

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA POLITÉCNICA

ALEXANDRE GHIDINI CHRESTANI

**Avaliação dos limites de exposição ao monóxido de carbono em atmosferas
de submarinos nucleares**

São Paulo
2023

ALEXANDRE GHIDINI CHRESTANI

Avaliação dos limites de exposição ao monóxido de carbono em atmosferas de submarinos nucleares

Versão Corrigida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Escola Politécnica, Universidade de São Paulo para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Engenharia de Sistemas em Processos

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Rita Maria de Brito Alves

São Paulo
2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Este exemplar foi revisado e corrigido em relação à versão original, sob responsabilidade única do autor e com anuência de seu orientador.

São Paulo, 27 de abril de 2023

Assinatura do autor: Alexandre Ghidini Chrestani

Assinatura do orientador: Rita Maria de Brito de Lencastre

Catálogo-na-publicação

Chrestani, Alexandre Ghidini

Avaliação dos limites de exposição ao monóxido de carbono em atmosferas de submarinos nucleares / A. G. Chrestani -- São Paulo, 2023.
101 p.

Dissertação (Mestrado) - Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Química.

1.Monóxido de Carbono 2.Limites de Exposição 3.Toxicologia 4.Equação Coburn-Foster-Kane 5.Carboxihemoglobina I.Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia Química II.t.

Nome: CHRESTANI, Alexandre Ghidini

Título: Avaliação dos limites de exposição ao monóxido de carbono em atmosferas de submarinos nucleares

Dissertação apresentada ao Departamento de Engenharia Química da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 03 de março de 2023

Banca Examinadora

Prof. Dr. Rita Maria de Brito Alves (Presidente)

Instituição: Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Cyro Albuquerque Neto

Instituição: Centro Universitário FEI

Julgamento: Aprovado

Dra. Ana Paula Santiago de Falco

Instituição: Marinha do Brasil – Centro Tecnológico da Marinha

Julgamento: Aprovado

À minha mãe Maria Cristina (in memoriam), fonte inesgotável de força e incentivo.

AGRADECIMENTOS

À Bianca, minha esposa, pelo apoio e motivação constantes durante todo o tempo. Muito obrigado por sempre estar do meu lado.

À Prof.^a Dr.^a. Rita Maria de Brito Alves pela disponibilidade, paciência e atenção. Agradeço pela orientação, pela experiência compartilhada e pela ajuda na elaboração deste trabalho.

À minha família e amigos, pelo apoio e incentivo.

À Marinha do Brasil, por me permitir iniciar este trabalho, disponibilizando horas de trabalho para a condução das atividades.

À Universidade de São Paulo, pela oportunidade de realizar este curso de mestrado.

RESUMO

A principal característica de um submarino nuclear reside em sua capacidade de permanecer submerso continuamente por longos períodos, podendo ficar até meses debaixo d'água. Essa característica faz com que o ar interno não seja constantemente revitalizado com o ar externo, o que pode causar o acúmulo de poluentes. Um desses poluentes é o monóxido de carbono, o qual pode causar uma série de efeitos adversos à saúde, desde alterações sensoriais até a morte. Uma vez que a tripulação fica constantemente exposta à atmosfera interna, limites de exposição ao monóxido de carbono, estabelecidos pelas legislações trabalhistas, não podem ser empregados para o ambiente de submarinos, tornando necessário o estabelecimento de limites próprios para esse meio. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é propor limites de exposição ao monóxido de carbono para o ambiente de submarinos nucleares. Empregaram-se dois modelos matemáticos de exposição ao monóxido de carbono, as formas linear e não-linear da equação de Coburn-Foster-Kane, as quais estimam o nível de carboxihemoglobina no sangue, marcador biológico usado para avaliar a exposição ao monóxido de carbono. Foram considerados diferentes concentrações desse gás, ambiente com baixo teor de oxigênio, diferentes níveis de atividade física da tripulação e tempos de exposição. Avaliaram-se os Limites de Exposição Contínua para 90 dias, Limites de Exposição de Emergência para 24 horas e 1 hora e Limites para Escape de Submarinos para 10 dias e 24 horas. Os resultados demonstraram que a concentração de monóxido no ambiente não deve ultrapassar 9 ppm para o Limite de Exposição Contínua para 90 dias, 35 ppm para o Limite de Exposição de Emergência para 24 horas, 90 ppm para os Limite de Exposição de Emergência para 1 hora, 60 ppm para o Limite para Escape de Submarinos para 10 dias e 80 ppm para o Limite para Escape de Submarinos para 24 horas. Comparando esses valores com aqueles estabelecidos pelo Conselho Nacional de Pesquisa para a Marinha dos Estados Unidos, foi possível notar que apenas o limite para 90 dias está de acordo com o obtido pelo modelo estudado neste trabalho, ao passo que os demais limites são superiores aos sugeridos por este trabalho, o que pode indicar um risco à saúde da tripulação, sendo este trabalho mais conservativo.

PALAVRAS-CHAVE: Submarino nuclear. Monóxido de Carbono. Limites de Exposição. Toxicologia. Equação Coburn-Foster-Kane. Carboxihemoglobina.

ABSTRACT

The main characteristic of a nuclear submarine lies in its ability to remain continuously submerged for long periods of time, lasting up to months of underwater operation. This characteristic means that the inside air is not constantly revitalized with the outside air, which can cause the accumulation of pollutants. One of these pollutants is carbon monoxide, which can cause a series of adverse health effects, from impairment of sensorial functions to death. Since the crew is constantly exposed to the internal atmosphere, exposure limits to carbon monoxide established by labor laws cannot be used for the submarine environment, making necessary to establish limits for this environment. In this sense, the objective of this work is to propose limits of exposure to carbon monoxide appropriate for the environment of nuclear submarines. Linear and non-linear forms of the Coburn-Foster-Kane equation were used to estimate the level of carboxyhemoglobin in blood, a biological marker used to assess exposure to carbon monoxide. It was considered different concentrations of this gas, low oxygen content in the environment, different crew physical activity levels and exposure times and it was evaluated the 90-day Continuous Exposure Guidance Level, 24-h and 1-h Emergency Exposure Guidance Levels and 10-day and 24-h Submarine Escape Action Levels. The results showed that the concentration of carbon monoxide in the environment must not exceed 9 ppm for the 90-day Continuous Exposure Guidance Level, 35 ppm for the 24-h Emergency Exposure Guidance Level, 90 ppm 1-h Emergency Exposure Guidance Level, 60 ppm for the 10-day Submarine Escape Action Level and 80 ppm for the 24-h Submarine Escape Action Level. Comparing these values with those established by the National Research Council for the United States Navy, it was possible to note that only the limit for 90 days is in accordance with that obtained by the model studied in this work, while the remaining limits are higher than those suggested by this work, which may indicate a risk to the health of the crew.

KEYWORDS: Nuclear submarine. Carbon monoxide. Exposure Limits. Toxicology. Coburn-Foster-Kane equation. Carboxyhemoglobin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação esquemática dos processos que influenciam a quantidade de CO no corpo.....	27
Figura 2 – Sensibilidade da COHb às principais variáveis do modelo CFK linear.	37
Figura 3 – Representação esquemática do modelo desenvolvido por Selvakumar, Sharan e Singh (1992).	39
Figura 4 – Representação esquemática do modelo desenvolvido por Bruce e Bruce (2003).	39
Figura 5 – Representação esquemática do modelo desenvolvido por Neto (2005).	40
Figura 6 – Metodologia iterativa proposta por Peterson e Steward (1975) para solucionar o modelo não-linear.	41
Figura 7 – Comparação entre os resultados obtidos pelo modelo estudado neste trabalho com dados apresentados por Peterson e Steward (1970) para um indivíduo com <i>SCOHb</i> , 0 igual a 0,65 %.....	48
Figura 8 - Comparação entre os resultados obtidos pelo modelo estudado neste trabalho com dados apresentados por Peterson e Steward (1970) para um indivíduo com <i>SCOHb</i> , 0 igual a 1,5 %.....	50
Figura 9 - Comparação entre os resultados obtidos pelo modelo estudado neste trabalho com dados apresentados por Peterson e Steward (1970) para um indivíduo com <i>SCOHb</i> , 0 igual a 3,9 %.....	51
Figura 10 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição e pós-exposição a 50 ppm de CO.....	53
Figura 11 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição e pós-exposição a 100 ppm de CO.....	55
Figura 12 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição e pós-exposição a 200 ppm de CO.....	57
Figura 13 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição descontínua a 50 ppm de CO.	59
Figura 14 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição incremental de CO para um indivíduo com <i>SCOHb</i> , 0 igual a 0,75 %.....	60
Figura 15 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição incremental de CO para um indivíduo com <i>SCOHb</i> , 0 igual a 0,20 %.....	61
Figura 16 – Variação na saturação de COHb no sangue para diferentes concentrações médias encontradas em submarinos nucleares.....	63
Figura 17 – Avaliação dos limites de exposição de 90 dias ao CO para ambiente de submarino nuclear.....	65
Figura 18 – Avaliação dos limites de exposição de 24 horas ao CO para ambiente de submarino nuclear.	67
Figura 19 – Avaliação dos limites de exposição de 1 hora ao CO para ambiente de submarino nuclear.	68
Figura 20 – Avaliação dos níveis de escape para dez dias ao CO para ambiente de submarino nuclear.....	71
Figura 21 – Avaliação dos níveis de escape para 24 horas ao CO para ambiente de submarino nuclear.	72
Figura 22 – Avaliação de concentrações de CO para Limite de Exposição de Emergência de 24 horas.	73
Figura 23 – Avaliação de concentrações de CO para Limite de Exposição de Emergência de 1 hora.....	74
Figura 24 – Avaliação de concentrações de CO para Nível para Escape de Submarinos de 10 dias.	75
Figura 25 - Avaliação de concentrações de CO para Nível para Escape de Submarinos de 24 horas.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Limites de exposição ao CO de acordo com diferentes organizações.	18
Tabela 2 – Efeitos fisiológicos para diferentes níveis de COHb.	29
Tabela 3 – Valores para a constante de Haldane (<i>M</i>) empregado nas referências utilizadas neste trabalho.....	42
Tabela 4 – Ventilação alveolar e coeficiente de difusão pulmonar para diferentes níveis de atividade.	45
Tabela 5 - Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de <i>SCOHb</i> durante exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com <i>SCOHb,0</i> igual a 0,65 %.	49
Tabela 6 - Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de <i>SCOHb</i> durante exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com <i>SCOHb,0</i> igual a 1,5 %.	50
Tabela 7 - Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de <i>SCOHb</i> durante exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com <i>SCOHb,0</i> igual a 3,9 %.	51
Tabela 8 – Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de <i>SCOHb</i> durante e após exposição a 50 ppm de CO.	54
Tabela 9 – Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de <i>SCOHb</i> durante e após exposição a 100 ppm de CO.	55
Tabela 10 – Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de <i>SCOHb</i> durante e após exposição a 200 ppm de CO.	57
Tabela 11 – Dados experimentais para avaliação de <i>SCOHb</i> durante exposição descontínua a 50 ppm de CO. ...	59
Tabela 12 – Dados experimentais para avaliação de <i>SCOHb</i> durante exposição incremental de CO.	61
Tabela 13 - Proposta para Limites de Exposição para CO em submarinos nucleares.	76

LISTA DE SIGLAS

BTPS	Body Temperature and Pressure Saturated
CFK	Coburn-Forster-Kane
EPA	Environmental Protection Agency
LE	Limite de Escape
LEC	Limite de Exposição Contínua
LEE	Limite de Exposição de Emergência
LOAEL	Lowest Observable Adverse Effect Level
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level
NR	Norma Regulamentadora
NRC	National Research Council
OMS	Organização Mundial da Saúde
STPD	Standard Temperature and Pressure Dry

LISTA DE SÍMBOLOS

[Hb]	Concentração de hemoglobina
b	Taxa de absorção ou eliminação de COHb
CO	Monóxido de carbono
COHb	Carboxihemoglobina
CO ₂	Dióxido de carbono
D_L	Coefficiente de difusão pulmonar
F_{CO}	Fração de CO
Fe ⁺⁺	Íon Ferroso
Hb	Hemoglobina
M	Coefficiente de Haldane
N	Nitrogênio
O ₂	Oxigênio
O ₂ Hb	Oxihemoglobina
O ₃	Ozônio
OH	Hidroxila
$P_{A,CO}$	Pressão parcial de CO nos alvéolos
P_B	Pressão barométrica local
P_{CO}	Pressão parcial de CO
$\bar{P}_{C,CO}$	Pressão parcial média de CO nos capilares
\bar{P}_{C,O_2}	Pressão parcial média de O ₂ nos capilares
p_{CO}	Concentração de CO no ar inspirado
P_{H_2O}	Pressão de vapor d'água
P_{O_2}	Pressão parcial de O ₂

$P_{I,CO}$	Pressão parcial de CO no ar inspirado
S_{COHb}	Saturação de carboxihemoglobina
$S_{COHb,0}$	Saturação inicial de carboxihemoglobina
t	Tempo
t'	Tempo pós-exposição
\dot{V}_A	Ventilação alveolar
V_B	Volume de sangue no corpo
\dot{V}_{CO}	Taxa de produção endógena de CO
V_E	Volume respiratório por minuto
x_{CO}	Concentração de monóxido de carbono
x_{CO0}	Concentração inicial de monóxido de carbono
x_{O_2}	Concentração de oxigênio
$x_{O_2,MAX}$	Máxima concentração de O ₂ Hb

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. LIMITES DE EXPOSIÇÃO A POLUENTES EM SUBMARINOS	16
1.1.1. <i>Características do ambiente</i>	17
1.1.2. <i>Aceitabilidade a efeitos adversos</i>	19
1.1.3. <i>Métodos</i>	19
2. OBJETIVO	21
3. MONÓXIDO DE CARBONO	22
3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS	22
3.2. TOXICOLOGIA DO MONÓXIDO DE CARBONO	24
3.3. TOXICOCINÉTICA DO MONÓXIDO DE CARBONO	26
3.3.1. <i>Troca gasosa no pulmão</i>	27
3.3.2. <i>Distribuição</i>	28
3.3.3. <i>Produção endógena</i>	28
3.4. TOXICODINÂMICA DO MONÓXIDO DE CARBONO	28
4. MODELOS MATEMÁTICOS	30
4.1. MODELOS EMPÍRICOS	30
4.2. MODELOS FISIOLÓGICOS	33
4.2.1. <i>Modelo Coburn-Foster-Kane (CFK)</i>	33
4.2.2. <i>Modelos Compartimentais</i>	38
5. MÉTODOS	41
5.1. PROCEDIMENTO USADO PARA RESOLVER O MODELO	41
5.2. PARÂMETROS EMPREGADOS NO MODELO	41
5.2.1. <i>Concentração de oxigênio no sangue (xO_2)</i>	42
5.2.2. <i>Constante de Haldane (M)</i>	42
5.2.3. <i>Pressão parcial de CO inspirado (P_I, CO)</i>	43
5.2.4. <i>Pressão parcial média de O_2 nos capilares pulmonares (P_C, O_2)</i>	43
5.2.5. <i>Taxa de produção endógena de CO (V_{CO})</i>	44
5.2.6. <i>Volume sanguíneo (VB)</i>	45
5.2.7. <i>Ventilação alveolar (VA) e coeficiente de difusão pulmonar (DL)</i>	45
5.2.8. <i>Pressão barométrica (PB) e pressão de vapor d'água (P_{H_2O})</i>	46
5.2.9. <i>Concentração de hemoglobina ($[Hb]$)</i>	46
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
6.1. COMPARAÇÃO COM DADOS EXPERIMENTAIS	47
6.1.1. <i>Exposição contínua durante 24 horas</i>	47
6.1.2. <i>Variação de carboxihemoglobina durante e pós-exposição</i>	52
6.1.3. <i>Exposição descontínua</i>	58
6.1.4. <i>Exposição para concentrações crescentes de CO</i>	59
6.1.5. <i>Comparação entre resultados</i>	62
6.2. SATURAÇÃO INICIAL DE CARBOXIHEMOGLOBINA	62

6.3.	EXPOSIÇÃO DE 90 DIAS AO MONÓXIDO DE CARBONO.....	64
6.4.	EXPOSIÇÃO DE EMERGÊNCIA AO MONÓXIDO DE CARBONO.....	65
6.4.1.	<i>Exposição durante 24 horas.....</i>	66
6.4.2.	<i>Exposição durante 1 hora.....</i>	68
6.5.	NÍVEIS PARA ESCAPE DE SUBMARINOS.....	69
6.5.1.	<i>Nível de escape para 10 dias.....</i>	70
6.5.2.	<i>Nível de escape para 24 horas.....</i>	71
6.6.	PROPOSIÇÃO DE NÍVEIS DE EXPOSIÇÃO PARA SUBMARINOS.....	72
7.	CONCLUSÃO.....	77
8.	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	79
	REFERÊNCIAS.....	80

1. INTRODUÇÃO

Submarinos são embarcações essenciais para as operações de qualquer marinha de guerra e são capazes de conduzir missões multipropósitos envolvendo vigilância, inteligência, negação do uso do mar às forças inimigas, minagem, medidas ofensivas, operações especiais, entre outras. A principal característica que os permite atuar em tantas atividades, e que também os diferencia dos demais navios de guerra, é a capacidade de submergir, permanecer furtivo e em discrição durante prolongados períodos de tempo debaixo da água. São atualmente empregados por marinhas de diversos países, de elevado ou reduzido poder relativo, e podem ser categorizados principalmente pelo seu tipo de propulsão: diesel-elétrica ou nuclear.

A construção do primeiro submarino nuclear da Marinha Americana no final da década de 50, o *USS Nautilus*, aumentou significativamente as vantagens de uso e o desempenho dos submarinos, pois o suprimento potencialmente ilimitado de energia provida pelo reator nuclear permitiu a obtenção de velocidades mais elevadas e, sobretudo, os habilitaram a permanecer submersos por longos períodos de tempos. Tal função é inviável nos ditos submarinos “convencionais”, movidos por propulsão diesel-elétrica, os quais são obrigados a emergir à superfície em intervalos frequentes com o objetivo de recarregar suas baterias. O aumento no desempenho levou a um inevitável acréscimo nos desafios e na complexidade do projeto, construção e operação dos submarinos. Se outrora o principal fator limitante na operação dessas embarcações era a capacidade de armazenamento de combustível, nos submarinos com propulsão nuclear a limitação passou a ser a manutenção da integridade fisiológica da tripulação, através da garantia de um ambiente habitável.

Um dos fatores fundamentais para a manutenção de um ambiente adequado para a tripulação dentro de um submarino diz respeito ao nível de exposição a diversos poluentes e agentes químicos voláteis que podem estar contidos no ar. Esses podem ser oriundos das operações normais da embarcação, a exemplo do dióxido de carbono (CO₂) gerado pela expiração da tripulação, bem como aqueles presentes devido a falhas em equipamentos ou acidentes, tais quais diversos tipos de compostos orgânicos voláteis. A falta de renovação com o ar externo faz com que a tripulação esteja constantemente exposta a possíveis contaminantes atmosféricos. De modo a proteger os submarinistas de efeitos adversos à saúde, faz-se necessário que sejam empregadas formas de eliminar ou reduzir a presença desses agentes químicos e também estabelecer limites criteriosos para sua exposição.

Em um submarino convencional, durante os procedimentos de emergência para recarga das baterias, ar externo ingressa no submarino com o objetivo de alimentar a combustão dos motores, os quais fornecem a energia para recarregar as baterias. Esse ingresso de ar faz com que a atmosfera interna do navio seja renovada a intervalos frequentes e impede que a concentração de poluentes atinja níveis nocivos. Nos submarinos nucleares, tais procedimentos não ocorrem em situações normais de operação e não é possível renovar o ar da mesma maneira. Dessa forma, são empregados equipamentos específicos para constantemente produzir oxigênio e remover os principais poluentes.

O emprego de métodos para remoção ou mitigação do teor de poluentes no ar é fundamental para a constituição de um ambiente habitável dentro de um submarino. A etapa essencial para o correto dimensionamento de tais métodos refere-se ao estabelecimento de limites de exposição aceitáveis da tripulação aos agentes químicos. Esse elemento é especialmente crítico para os submarinos nucleares pois, ao contrário dos submarinos convencionais, o contato dos submarinistas com poluentes atmosféricos ocorre 24 horas por dia ao longo de missões que podem durar meses, e não apenas no decorrer das atividades laborais de rotina, mas também ao longo do restante do tempo, enquanto se alimentam, se exercitam, repousam e dormem.

