

EFEITOS DO MONÓXIDO DE CARBONO SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

CARLOS AUGUSTO PASQUALUCCI*

Para os fumantes, o cigarro como fonte de exposição ao monóxido de carbono (CO) ultrapassa todas as outras¹. Essa assertiva pode surpreender a muitos, uma vez que nas grandes metrópoles há muitas e intensas fontes de CO, como os veículos movidos a gasolina e a óleo diesel². Em nosso meio, os motores de combustão movidos a álcool também são fontes significativas de CO. A utilização desses combustíveis em motores estacionários contribui, mas com uma participação bem menor. Em ambientes fechados, os sistemas de aquecimento a gás, fogões a gás e o fumo já mencionado são as principais fontes³.

Pois bem, mesmo indivíduos expostos constantemente à poluição atmosférica das megalópoles, como os guardas de trânsito em grandes cidades como São Paulo e Londres³, quando comparados com seus colegas fumantes, mostram que esses apresentam níveis de carboxiemoglobina (COHb) significativamente maiores.

A fumaça dos cigarros contém entre 2,7% e 6,0% de CO e, durante a inalação e diluição com o ar, a concentração de CO fica em torno de 400 ppm (ppm = partes por milhão - 400 ppm = 0,04%). Esse nível é 8 vezes maior do que o máximo permitido em ambientes industriais nos Estados Unidos da América do Norte^{6,7} e mais de 10 vezes o máximo permitido no Brasil⁸. Os fumantes apresentam níveis de COHb que podem alcançar 20%, embora a média fique entre 5% e 15%⁹.

Fisiopatologia

O pesquisador inglês John S. Haldane (1860-1936) é considerado o pioneiro na investigação da fisiologia e toxicologia do CO. Haldane admitiu, como resultado de suas investigações, que o único efeito tóxico do CO fosse devido à sua capacidade em ligar-se à hemoglobina em grau muito maior do que o oxigênio, portanto impedindo o sangue de sua nobre função de transportar esse gás¹⁰. A afinidade da hemoglobina pelo CO foi, inicialmente, estimada em torno de 300 vezes maior do que pelo oxigênio¹¹. Considera-se, atualmente, que a afinidade da hemoglobina pelo CO seja 200 a 250 vezes maior do que pelo oxigênio, variando conforme o autor a proporção estabelecida dentro desses limites¹²⁻¹⁷.

Vários compêndios de farmacologia e fisiopatologia afirmam, igualmente, que a reação tóxica que se segue à inalação de CO é, primariamente, o resultado da hipóxia tecidual causada pela incapacidade do sangue em transportar oxigênio suficiente^{15,18}. Outro efeito é o da COHb em diminuir a liberação de oxigênio da hemoglobina para os tecidos, agravando a hipóxia¹⁹⁻²².

Entretanto, pesquisas recentes sugerem a existência de outros mecanismos, além dos acima expostos, para explicar a toxicidade pelo CO. Foi demonstrado que concentrações de COHb tão elevadas quanto 64%, produzidas por transfusão de hemácias contendo hemoglobina ligada ao CO, em cães anêmicos, não eram tóxicas²³⁻²⁵. O mesmo grupo de pesquisadores, injetando 100% de CO via intraperitoneal em cães, embora obtendo concentrações elevadas de COHb, não observou toxicidade pelo CO^{26,27}.

Uma possível explicação para esse fenômeno é a de que apenas o CO dissolvido no plasma alcançaria os tecidos e, por sua vez, afetaria a respiração celular, competindo com o oxigênio pelo citocromo a. Os estudos a respeito da resposta da mitocôndria à toxicidade pelo CO reforçam as evidências a favor da existência desse mecanismo²⁸. Entretanto, outras investigações deverão ser realizadas com o objetivo de esclarecer esses novos aspectos da fisiopatologia da toxicidade pelo CO.

Efeitos sobre o coração

Em relação ao coração, além dos mecanismos já descritos, a toxicidade do CO pode ser explicada também pela combinação de dois fatores: a ligação do CO à mioglobina e a baixa tensão de oxigênio no miocárdio normal, devido a seu grande consumo, mesmo em situações de repouso.

A mioglobina atua como reserva de oxigênio na fibra muscular cardíaca e, possivelmente, facilita o transporte desse gás dentro das células²⁹. Além disso, a afinidade do CO à mioglobina é mais alta do que à hemoglobina. Assim, se a concentração de COHb for de 5 a 10%, a de carboximioglobina será três vezes maior, ou seja, de 15 a 30%³⁰, interferindo,

* Professor Assistente-Doutor do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

sem dúvida, na função de transporte de oxigênio dentro da célula exercida pela mioglobina³¹ (fig. 1).

