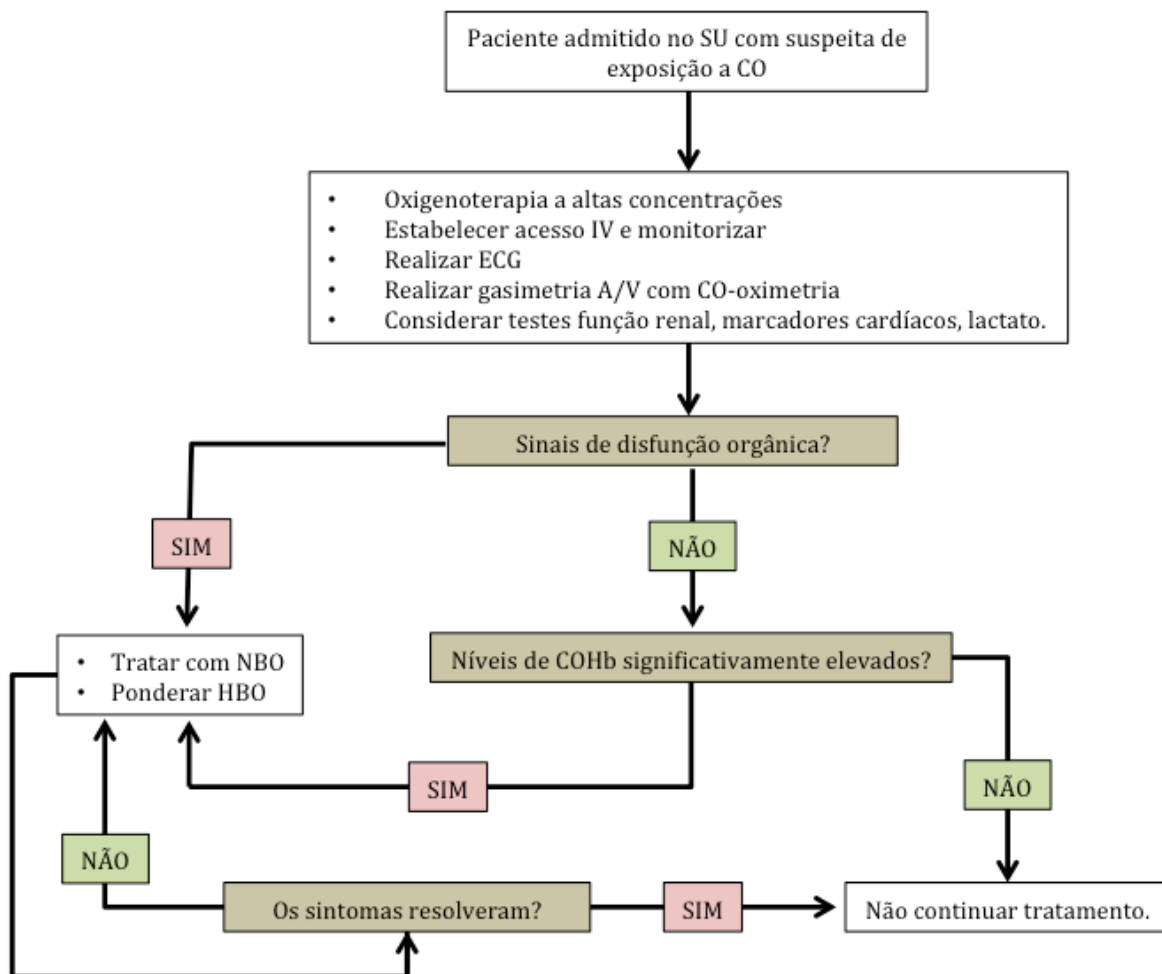
34. Pang L, Wang HL, Wang ZH, Wu Y, Dong N, Xu DH, Wang DW, Xu H, Zhang N. Plasma copeptin as a predictor of intoxication severity and delayed neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning. *Peptides* 2014; 59: 89-93.
35. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med* 2013; 274: 505-528.
36. Fernandes T. Medicina Hiperbárica. *Acta Med Port* 2009; 22: 323-334.
37. Thomson L, Paton J. Oxygen toxicity. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 120-123.
38. Thom SR. Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127: 131-141.
39. Gill L, Bell C. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Q J Med* 2004; 97: 385-395.
40. Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med* 2000; 71: 119-124.
41. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Morris AH. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1057-1067.
42. Hawkins M, Harrison J, Charters P. Severe carbon monoxide poisoning: outcome after hyperbaric oxygen therapy. *Br J Anaesth* 2000; 84: 584-586.

43. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* 2009; 106: 988-995.
44. Wang P, Zhang XM, Zhai ZH, Li PL. MRI findings of otic and sinus barotrauma in patients with carbon monoxide poisoning during hyperbaric oxygen therapy. *Plos One* 2013; 8: e65672
45. Sanders RW, Katz KD, Suyama J, Akhtar J, O'Toole KS, Corll D, Ladenburger RN. Seizure during hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide toxicity: a case series and five-year experience. *J Emerg Med* 2008; 42: e69-e72.
46. Annane D, Chadda K, Gajdos P, Jars-Guinestre MC, Chevret S, Raphael JC. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2011; 37: 486-492.
47. Asgharian Rezaee M, Moallem SA, Imenshahidi M, Farzadnia M, Mohammadpour AH. Effects of erythropoietin on electrocardiogram changes in carbon monoxide poisoning: an experimental study in rats. *Iran J Pharm Res* 2012; 11: 1191-1199.
48. Pang L, Bian M, Zang XX, Wu Y, Xu DH, Dong N, Wang ZH, Yan BL, Wang DW, Zhao HJ, Zhang N. Neuroprotective effects of erythropoietin in patients with carbon monoxide poisoning. *J Biochem Mol Toxicol*. 2013; 27: 266-721.
49. Hexdall A, McGee W. Red cell exchange transfusion for severe carbon monoxide poisoning merits further study. *J Clin Apher* 2013; 28: 335-336.
50. Zengin S, Yılmaz M, Al B, Yildirim C, Yavuz E, Akcali A. Therapeutic red cell exchange for severe carbon monoxide poisoning. *J Clin Apher* 2013; 28: 337-340.

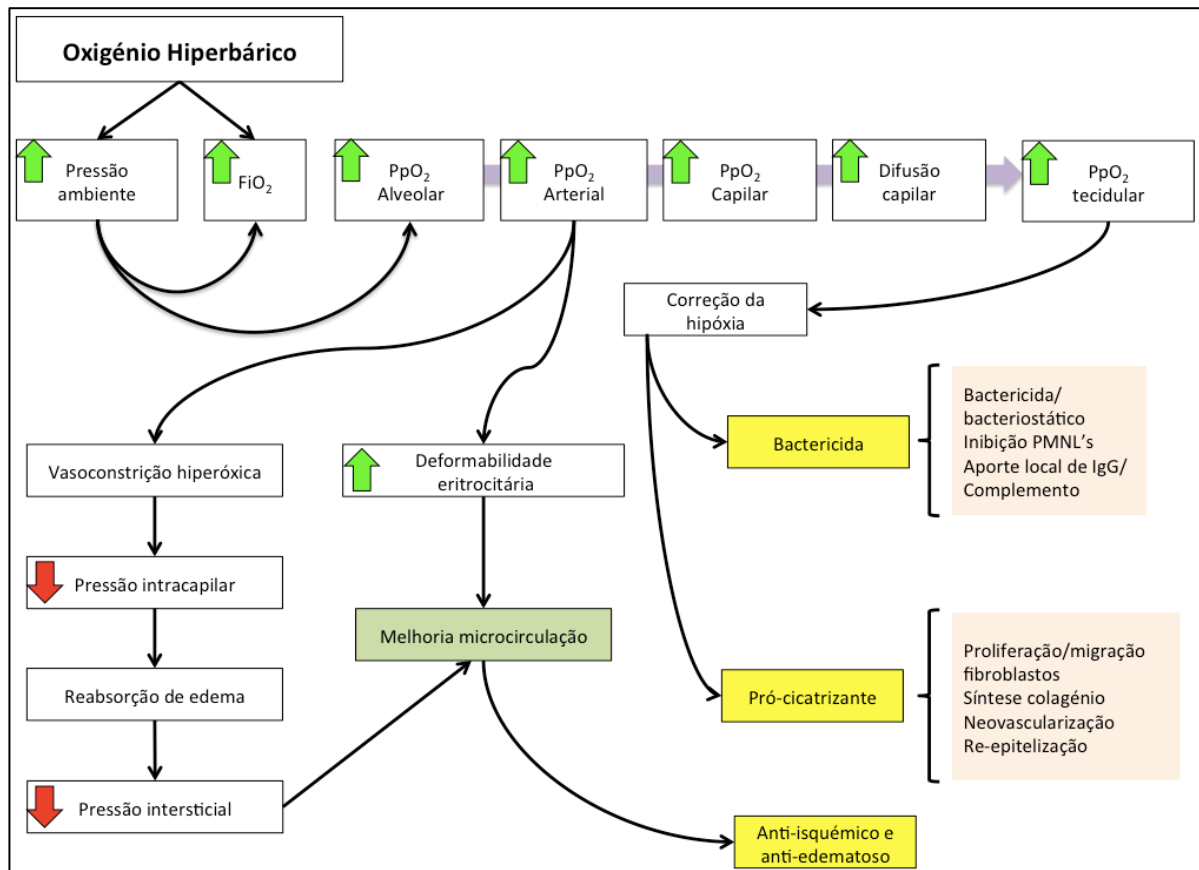
**Tabela 1:** Indicações da UHMS (Undersea and Hyperbaric Medical Society) para HBO no contexto de intoxicação por CO. (22)