1.1. LIMITES DE EXPOSIÇÃO A POLUENTES EM SUBMARINOS

Limites de exposição a agentes químicos e outros compostos insalubres é um tema abordado pelas legislações trabalhistas de diversos países. No Brasil, o assunto está disposto no Anexo 11 da Norma Regulamentadora 15 (BRASIL, 1978) que abrange normas referentes a atividades insalubres. A Norma lista mais de duzentos agentes químicos e, considerando absorção apenas por via respiratória, estabelece para cada um deles concentrações limites de exposição para ambientes de trabalho.

Os limites de exposição estabelecidos pelas leis trabalhistas possuem uma característica importante que impede a simples transposição desses valores para atividades em submarinos, que é o fato de considerarem jornadas de trabalho convencionais, nas quais o tempo de exposição é intermitente e limitado a algumas horas por semana. A NR-15 estabelece que os limites de exposição apresentados são válidos apenas para jornadas de trabalho de até 48 horas semanais. Características semelhantes são encontradas em normas de outros países, como o National Institut for Occupational Health (NIOSH) dos Estados Unidos.

Uma vez que os critérios adotados pelas normas trabalhistas não são adequados para submarinos nucleares, faz-se necessário o estabelecimento de limites de exposição específicos para esses ambientes. O National Research Council (NRC) foi requisitado pela Marinha Americana para conduzir uma revisão independente dos limites de exposição a diversos agentes químicos em submarinos nucleares (NRC, 2002, 2007, 2008a, 2009). A mesma instituição também estabelece limites de exposição a poluentes em naves espaciais, as quais configuram o ambiente mais próximo dos submarinos (NRC, 2008b). Os relatórios dessa revisão fornecem valiosas informações a respeito de como é avaliada a toxicidade dos principais poluentes presentes a bordo dos submarinos. Para cada agente químico, são estabelecidos três níveis de exposição: nível de emergência para exposição de 1 hora, nível de emergência para exposição de 24 horas e nível de exposição contínua durante 90 dias. Os mesmos três níveis de exposição são empregados pela Marinha Real Britânica (MAZUREK, 2005).

A Tabela 1 apresenta os limites de exposição ao monóxido de carbono de acordo com diversas organizações, incluindo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010). Analisando os limites propostos na tabela, é possível notar uma grande diferença não só entre as concentrações propostas por diferentes organizações, mas também dentro de uma mesma organização, e.g., o limite de exposição estabelecido pelo National Research Council para submarinos nucleares é inferior àquele proposto para naves espaciais. Essas diferenças se devem a três principais fatores:

- Características do ambiente
- Aceitabilidade de efeitos adversos
- Metodologia

As seções a seguir abordam esses fatores com mais detalhe.

1.1.1. Características do ambiente

A NR-15 (BRASIL, 1978), NIOSH (1992) e OMS (2010) consideram uma atmosfera típica, semelhante a que é encontrada pela maioria da população ao longo da rotina diária, durante suas atividades ocupacionais ou em suas residências. O nível de oxigênio no ambiente é semelhante ao valor médio encontrado na atmosfera terrestre, cerca de 21 %, e considera-se que as pessoas estão em repouso ou em exercício leve. A concentração de oxigênio em naves espaciais também é mantida em níveis semelhantes aos da atmosfera terrestre. No entanto, devido ao efeito da microgravidade, mudanças fisiológicas ocorrem no corpo, como aumento no fluxo sanguíneo, alteração nas hemácias e na densidade óssea (NRC, 2008b). De acordo com

Hagar (2003 apud NRC, 2007), em submarinos nucleares a concentração de oxigênio é mantida em cerca de 19 %, com o objetivo de reduzir o risco de iniciação e propagação de incêndio. Em situações de grave avaria, a concentração de oxigênio pode chegar a 16 % (NRC, 2002).

Tabela 1 – Limites de exposição ao CO de acordo com diferentes organizações.

Referência	Ambiente	Tempo de Exposição	Concentração [ppm]	
Anexo XI da Norma Regulamentadora 15	Trabalho	48 horas / semana	39	
National Institut for Occupational Health		40 horas / semana	35	
Organização Mundial da Saúde	Ambientes internos	15 minutos	87	
		1 hora	30	
		8 horas	9	
		24 horas	6	
		1 hora	180	
	Submarinos	24 horas	45	
		90 dias	9	
		24 horas	96	
National Research Council	Submarinos avariados	10 dias	80	
		1 hora	425	
		24 horas	100	
		Naves espaciais	7 dias	55
			30 dias	15
180 dias	15			
		1000 dias	15	

Fontes: Brasil (1978), NIOSH (1992), NRC (2002, 2007, 2008b) e OMS (2010).

1.1.2. Aceitabilidade a efeitos adversos

A OMS (2010) e as legislações trabalhistas (BRASIL, 1978; NIOSH, 1992) buscam ser os mais protetivos possíveis e estabelecem os limites de forma a evitar o surgimento de efeitos adversos mesmo em grupos de risco, como pessoas especialmente sensíveis.

Por outro lado, o National Research Council considera apenas tripulações saudáveis e relativamente jovens e estabelece os seguintes critérios para exposição a poluentes (NRC, 2007, 2008b):

- **Limites de Exposição Contínua (LEC):** São concentrações teto definidas de modo a impedir o surgimento de efeitos adversos tanto nos momentos de contato com o poluente, quanto em momentos pós-exposição. Degradação no desempenho da tripulação não é considerado aceitável;
- **Limites de Exposição de Emergência (LEE):** Exposições nesses níveis podem gerar alguns efeitos adversos reversíveis na tripulação. No entanto, eles não podem impedir a execução de tarefas ou atividades essenciais (como a operação de válvulas ou escotilhas e acionamento de extintores de incêndio). O desenvolvimento de sintomas reversíveis e leves, como irritação ocular ou no trato respiratório, é considerado aceitável;
- **Limite de Escape (LE):** Aplicável somente em submarinos avariados e semelhante ao anterior, com a diferença que efeitos reversíveis moderados são aceitáveis. Representam um caso extremamente atípico e servem de guia para o comandante tomar a decisão de quando iniciar o escape da tripulação (NRC, 2002).

Os LEE são normalmente usados para exposições de até 24 horas, ao passo que os LEC passam a vigorar para tempos maiores e ambos são válidos para submarinos e naves espaciais.

1.1.3. Métodos

De modo geral, todas as organizações partiram de uma extensa análise dos dados disponíveis na literatura a respeito da exposição ao poluente estudado. Sempre que disponíveis, foram preferidos estudos em humanos. Da mesma forma, dados obtidos através de ambientes controlados em laboratórios são preferíveis em relação a informações obtidas a partir de exposições acidentais.

O monóxido de carbono possui uma particularidade entre os demais poluentes que é a presença de um marcador biológico capaz de indicar a dose de monóxido de carbono a qual

uma pessoa foi exposta. Esse marcador é a carboxihemoglobina (COHb), um composto formado quando moléculas de CO se ligam à hemoglobina do sangue. A OMS (2010) usou um valor alvo de carboxihemoglobina considerado adequado e, a partir de modelos matemáticos para exposição ao CO, estabeleceu concentrações máximas desse gás no ar inspirado. O mesmo critério é usado pelo NRC para naves espaciais (NRC, 2008b) e por NIOSH (1972) para ambientes de trabalho convencionais.

Para submarinos, a metodologia empregada foi diferente das anteriores, pois não foi estabelecido um valor alvo de COHb. Para cada tempo de exposição estudado, avaliaram-se os dados disponíveis na literatura a fim de obter os Níveis de Efeito Adverso Não Observado (NOAEL, do inglês *No Observed Adverse Effect Level*) e Níveis Mais Baixos de Efeito Adverso Observado (LOAEL, do inglês *Lowest Observable Adverse Effect Level*). A partir dessas informações, são empregados fatores de incerteza, de forma a extrapolar dados obtidos em animais ou para considerar variações relevantes entre o ambiente do experimento e do objeto de estudo. Para exemplificar esse método, será descrito, a seguir, como o limite de exposição para 90 dias foi estabelecido.

A determinação do limite para 90 dias partiu de um LOAEL de 100 ppm, obtido a partir de alterações cardiovasculares em estudos feitos com macacos expostos 23 horas por dia durante 24 semanas. Considerando que a atmosfera de um submarino nuclear apresenta teor reduzido de oxigênio, diminuiu-se a concentração para 90 ppm. Em seguida, uma vez que Davies e Smith (1980) observaram alterações cardíacas em três indivíduos em um grupo de quinze pessoas expostas a 15 ppm de CO durante dois dias, e de modo a extrapolar uma condição de LOAEL para NOAEL, empregou-se um fator de incertezas total de 10. Com esses procedimentos, o limite de exposição ao CO para ambiente de um submarino nuclear para 90 dias foi de 9 ppm.

A metodologia empregada pelo NRC para estabelecer os limites de exposição em submarinos nucleares, embora amplamente empregada em análise de risco, não possui alto grau de precisão matemática e não é capaz de assegurar proteção em todos os casos (NRC, 1992). Os limites para exposição ao CO apresentados pelo NRC (2007) não levam em conta indivíduos durante atividades físicas, situação que aumenta a ventilação pulmonar e pode levar a níveis de COHb maiores que o esperado, especialmente em exposições agudas de 1 hora e 24 horas.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é empregar um modelo matemático de exposição ao monóxido de carbono para um ambiente característico de um submarino nuclear, com reduzido teor de oxigênio e indivíduos em atividade física, de modo a simular uma condição de emergência. Serão propostos os seguintes limites de exposição:

- Limite de Exposição Contínua 90 dias;
- Limite de Exposição de Emergência para 24 horas;
- Limite de Exposição de Emergência para 1 hora;
- Limite para Escape de Submarinos para 10 dias;
- Limite para Escape de Submarinos para 24 horas.

3. MONÓXIDO DE CARBONO

Este capítulo busca abordar os principais tópicos referentes ao monóxido de carbono. Inicialmente será apresentado um panorama geral de como esse gás é gerado e como influencia diversos tipos de ambientes. Em seguida, será feita uma introdução geral a respeito de como o monóxido de carbono interage com o corpo humano, incluindo uma breve explicação dos mecanismos envolvidos nos processos de absorção, distribuição e eliminação. Por fim, serão apresentados os principais efeitos adversos causados pela exposição ao monóxido de carbono.

3.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS

O monóxido de carbono (CO) é um gás inodoro e incolor, normalmente, encontrado na atmosfera global em baixas concentrações, da ordem de ppb segundo a Environmental Protection Agency (EPA), em 2010. A influência, as principais fontes geradoras e os processos químicos envolvendo esse gás têm sido estudados para uma grande variedade de ambientes com diferentes objetivos. Globalmente, procura-se estudar como o monóxido de carbono está envolvido em reações químicas na atmosfera e sua influência em alterações climáticas. Em atmosferas urbanas, ambientes internos e espaços confinados, busca-se avaliar possíveis efeitos adversos à saúde humana que podem ser resultantes das exposições a esse gás.

Em uma escala global, o monóxido de carbono está envolvido em diversas reações atmosféricas e pode contribuir indiretamente com o aquecimento global, pois participa dos processos de formação e destruição de ozônio (O_3) e influencia a quantidade de radicais hidroxila (OH) na atmosfera (EPA, 2000). As principais fontes de monóxido de carbono na atmosfera são a queima de combustíveis fósseis (carvão, gás natural e emissões por veículos movidos a motores a combustão), queima de biomassa (incluindo incêndios florestais e queimadas), oxidação de matéria orgânica e hidrocarbonetos, em especial metano, e também como subproduto metabólico de plantas (EPA, 2000). A eliminação de CO ocorre, principalmente, pela reação com radicais OH na atmosfera, convertendo-o em dióxido de carbono (CO_2), e através da fixação no solo por meio da ação de microrganismos (EPA, 2000).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em (2010), a concentração de CO em ambientes externos nas proximidades de áreas urbanas e industriais supera consideravelmente os níveis atmosféricos globais, atingindo uma ordem de ppm. Nessas áreas, a principal fonte é a combustão incompleta de combustíveis por veículos motorizados. Estudos

da presença de CO em atmosferas urbanas mostram que os picos de concentração coincidem com os horários de maior tráfego de veículos, i.e., em torno das 08h00 e por volta das 18h00 (EPA, 2000).

Em ambientes internos como casas, apartamentos e escritórios, os níveis de monóxido de carbono são uma função das concentrações encontradas no ambiente externo, de fontes internas e da ventilação (OMS, 2010). Nesses ambientes, as principais fontes são o tabagismo e equipamentos domésticos que operam com a queima de algum combustível, como fornos e aquecedores. Emissões de monóxido de carbono a partir de motores a combustão também influenciam os níveis desse gás em garagens e estacionamentos fechados. Nesses ambientes, o principal método de revitalização atmosférica é a ventilação do ar interno com o externo, substituindo o ar “poluído” por um ar “limpo”.

O ambiente interno de um submarino nuclear apresenta características muito particulares, pois o navio permanece por longos períodos de tempo submerso e sem realizar ventilação com a atmosfera interna. Hagar (2003 apud NRC, 2007) analisou dados coletados a partir de dezenove submarinos nucleares americanos e observou que a concentração média de monóxido variou na faixa de 0-14 ppm, mantendo um valor médio entre 3-5 ppm. As principais fontes de monóxido de carbono em um submarino nuclear são a combustão dos motores a diesel, decomposição de tintas em alta temperatura e tabagismo (NRC, 2007).

Embora atualmente proibido a bordo de submarinos, o consumo ilegal de cigarros não pode ser desconsiderado pois a quantidade de CO produzido pode ser expressiva. Em uma época em que fumar era autorizado dentro de submarinos, Seufert e Kiser (1996) conduziram um estudo com o objetivo de avaliar o fumo passivo em submarinos nucleares. Os autores observaram que, após 62 horas de submersão, a concentração de CO aumentou de 2,6 ppm para 9,2 ppm. Os autores também avaliaram a concentração de CO no ar expirado pela tripulação antes e após o período de submersão, fazendo distinção entre fumantes e não-fumantes. A concentração de CO no ar expirado pelos fumantes partiu de um valor médio de 26 ppm para uma média de 35 ppm, ao passo que para não fumantes a concentração inicial média foi de 9 ppm, atingindo cerca de 21 ppm após submersão. Nota-se que após o período de submersão a concentração de CO no ar expirado por não fumantes atingiu um nível semelhante de fumantes pré-submersão.

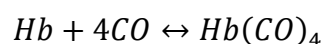
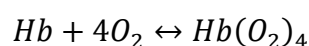
Seufert e Kiser (1996) não apresentaram explicações do motivo pelo qual o teor no monóxido de carbono no ar expirado pelos não fumantes após a submersão (21 ppm) ser maior do que a concentração medida ar interno do submarino de (9,2 ppm). A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA, 2000) propôs que tal discrepância pode ser explicada

pelas diferentes tecnologias empregadas entre os instrumentos usados para medição de CO presente na atmosfera e no ar expirado. Também sugeriu que o consumo de cigarros pode ter acontecido com maior frequência em compartimentos não monitorados pelo sistema interno de medição, o que implica uma ventilação deficiente entre os compartimentos do submarino. O sistema de revitalização do ar que remove CO também pode ter contribuído para a manutenção de um teor reduzido no ar ambiente.

3.2. TOXICOLOGIA DO MONÓXIDO DE CARBONO

Embora o monóxido de carbono não seja um dos gases que participa do processo de respiração (EPA, 2000), sua presença no ar inspirado afeta a capacidade do corpo em absorver oxigênio e, por isso, impede uma oxigenação adequada dos órgãos e tecidos. Isso ocorre pois tanto o oxigênio quanto o monóxido de carbono se ligam à hemoglobina, proteína das hemácias responsável pelo transporte de gases através do sistema circulatório. A presença de ambos gases no ar respirado promove uma competição entre eles pela ligação com a hemoglobina. Uma vez que a afinidade de CO pela hemoglobina é cerca de 245 vezes maior que a de oxigênio (OMS, 2010), mesmo a presença de pequenas quantidades de monóxido de carbono é capaz de afetar o processo de distribuição de oxigênio.

As reações de oxigênio e monóxido de carbono com hemoglobina produzem oxihemoglobina (O_2Hb) e carboxihemoglobina ($COHb$), respectivamente. A hemoglobina é composta por uma molécula de globina e quatro grupos hemáticos, cada um deles contendo um átomo ferroso (Fe^{++}) (ALBUQUERQUE NETO, 2005). A ligação de O_2 e CO com hemoglobina ocorre por meio desses átomos ferrosos presentes nos grupos hemáticos, de tal forma que cada molécula de hemoglobina é capaz de transportar até quatro moléculas de O_2 ou CO. A natureza competitiva da ligação de oxigênio e monóxido de carbono com hemoglobina é complexa, porém, de modo geral, quanto mais grupos hemáticos ligados ao monóxido de carbono, maior é a afinidade dos grupos livres pelo oxigênio (OMS, 2010). As reações reversíveis de formação de O_2Hb e $COHb$ podem ser descritas da seguinte maneira:



A formação de carboxihemoglobina e a subsequente diminuição da capacidade do sangue em transportar oxigênio são os principais mecanismos a partir dos quais os efeitos adversos à saúde são produzidos. O fornecimento deficiente de oxigênio prejudica a respiração celular e produz anoxia nos tecidos, o que afeta o funcionamento de diversos órgãos e funções do corpo. Outros mecanismos de toxicidade induzida pela exposição ao monóxido de carbono foram propostos, como a produção de radicais hidroxilas e a peroxidação de lipídios (OMS, 2010). No entanto eles parecem ocorrer apenas em níveis elevados de CO no ambiente.

Uma característica singular da exposição ao monóxido de carbono é a capacidade de usar o nível de carboxihemoglobina no sangue como um marcador fisiológico da dose total a qual uma pessoa foi submetida, incluindo contribuições endógenas e exógenas. Devido à essa característica, é possível desenvolver modelos matemáticos capazes de prever o nível de carboxihemoglobina para diversas circunstâncias, incluindo teor de CO no ambiente, tempo de exposição, nível de atividade dos indivíduos expostos, entre outras. Com base no nível de carboxihemoglobina resultante desses modelos, podem-se estimar quais os efeitos fisiológicos e o grau de severidade para diferentes teores de CO e tempos de exposição.

A forma usual de representar a quantidade de monóxido de carbono em uma amostra de sangue é o percentual de carboxihemoglobina, ou seja, uma fração da capacidade total do monóxido de carbono que está sob a forma de carboxihemoglobina. É determinada através da seguinte equação (OMS, 2010):

$$S_{COHb} = \frac{x_{CO}}{[Hb] \cdot \alpha} \quad (1)$$

Na qual,

S_{COHb} representa a saturação da hemoglobina por CO, em [%];

x_{CO} é a concentração de monóxido de carbono, em [ml de CO / ml de sangue];

$[Hb]$ é a concentração de hemoglobina no sangue, em [g de Hb / ml de sangue];

α indica a capacidade de ligação do CO pela hemoglobina, em [ml de CO / g de Hb].

Um dos principais métodos para medir COHb é através da medição direta pelo uso de CO-oxímetros. Esses equipamentos são um tipo de espectrofotômetros que empregam dois a sete comprimentos de onda na região visível para determinar proporções de oxihemoglobina, carboxihemoglobina e hemoglobina (OMS, 2010). A acurácia dos dispositivos disponíveis

comercialmente é de cerca de 1% de carboxihemoglobina. Por esse motivo, para concentrações muito baixas de CO (resultando em COHb menores que 2%), esse método pode não ser adequado.

Outro método muito empregado é a medição indireta por meio do teor de CO no ar expirado. Essa medição se baseia na relação de equilíbrio que existe entre o monóxido de carbono no sangue e a fase gasosa à qual o sangue está exposto.

$$\frac{P_{CO}}{P_{O_2}} = M \cdot \frac{x_{CO}}{x_{O_2}} \quad (2)$$

Onde,

P_{CO} é a pressão parcial de monóxido de carbono no sangue;

P_{O_2} indica a pressão parcial de oxigênio no sangue;

x_{O_2} representa a concentração de oxigênio, em [ml de O_2 / ml de sangue];

M é o coeficiente de Haldane (ou de afinidade), uma constante adimensional que reflete a relação de afinidade da hemoglobina por CO e O_2 .