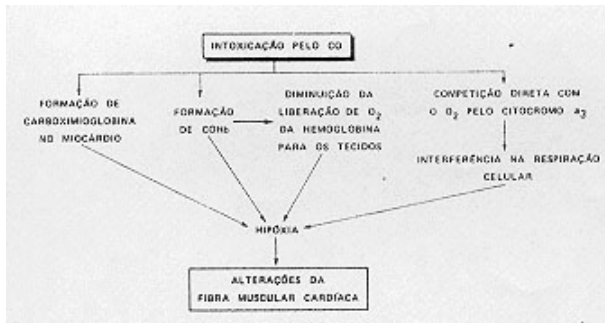


Fig. 1 - Esquema dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da intoxicação pelo CO sobre o miocárdio.

O miocárdio e o tecido nervoso são os tecidos mais seriamente afetados pela toxicidade de CO, por serem muito sensíveis à hipóxia^{7,32}.

As alterações do sistema nervoso central, na intoxicação aguda pelo CO, seriam devidas não só à hipoxemia mas também às alterações circulatórias secundárias ao comprometimento cardíaco³³. Outros autores, através de trabalhos experimentais, aventam a possibilidade de que o primeiro órgão a ser atingido pela intoxicação aguda pelo CO seria o coração, com o decorrente distúrbio circulatório e, como consequência, principalmente devido a esse distúrbio, haveria um comprometimento do sistema nervoso central³⁴.

Repercussões clínicas - Cohen, Deane e Goldsmith mostraram uma associação entre poluição atmosférica por CO e a proporção de casos fatais, em pacientes com infarto agudo do miocárdio, admitidos em 35 hospitais de Los Angeles³⁵. Intoxicação pelo CO também pode precipitar infarto do miocárdio em pacientes com insuficiência coronária prévia³⁶.

Ayres, Giannelli e Mueller estudaram os efeitos do CO em adultos hígidos, elevando rapidamente os níveis de COHb para 9% através da respiração de 5% de CO por 30 a 120 segundos. Constataram aumento do fluxo sanguíneo coronário e diminuição da extração de oxigênio pelo miocárdio. Em contraposição, pacientes com insuficiência coronária crônica foram incapazes de apresentar aumento significativo do fluxo sanguíneo coronário para compensar a elevação dos níveis de COHb³⁷. O aumento do fluxo sanguíneo coronário, devido à exposição ao CO, foi também constatado em cães saudáveis³⁸.

Pacientes com angina do peito apresentam tolerância ao exercício físico significativamente diminuída após exposição a baixas concentrações de CO, suficientes para elevar a COHb a 5%^{38,40}.

Goldsmith e Aromow, revendo os efeitos do CO no sistema cardiovascular, concluíram que a exposição a esse gás, devida ao tabagismo intenso ou à poluição atmosférica, deprime a função miocárdica, agrava a angina do peito e aumenta a isquemia miocárdica, em pacientes com insuficiência coronária crônica clínica e sub-clínica, contribuindo para o aumento da

incidência de infarto do miocárdio e morte súbita nesses pacientes^{41,42}.

Estudos experimentais - Comparando-se com isquemia miocárdica aguda por ligadura da artéria coronária, respirando 100 ppm de CO, com cães nas mesmas condições respirando ar puro, constatou-se redução do limiar para a ocorrência de fibrilação, ventricular nos cães que inalaram CO^{43,44}. Alterações eletrocardiográficas associadas à intoxicação pelo CO têm sido bem documentadas. Supra ou infradesnívelamento do segmento ST e achatamento e inversão da onda T, persistente nos casos mais graves de intoxicação pelo CO, são os achados mais frequentes⁴⁵⁻⁴⁷.

Exposição contínua de ratos a concentrações subletais de CO provoca cardiomegalia acentuada com aumento do peso cardíaco⁴⁸⁻⁵¹. Observou-se igualmente que a exposição pré-natal de ratos ao CO produz aumento de peso do coração, tanto de fetos após 21 dias de vida intra-uterina, como de recém-nascidos⁵²⁻⁵⁴.

Em intoxicações experimentais, constatamos que as principais alterações microscópicas consistem na presença de áreas focais com fibras miocárdicas exibindo perda da estriação e aspecto hialinizado, observadas na exposição a 1% de CO e em poucas fibras, nas exposições a 0,5% e 0,25%. Esses achados são os mais frequentes, também, em intoxicações fatais de seres humanos³². Em cães, alterações miocárdicas semelhantes foram notadas quando a saturação de COHb ultrapassou 70% por um período de 15 min ou mais^{45,46}.