<b>Comumente aceites</b>
Alterações neurológicas <ul style="list-style-type: none"><li>- Coma</li><li>- Défices neurológicos focais</li><li>- Convulsões</li><li>- Síncope</li></ul> Gravidez
<b>Outras considerações</b>
Compromisso CV (Hipotensão, isquemia, enfarte, arritmias) Acidose metabólica Extremos de idade Níveis COHb > 25% Testes neuropsicológicos anormais Queimaduras concomitantes Sintomas persistentes apesar do tratamento com NBO

**Figura 1:** Fluxograma de apoio à decisão clínica no contexto de suspeita de intoxicação por CO. (24)



**Figura 2:** Mecanismos fisiológicos da oxigenioterapia hiperbárica. (36)



## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Daniel Moura pela orientação deste trabalho e pelo seu tempo e dedicação.

## TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

### **Artigos de investigação original**

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total).

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### **Publicações breves**

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

### **Artigos de revisão**

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

### **Comentários**

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura.

Os comentários não devem apresentar resumos.

## **Casos clínicos**

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

## **Séries de casos**

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total).

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

## **Cartas ao editor**

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

## **FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS**

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

### **Unidades de medida**

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

### **Abreviaturas**

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

### **Nomes de medicamentos**

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

### **Página do título**

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;

6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;

7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras)

### **Autoria**

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals.", a autoria requer uma contribuição substancial para:

1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;

2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual.

3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu os estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

### **Agradecimentos**

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluído bolsas de estudo.

### **Resumos**

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

## **Palavras-chave**

Devem ser indicadas até seis palavras chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

## **Introdução**

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

## **Métodos**

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

## **Análise dos dados**

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de P, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

## **Considerações éticas e consentimento informado**

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial ([www.wma.net](http://www.wma.net)).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

## **Resultados**

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

### **Apresentação de dados numéricos**

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou  $\chi^2$ , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de P devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de P=NS, P<0,05 ou P>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em que o valor de P é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como P<0,0001.

### **Tabelas e Figuras**

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

## **Discussão**

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

## **Referências**

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parêntesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

## 1. Artigo

- Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

## 2. Artigo com Organização como Autor

- The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing, safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

## 3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

- Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

## 4. Artigo publicado em Número com Suplemento

- Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

## 5. Livro

- Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

## 6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

- Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

## 7. Livro (Organização como Autor e Editor)

- Institute of medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

## 8. Capítulo de Livro

- Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

## 9. Artigo em Formato Electrónico

- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

### **Anexos**

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

### **Conflitos de interesse**

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

### **Autorizações**

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

### **SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS**

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

### **Carta de apresentação**

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;

- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail ([secretaria@arquimed.org](mailto:secretaria@arquimed.org)).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074379) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

#### ARQUIVOS DE MEDICINA

Faculdade de Medicina do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro

4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

#### CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

#### MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word ©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.