O método da medição do ar expirado possui as vantagens de ser mais rápido, mais fácil e menos invasivo (EPA, 2000). No entanto, uma vez que é baseado em uma relação de equilíbrio, as medidas sempre serão estimadas (OMS, 2010).

3.3. TOXICOCINÉTICA DO MONÓXIDO DE CARBONO

A concentração de carboxihemoglobina no sangue, sua taxa de formação e eliminação são controlados por uma série de processos físicos e fisiológicos, os quais são dependentes de diversos fatores, entre eles as condições ambientais, o nível de atividade física do indivíduo e mecanismos fisiológicos complexos (EPA, 2000). A principal forma de absorção ocorre através do sistema respiratório, nos alvéolos, onde há troca de gases com o sangue (ALBUQUERQUE NETO, 2005). A taxa de absorção de monóxido de carbono depende da taxa de formação de carboxihemoglobina e para concentrações baixas de CO no ar inalado, pode-se considerar que a taxa de absorção de CO e a formação de carboxihemoglobina são equivalentes (EPA, 2000). A Figura 1 apresenta um diagrama esquemático dos processos de absorção, distribuição e eliminação de CO.

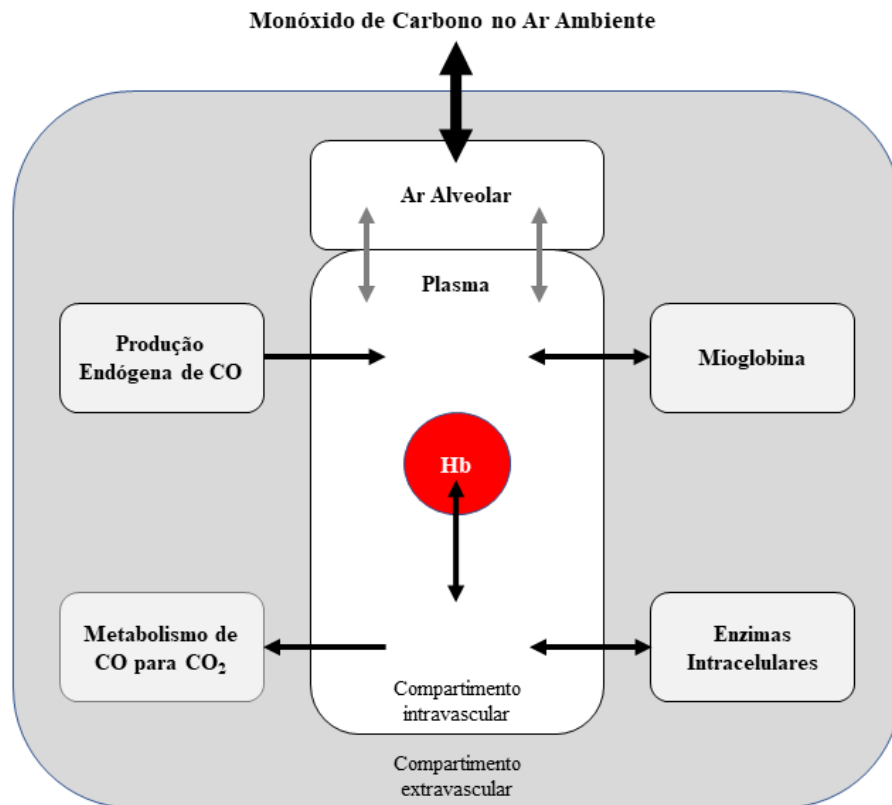


Figura 1 – Representação esquemática dos processos que influenciam a quantidade de CO no corpo.
Fonte: Adaptado de (EPA, 2000).

3.3.1. Troca gasosa no pulmão

A transferência do monóxido de carbono para os sítios de ligação das moléculas de hemoglobina ocorre por meio de duas etapas sequenciais. A primeira delas é a transferência do CO em fase gasosa das aberturas respiratórias (boca e nariz) até os alvéolos. Essa etapa é governada pelo fluxo convectivo do ar inspirado e o transporte efetivo de CO até os alvéolos depende principalmente da ventilação alveolar, da mistura gasosa do ar inspirado e do volume da região onde não ocorre troca gasosa (volume morto). A segunda etapa corresponde a transferência em uma fase líquida, na qual os gases atravessam a membrana pulmonar que atua como interface ar-sangue. Esse processo é governado pela difusão, cuja força motriz dominante é a diferença de pressão parcial dos gases entre os dois lados da membrana. (EPA, 2000)

De modo a chegar aos sítios heme da hemoglobina, as moléculas de CO devem atravessar a membrana pulmonar, difundir através do plasma, ultrapassar a membrana hemática e entrar no estroma (OMS, 2010). A troca gasosa e o equilíbrio entre ar e sangue são muito rápidos. A inalação de ar contendo altas concentrações de CO rapidamente aumenta os níveis de COHb no sangue. Alternativamente, a inalação de ar livre de CO reverte o processo, uma

vez que a pressão parcial de CO será maior no sangue do que no ar alveolar (EPA, 2000). O gradiente de pressão ar-sangue para CO é usualmente mais elevado que o gradiente sangue-ar, motivo pelo qual o processo de absorção é mais rápido que a eliminação.

3.3.2. Distribuição

O transporte de oxigênio e monóxido de carbono, a partir do pulmão para os demais tecidos do corpo, ocorre através do sistema circulatório. Uma parte é dissolvida, fisicamente, no plasma e outra reage, quimicamente, com os grupos heme da hemoglobina. Menos de 1 % do monóxido de carbono armazenado no corpo está dissolvido fisicamente (COBURN; FORMAN, 1987). Nos tecidos não musculares, O₂ e CO estão presentes apenas na forma dissolvida, a qual depende apenas da pressão parcial dos gases nos tecidos.

Os tecidos do coração e dos músculos esqueléticos possuem uma proteína chamada mioglobina, a qual realiza os processos de troca gasosa nesses tecidos, de forma semelhante à hemoglobina do sangue. A mioglobina atua como uma reserva temporária de oxigênio nos tecidos e é formada por uma cadeia polipeptídica com apenas um grupo heme, de tal forma que cada molécula é capaz de carregar apenas uma molécula de O₂ ou CO, formando oximioglobina e carboximioglobina, respectivamente.

3.3.3. Produção endógena

Em adição às fontes exógenas, o monóxido de carbono é produzido endogenamente em pequenas quantidades a partir da degradação de heme proteínas. A principal contribuição é a degradação de hemoglobinas em pigmentos de bile, o que acontece principalmente no fígado, uma vez que esse órgão é o principal local de quebra das hemes proteínas (VREMAN; WONG; STEVENSON, 2000). Degradação de enzimas também está envolvida no processo de produção de CO.

A oxidação de CO em CO₂ é um processo que ocorre, principalmente, nos músculos esqueléticos, mas não em níveis significativos. O metabolismo de CO contribui cerca de 0,2 %/h na taxa de produção endógena (VREMAN; WONG; STEVENSON, 2000). Conforme a quantidade de CO armazenado no corpo aumenta, a taxa de oxidação em CO₂ também aumenta.

3.4. TOXICODINÂMICA DO MONÓXIDO DE CARBONO

A ligação de monóxido de carbono com a hemoglobina prejudica a capacidade do sangue de transportar oxigênio. Dessa maneira, a hipoxia causada pelo suprimento deficiente de oxigênio nos diversos órgãos e tecidos do corpo é a principal causa dos efeitos adversos produzidos pela intoxicação por CO. Alguns órgãos críticos, como cérebro e coração, possuem mecanismos fisiológicos intrínsecos para compensar a hipoxia causada pelo CO, como o aumento do fluxo sanguíneo e a extração de oxigênio (EPA, 2000).

Em indivíduos saudáveis, níveis de saturação de carboxihemoglobina acima de 2,3 % reduzem a capacidade de realizar esforço máximo durante exercícios, efeito de pouco impacto para a população em geral, mas que deve ser levado em conta principalmente em atletas. A maior preocupação para exposições em concentrações normalmente encontradas no ambiente diz respeito a pacientes que apresentam angina (dor no peito) crônica. Esse conjunto de pessoas é considerado atualmente como o grupo de risco mais sensível aos efeitos de exposição ao monóxido de carbono. Níveis de saturação de carboxihemoglobina entre 2,9 % e 4,5 % são suficientes para diminuir o tempo de início de angina durante exercícios em pacientes desse grupo de risco (RAUB, 2000).

Diminuição do nível de atenção, alterações visuais e auditivas, redução da capacidade motora e tempo de reação foram observados em indivíduos com COHb acima de 5 %. A severidade dos sintomas aumenta progressivamente com o aumento no nível de COHb, com desmaios ocorrendo a partir de COHb em 20 % e morte acima de 50 %. A Tabela 2 apresenta um sumário dos efeitos observados de acordo com o nível de saturação de carboxihemoglobina.

Tabela 2 – Efeitos fisiológicos para diferentes níveis de COHb.

COHb (%)	Efeitos Observados
< 1,0	Nenhum efeito aparente
2 - 4	Deterioração da função visual
5 - 10	Deterioração da percepção visual, da destreza manual, da capacidade de aprendizado e desempenho de tarefas intelectuais; Aumento no fluxo coronariano Deterioração nas respostas a estímulos motores; Diminuição na visão noturna e visão periférica.
20 - 30	Náusea, fraqueza e vômitos
30 - 35	Aumento na fraqueza e perturbação mental
35 - 45	Desmaios e coma
> 50	Morte (em pessoas jovens)

Fonte: Adaptado de Landis, Sofield e Yu (2018).

4. MODELOS MATEMÁTICOS

O uso da carboxihemoglobina como marcador biológico possibilitou o desenvolvimento de diversos modelos matemáticos que buscam investigar a saturação de carboxihemoglobina com base no tempo de exposição e no teor de monóxido de carbono no ar. Podem-se dividir esses modelos em dois tipos: modelos empíricos e fisiológicos. Este capítulo introduzirá alguns dos modelos disponíveis na literatura. A primeira parte abordará os modelos empíricos, nos quais a modelagem é feita com base em dados experimentais. A parte seguinte discutirá os modelos teóricos, criados a partir de conceitos fisiológicos.

4.1. MODELOS EMPÍRICOS

Os modelos empíricos são a forma mais direta para prever a COHb. São construídos a partir da regressão de um conjunto de dados empíricos e por esse motivo sua aplicabilidade está limitada às condições do experimento a partir do qual os dados foram coletados.

Forbes, Sargent e Roughton (1946) desenvolveram um conjunto de equações que podem ser usadas para determinar a saturação de carboxihemoglobina com base no tempo de exposição, concentração de CO no ar e nível de atividade física. Essas equações levam em consideração saturação inicial de carboxihemoglobina a pré-exposições inferiores a 5 % e uma fração de CO no ar entre 0,02 % e 2 % e podem ser sumarizadas na seguinte forma:

$$S_{COHb} = k \cdot F_{CO} \cdot t \quad (3)$$

Onde,

k é uma constante adimensional que pode assumir valores de 3 a 11, dependendo da intensidade física;

F_{CO} representa a fração de CO no ar inspirado, em [%];

t indica o tempo de exposição, em [min];

Pace et al. (1946) e Lilienthal e Pine (1946) desenvolveram equações que estimam a variação de COHb em indivíduos em repouso, as quais são representadas nas eq. (4) e (5), respectivamente.

$$S_{COHb} = \frac{P_{CO} \cdot V_E \cdot t}{46,6 \cdot V_B} \quad (4)$$

$$S_{COHb} = 0,05 \cdot P_{CO,ins} \cdot t \cdot V_E \quad (5)$$

Nas quais,

P_{CO} representa a concentração de CO no ar inspirado, em [ppm];

V_E indica o volume respiratório por minuto, em [L/min];

V_B é o volume de sangue no corpo, em [L];

$P_{CO,ins}$ representa a pressão parcial de CO no ar inspirado, em [mmHg].

A eq. (4) é válida para uma faixa de concentrações de 100 ppm a 2000 ppm e para valores de COHb no equilíbrio até um terço da concentração de CO no ar (PACE et al., 1946). A eq. (5) foi gerada com base em exposições que duraram entre 20 e 66 minutos e $P_{CO,ins}$ de 0,37 a 2,30 mmHg.

Peterson e Steward (1970) conduziram uma série de experimentos com exposições de 15 minutos a 8 horas para diversas concentrações de CO (25 ppm a 523 ppm). A concentração de CO foi mantida constante em cada exposição e, para alguns casos, avaliou-se a COHb em intervalos de tempo após o fim da exposição. Segundo esses experimentos, desenvolveram a equação abaixo:

$$\log S_{COHb} = 0,85753 \cdot \log P_{CO} + 0,62995 \cdot \log t - 0,00094 \cdot t' - 2,29519 \quad (6)$$

Onde,

P_{CO} representa a concentração de CO no ar inspirado, em [ppm];

t' indica o tempo pós-exposição, em [min]

Os autores encontraram um coeficiente de regressão de 0,985, indicando a proximidade dos resultados da equação com as medições experimentais. Por esse motivo, esse modelo ainda é usado para estimativas rápidas em análises de campo (EPA, 2000).

As equações apresentadas até agora possuem em comum o fato de considerarem uma concentração constante de monóxido de carbono durante todo o tempo de exposição. De modo a avaliar a COHb em ambientes urbanos, nos quais a concentração de CO no ar varia

expressivamente ao longo do dia e atinge picos elevados nos horários de maior tráfego de veículos, alguns modelos empíricos foram desenvolvidos de forma a considerar uma variação da concentração de CO no ar inspirado.

Goldsmith, Terzaghi e Hackney (1963) partiram da relação de Haldane apresentada na eq. (2) e desenvolveram a seguinte relação:

$$\frac{dS_{COHb_t}}{dt} = b \cdot (S_{COHb_\infty} - S_{COHb_t}) \quad (7)$$

Onde,

$COHb_t$ representa a saturação de COHb no instante t, em [%];

b é uma constante que representa a taxa de absorção ou eliminação de COHb;

S_{COHb_∞} indica a saturação de carboxihemoglobina no equilíbrio, em [%];

Goldsmith, Terzaghi e Hackney (1963) realizaram uma análise gráfica dos experimentos de Forbes, Sargent e Roughton (1946) e concluíram um valor para a constante b de 0,00404 durante a absorção e 0,0033 durante a eliminação. Os autores também mediram a COHb de dois indivíduos (um fumante e outro, não) ao longo de um dia e compararam as medições com os resultados da eq. (7). Obtiveram bons resultados para o indivíduo não-fumante, no entanto para o indivíduo fumante a equação subestimou o valor de COHb, chegando à metade do valor medido em diversos períodos.

Ott e Mage (1978) também desenvolveram uma equação diferencial linear válida para concentrações de CO no ambiente inferiores a 100 ppm. O modelo tem a característica de levar em conta uma COHb produzida endogenamente de 0,5 %, a qual é representada pelo fator β na eq. (8):

$$2,49 \cdot \frac{dS_{COHb}}{dt} + S_{COHb} - \beta = 0,15 \cdot x_{CO} \quad (8)$$

Os autores testaram o modelo com as medições da qualidade do ar do ano de 1970 da cidade de São José, na Califórnia e observaram que o limite de COHb de 2 % foi excedido, mesmo em momentos em que a concentração de CO no ar não violava os critérios estabelecidos (9 ppm para 8 horas e 35 ppm para 1 hora). Uma vez que os valores reportados de CO no ar representavam médias de hora em hora, Ott e Mage (1978) estudaram o efeito que um pico de CO teria no valor final de COHb. Concluíram que o uso de médias de uma hora poderia

subestimar os níveis de COHb em até 21 % e sugeriram que os dados deveriam ser reportados a intervalos de 10 a 15 minutos.

4.2. MODELOS FISIOLÓGICOS

De forma a contornar as limitações dos modelos empíricos alguns modelos com base fisiológica foram desenvolvidos. O primeiro deles foi desenvolvido por Coburn, Foster e Kane (1963) e é muito empregado até hoje em diversas situações, inclusive no estabelecimento de limite de exposições ao CO. Modelos compartimentais, que dividem o corpo humano em diversos compartimentos, também foram propostos por vários autores. Esses modelos são mais sofisticados que o modelo CFK e permitem avaliar características indisponíveis no modelo CFK, como a diferença de COHb entre o sangue venoso e arterial e o nível de COHb em algum tecido alvo.

4.2.1. Modelo Coburn-Foster-Kane (CFK)

Coburn, Foster e Kane (1963) desenvolveram uma equação diferencial linear que emprega as principais variáveis físicas e fisiológicas que influenciam a formação de carboxihemoglobina no sangue. Embora o propósito inicial dos autores tenha sido examinar a produção endógena de CO, o modelo mostrou-se bem adequado para prever o nível de COHb formado após inalação de CO. Esse modelo continua muito utilizado, pois é facilmente adaptável a situações específicas.

As seguintes suposições foram feitas no desenvolvimento do modelo CFK:

- a) A quantidade de CO no corpo está sempre em equilíbrio com a COHb no sangue;
- b) A pressão de CO é a mesma em todos os alvéolos, de modo que o pulmão pode ser considerado como um único compartimento;
- c) O tempo de eliminação de CO é insignificante, de forma que não é necessário considerar CO armazenado sob forma de gás nos pulmões;
- d) A taxa de inspiração é igual à de expiração;
- e) A troca de CO ocorre apenas nos pulmões.

A variação da quantidade de monóxido de carbono no corpo pode ser descrita com base na produção endógena e na difusão através da membrana pulmonar. A equação descreve a variação de CO no corpo, na qual o último termo representa a perda de CO através da membrana pulmonar.

$$\frac{dCO}{dt} = \dot{V}_{CO} - D_L(\bar{P}_{C,CO} - P_{A,CO}) \quad (9)$$

Onde,

CO é quantidade total de monóxido de carbono no corpo, em [ml];

\dot{V}_{CO} é a taxa de produção endógena de CO, em [ml];

D_L representa o coeficiente de difusão pulmonar, em [ml/min/mmHg];

$\bar{P}_{C,CO}$ indica a pressão parcial média de CO nos capilares pulmonares, em [mmHg];

$P_{A,CO}$ corresponde à pressão parcial de CO nos alvéolos, em [mmHg].