As alterações ultra-estruturais do tecido muscular cardíaco, em decorrência da intoxicação aguda a que foram submetidos os ratos em nossos experimentos, com 1% de CO, consistiram de desorganização parcial das miofibrilas das fibras miocárdicas, com destruição focal de miofilamentos, vacuolização e fragmentação das cristas mitocondriais e alargamento dos discos intercalares, além de interrupção do contato entre sua estrutura e os miofilamentos. A parede de vários capilares sanguíneos do miocárdio apresentou vacuolização extensa do citoplasma endotelial com destruição parcial de organelas⁵⁶.

Kjeldsen, Thomsen e Astrup observaram, após exposição crônica e moderada de CO (180 ppm de CO por 2 semanas), alterações ultra-estruturais no miocárdio de coelhos⁵⁷. Thomsen e Kjeldsen encontraram alterações ultra-estruturais em coelhos expostos por mais de 4 horas a concentrações superiores a 100 ppm de CO⁵⁸. Suzuki também observou alterações ao microscópio eletrônico em corações de ratos expostos a 1% de CO por 10 min⁵⁹.

As alterações patológicas mais intensas verificadas nas diversas pesquisas, tais como injúria mitocondrial grave e necrose muscular são irreversíveis e, em última análise, provocam a formação de cicatrizes fibróticas⁶⁰.

Os resultados obtidos por nós e pelos diversos autores, em condições diferentes de experimentação, indicam a grande sensibilidade do tecido muscular cardíaco à intoxicação pelo CO.

Outro meio que permite a avaliação das repercussões cardíacas causadas pela intoxicação pelo CO é a quantificação dos níveis séricos de enzimas relacionados com o metabolismo da fibra muscular do coração como, por exemplo, desidrogenase lática (DHL) e a creatinoquinase (CK).

A intoxicação de ratos com 1500 ppm de CO durante 2 horas provocou rápida elevação do nível sérico de DHL, que atingiu o ponto máximo 2 horas após o término da exposição ao CO, e de CK, que atingiu o pico imediatamente após o término⁶¹.

Por outro lado, a exposição crônica de ratos a uma concentração de 500 ppm de CO, durante 42 dias, elevou as subunidades M na composição da isoenzima cardíaca DHL, 10% acima do nível controle, efeito observado com 5 a 7 dias de intoxicação e atingindo um patamar no 10.º dia⁴⁹.

De nossa parte, realizamos a análise sérica da fração MB da CK, decorrente de intoxicação aguda experimental pelo CO, uma vez que, na literatura, não encontramos referência ao estudo dessa isoenzima nas condições propostas. Os resultados mostraram que a atividade sérica da CKMB foi significativamente maior no grupo de ratos intoxicados pelo CO do que no grupo controle⁶². Portanto, a exposição ao CO em altas concentrações, mesmo por curto espaço de tempo, eleva de maneira significativa os níveis séricos da CKMB, correspondendo a uma grave agressão à fibra miocárdica.

Efeitos sobre o sistema vascular

Em relação ao sistema vascular, o principal efeito da exposição ao CO é o aumento da aterogênese, o que tem sido demonstrado em animais submetidos à intoxicação por esse gás⁶³⁻⁶⁷.

Kjeldsen e Damgaard mostraram que ocorre aumento pequeno, mas significativo, do colesterol sérico durante a intoxicação pelo CO, sugerindo que esse efeito é devido a uma inibição da lipase lipoprotéica⁶⁸.

Em condições normais, sabe-se que os lípides são filtrados para o interior da parede dos vasos, retornando para o sangue através da “vasa vasorum” ou do sistema linfático. Eles podem ser, também, parcialmente metabolizados na parede dos vasos. Vários fatores são importantes para o transporte dos lípides, tais como: concentração de lípides no soro, nível da pressão arterial e permeabilidade endotelial. Em condições desfavoráveis como, por exemplo, aumento da concentração de lípides no soro, pressão arterial elevada ou permeabilidade endotelial aumentada, esse transporte se intensificará, podendo causar depósitos de lípides, levando à formação de placas e obliterações dos vasos⁶⁹.

Examinando o aumento da permeabilidade endotelial, tem sido possível demonstrar que exposição moderada ao CO (em torno de 20% de COHB), no curso de horas, causa considerável aumento da impermeabilidade capilar para a albumina, em indivíduos normais⁷⁰⁻⁷². A ocorrência de

aumento da permeabilidade durante a intoxicação por CO foi também demonstrada pelo aumento do fluxo linfático e do fluxo de proteína na linfa^{73,74}.

Baseado nessas evidências, o grupo de Astrup, Kjeldsen e Wanstrup postulou que o efeito da exposição ao CO no desenvolvimento da aterosclerose é devido ao aumento da permeabilidade vascular para macromoléculas, em consequência do alargamento das junções intercelulares. Processos enzimáticos dependentes de oxigênio provavelmente seriam essenciais para a manutenção da permeabilidade dentro dos limites normais. O CO exerceria um efeito deletério sobre esses processos dependentes de oxigênio dentro das células endoteliais, competindo com esse gás^{31,69,75}.

Topping expressou a opinião de que os efeitos diretos da hipóxia induzidos pelo CO no metabolismo das artérias podem facilitar a deposição arterial do colesterol⁷⁶. Astrup e Kjeldsen afirmaram, por sua vez, que o CO induz alterações no metabolismo do colesterol na parede das artérias⁷⁷. Finalmente, Whereat sugeriu que o CO, interferindo na respiração celular, como inibidor da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria, estimularia a síntese de lípides dentro da parede dos vasos arteriais⁷⁸ (fig. 2).



Fig. 2 - Esquema dos possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia da intoxicação pelo CO sobre os vasos arteriais.

Alterações morfológicas - A análise microscópica das alterações em aorta de coelho, com dieta normal, após exposição a 0,009% de CO durante 3 meses (correspondendo a 11 % de COHb), foi inicialmente realizada a nível de microscopia de luz. Observaram-se edema das camadas internas da aorta, fragmentação da membrana elástica interna e formação de colágeno⁷⁹. Utilizando-se a microscopia eletrônica de transmissão, notou-se acentuado edema subendotelial, com espessamento do espaço subintimal e presença de bolhas subendoteliais separando as células endoteliais da membrana basal, a qual em muitas áreas se encontrava interrompida ou ausente⁷⁵.

Thomsen, utilizando macacos com dieta normal, também conseguiu provocar alterações ultra-estruturais induzidas pelo CO nas artérias coronárias⁸⁰. Entretanto, outros autores falharam em demonstrar alterações morfológicas em artérias de várias espécies

de animais, alimentados com dieta normal, após serem submetidos à exposição ao CO^{65,81-83}.

Devido à divergência dos resultados, Hugod e col. repetiram as experiências com coelhos em dieta normal, expostos ao CO. Nessa circunstância, não foram confirmados os achados prévios em relação às alterações íntimas e subintimas da aorta e das artérias coronárias⁸⁴.

Aterosclerose e CO

O encontro de altas concentrações de COHb, especialmente em jovens fumantes com doenças arteriais obliterantes, motivou um grupo de pesquisadores encabeçado por Astrup, Kjeldsen e Wanstrup, por volta de 1967, a investigar, em animais de experimentação, o significado da exposição ao CO no desenvolvimento da aterosclerose⁸⁵. Constatou-se que a curva de dissociação da oxiemoglobina (O₂Hb) estava deslocada para a esquerda, em muitos fumantes jovens com aterosclerose periférica ou coronária⁸⁵.

Coelhos submetidos a dieta rica em colesterol, expostos continuamente a 0,017% de CO por 8 semanas (correspondendo a 15% de COHb) e mais 2 semanas expostos a 0,035% de CO (correspondendo, a 30% de COHb) apresentaram ateromatose bem mais desenvolvida, tanto macro como microscopicamente, do que o grupo controle, não exposto ao CO, mas também submetido a dieta rica em colesterol⁶³.

Em outra série de experimentos, grupos de coelhos com dieta rica em colesterol foram expostos a graus variados de hipóxia, verificando-se que a concentração de colesterol na parede da aorta do grupo experimental era três vezes e meia maior do que no grupo-controle⁸⁶.

Por outro lado, animais com a mesma dieta, expostos a hiperóxia, apresentaram acúmulo de colesterol na aorta consideravelmente menor do que os animais do grupo-controle⁸⁷.

Os mesmos pesquisadores, investigando coelhos intoxicados pelo CO e alimentados com dieta rica em colesterol, observaram aumento da magnitude da aterosclerose na aorta desses animais, o mesmo não ocorrendo com os coelhos intoxicados, porém submetidos a dieta normal⁶⁶. Resultados semelhantes foram obtidos estudando-se a aterosclerose coronária em macacos^{64,65} e pombos⁶⁷.

Analisando esses trabalhos, é lícito deduzir que, para ocorrer um desenvolvimento mais acentuado da aterosclerose experimentalmente, através do CO, haja a necessidade de associar a exposição ao gás uma dieta rica em colesterol⁸⁸. Portanto, pode-se concluir que o acúmulo de lípidos na parede arterial de coelhos submetidos a dieta rica em colesterol é aumentado pela hipóxia e exposição ao CO, e diminuído pela hiperóxia.

A intoxicação pelo CO pode ser considerada um problema de saúde pública, uma vez que envolve múltiplas formas de exposição, submetendo grandes parcelas da população aos seus efeitos nocivos.