A perda de CO através dos pulmões pode ser descrita com base na diferença entre as pressões parciais de CO no ar inspirado e expirado, conforme eq. (10).

$$\frac{dCO}{dt} = \dot{V}_{CO} - \frac{V_A \cdot (P_{A,CO} - P_{I,CO})}{P_B - P_{H_2O}} \quad (10)$$

Na qual,

\dot{V}_A representa a ventilação alveolar, em [ml/min];

$P_{I,CO}$ indica a pressão parcial de CO no ar inspirado, em [mmHg];

P_B é a pressão barométrica local, em [mmHg];

P_{H_2O} representa a pressão de vapor d'água, em [mmHg];

Considerando o pressuposto d), em que toda a troca de CO ocorre nos pulmões, pode-se igualar a eq. (9) e a eq. (10) de forma a obter uma fórmula para encontrar $P_{A,CO}$, apresentada na eq. (11).

$$P_{A,CO} = \frac{\bar{P}_{C,CO} + \frac{P_{I,CO} \cdot \dot{V}_A}{D_L \cdot (P_B - P_{H_2O})}}{\frac{\dot{V}_A}{D_L \cdot (P_B - P_{H_2O})} + 1} \quad (11)$$

Partindo da relação de equilíbrio químico, a relação de Haldane pode ser usada para calcular o valor de $\bar{P}_{C,CO}$ nos capilares pulmonares, conforme a eq. (12), na qual o valor de x_{O_2} é considerado constante:

$$\bar{P}_{C,CO} = \frac{x_{CO} \cdot \bar{P}_{C,O_2}}{x_{O_2} \cdot M} \quad (12)$$

Onde,

\bar{P}_{C,O_2} indica a pressão parcial média de O_2 nos capilares pulmonares, em [mmHg];

Finalmente, substituindo a eq. (11) e a eq. (12) na eq. (9) e considerando que a variável CO é igual a x_{CO} vezes o volume de sangue no corpo (V_B), obtém-se o modelo CFK sob a forma de equação diferencial linear (eq. 13).

$$V_B \frac{dx_{CO}}{dt} = \dot{V}_{CO} - \frac{x_{CO} \cdot \bar{P}_{C,O_2}}{x_{O_2} \cdot M} \cdot \frac{1}{\frac{1}{D_L} + \frac{(P_B - P_{H_2O})}{\dot{V}_A}} + \frac{P_{I,CO}}{\frac{1}{D_L} + \frac{(P_B - P_{H_2O})}{\dot{V}_A}} \quad (13)$$

A integração dessa equação gera a seguinte solução:

$$\frac{\frac{x_{CO} \cdot \bar{P}_{C,O_2}}{x_{O_2} \cdot M} - \dot{V}_{CO} \cdot \left[\frac{1}{D_L} + \frac{(P_B - P_{H_2O})}{\dot{V}_A} \right] - P_{I,CO}}{\frac{x_{CO_0} \cdot \bar{P}_{C,O_2}}{x_{O_2} \cdot M} - \dot{V}_{CO} \cdot \left[\frac{1}{D_L} + \frac{(P_B - P_{H_2O})}{\dot{V}_A} \right] - P_{I,CO}} = e^{-\frac{\bar{P}_{C,O_2} \cdot t}{M \cdot V_B \cdot x_{O_2} \cdot \left[\frac{1}{D_L} + \frac{(P_B - P_{H_2O})}{\dot{V}_A} \right]}} \quad (14)$$

A solução acima descreve a mudança de x_{CO} no sangue com relação ao tempo, partindo de um valor inicial de x_{CO_0} , quando qualquer um dos parâmetros é alterado e mantido neste novo patamar. É possível ainda avaliar a situação quando se atinge um estado estacionário para um tempo infinito. Nesse caso, o termo da direita da eq. (14) torna-se igual a zero e o valor de x_{CO} para um estado estacionário pode ser descrito conforme a eq. (15).

$$x_{CO} = \frac{P_{I,CO} \cdot M \cdot x_{CO}}{\bar{P}_{C,O_2}} + \frac{\dot{V}_{CO} \cdot M \cdot x_{CO}}{\bar{P}_{C,O_2}} \cdot \left[\frac{1}{D_L} + \frac{(P_B - P_{H_2O})}{\dot{V}_A} \right] \quad (15)$$

Na eq. (15), é possível notar que o valor de x_{CO} é dado por dois termos, um resultante das contribuições exógenas da exposição ao CO e outro com as contribuições endógenas. Ambos os termos podem ser calculados de forma independente, conforme equações (16) e (17):

$$x_{CO\text{endógeno}} = \frac{\dot{V}_{CO} \cdot M \cdot x_{O_2}}{\bar{P}_{C,O_2}} \cdot \left[\frac{1}{D_L} + \frac{(P_B - P_{H_2O})}{\dot{V}_A} \right] \quad (16)$$

$$x_{CO\text{exógeno}} = \frac{P_{I,CO} \cdot M \cdot x_{O_2}}{\bar{P}_{C,O_2}} \quad (17)$$

O modelo CFK também considera um valor constante para x_{O_2} . Essa consideração é válida para concentrações baixas de CO no ar inspirado. No entanto, uma vez que O₂ e CO competem pela mesma quantidade de hemoglobina, o termo x_{O_2} pode ser substituído pela relação introduzida por Peterson e Steward (1970) e apresentada na eq. (18).

$$x_{O_2} = x_{O_2,MAX} - x_{CO} \quad (18)$$

Onde,

$x_{O_2,MAX}$ é a máxima concentração possível de O₂Hb, em [ml de O₂ / ml de sangue].

O termo $x_{O_2,MAX}$ pode ser determinado pela eq. (19), já que um grama de hemoglobina é capaz de transportar 1,34 ml de oxigênio.

$$x_{O_2,MAX} = 1,34 \cdot [Hb] \quad (19)$$

A alteração do termo constante x_{O_2} pela eq. (18) transforma o modelo de uma forma linear para não linear. Apesar do modelo não linear ser mais condizente com a fisiologia, a forma linear também se mostra adequada em algumas situações. Marcus (1980) sugeriu que a

forma linear se mantém adequada até o ponto em que o nível de COHb ultrapassa o nível de hemoglobina livre, cerca de 3,6 %.

De modo a estudar a influência de cada variável fisiológica no resultado tanto da forma linear quanto da forma não-linear dos modelos CFK, McCartney (1990) fez uma análise da sensibilidade dessas variáveis para diversos tempos de exposição. Considerando ventilação alveolar e concentração de CO no ambiente constantes, o autor alterou os valores das demais variáveis e observou como essa mudança afetou o valor final de COHb. A Figura 2 apresenta o gráfico de sensibilidade pelo tempo para a forma linear do modelo CFK, uma sensibilidade de 1 significa que um erro de 5 % em determinada variável induziria um erro de 5 % no valor predito de COHb.

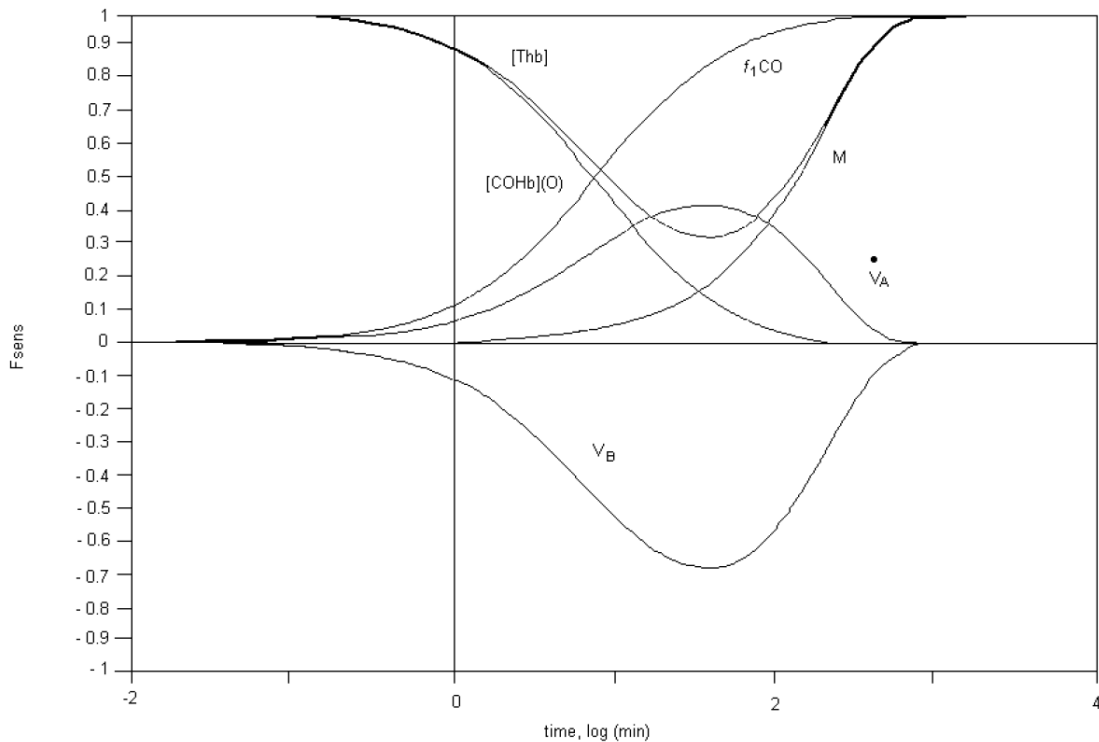


Figura 2 – Sensibilidade da COHb às principais variáveis do modelo CFK linear.
Fonte: OMS (2010) com base em McCartney (1990).

Analisando a figura 2, também é possível notar que as variáveis exercem sua maior influência em diferentes tempos de exposição. McCartney (1990) classificou as variáveis em quatro grupos:

- Aquelas cuja sensibilidade é máxima no início da exposição e decresce até zero conforme o tempo aumenta, como $S_{COHb,0}$;
- Aquelas cuja sensibilidade é zero no início e atinge valor máximo conforme o tempo se aproxima do equilíbrio, como M e $P_{I,CO}$;

- Aquelas cuja sensibilidade é baixa ou zero tanto no início quanto no fim, mas que exercem sua maior influência em um valor intermediário de tempo, e.g. \dot{V}_A ;
- Aquelas cuja sensibilidade é máxima tanto no início quanto no equilíbrio, mas que possuem um valor mínimo em tempos intermediários, como $[Hb]$.

McCartney (1990) concluiu que erros no volume total de sangue e no valor inicial de COHb não afetam o valor de equilíbrio de COHb, que a concentração de CO no ar inspirado e a taxa de produção endógena não afetam a taxa com que o equilíbrio é atingido e que as demais variáveis afetam tanto o valor final de equilíbrio de COHb quanto a taxa com que o equilíbrio é atingido. Também realizou comparações das sensibilidades para diferentes níveis de atividade física, a partir das quais é possível concluir que quanto maior o nível de atividade, a influência das variáveis é mais significativa nos tempos iniciais.

4.2.2. Modelos Compartimentais

Com o objetivo de investigar a variação de COHb com a altitude, Selvakumar, Sharan e Singh (1992) desenvolveram um modelo para representar as trocas gasosas de O₂, CO₂, CO e N₂ nos pulmões. O modelo representa esse órgão sob a forma de um compartimento alveolar, no qual ocorre a troca gasosa com o ar ambiente, e diversos compartimentos representando os capilares pulmonares, os quais efetuam troca gasosa entre si e entre o compartimento alveolar. Uma representação desse modelo é apresentada na Figura 3.

No modelo da Figura 3, para cada compartimento, faz-se um balanço de massa dos gases que entram e saem. Essas equações formam um conjunto de equações lineares cuja solução permite obter os valores de pressão parcial de cada gás tanto no sangue venoso quanto no sangue arterial. Selvakumar, Sharan e Singh (1992) compararam os resultados obtidos por esse modelo para saturação de COHb com dados experimentais de Peterson e Steward (1970) e com a forma linear do modelo CFK. Os resultados do modelo de Selvakumar, Sharan e Singh (1992) chegaram levemente mais próximos dos resultados experimentais do que o modelo CFK não linear.

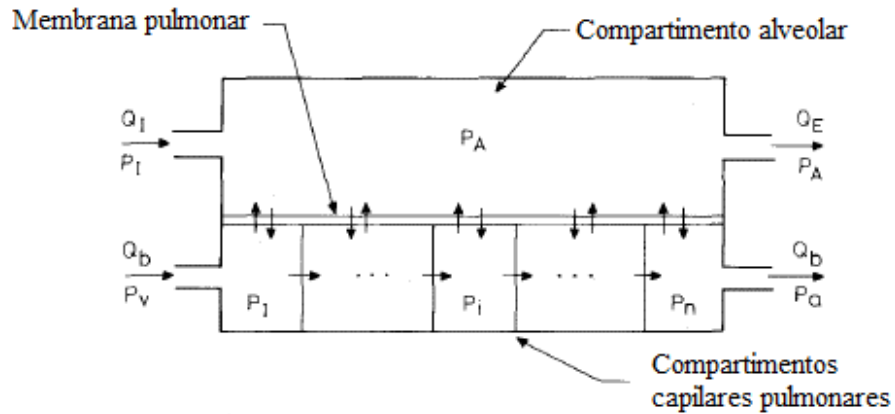


Figura 3 – Representação esquemática do modelo desenvolvido por Selvakumar, Sharan e Singh (1992).

Fonte: Adaptado de Selvakumar, Sharan e Singh (1992).

Bruce e Bruce (2003) criaram um modelo capaz de estimar os níveis de COHb não só no sangue venoso e arterial, mas também nos tecidos musculares e não-musculares, considerando as interações de CO com a mioglobina além da hemoglobina. A Figura 4 mostra a estrutura geral desse modelo. Os autores compararam os resultados com a solução do modelo CFK linear para exposições a 25 ppm, 200 ppm e 1000 ppm e observaram que o modelo resulta em valores inferiores ao modelo CFK durante absorção até o equilíbrio, em que os resultados são praticamente idênticos.

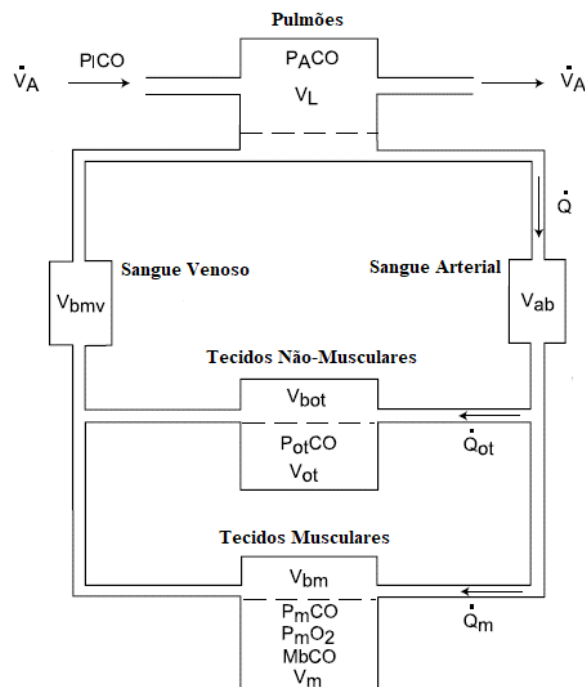


Figura 4 – Representação esquemática do modelo desenvolvido por Bruce e Bruce (2003).

Fonte: Adaptado de Bruce e Bruce (2003).

Albuquerque Neto (2005) desenvolveu um modelo que emprega características dos modelos compartimentais de Selvakumar, Sharan e Singh (1992) e Bruce e Bruce (2003). O corpo humano é representado através de diversos compartimentos, sendo que o pulmão é ainda dividido em compartimento alveolar e uma série de compartimentos capilares, conforme indicado na Figura 5. O modelo apresenta particularidade, como considerar o sangue venoso desviado do pulmão e que o mesmo não realiza troca de gases, juntando-se ao sangue oxigenado para formar o sangue arterial.

O autor comparou os resultados do modelo com a forma linear do modelo CFK para exposições ao CO de 50 ppm, 100 ppm, 200 ppm e 500 ppm e obteve valores quase iguais (ALBUQUERQUE NETO, 2003). O modelo foi testado com relação aos dados experimentais de Peterson e Steward (1970) e também obteve bons resultados.

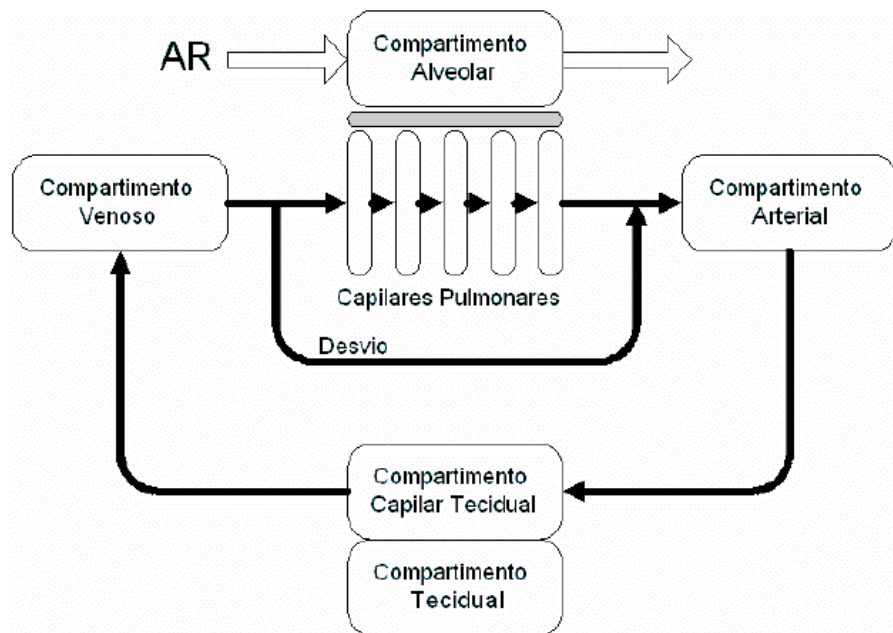


Figura 5 – Representação esquemática do modelo desenvolvido por Albuquerque Neto (2005).
Fonte: Retirado de Albuquerque Neto (2005).

5. MÉTODOS

Os modelos de Coburn-Foster-Kane nas formas linear e não-linear foram escolhidos neste trabalho para simular os valores de COHb nas diferentes condições estudadas. A escolha do modelo CFK foi em razão da forma linear já ter sido empregado para definição dos limites de exposição ao CO por NIOSH (1972), NRC (2008b), OMS (2010). Este capítulo apresentará inicialmente o método utilizado para resolver os modelos. Em seguida, as principais variáveis empregadas nos modelos serão explicadas e as considerações para os valores usados serão apresentados. O software MATLAB foi usado para resolver ambos os modelos, cujos códigos se encontram no Anexo.

5.1. PROCEDIMENTO USADO PARA RESOLVER O MODELO

O modelo linear foi resolvido através da substituição dos parâmetros apresentados no capítulo 5.2. Para resolver o modelo não-linear, Peterson e Steward (1975) introduziram um método iterativo. Esse procedimento converge para uma solução para todos os valores de x_{CO} entre 0 % e 100 % e é apresentado na Figura 6.

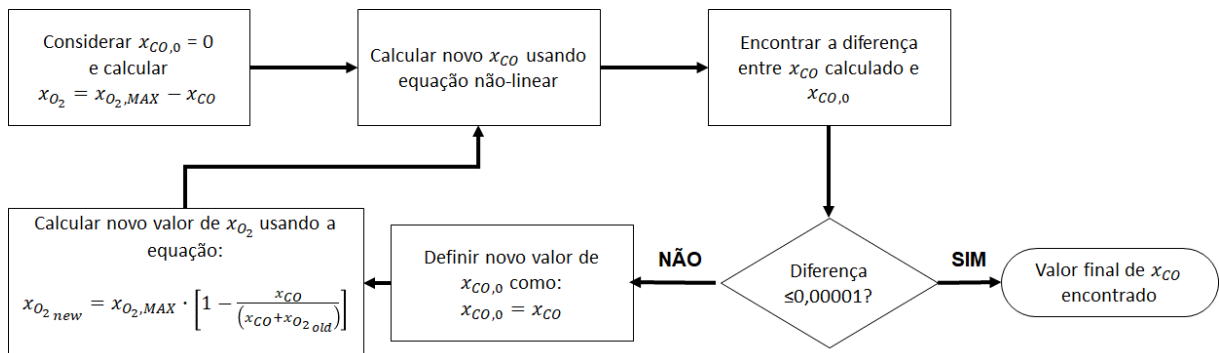


Figura 6 – Metodologia iterativa proposta por Peterson e Steward (1975) para solucionar o modelo não-linear.

5.2. PARÂMETROS EMPREGADOS NO MODELO

Nesta seção, os parâmetros empregados nos modelos CFK serão descritos levando em consideração diferentes metodologias apresentadas na literatura. Os valores empregados neste trabalho para cada variável também serão apresentados.

5.2.1. Concentração de oxigênio no sangue (x_{O_2})

O modelo linear da equação CFK utiliza um valor constante para a concentração de oxigênio no sangue. O Instituto Nacional de Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH, 1972), Tikuisis et al. (1987) e Peterson e Steward (1970) consideraram um valor de 0,2 ml de oxigênio por ml de sangue, o qual também será considerado neste trabalho.

5.2.2. Constante de Haldane (M)

Também chamada de constante de afinidade, a constante de Haldane (M) foi apresentada na eq. (2) e representa a relação entre a afinidade da hemoglobina pelo CO e O₂. O valor dessa constante foi avaliado experimentalmente por diversos autores, apresentando valores entre 210 e 290 (ALBUQUERQUE NETO, 2005).

Tabela 3 – Valores para a constante de Haldane (M) empregado nas referências utilizadas neste trabalho.

Referência	Constante de Haldane (M)
Coburn, Foster e Kane (1965)	250
Tikuisis et al. (1987)	240
Albuquerque Neto (2005)	246
Marcus (1980)	220
Instituto Nacional de Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH, 1972)	218
Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2008b)	218
Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010)	218
Bruce e Bruce (2003)	218
Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA, 2003)	218
Peterson e Steward (1975)	218

De forma a escolher o valor mais apropriado para a constante de Haldane, dois valores foram testados com o conjunto de dados experimentais do capítulo 6.1:

- 218, o valor empregado com mais frequência nas referências apresentadas na Tabela 3; e
- 250, o valor usado no trabalho original de Coburn, Foster e Kane (1965).

Conforme dados apresentados no Apêndice B, as simulações feitas usando o valor de 218 apresentaram maior correspondência com os dados experimentais. Por este motivo, este valor foi escolhido nos estudos desenvolvidos neste trabalho.

5.2.3. Pressão parcial de CO inspirado ($P_{I,CO}$)

Peterson e Steward (1975) usaram uma conversão de ppm para mmHg para obter a pressão parcial de CO no ar inspirado ($P_{I,CO}$), conforme mostrado na equação (20).

$$P_{I,CO} = \frac{P_{CO} \cdot P_B}{10^6} \quad (20)$$

Onde,

P_{CO} representa a concentração de CO no ar inspirado, em [ppm];

P_B é a pressão barométrica local, em [mmHg].

5.2.4. Pressão parcial média de O₂ nos capilares pulmonares (\bar{P}_{C,O_2})

Coburn, Foster e Kane (1963) usaram um valor constante de 100 mmHg. No entanto, essa consideração não é válida para frações de O₂ no ar diferentes da composição atmosférica padrão ou quando a pressão total é diferente do valor convencional de 760 mmHg. Peterson e Steward (1970) propuseram duas equações para definir este parâmetro:

$$\bar{P}_{C,O_2} = P_{I,O_2} - 49 \quad (21)$$

(Para $P_{I,O_2} \geq 149 \text{ mmHg}$)

$$\bar{P}_{C,O_2} = P_{A,O_2} = \frac{1}{(0.072 - 0.00079 \cdot P_{I,O_2} + 0.000002515 \cdot P_{I,O_2}^2)} \quad (22)$$

(Para $P_{I,O_2} < 149 \text{ mmHg}$)

Nas quais,

P_{I,O_2} é a pressão parcial de O_2 no ar inspirado, em mmHg, definida pela eq. (23);

P_{A,O_2} corresponde à pressão parcial de O_2 nos alvéolos, em [mmHg].

$$P_{I,O_2} = F_{O_2} \cdot (P_B - P_{H_2O} - P_{I,CO}) \quad (23)$$

Onde,

F_{O_2} representa a fração de O_2 no ar inspirado, em [%].

A eq. (23) foi desenvolvida para levar em conta em valores baixos de P_{I,O_2} a relação entre pressão parcial de oxigênio no ar e no sangue deixa de ser linear. A pressão parcial média nos capilares do pulmão deve ser próxima daquela encontrada no sangue arterial (PETERSON, STEWARD, 1970). A equação foi desenvolvida a partir de uma regressão linear de dados da pressão parcial de oxigênio inspirada.

5.2.5. Taxa de produção endógena de CO (V_{CO})

A taxa de produção endógena de CO é considerada como uma constante que representa o CO produzido naturalmente pelo corpo devido a diversos processos fisiológicos. O valor de 0,007 ml/h foi considerado neste trabalho, o qual também foi empregado por Peterson e Steward (1970, 1975), Instituto Nacional de Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH, 1972), Tikuisis et al. (1987), McCartney (1990), Selvakumar, Sharan e Singh (1992), Bruce e Bruce (2003), Albuquerque Neto (2005) e Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2008b).

5.2.6. Volume sanguíneo (V_B)

Neste trabalho, considerou-se um valor constante de 5500 ml para o volume sanguíneo (V_B), da mesma forma que Peterson e Steward (1970, 1975). Outros trabalhos usaram equações que calculam esse parâmetro com base no peso e altura dos indivíduos avaliados (TIKUISIS et al., 1987; MARCUS, 1980; NRC, 2008b). No entanto, como este trabalho não está avaliando pessoas individualmente, optou-se por usar o valor constante.

5.2.7. Ventilação alveolar (\dot{V}_A) e coeficiente de difusão pulmonar (D_L)

Os parâmetros ventilação alveolar e coeficiente de difusão pulmonar estão intimamente ligados ao nível de atividade física. O Instituto Nacional de Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH, 1972) estabeleceu valores para essas variáveis, considerando indivíduos sedentários, em trabalho leve e trabalho pesado, conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Ventilação alveolar e coeficiente de difusão pulmonar para diferentes níveis de atividade.

Condição	Ventilação alveolar (\dot{V}_A), em [ml/min]	Coefficiente de difusão pulmonar (D_L), em [ml/(min.mmHg)]
Sedentário	6000	30
Trabalho leve	18000	40
Trabalho pesado	30000	60

Fonte: NIOSH (1972).

Tikusis et al. (1987) observaram que os valores de ventilação alveolar usados pelo Instituto Nacional de Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH, 1972) podem ser referentes a uma condição BTPS (do inglês *body temperature and pressure saturated*), na qual se considera uma temperatura corpórea de 37 °C e pressão ambiente saturada (pressão barométrica menos a pressão de vapor d'água), e não em condição STPD (do inglês *standard temperature and pressure dry*), na qual se considera a pressão padrão seca a nível do mar e temperatura de 0 °C. É possível empregar o modelo CFK em ambos os casos, porém todas as variáveis devem estar de acordo com a mesma condição. Os autores estudaram o nível de COHb de indivíduos expostos ao monóxido de carbono durante exercício físico em uma bicicleta ergométrica. As medições foram comparadas com os resultados obtidos através do modelo CFK

não linear, usando tanto valores de \dot{V}_A , conforme apresentados pelo Instituto Nacional de Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH, 1972), quanto valores corrigidos para condição STPD. Os autores observaram que os valores corrigidos eram mais próximos das medições experimentais e estimaram que o uso dos parâmetros não corrigidos superestimava o resultado final entre cerca de 12 % e 16 %.

Neste trabalho, empregaram-se os valores de ventilação alveolar propostos pelo Instituto Nacional de Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NIOSH, 1972) corrigidos para condição STPD, conforme eq. (24) (TIKUISIS et al., 1987).

$$\frac{\dot{V}_{ASTPD}}{\dot{V}_{ABTPS}} = \frac{273}{760} \cdot \frac{(P_B - P_{H_2O})}{273 + 37} \quad (24)$$

Onde,

\dot{V}_{ASTPD} indica a ventilação alveolar na condição STPD, em [ml/min];

\dot{V}_{ABTPS} representa a ventilação alveolar na condição BTPS, em [ml/min];

5.2.8. Pressão barométrica (P_B) e pressão de vapor d'água (P_{H_2O})

Considerou-se uma pressão barométrica (P_B) de 760 mmHg e pressão de vapor d'água (P_{H_2O}) de 47 mmHg. Os mesmos valores foram usados em todas as referências estudadas.

5.2.9. Concentração de hemoglobina ($[Hb]$)

Peterson e Steward (1975) mediram a concentração de hemoglobina em dezenove homens e encontraram um valor médio de 0,1578 g/ml de sangue. Albuquerque Neto (2005) considerou um valor de 0,15 g/ml e McCartney (1990), 0,154 g/ml. Este trabalho empregou a média experimental de Peterson e Steward (1975).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção, serão apresentados os resultados usando o modelo proposto. A primeira parte apresentará uma comparação entre os resultados obtidos pelas formas linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais disponíveis na literatura. O modelo que apresentou melhor correspondência com os dados experimentais foi usado nas etapas seguintes. Ele foi usado inicialmente para determinar o nível de saturação de carboxihemoglobina no equilíbrio para a concentração média encontrada em submarinos nucleares, o qual foi empregado nas etapas subsequentes como valor inicial de saturação de carboxihemoglobina, $S_{COHb,0}$. Por fim, o modelo foi usado para avaliar os níveis de COHb para exposição contínua de 90 dias, exposições de emergência de 24 horas e 1 hora e para escape de submarino para 10 dias e 24 horas, considerando as diferentes concentrações de CO na atmosfera local sugeridos pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2002, 2007, 2008b).

6.1. COMPARAÇÃO COM DADOS EXPERIMENTAIS

Peterson e Steward (1970) conduziram um amplo estudo experimental envolvendo diversos indivíduos expostos ao monóxido de carbono em concentrações entre 1 e 1000 ppm durante um período de 0,25 a 24 horas. O estudo foi conduzido com dezoito voluntários homens e saudáveis, dos quais três se identificaram como tabagistas e concordaram em se abster de fumar durante o estudo. Ao longo do experimento, as atividades dos indivíduos foram estritamente sedentárias, apenas com leitura e jogos de xadrez. Os dados experimentais empregados neste trabalho são referentes a exposições contínuas durante 24 horas, avaliação da alteração da carboxihemoglobina durante e após exposições a concentrações constantes, exposições descontínuas a concentrações constantes e exposição a concentrações crescentes de CO.

6.1.1. Exposição contínua durante 24 horas

Em um dos experimentos do estudo de Peterson e Steward (1970), três indivíduos foram submetidos a uma concentração constante de 50 ppm durante 24 horas. O objetivo desse teste foi avaliar a capacidade da forma linear do modelo CFK em prever os níveis de COHb. Os

dados obtidos a partir desses três indivíduos foram usados neste trabalho para avaliar a capacidade preditiva das formas linear e não-linear do modelo CFK, conforme apresentado no capítulo anterior. A única diferença reportada entre esses indivíduos foi a concentração inicial de carboxihemoglobina e, para as simulações, todos os demais parâmetros foram considerados iguais para os três indivíduos.

A Figura 7 apresenta uma comparação entre a simulação dos modelos estudados neste trabalho com os dados apresentados por Peterson e Steward (1970) para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,65 %. Os círculos vermelhos indicam os dados experimentais, coletados a partir do sangue venoso de um dos braços da pessoa, ao passo que as curvas azul e preta apresentam os resultados obtidos pelos modelos não-linear e linear, respectivamente.

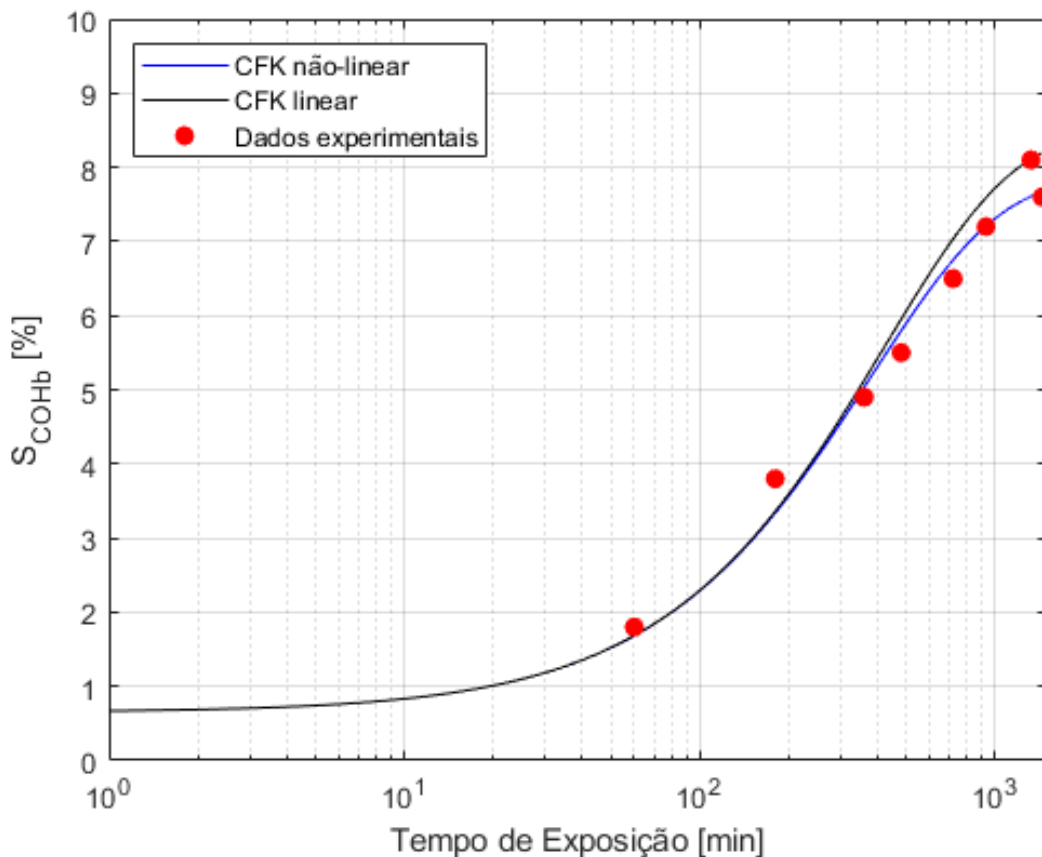


Figura 7 – Comparação entre os resultados obtidos pelo modelo estudado neste trabalho com dados apresentados por Peterson e Steward (1970) para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,65 %.

A Tabela 5 apresenta a diferença entre as simulações com os dados experimentais. É possível observar que a forma não-linear do modelo CFK resultou, de modo geral, em valores mais próximos dos medidos experimentalmente em relação ao resultado obtido pela forma linear. Nas duas primeiras aferições, em 60 e 180 minutos, os valores calculados pelo modelo linear estão mais próximos dos valores medidos experimentalmente. No entanto, os resultados

do modelo não-linear estão mais próximos dos reais do que aqueles calculados pelo modelo linear nas avaliações posteriores, exceto no ponto referente ao tempo de 1320 minutos. Ao fim da exposição e próximo ao equilíbrio, o nível de COHb medido experimentalmente foi de 7,60 %, ao passo que os modelos linear e não-linear apresentaram valores de 8,19 % e 7,67 %, respectivamente.

Tabela 5 - Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de S_{COHb} durante exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,65 %.

Tempo de Exposição [min]	S_{COHb} Real	CFK Linear		CFK Não-Linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	1,80	1,68	0,12	1,68	0,12
180	3,80	3,36	0,44	3,34	0,46
360	4,90	5,13	-0,23	5,04	-0,14
480	5,50	5,95	-0,45	5,80	-0,30
720	6,50	7,04	-0,54	6,75	-0,25
930	7,20	7,59	-0,39	7,21	-0,01
1320	8,10	8,11	-0,01	7,61	0,49
1440	7,60	8,19	-0,59	7,67	-0,07
Erro Quadrático Médio			0,16		0,08

A Figura 8 mostra a mesma comparação para o indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 1,5 % e a Tabela 6 apresenta a diferença entre as simulações com os dados experimentais. Nota-se uma maior proximidade entre os dados experimentais e os valores calculados pela forma linear da equação CFK. Apenas com relação às medições realizadas após 480 e 720 minutos de exposição o modelo não-linear apresentou melhores resultados, ao passo que nas demais medições, tanto no início quanto no final do experimento, o modelo linear apresentou melhor correspondência com os dados experimentais. De modo geral, a forma não-linear gerou resultados inferiores aos medidos experimentalmente, enquanto a forma linear apresentou um comportamento diverso, com resultados tanto superiores quanto inferiores aos dados experimentais. O nível de COHb medido experimentalmente próximo do equilíbrio foi de 8,0 %, enquanto os modelos linear e não linear resultaram em 8,22 % e 7,68 %, respectivamente.

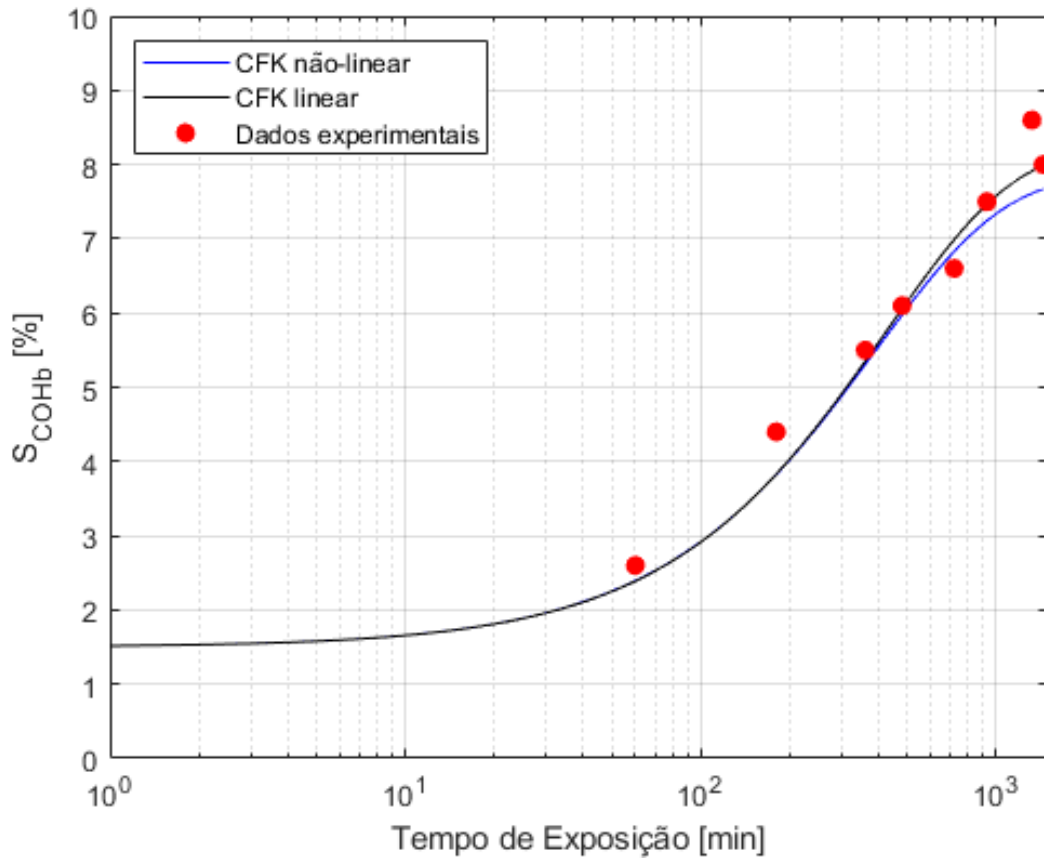


Figura 8 - Comparação entre os resultados obtidos pelo modelo estudado neste trabalho com dados apresentados por Peterson e Steward (1970) para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 1,5 %.

Tabela 6 - Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de S_{COHb} durante exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 1,5 %.

Tempo de Exposição [min]	S_{COHb} Real	CFK Linear		CFK Não-Linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	2,60	2,42	0,18	2,42	0,18
180	4,40	3,91	0,49	3,88	0,52
360	5,50	5,49	0,01	5,38	0,12
480	6,10	6,22	-0,12	6,04	0,06
720	6,60	7,19	-0,59	6,88	-0,28
930	7,50	7,68	-0,18	7,28	0,22
1320	8,60	8,15	0,45	7,63	0,97
1440	8,00	8,22	-0,22	7,68	0,32
Erro Quadrático Médio			0,11		0,19

A análise dos dados para o indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 3,9 %, apresentados na Figura 9, mostra claramente que a forma linear da equação CFK exibe uma correspondência maior com os dados experimentais do que a forma não-linear, a qual resultou em valores mais

distantes dos dados experimentais em todas as aferições. Ao final do experimento e próximo ao equilíbrio, o nível de COHb calculado pelos modelos linear e não linear foram 8,30 % e 7,74 %, respectivamente, ao passo que o valor medido experimentalmente foi de 8,20 %. A Tabela 7 apresenta a diferença entre as simulações com os dados experimentais.

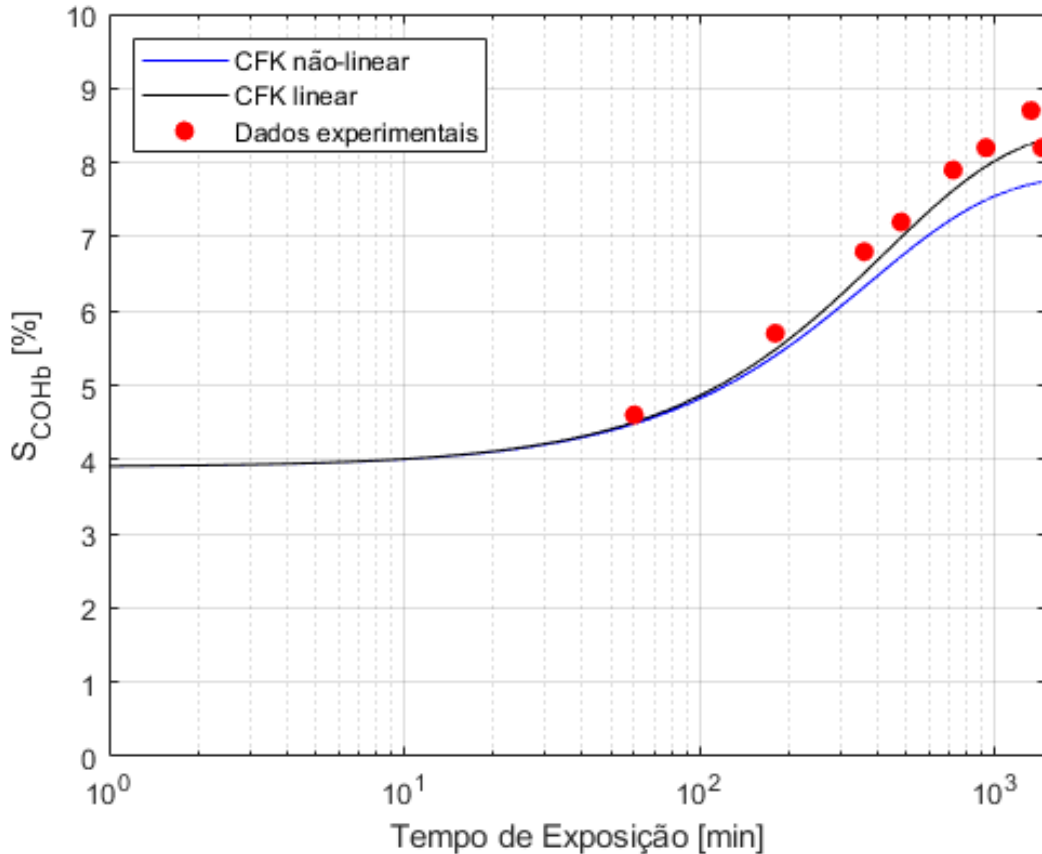


Figura 9 - Comparação entre os resultados obtidos pelo modelo estudado neste trabalho com dados apresentados por Peterson e Steward (1970) para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 3,9 %.