O tabagismo representa uma das formas mais importantes e insidiosas de exposição a esse gás. Sabe-se que cerca de 20 a 25% dos fumantes têm níveis de COHb mais elevados do que 8 a 10%⁸⁹. Desse modo, é provável que os fumantes apresentem um dano miocárdico variável que talvez explique a maior incidência de infarto do miocárdio e de morte súbita, em comparação com os não-fumantes.

Além da intoxicação do próprio fumante pelo CO, deve-se considerar a exposição a esse gás a que é submetido o fumante passivo, ou seja, o indivíduo que não tem o hábito de fumar mas convive, em ambientes fechados, com tabagistas. Dessa forma, o problema deixa de ser só de saúde pública e passa a envolver aspectos ligados aos direitos humanos.

REFERÊNCIAS

1. Wald, N.; Howard, S. - Smoking, carbon monoxide and arterial disease. *Ann. occup. Hyg* 18: 1, 1975.
2. Billings, C. E. - Technological sources of air pollution. In: Sax, N. I. - Industrial pollution. New York, Van Nostrand Reinhold, 1974. p. 350.
3. Yocom, J. E.; Cotd, W. A.; Benson, F B. - Effects on indoor air quality. In: Stern, A. C. - Air Pollution: the Effects of Air Pollution. 3rd ed. New York, Academic Press, 1977. v. 2, p. 117.
4. FernicoMa, N. A. G. G. de; Lima, E. R. - Avaliação do grau de exposição de amostras populacionais de São Paulo (Brasil) ao monóxido de carbono. *Rev. Saúde públ. (S. Paulo)*, 13: 151, 1979.
5. Lawther, P. J.; Commins, B. T. - Cigarette smoking and exposure to carbon monoxide *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 174: 135, 1970.
6. Gondsmith, J. R.; Landaw, S.A. - Carbon monoxide and human health. *Science*, 162: 1352, 1968.
7. Turino, G. M. - Effect of carbon monoxide on the cardiorespiratory system. *Carbon monoxide toxicity: physiology and biochemistry. Circulation*, 63: 253A, 1981.
8. Consolidações das Leis do Trabalho . Portaria n.º, 3214 , de 08 de junho de 1978: Normas Regulamentadoras de Segurança e Medicina do Trabalho - NR - 15.
9. Sojka, S. G.; Provan, J. L. - Cigarette smoking and peripheral vascular disease: is carbon monoxide the real culprit? *Cad. Med. Assoc. J.* 125: 10, 1981.
10. Haldane, J. - The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension. *J. Physiol. (Lond.)*, 18: 201 1895.
11. Douglas, C. G.; Haldane, J. S.; Haldane, J. B. S. - The laws of combination of hemoglobin with carbon monoxide and oxygen. *J. Physiol. (Lond.)*, 44: 275, 1911.
12. Stewart, R. D. - The effect of carbon monoxide on humans. *Ann. Rev. Pharmacol.* 15: 409, 1975.
13. Hennigar, G. R.; Gross, P. - Drug and chemical injury environmental pathology. In: Anderson, W. A. D.; Kissane, J. M. - Pathology. 7. ed. St. Louis, C.V. Mosby. 1977. V. 1, p. 300.
14. Price, S. A.; Wilson, L. M. - Pathophysiology - Clinical Concepts of Disease Processes. New York, McGraw Hill, 1978 p. 394.
15. Klaassen, C. D. - Nonmetallic environmental toxicants: air pollutants, solvent and vapors, and pesticides. In: Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Gilman, A. - The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6. ed. New York, MacMillan Publishing 1980. p. 1638.
16. Kocke, R. A. - Blood gas transport. In: Fishman , A P - Assessment of Pulmonary Function. New York, MacGraw Hill. 1980. p. 1638.
17. Smith, Jr., L. H.; Thier, S. O. - Pathophysiology - The Biological Principles of Disease. Philadelphia W.B. Saunders. 1981. p. 1040.