Tabela 7 - Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de S_{COHb} durante exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 3,9 %.

Tempo de Exposição [min]	S_{COHb} Real	CFK Linear		CFK Não-Linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	4,60	4,50	0,10	4,48	0,12
180	5,70	5,48	0,22	5,40	0,30
360	6,80	6,51	0,29	6,32	0,48
480	7,20	6,99	0,21	6,73	0,47
720	7,90	7,63	0,27	7,25	0,65
930	8,20	7,95	0,25	7,49	0,71
1320	8,70	8,25	0,45	7,71	0,99
1440	8,20	8,30	-0,10	7,74	0,46
Erro Quadrático Médio			0,07		0,33

Comparando os dados dos três indivíduos, pode-se afirmar que o modelo não-linear se mostrou mais adequado para descrever os dados apresentados pelo indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,65 %, enquanto o modelo linear se mostra superior para os indivíduos com $S_{COHb,0}$ igual a 1,5 % e 3,9 %. Nas três condições, o modelo linear convergiu para um valor médio de aproximadamente 8,24 % e o modelo não-linear convergiu para um nível médio de cerca de 7,70 %.

A maior diferença entre os valores calculados e aferidos experimentalmente foi de aproximadamente 1,0 % no valor de COHb, o qual ocorreu na medição de 1320 minutos em relação ao valor calculado pelo modelo não-linear para o indivíduo com $S_{COHb,0}$ de 3,9 % e para o indivíduo com $S_{COHb,0}$ de 1,5 %. É possível observar nos resultados dos três indivíduos que existe um pico de COHb nas aferições feitas no tempo de 1320 minutos (a penúltima realizada durante os testes), superiores inclusive às medições subsequentes feitas em 1440 minutos. Peterson e Steward (1970) não comentaram esse fato, mas é possível conjecturar que houve um aumento no nível de atividade dos participantes naquele momento. O intervalo entre a medição em 1320 minutos e a anterior foi a maior observada durante todo o experimento (6,5 horas) e poderia corresponder a um período após o repouso dos participantes, os quais poderiam estar iniciando suas atividades no dia.

6.1.2. Variação de carboxihemoglobina durante e pós-exposição

Peterson e Steward (1970) estudaram ainda a alteração da carboxihemoglobina não só durante uma exposição constante, mas também durante períodos pós-exposição. No período de exposição os indivíduos ficaram confinados em um ambiente contendo monóxido de carbono com concentração continuamente medida. A variação de carboxihemoglobina foi avaliada após exposições a 50, 100 e 200 ppm.

Na exposição a 50 ppm, os indivíduos foram expostos continuamente durante 30, 60, 180, 240, 360 e 480 minutos. Avaliou-se a saturação de carboxihemoglobina de 30 até 1080 minutos após a exposição de 60 minutos, de 30 a 780 minutos após a exposição de 180 minutos e 30 a 660 minutos após a exposição de 480 minutos. A Tabela C1 disponível no Apêndice C apresenta os parâmetros e resultados do experimento. É possível notar que nem todas as condições foram avaliadas para uma mesma quantidade de indivíduos, que variaram de 1 até 9. A concentração de exposição também não foi idêntica em todos os casos, sendo 8,0 % o maior desvio em relação ao valor alvo de 50 ppm.

A Figura 10 apresenta uma comparação entre as simulações obtidas a partir dos modelos estudados neste trabalho com as condições e dados apresentados na Tabela C1, com as linhas tracejadas indicando os resultados do modelo linear e as linhas sólidas, do não-linear. Nota-se que ambos modelos exibiram resultados praticamente idênticos durante o início da exposição e ao longo das medições pós-exposição de 60 minutos. A diferença entre os resultados cresce conforme o tempo de exposição aumenta e diminui lentamente ao longo do tempo de pós-exposição.

A Tabela 8 apresenta a diferença entre as simulações com os dados experimentais. A maior diferença foi observada no ponto 15 para a forma não-linear e a menor foi referente ao ponto 17 para a forma linear. Dos 20 pontos analisados, o modelo linear apresentou uma melhor correspondência com os dados experimentais em 13 pontos, ao passo que os 7 pontos restantes ficaram mais próximos do modelo não-linear.

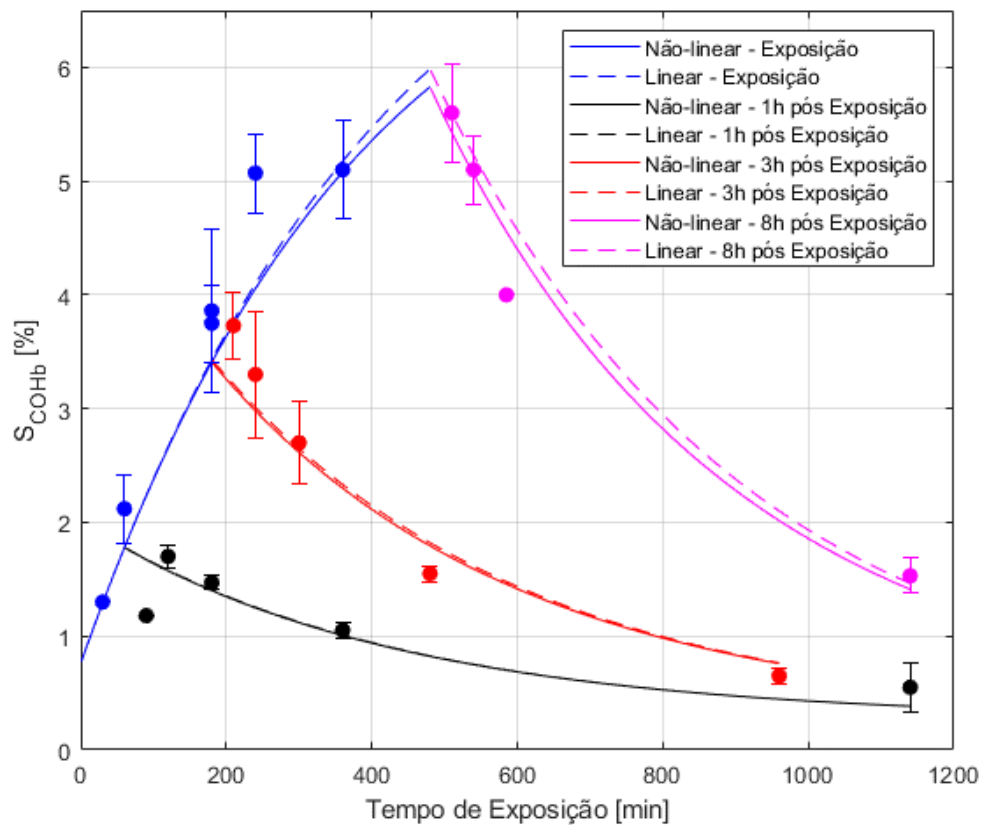


Figura 10 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição e pós-exposição a 50 ppm de CO.

Tabela 8 – Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de S_{COHb} durante e após exposição a 50 ppm de CO.

Pontos	S_{COHb} Experimental	CFK Linear		CFK Não-linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
1	1,30	1,288	0,012	1,287	0,013
2	2,12	1,780	0,340	1,778	0,343
3	1,80	1,676	0,124	1,673	0,128
4	1,70	1,579	0,121	1,575	0,125
5	1,47	1,405	0,065	1,400	0,070
6	1,05	1,010	0,040	1,005	0,045
7	0,55	0,384	0,166	0,384	0,166
8	3,75	3,432	0,319	3,408	0,342
9	3,73	3,214	0,516	3,187	0,543
10	3,30	3,012	0,288	2,981	0,319
11	2,70	2,648	0,052	2,615	0,085
12	1,55	1,821	-0,271	1,794	-0,244
13	0,65	0,765	-0,115	0,758	-0,108
14	3,86	3,432	0,429	3,408	0,452
15	5,07	4,097	0,973	4,055	1,015
16	5,10	5,175	-0,075	5,080	0,020
17	5,60	5,593	0,007	5,428	0,172
18	5,10	5,228	-0,128	5,058	0,042
19	4,00	4,726	-0,726	4,557	-0,557
20	1,53	1,463	0,067	1,411	0,119
Erro Quadrático Médio			4,57	5,14	

Para a exposição a 100 ppm, os indivíduos foram expostos continuamente durante 30, 45, 60, 120, 180, 240, 360, 420 e 480 minutos. Avaliou-se a saturação de carboxihemoglobina de 30 até 480 minutos após a exposição de 60 minutos, de 30 a 60 minutos após a exposição de 180 minutos e 15 a 60 minutos após a exposição de 480 minutos. No Apêndice C, a Tabela C2 apresenta os parâmetros e resultados do experimento. A quantidade de indivíduos por exposição variou de 2 a 10 e a concentração de exposição também não foi idêntica em todos os casos, com o maior desvio em relação ao valor alvo de 100 ppm de 6,8 %.

A Figura 11 apresenta uma comparação entre a simulação dos modelos estudados neste trabalho com as condições e dados apresentados na Tabela C2. Semelhantemente à exposição a 50 ppm, os dois modelos resultaram em valores próximos no início da exposição e durante a pós-exposição de 60 minutos. Essa diferença aumenta até o final da exposição e se mantém durante os períodos pós-exposição avaliados.

A Tabela 9 apresenta a diferença entre as simulações com os dados experimentais. A maior diferença foi observada no ponto 32 para a forma não-linear e a menor foi referente ao ponto 10 para a forma linear. Dos 34 pontos analisados, o modelo linear apresentou uma melhor correspondência com os dados experimentais para 31 deles.

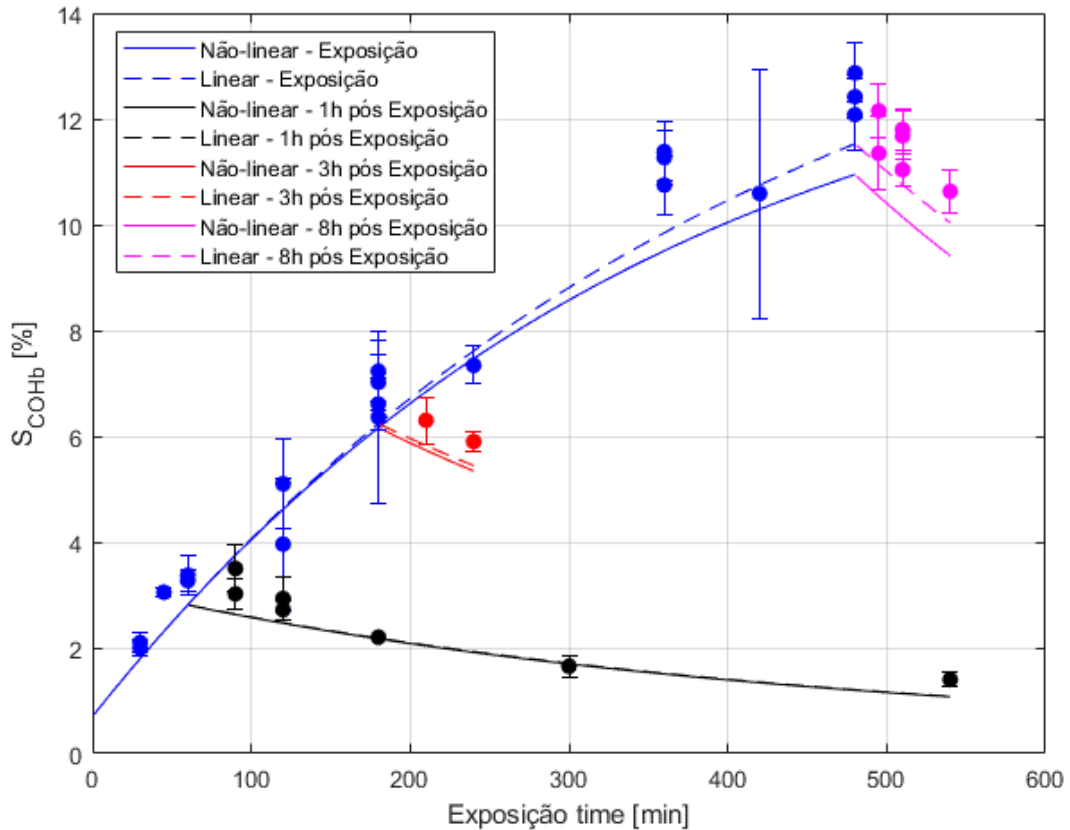


Figura 11 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição e pós-exposição a 100 ppm de CO.

Tabela 9 – Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de S_{COHb} durante e após exposição a 100 ppm de CO.

Pontos	S_{COHb} Experimental	CFK Linear		CFK Não-linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
1	2,00	1,794	0,206	1,793	0,207
2	2,10	1,794	0,306	1,793	0,307
3	3,05	2,312	0,738	2,310	0,740
4	3,37	2,813	0,557	2,807	0,563
5	3,50	2,638	0,862	2,629	0,871
6	2,93	2,475	0,455	2,464	0,466
7	3,27	2,813	0,457	2,807	0,463
8	3,02	2,638	0,382	2,629	0,391
9	2,72	2,475	0,245	2,464	0,256

Pontos	S_{COHb} Experimental	CFK Linear		CFK Não-linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
10	2,20	2,182	0,018	2,168	0,032
11	1,65	1,708	-0,058	1,694	-0,044
12	1,40	1,083	0,317	1,075	0,325
13	5,10	4,646	0,454	4,616	0,484
14	3,96	4,646	-0,686	4,616	-0,656
15	6,61	6,235	0,375	6,159	0,451
16	7,23	6,235	0,995	6,159	1,071
17	6,30	5,825	0,475	5,733	0,567
18	5,90	5,444	0,456	5,341	0,559
19	6,36	6,235	0,125	6,159	0,201
20	7,02	6,235	0,785	6,159	0,861
21	7,34	7,614	-0,274	7,468	-0,128
22	11,38	9,848	1,532	9,506	1,874
23	11,27	9,848	1,422	9,506	1,764
24	10,75	9,848	0,902	9,506	1,244
25	10,59	10,748	-0,158	10,290	0,300
26	12,08	11,528	0,552	10,947	1,133
27	11,35	11,135	0,215	10,536	0,814
28	11,04	10,755	0,285	10,144	0,896
29	12,42	11,528	0,892	10,947	1,473
30	12,15	11,135	1,015	10,536	1,614
31	11,68	10,755	0,925	10,144	1,536
32	12,87	11,528	1,342	10,947	1,923
33	11,80	10,755	1,045	10,144	1,656
34	10,63	10,035	0,595	9,410	1,220
Erro Quadrático Médio			0,50		0,94

Em relação à exposição a 200 ppm, os indivíduos foram expostos continuamente durante 30, 60, 120, 180 e 240 minutos. Avaliou-se a saturação de carboxihemoglobina de 15 até 120 minutos após a exposição de 60 minutos, de 15 a 120 minutos após as exposições de 180 e 240 minutos. No Apêndice C, a Tabela C3 apresenta os parâmetros e resultados do experimento. A quantidade de indivíduos por exposição variou de 3 a 9 e a concentração de exposição apresentou uma diferença máxima de cerca de 1,5 % em relação ao valor alvo de 200 ppm.

A Figura 12 apresenta uma comparação entre a simulação dos modelos estudados neste trabalho com as condições e dados apresentados na Tabela C3. Também neste caso foram observados resultados muito próximos em ambos os modelos para o início da exposição com

crecente distanciamento conforme o tempo de exposição aumentava. A diferença se manteve durante os períodos pós-exposição.

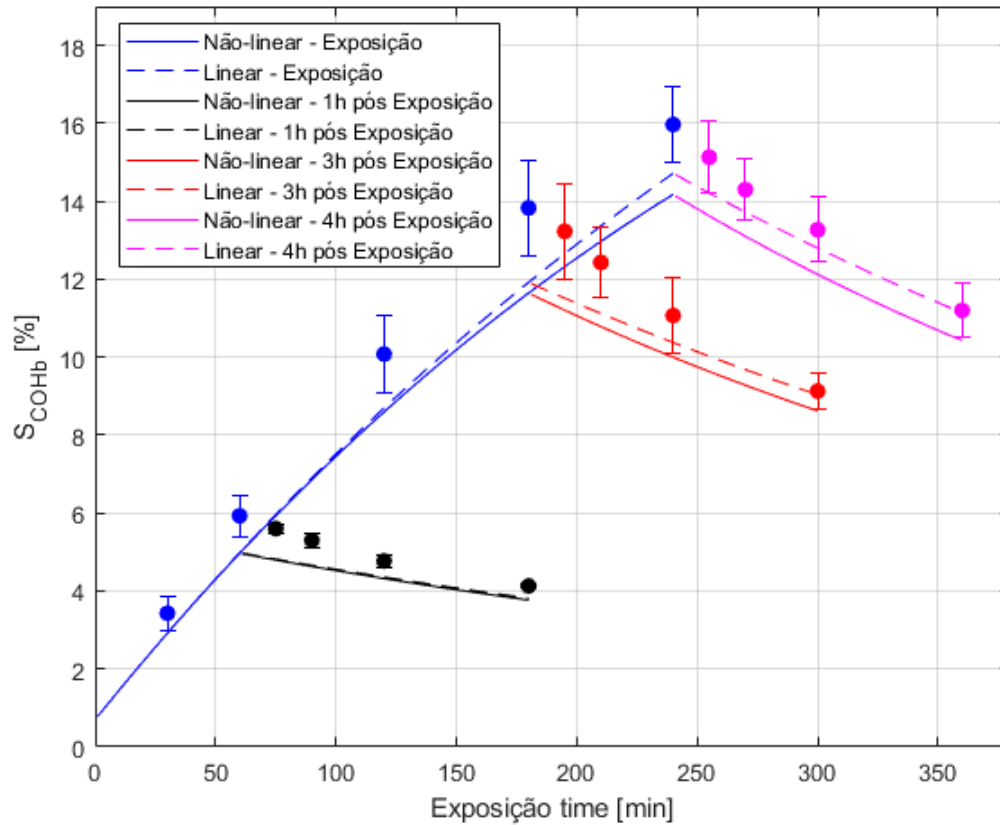


Figura 12 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição e pós-exposição a 200 ppm de CO.

A Tabela 10 apresenta a diferença entre as simulações com os dados experimentais. A maior diferença foi observada no ponto 8 para a forma não-linear e a menor foi referente ao ponto 17 para a forma linear. Para todos os 17 pontos analisados o modelo linear apresentou melhor correspondência com os dados experimentais.

Tabela 10 – Diferença entre dados experimentais e modelos estudados neste trabalho para avaliação de S_{COHb} durante e após exposição a 200 ppm de CO.