18. Murray, J. F. - Respiration. In: Smith Jr., L. H.; Thier, S.O. - Pathophysiology: the Biological Principles of Disease. Philadelphia, W.B. Saunders, 1981. p. 921.
19. Roughton, F. J. W.; Darling, R. C. - The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Am. J. Physiol.* 141: 17, 1944.
20. Lilienthal Jr., J. L.; Riley, R. L.; Proemmel D. D.; Franke, R. E. - The relationships between carbon monoxide oxygen and hemoglobin in the blood of man at altitude. *Am. J. Physiol.* 145: 351, 1946.
21. Ayres, S. M.; Giannelli Jr., S.; Armstrong R. G. - Carboxyhemoglobin: hemodynamic and respiratory responses to small concentrations *Science*, 149: 193, 1965.
22. Bartlett Jr., D. - Pathophysiology of exposure to low concentrations of carbon monoxide. *Arch. environm. Hlth.* 16: 719, 1968.
23. Agostini, J. C.; Ramirez, R. G. Albert, S. N.; Goldbaum L. R.; Absolon, K. B. - Successful reversal of lethal carbon monoxide intoxication by total body asanguineous hypothermic perfusion. *Surgery*, 75: 213, 1974.
24. Ramirez R. G.; Albert, S. N.; Agostini, J. C.; Basu, A P.; Goldbaum, L. R.; Absolon, K. B. - Lack of toxicity of transfused carboxy-hemoglobin red blood cells and carbon monoxide inhalation. *Surg. Forum*, 25: 165, 1974.
25. Goldbaum, L. R.; Ramirez, R. G.; Absolon, K. B. - Joint Committee on Aviation Pathology. XIII. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? *Aviat. Space environ. Med.* 46: 1289 1975.
26. Orellano, T.; Dergal, E.; Alijani, M.; Briggs, C.; Vasquez, J.; Goldbaum L. R.; Absolon, K. B. - Studies on the mechanism of carbon monoxide toxicity. *J. Surg. Res.* 20: 485, 1976.
27. Gondbaum, L. R.; Orellano, T.; Dergal, E. - Joint Committee on Aviation Pathology. XVI. Studies on the relation between carboxyhemoglobin concentration and toxicity. *Aviat. Space environ. Med.* 48: 969, 1977.
28. Chance, B.; Erecinska, M.; Wagner, M. - Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 174: 193 1970.
29. Wittenberg, J. B - The molecular mechanism of hemoglobin-facilitated oxygen diffusion. *J. Biol Chem.* 241: 104, 1966.
30. Cobum, R. F. - The carbon monoxide body stores. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 174: 11, 1970.
31. Astrup, P. - Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. *Br. med. J.* 4: 447, 1972.
32. Anderson, R. F.; Allensworth, D. C.; de Groot, W. J. - Myocardial toxicity from carbon monoxide poisoning *Ann. intern. Med.* 67: 1172, 1967.
33. Preziosi, T. J.; Lindenberg, R.; Levy, D.; Christenson, M. -An experimental investigation in animals of the functional and morphologic effects of single and repeated exposures to high and low concentrations of carbon monoxide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 174: 369, 1970.
34. Hodjati, H.; Dergal, E.; Montalbert, C.; Goldbaum, L. R.; Absolon K. B. - Cross-circulation experiments in dogs discerning the target of carbon monoxide intoxication. *Br. J. Surg.* 63: 655, 1976.
35. Cohen S. I.; Deane, M.; Goldsmith J. R. - Carbon monoxide and survival from myocardial infarction. *Arch. environm. Hlth.* 19: 510, 1969.
36. Scharf, S. M.; Thames, M. D.; Sargent, R. K. - Transmural myocardial infarction after exposure to carbon monoxide in coronary-artery disease. Report of a case. *N. Engl. J. Med.* 291: 85, 1974.
37. Ayres, S. M.; Giannelli Jr., S.; Mueller, H. - Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 174: 268, 1970.
38. Adams, J. D.; Erickson, H. H.; Stone, H. L. - Myocardial metabolism during exposure to carbon monoxide in the conscious dog. *J. Appl. Physiol.* 34: 238, 1973.
39. Anderson, E. W.; Andelman, R. J.; Strauch, J. M.; Fortuin, N. J.; Knelson, J. H. - Effect of low level carbon monoxide on onset and duration of angina pectoris: a study in the patients with ischemic heart disease. *Ann. intern. Med.* 79: 46, 1973.
40. Aronow, W. S.; Isbell, M. W. - Carbon monoxide effect on exercise-induced angina pectoris. *Ann. Intern. Med.* 79: 392, 1973.
41. Goldsmith, J. R.; Aronow, W. S. - Carbon monoxide and coronary heart disease: a review. *Environ. Res.* 10: 236, 1975.
42. Aronow, W. S. - Effect of carbon monoxide on cardiovascular disease. *Prev. Med.* 8: 271, 1979.
43. Aronow, W. S.; Stemmer, E. A.; Wood, B.; Zweig, S.; Tsao, K.; Raggio, L. - Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in dogs with acute myocardial injury. *Am. Heart J.* 92: 754, 1978.
44. Aronow, W. S.; Stemmer, E. A.; Zweig, S. - Carbon monoxide and ventricular fibrillation threshold in normal dogs. *Arch. environm. Hlth* 34: 164, 1979.
45. Ehrich, W. E.; Bellet, S.; Lewey, F. H. - Cardiac changes from CO poisoning. *Am. J. Med. Sci.* 208: 511, 1944.
46. Takahashi, K. - Cardiac disturbances due to CO poisoning in experimental animals. I. Electrocardiographic changes due to CO poisoning and those under the influences of fluid infusion. *Tohoku J. exp. Med.* 74: 211, 1961.
47. Jaffe, N - Role of carbon monoxide in coronary disorders. *N. Engl. J. Med.* 279: 111, 1968.
48. Penney, D.; Benjamin, M.; Dunham, E. - Effect of carbon monoxide on cardiac weight as compared with altitude effects. *J. appl. Physiol.* 37, 1974.
49. Penney, D.; Dunham, E.; Benjamin, M. - Chronic carbon monoxide exposure: time course of hemoglobin, heart weight and lactate dehydrogenase isozyme changes *Toxicol. appl. Pharmacol.* 28: 493, 1974.
50. Penney, D.; Sodt, P. C.; Cutilletta, A. - Cardiodynamic changes during prolonged carbon monoxide exposure in the rat. *Toxicol. appl Pharmacol.* 50: 213, 1979.
51. Penney, D.; Weeks, T. A. - Age dependence of cardiac growth in the normal and carbon monoxide-exposed rat. *Develop. Biol.* 71: 153, 1979.
52. Prigge, E.; Hochrainer, D. - Effects of carbon monoxide inhalation on erythropoiesis and cardiac hypertrophy in fetal rats. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 42: 225, 1977.
53. Fechter, L. D.; Thakur, M.; Miller, B.; Annau, Z.; Srivastava U. - Effects of prenatal carbon monoxide exposure on cardiac development. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 56: 370, 1980.
54. Penney, D.; Baylerian, M. S.; Fanning, K. E. - Temporary and lasting cardiac effects of pre - and postnatal exposure to carbon monoxide. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 53: 271, 1980.
55. Pasqualucci, C. A. - Intoxicação aguda experimental pelo monóxido de carbono: metódização para investigar efeitos biológicos causados por gases e estudo toxicológico com atenção especial às alterações pulmonares e cardíacas. São Paulo, 1984. (Tese dout. . Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
56. PasquaMucci, C. A.; Lage, S. G.; Böhm, G. M. -Efeitos da intoxicação pelo monóxido de carbono sobre a ultra-estrutura da fibra miocárdica de ratos. *Arq. Bras. Cardiol.* 39 (Supl.1): 11, 1982.
57. Kjeldsen, K.; Thomsen, H. K.; Astrup, P. - Effects of carbon monoxide on myocardium. Ultrastructural changes in rabbits after moderate, chronic exposure. *Circ. Res.* 34: 339, 1974.
58. Thomsen, H. K; Kjeldsen, K. - Threshold limit for carbon monoxide induced myocardial damage. An electron microscopic study in rabbits. *Arch. environm. Hlth* 29: 73, 1974.
59. Suzuki, T. - Effects of carbon monoxide inhalation on the fine structure of the rat heart muscle. *Tohoku J. exp. Med.* 97: 197, 1969.
60. Astrup, P.; Kjeldsen, K. - Carbon monoxide, smoking and atherosclerosis. *Med. Clin. N. Am.* 58: 323, 1974.
61. Penney, D.; Maziarka, T. - Effect of acute carbon monoxide poisoning on serum lactate dehydrogenase and creatine phosphokinase. *J. Toxicol. environm. Hlth.* 1: 1017, 1976.
62. Pasqualucci, C. A.; Lage, S. G.; Strunz, C. M.; Böhm, G. M. - Análise sérica da fração MB da creatinquinase após intoxicação aguda pelo monóxido de carbono. *Arq. Bras. Cardiol.* 41 (Supl. 1): 141, 1983.