Pontos	S_{COHb} Experimental	CFK Linear		CFK Não-linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
1	3,43	2,918	0,512	2,915	0,515
2	5,93	4,983	0,947	4,966	0,964
3	5,60	4,818	0,782	4,794	0,806
4	5,30	4,659	0,641	4,630	0,671
5	4,77	4,358	0,412	4,319	0,451

Pontos	S_{COHb} Experimental	CFK Linear		CFK Não-linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
6	4,13	3,815	0,315	3,767	0,363
7	10,08	8,698	1,382	8,597	1,484
8	13,83	11,921	1,909	11,645	2,185
9	13,23	11,514	1,716	11,205	2,025
10	12,43	11,121	1,309	10,784	1,646
11	11,07	10,376	0,694	9,999	1,071
12	9,13	9,035	0,095	8,622	0,508
13	15,97	14,717	1,253	14,177	1,794
14	15,13	14,212	0,918	13,627	1,503
15	14,30	13,725	0,576	13,103	1,197
16	13,27	12,801	0,469	12,127	1,143
17	11,20	11,139	0,061	10,426	0,774
Erro Quadrático Médio			0,95		1,57

6.1.3. Exposição descontínua

Em outro experimento realizado por Peterson e Steward (1970), um indivíduo foi submetido de forma descontínua em uma câmara contendo CO em uma concentração de 50 ppm. O indivíduo permaneceu na câmara por 3 horas, saiu por um período de 2 horas e em seguida retornou para mais 2 horas de exposição. O resultado da simulação usando os modelos linear e não-linear da equação CFK são apresentados na Figura 13 e uma comparação com os dados experimentais são mostrados na Tabela 11.

Analisando os dados da Tabela 11 é possível notar que, assim como foi observado nos experimentos com exposição contínua, a forma linear apresentou uma melhor correspondência com as medições experimentais. A maior diferença entre valor medido e simulado ocorreu no segundo ponto, após 3 horas de exposição. Comparando esta diferença com àquela observada para exposições a 50 ppm de CO após 3 horas na Tabela 8 (pontos 8 e 14), nota-se que ela é mais de duas vezes maior para a exposição descontínua.

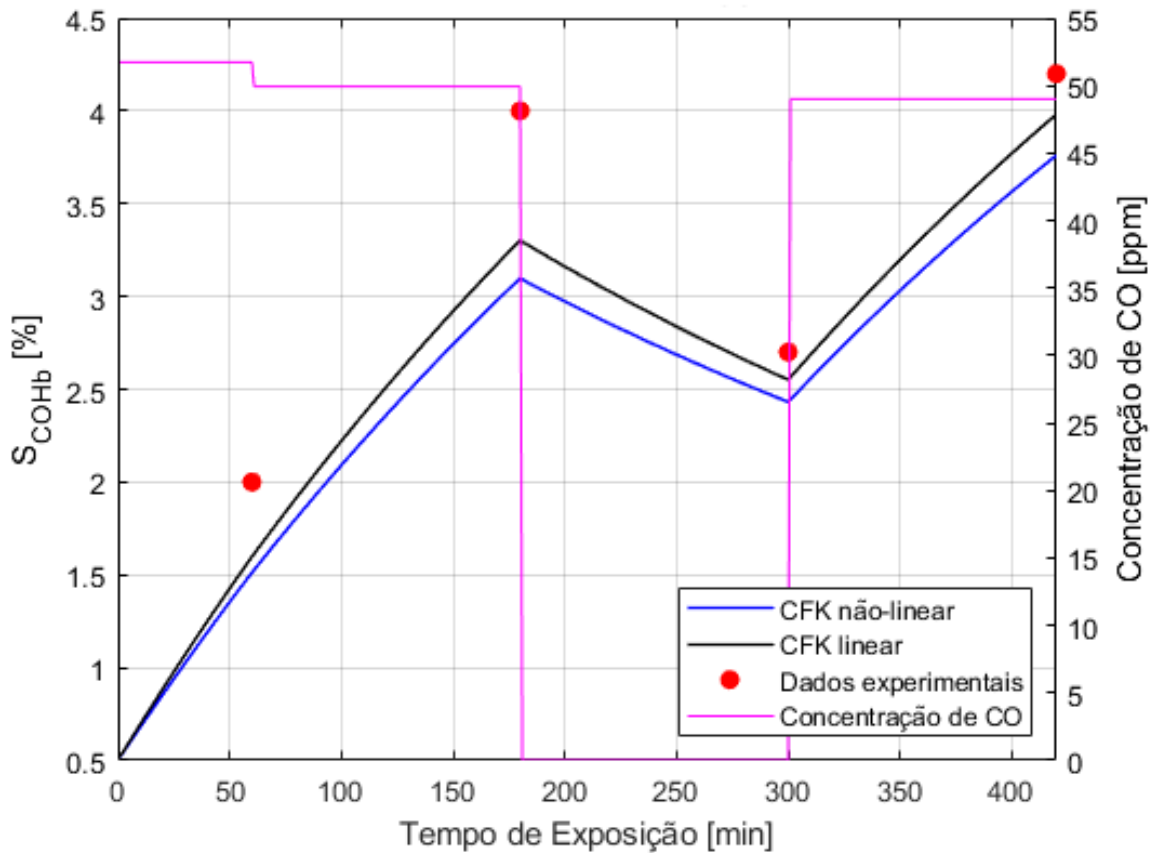


Figura 13 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição descontínua a 50 ppm de CO.

Tabela 11 – Dados experimentais para avaliação de S_{COHb} durante exposição descontínua a 50 ppm de CO.

Duração Incremental	S_{COHb} Experimental	CFK Linear		CFK Não-linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	2,00	1,60	0,40	1,51	0,49
120	4,00	3,30	0,70	3,10	0,90
120	2,70	2,55	0,15	2,43	0,27
120	4,20	3,98	0,22	3,76	0,44
Erro Quadrático Médio				0,18	0,33

6.1.4. Exposição para concentrações crescentes de CO

Dois indivíduos foram expostos ao CO com concentração crescente de 0 a 1000 ppm. A concentração de CO foi medida a intervalos de 15 minutos durante um intervalo total de 150 minutos. A única diferença reportada entre os dois indivíduos foi a saturação inicial de carboxihemoglobina.

A Figura 14 apresenta os resultados das equações dos modelos linear e não-linear para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,75 % e a Figura 15 para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,20 %. A curva de concentração de CO ao longo do tempo de exposição foi construída por meio de regressão polinomial com base em valores reportados por Peterson e Steward (1970). Em ambos os casos a forma linear ficou mais próxima dos dados experimentais.

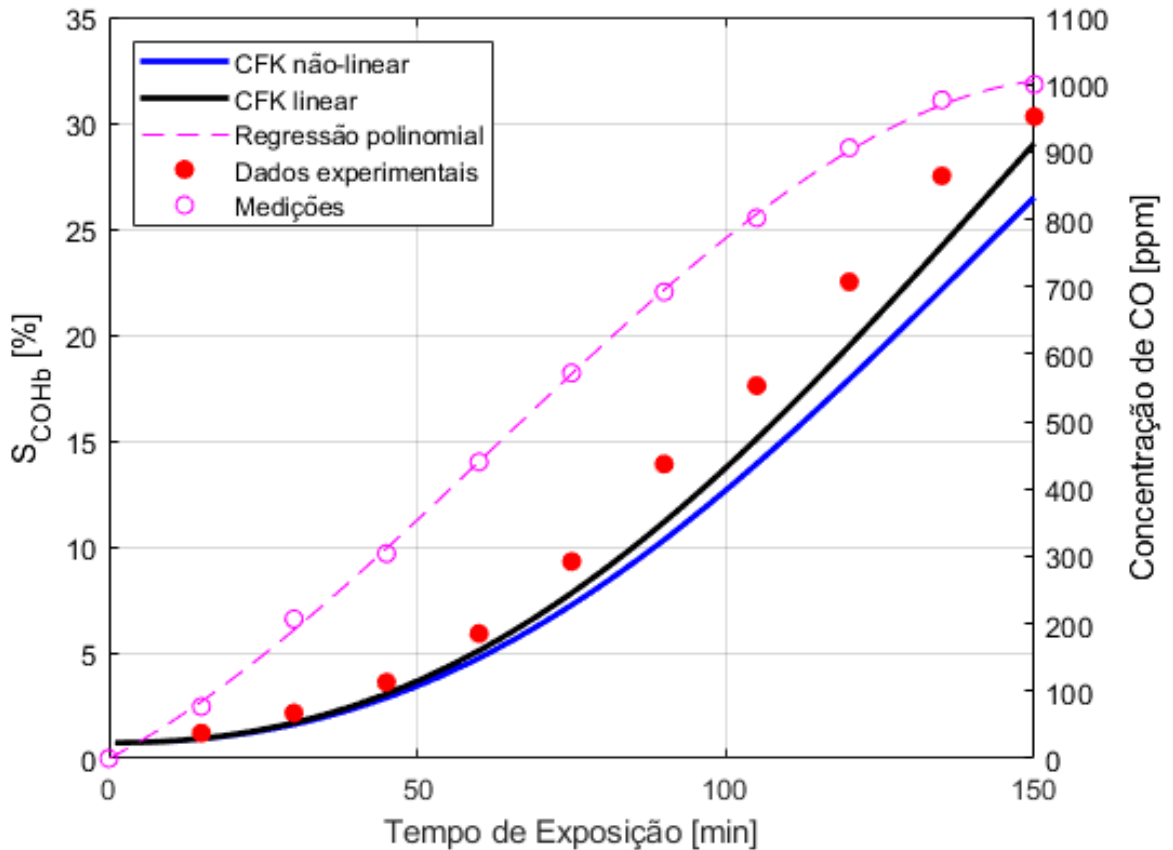


Figura 14 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição incremental de CO para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,75 %.

A Tabela 12 apresenta uma comparação entre valores reais e obtidos pelas equações CFK para os dois indivíduos. Em ambos os casos é possível notar que os valores calculados iniciam muito próximos e passam a se descolar de forma mais nítida após uma hora de experimento. A distância entre dados experimentais e valores calculados também aumenta ao longo da exposição, sendo esta diferença consideravelmente maior para o segundo indivíduo. Para os dois casos a forma linear da equação apresentou resultados mais próximos daqueles medidos experimentalmente.

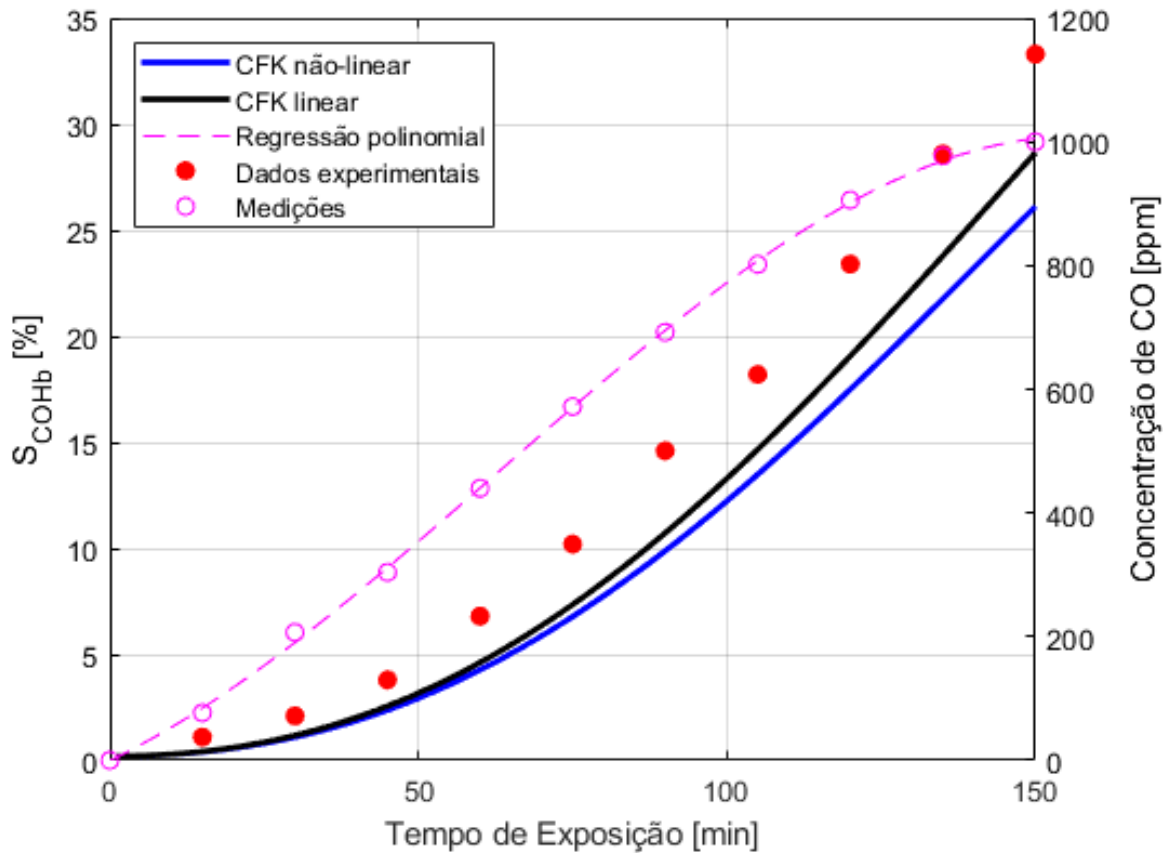


Figura 15 – Comparação dos modelos linear e não-linear da equação CFK com dados experimentais obtidos por Peterson e Steward (1970) para exposição incremental de CO para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,20 %.

Tabela 12 – Dados experimentais para avaliação de S_{COHb} durante exposição incremental de CO.

Incremento de tempo	Indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,75 %					Indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,20 %				
	S_{COHb} Real	CFK Linear		CFK Não-linear		S_{COHb} Real	CFK Linear		CFK Não-linear	
		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ		S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
15	1,20	0,95	0,25	0,93	0,27	1,10	0,42	0,68	0,40	0,70
15	2,15	1,69	0,46	1,61	0,54	2,10	1,18	0,92	1,10	1,00
15	3,60	3,06	0,54	2,87	0,73	3,80	2,56	1,24	2,37	1,43
15	5,90	5,10	0,80	4,75	1,15	6,80	4,62	2,18	4,27	2,53
15	9,30	7,81	1,49	7,24	2,06	10,20	7,35	2,85	6,78	3,42
15	13,90	11,17	2,73	10,32	3,58	14,60	10,72	3,88	9,88	4,72
15	17,60	15,09	2,51	13,91	3,69	18,20	14,66	3,54	13,49	4,71
15	22,50	19,48	3,02	17,91	4,59	23,40	19,07	4,33	17,50	5,90
15	27,50	24,19	3,31	22,16	5,34	28,60	23,79	4,81	21,76	6,84
15	30,30	29,04	1,26	26,49	3,81	33,30	28,65	4,65	26,12	7,18
Erro Quadrático Médio		3,88		9,70		10,68		19,93		

6.1.5. Comparação entre resultados

As seções anteriores apresentaram nove conjunto de dados experimentais referentes a quatro estudos feitos por Peterson e Steward (1970). Salvo a exposição durante 24 horas a 50 ppm de CO para o indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,65 %, em todas as demais comparações a forma linear da equação CFK apresentou melhor correspondência com os dados experimentais. Por este motivo, as análises de exposição ao CO nas próximas seções serão feitas com a forma linear da equação CFK.

6.2. SATURAÇÃO INICIAL DE CARBOXIHEMOGLOBINA

Mesmo que não houvesse CO no ar respirado, ainda assim certa quantidade de carboxihemoglobina estaria presente no sangue devido aos processos endógenos de produção de monóxido de carbono. Para períodos longos o suficiente que permitam o estabelecimento do equilíbrio entre a quantidade de CO no sangue e no ar inspirado, o teor inicial de carboxihemoglobina não tem influência no valor de equilíbrio, conforme demonstrado por McCartney (1990). No entanto, para curtos tempos de exposição, essa influência não é desprezível. Por esse motivo, antes de avaliar o nível de carboxihemoglobina para 90 dias, 24 horas e 1 hora, será calculado um $S_{COHb,0}$ que seja condizente com a atmosfera interna a qual a tripulação está normalmente exposta.

Bondi, Very e Schaefer (1978) avaliaram o nível de carboxihemoglobina de quinze marinheiros não-fumantes de um submarino nuclear da marinha americana e observaram que, para uma concentração média de 7 ppm ao longo de uma missão de 36 dias, o nível de carboxihemoglobina atingiu 1,72 % (± 0.346). Nas análises de Hagar (2003 apud NRC, 2007) em dezenove submarinos com propulsão nuclear, ele observou que o nível de monóxido de carbono variou de 0 a 14 ppm, mantendo uma média entre 3 e 5 ppm. Também observou que o teor de oxigênio no ar é mantido em cerca de 90% da atmosfera externa ao nível do mar, ou seja, em cerca de 19%. Esses parâmetros foram empregados no modelo CFK não linear considerando indivíduos sedentários. Nessas simulações, $S_{COHb,0}$ foi considerada como 0,76 %, valor médio medido experimentalmente por Peterson e Steward (1970) para pessoas sem exposição prévia, e o tempo de 5000 minutos foi escolhido de modo a garantir a obtenção do equilíbrio.

Os dados apresentados na Figura 16 mostram que exposições ao monóxido de carbono em concentrações de 3, 4, 5 e 7 ppm resultaram em um nível de carboxihemoglobina no equilíbrio de 0,85 %, 1,03 %, 1,21 % e 1,57 %, respectivamente. Como esperado, quanto mais elevado o nível de CO no ambiente, maior o nível de carboxihemoglobina. O valor obtido para exposição a 7 ppm, 1,57 %, está no intervalo medido experimentalmente por Bondi, Very e Schaefer (1978), 1,72 % (± 0.346).

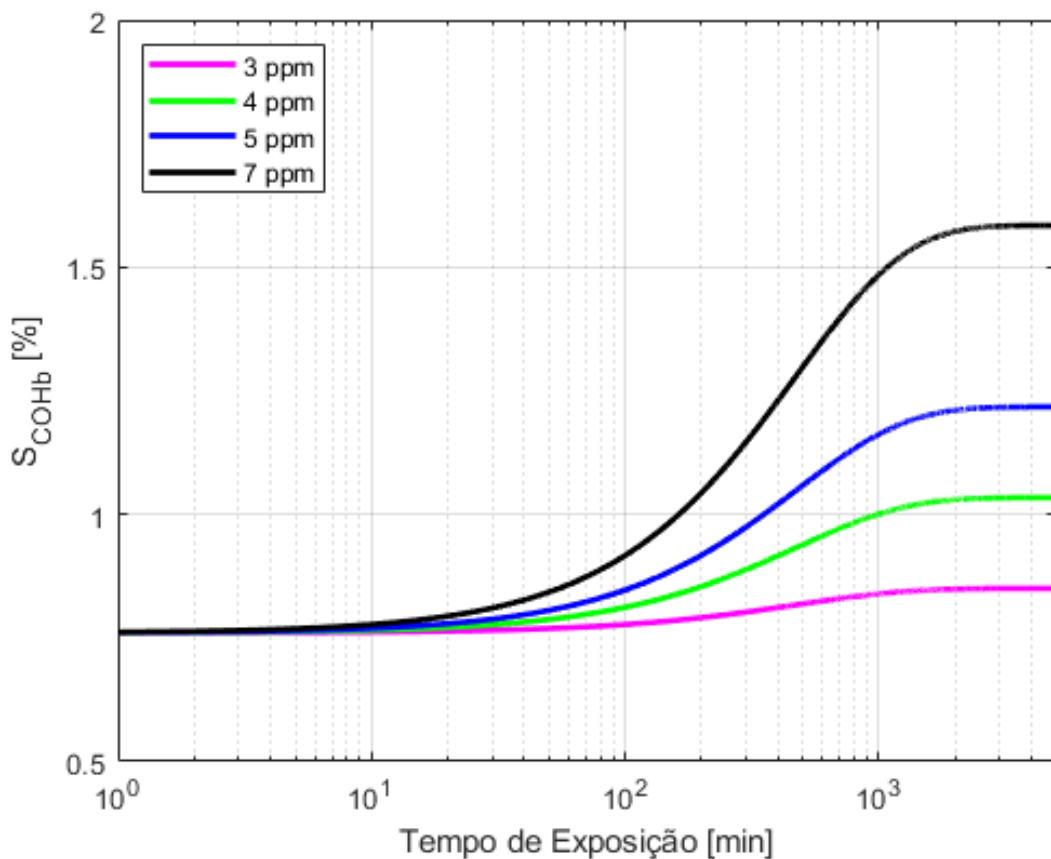


Figura 16 – Variação na saturação de COHb no sangue para diferentes concentrações médias encontradas em submarinos nucleares.