63. Wanstrup, J.; Kjeldsen, K.; Astrup, P. - Acceleration of spontaneous intimal-subintimal changes in rabbit aorta by a prolonged moderate carbon monoxide exposure. *Acta path. microbiol. scand.* 75: 353, 1969.
64. Thomsen H. K. - Carbon monoxide-induced atherosclerosis in primates. *Atherosclerosis*, 20: 233, 1974.
65. Theodoro, J.; O'Donnell, R. D.; Back, K. C. - Toxicological evaluation of carbon monoxide in humans and other mammalian species. *J. occup. Med.* 13: 242, 1971.
66. Armitage, A. K.; Davies, R. P.; Turner, D. M. - The effects of carbon monoxide on the development of atherosclerosis in the white carneau pigeon. *Atherosclerosis*, 23: 333, 1976.
67. Bnng, R. J.; Sarma, J. S. M.; Weishaar, R.; Rackl, A.; Plawlik, G. - Biochemical and histological effects of intermittent carbon monoxide exposure in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) in relation to atherosclerosis. *J. clin. Pharmacol.* 20: 487, 1980.
68. Hugod, C.; Hawkins, L. H.; Kjeldsen, K.; Thomsen H. K. Astrup, P. - Effect of carbon monoxide exposure on aortic and coronary intimal morphology in the rabbit. A reevaluation. *Atherosclerosis*, 30: 333, 1978.
69. Astrup, P. - Carbon monoxide and peripheral arterial disease, *Scand. J. clin. Lab. Invest* 19 (Suppl. 99): 193, 1967.
70. Kjeldson, K.; Wanstrup, J.; Astrup, P. - Enhancing influence of arterial hypoxia on the development of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits. *J. Atheroscler. Res.* 8: 835, 1968.
71. Kjeldsen, K.; Astrup, P.; Wanstrup, J. . Reversal of rabbit atherosclerosis by hiperoxia. *J. Atheroscler. Res.* 10: 173, 1969.
72. Schievelbein, H. - Evaluation of the role of carbon monoxide and nicotine in the pathogenesis of arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Prev Med.* 8: 379, 1979.
73. Wald, N.; Howard S.; Smith, P. G.; Kjeldsen, K. - Association between atherosclerotic diseases and carboxyhemoglobin levels in tobacco smokers. *Br. med. J. M:* 761, 1973.
74. Parving, H. H.; Ohlsson, K.; Buchardt Hansen, H. J.; Rörth M. - Effect of carbon monoxide exposure on capillary permeability to albumin and α_2 -macroglobulin. *Scand. j. clin. Lab. Invest.* 29: 381 1972.
75. Kjeldsen K.; Astrup, P.; Wanstrup, J. - Ultrastructural intimal changes in the rabbit aorta after a moderate carbon monoxide exposure. *Atherosclerosis*, 16: 67, 1972.
76. Topping, D. L. - Metabolic effects on carbon monoxide in relation to atherogenesis. *Atherosclerosis*, 26: 129, 1977.
77. Astrup, P.; Kjeldsen, K. - Model studies linking carbon monoxide and/or nicotine to arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Prev. Med.* 8: 295, 1979.
78. Whereat, A. F. - Is atherosclerosis a disorder of intramitochondrial respiration *Ann. intern. Med.* 73: 125, 1970.
79. Wanstrup, J.; Kjeldsen, K.; Astrup, P. - Acceleration of spontaneous intimal-subintimal changes in rabbit aorta by a prolonged moderate carbon monoxide exposure. *Acta path. microbiol. scand.* 75: 353, 1969.
80. Thomsen H. K. - Carbon monoxide-induced atherosclerosis in primates. *Atherosclerosis*, 20: 233, 1974.
81. Theodoro, J.; O'Donnell, R. D.; Back, K. C. - Toxicological evaluation of carbon monoxide in humans and other mammalian species. *J. occup. Med.* 13: 242, 1971.
82. Armitage, A. K.; Davies, R. P.; Turner, D. M. - The effects of carbon monoxide on the development of atherosclerosis in the white carneau pigeon. *Atherosclerosis*, 23: 333, 1976.
83. Bnng, R. J.; Sarma, J. S. M.; Weishaar, R.; Rackl, A.; Plawlik, G. - Biochemical and histological effects of intermittent carbon monoxide exposure in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) in relation to atherosclerosis. *J. clin. Pharmacol.* 20: 487, 1980.
84. Hugod, C.; Hawkins, L. H.; Kjeldsen, K.; Thomsen H. K. Astrup, P. - Effect of carbon monoxide exposure on aortic and coronary intimal morphology in the rabbit. A reevaluation. *Atherosclerosis*, 30: 333, 1978.
85. Astrup, P. - Carbon monoxide and peripheral arterial disease, *Scand. J. clin. Lab. Invest* 19 (Suppl. 99): 193, 1967.
86. Kjeldson, K.; Wanstrup, J.; Astrup, P. - Enhancing influence of arterial hypoxia on the development of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits. *J. Atheroscler. Res.* 8: 835, 1968.
87. Kjeldsen, K.; Astrup, P.; Wanstrup, J. . Reversal of rabbit atherosclerosis by hiperoxia. *J. Atheroscler. Res.* 10: 173, 1969.
88. Schievelbein, H. - Evaluation of the role of carbon monoxide and nicotine in the pathogenesis of arteriosclerosis and cardiovascular disease. *Prev Med.* 8: 379, 1979.
89. Wald, N.; Howard S.; Smith, P. G.; Kjeldsen, K. - Association between atherosclerotic diseases and carboxyhemoglobin levels in tobacco smokers. *Br. med. J. M:* 761, 1973.