Para as análises seguintes, o nível de carboxihemoglobina de 1,21 % foi selecionado como $S_{COHb,0}$. Esse valor foi escolhido porque corresponde à exposição ao maior valor médio de CO no ambiente nas análises de Hagar (2003 apud NRC, 2007). Os níveis referentes à exposição a 7 ppm foram preteridos pois o estudo feito por Bondi, Very e Schaefer (1978) foi conduzido em uma época em que fumar ainda era permitido a bordo de submarinos nucleares, cenário que não corresponde a atualidade.

6.3. EXPOSIÇÃO DE 90 DIAS AO MONÓXIDO DE CARBONO

O Nível de Exposição Contínua para 90 dias representa uma concentração teto definida com o objetivo de impedir o surgimento de efeitos adversos imediatos ou postergados e que não resulte na degradação do desempenho da tripulação (NRC, 2007). Exposições crônicas a teores baixos tendem a apresentar efeitos a saúde bem distintos de exposições agudas ou em concentrações mais elevadas, pois muitas vezes são caracterizados por sintomas sutis e de difícil detecção, como alterações sensoriais, emocionais e motoras. De fato, acredita-se que muitos casos de intoxicação por monóxido de carbono têm sido diagnosticados erroneamente devido a semelhança dos sintomas com outras doenças (OMS, 1999).

O nível de saturação de carboxihemoglobina de 2 % foi escolhido como alvo para definição dos níveis de exposição para a população em geral (OMS, 1999) e para astronautas em missões de 30, 180 e 1000 dias (NRC, 2008b). A escolha desse valor está relacionada a evidências na redução do tempo de início de angina (dor no peito) e redução no tempo de início de depressões no segmento ST em eletrocardiogramas (o que é indicativo de isquemia miocárdica) em pessoas com doenças cardíacas (RAUB, 2000). O nível de carboxihemoglobina a partir do qual esses efeitos foram observados foi de 2,9 - 3,0 %, no entanto como a medição foi feita com oxímetro de CO, estabeleceu-se o valor de 2,0 % a fim de levar em consideração incertezas nas medições (RAUB, 2000).

A determinação do limite de exposição em submarinos nucleares para 90 dias levou em conta um teor de oxigênio de 19 %, tripulação sedentária e $S_{COHb,0}$ igual a 1,21 %, conforme explicado no capítulo anterior. O tempo simulado foi de 5000 minutos em vez de 90 dias, pois esse intervalo de tempo foi suficiente para atingir o equilíbrio. Avaliaram-se concentrações de CO para 90 dias em submarinos sugeridas pelo NRC (2007) (9 ppm), o maior valor observado por Hagar (2003 apud NRC, 2007) (14 ppm) e o limite estabelecido por (NRC, 2008b) para 30, 180 e 1000 dias (15 ppm). O nível de saturação de carboxihemoglobina de 2 % foi mantido como critério para o Nível de Exposição Contínua para 90 dias.

A Figura 17 apresenta os limites de exposição ao monóxido de carbono durante 90 dias em concentrações de 9, 14 e 15 ppm.

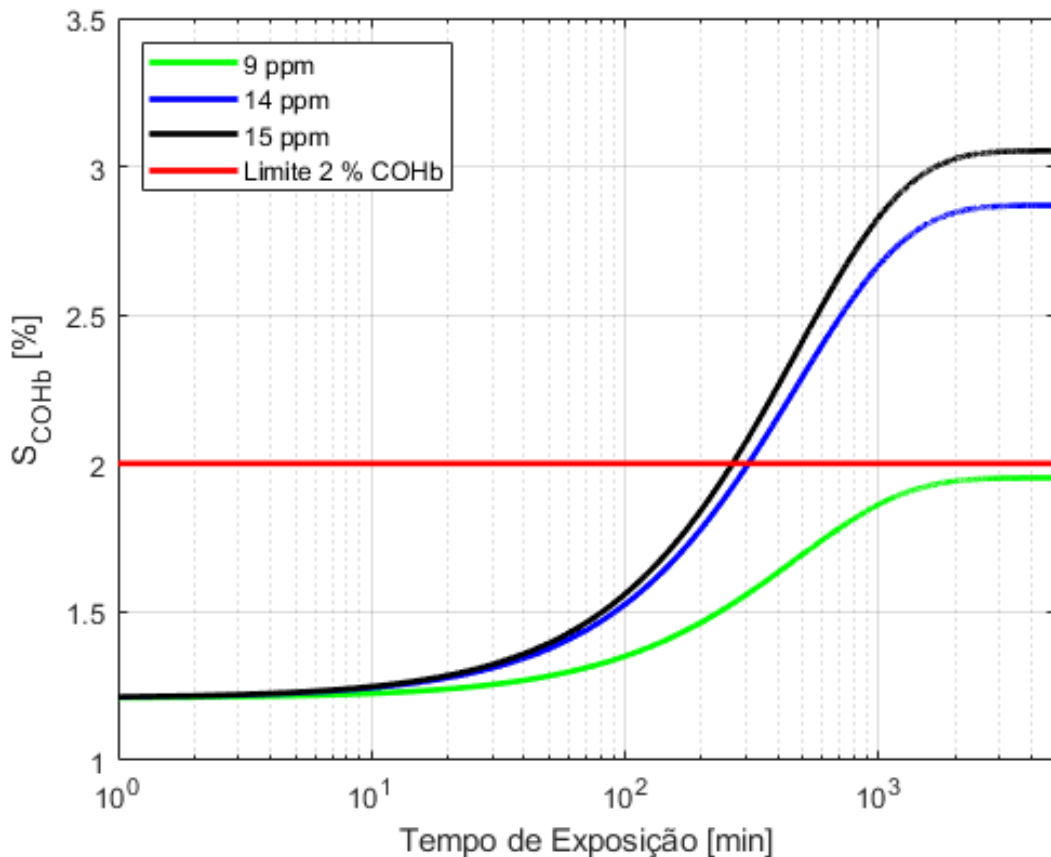


Figura 17 – Avaliação dos limites de exposição de 90 dias ao CO para ambiente de submarino nuclear.

Os resultados da Figura 10 mostram que exposições ao monóxido de carbono em concentrações de 9, 14 e 15 ppm levaram a níveis de carboxihemoglobina no equilíbrio de 1,95 %, 2,87 %, e 3,05 %, respectivamente. Apenas o nível de 9 ppm sugerido pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2007) para submarinos resultou em uma saturação de carboxihemoglobina inferior a 2 %. Exposições a 14 e 15 ppm ultrapassaram esse limite após 306 e 265 minutos, respectivamente.

6.4. EXPOSIÇÃO DE EMERGÊNCIA AO MONÓXIDO DE CARBONO

Os Limites de Exposição de Emergência diferem dos Limites de Exposição Contínua, pois permitem o surgimento de alguns sintomas leves. Os efeitos não devem causar efeitos irreversíveis à tripulação e não podem impedir a execução de tarefas essenciais como fechamento de válvulas ou acionamento de extintores de incêndio. Os eventos que levam a esse cenário são raros e característicos de situações de emergência.

O nível de saturação de carboxihemoglobina de 2 % é definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010) como alvo para todos os tempos de exposição pois não emprega o conceito de exposição de emergência e busca ser protetivo em todas as situações, levando em conta indivíduos suscetíveis e grupos de risco. O Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2008b) definiu o nível de saturação de carboxihemoglobina de 15 % como alvo para exposições de emergência em naves espaciais, ao passo que para submarinos nucleares o mesmo Conselho (NRC, 2007) se baseou nas observações feitas por Davies e Smith (1980) em alterações nas ondas P nos eletrocardiogramas em 6 de 15 indivíduos expostos a uma concentração de CO de 50 ppm. Essa concentração foi alterada para 45 ppm pelo NRC (2007) a fim de considerar uma atmosfera com reduzido teor de oxigênio. Embora o nível de saturação de carboxihemoglobina não tenha sido o critério usado pelo NRC (2007), Davies e Smith (1980) reportaram uma COHb de 7,1 % na exposição a 50 ppm. Dúvidas foram levantadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010) em relação a validade dos resultados apresentados por Davies e Smith (1980). A Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010) reportou alguns problemas metodológicos como a ausência de testes para avaliar propensão à arritmia e a não consideração do efeito da abstinência nos indivíduos tabagistas, entre outros. Também apontou a ausência de outros efeitos característicos de arritmias além de variações nas ondas P.

O nível de saturação de carboxihemoglobina de 7 % foi escolhido como critério para o Nível de Exposição de Emergência. Embora não haja clareza se o nível de saturação de carboxihemoglobina de 7 % pode ser considerado um efeito adverso (NRC, 2008b), decidiu-se não usar o nível de 15 % como critério, a fim de evitar colocar a tripulação em risco no caso de se confirmar futuramente que níveis de 7 % produzem, de fato, efeitos adversos irreversíveis.

6.4.1. Exposição durante 24 horas

A determinação do limite de exposição em submarinos nucleares para 24 horas levou em consideração um teor de oxigênio de 19 % e $S_{COHb,0}$ igual a 1,21 %. Mesmo que a tripulação não exerça atividades extenuantes constantemente, durante as 24 horas, considerando uma situação de emergência, não é razoável supor que uma condição de repouso seja estabelecida. Por esse motivo, um nível de atividade leve foi considerado. Avaliaram-se concentrações de CO para 24 horas definidas pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos para submarinos nucleares, 45 ppm (NRC, 2007), e para naves espaciais, 100 ppm (NRC, 2008b). O limite estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2010) (7 ppm) foi testado

apenas para ilustrar como o critério da OMS é mais rígido do que o empregado para os Limites de Exposição de Emergência.

A Figura 18 mostra que exposições ao monóxido de carbono em concentrações de 7 ppm, 45 ppm e 100 ppm resultaram em um nível de carboxihemoglobina próximo do equilíbrio de 1,41 %, 8,38 %, e 18,47 %. Nota-se que a concentração de 7 ppm definida (OMS, 1999) não só respeita o limite de 7 %, conforme esperado, mas também não ultrapassa o nível de 2 % de carboxihemoglobina, mesmo considerando um ambiente com teor reduzido de oxigênio de submarinos. O limite de 7 % foi ultrapassado para concentrações de 45 ppm e 100 ppm após exposições de 321 minutos e 80 minutos, respectivamente.

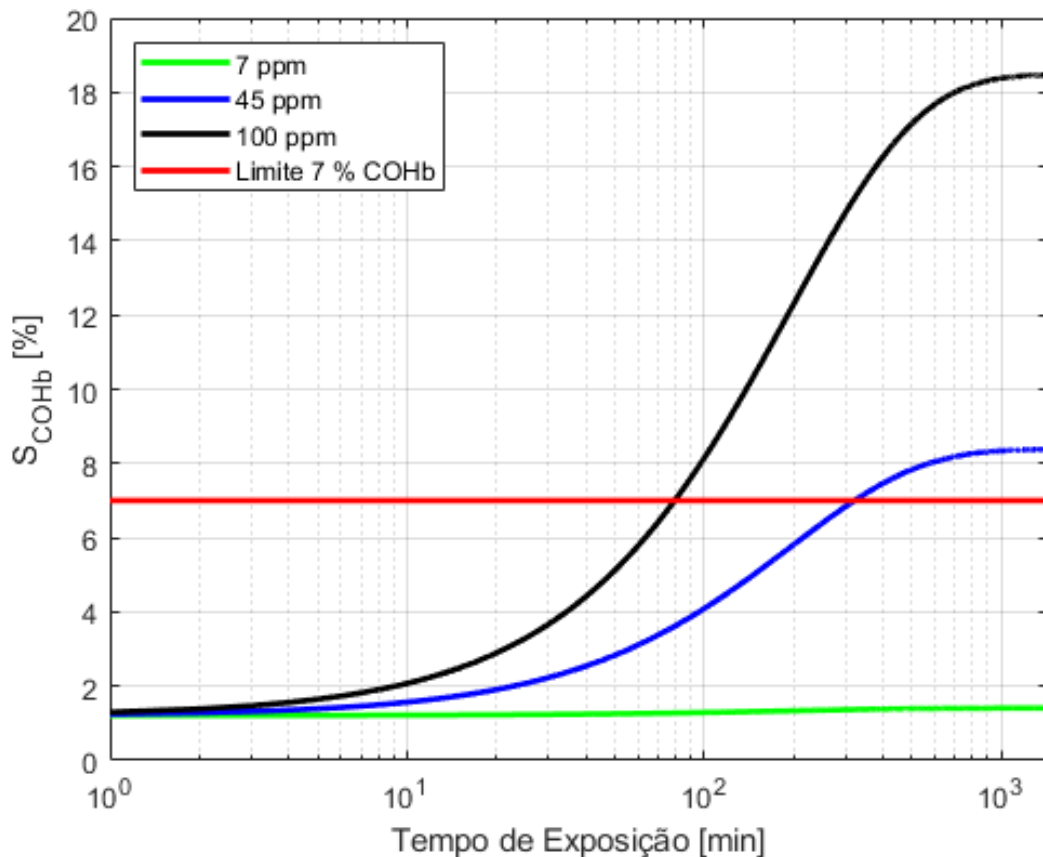


Figura 18 – Avaliação dos limites de exposição de 24 horas ao CO para ambiente de submarino nuclear.

O gráfico da Figura 18 mostra ainda que a concentração de 100 ppm não poderia ser aplicada em submarinos, mesmo que se considerasse 15 % de COHb como valor alvo, conforme feito pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos para naves espaciais (NRC, 2008b). Isso se deve à baixa quantidade de oxigênio na atmosfera de um submarino. Caso essa concentração fosse avaliada para um ambiente com teores normais de oxigênio, cerca de 21 %, o nível de COHb seria de 16,47 %.

6.4.2. Exposição durante 1 hora

A determinação do limite de exposição em submarinos nucleares para 1 hora levou em consideração um teor de oxigênio de 19 %, tripulação em atividade pesada e $S_{COHb,0}$ igual a 1,21 %. Avaliaram-se concentrações de CO para 1 hora definidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999), 30 ppm, e os limites definidos pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos para submarinos nucleares, 180 ppm (NRC, 2007), e para naves espaciais, 425 ppm (NRC, 2008b).

É possível observar na Figura 19 que 1 hora não é suficiente para o nível de carboxihemoglobina atingir o equilíbrio. As exposições de 30 ppm, 180 ppm e 425 ppm resultaram em uma saturação de carboxihemoglobina de 2,92 %, 13,68 % e 31,26 %, respectivamente. Diferentemente do observado na exposição de 24 horas, a concentração definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999), 30 ppm, quando avaliada para as condições estudadas, ultrapassa o nível de 2 % de carboxihemoglobina.

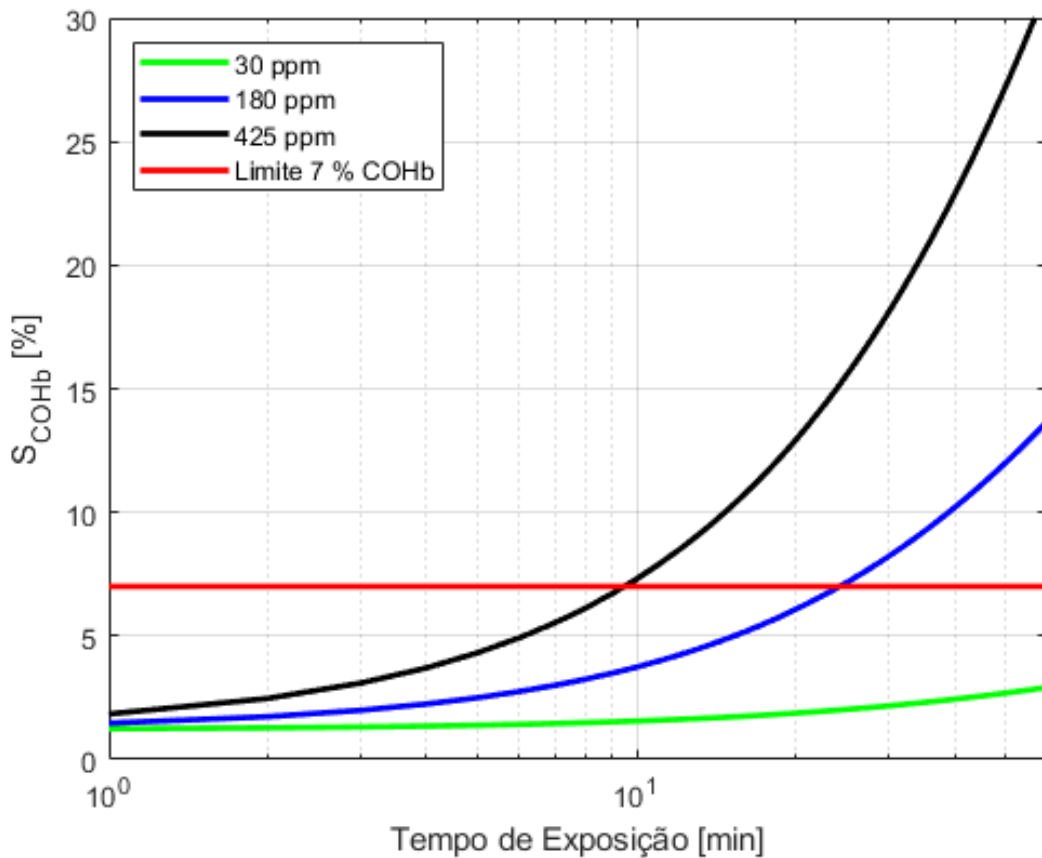


Figura 19 – Avaliação dos limites de exposição de 1 hora ao CO para ambiente de submarino nuclear.

As concentrações para exposições de emergência em submarinos (180 ppm) e naves espaciais (425 ppm) ultrapassaram o limite de 7 % após 25 minutos e 10 minutos, respectivamente. Isso se deve não só ao teor reduzido de oxigênio, mas também no nível de atividade. Em tempos de exposição próximos a 1 hora, a influência dos parâmetros relativos ao nível de atividade dos indivíduos no nível de carboxihemoglobina é maior, conforme análise de sensibilidade feita por McCartney (1990).

6.5. NÍVEIS PARA ESCAPE DE SUBMARINOS

Colisões, explosões externas ou falha catastrófica de alguma válvula de casco podem causar danos severos nas estruturas de submarinos, ocasionando o seu afundamento. Até uma profundidade de cerca de 180 m é possível efetuar o escape, e até 600 m ainda é possível resgatar a tripulação (NRC, 2002). Para escapar, a tripulação veste um traje inflável específico e se dirige até a guarita de salvamento, compartimento alagado com o objetivo de igualar a pressão interna com a externa. Em seguida, abre-se a escotilha da guarita e o tripulante escapa do submarino sinistrado, chegando à superfície pela flutuabilidade garantida pelo traje (NRC, 2002).

O procedimento de escape por si só configura um risco à tripulação. Durante o contato com a água do mar e ao longo da subida à superfície, o submarinista está sujeito a uma série de efeitos adversos, como embolia arterial, barotrauma, doença de descompressão, hipotermia e narcose por nitrogênio, os quais podem ser fatais dependendo da profundidade do navio sinistrado (NRC, 2002). Por esse motivo, o escape acaba sendo o último recurso de salvamento, devendo a tripulação aguardar o resgate sempre que possível.

Face aos perigos inerentes ao escape, os níveis de exposição aos poluentes para escape de submarinos permitem o surgimento de sintomas moderados, porém reversíveis. Esses efeitos podem causar, por exemplo, irritação na pele, nos olhos ou no trato respiratório, mas não devem afetar as funções do sistema respiratório ou do sistema nervoso central a ponto de impedir o tripulante de executar os procedimentos de escape (NRC, 2002). São estabelecidos dois Níveis para Escape de Submarinos, para 10 dias e 24 horas.

Uma saturação de carboxihemoglobina de 15 % foi definido pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2002) como alvo para estabelecer o nível para escape de submarinos para 10 dias e uma saturação de 20 % para o nível de 24 horas. Embora existam indícios de efeitos adversos para S_{COHb} acima de 7 %, conforme exposto na seção 6.4, decidiu-se manter os limites de 15 e 20 % nas análises feitas neste trabalho. Essa escolha se deve ao

fato de que os riscos de exposição devem ser avaliados não só em termos de efeitos adversos, mas também com relação com os riscos de expor a tripulação ao procedimento de escape. Até cerca de 15 %, não são esperadas alterações sensoriais ou cognitivas de forma significativa, enquanto apenas dores de cabeça são esperadas até 20 % (NRC, 2002).

6.5.1. Nível de escape para 10 dias

A determinação do nível de escape para dez dias levou em consideração um teor de oxigênio de 16 %, $S_{COHb,0}$ igual a 1,21 % e tripulação em atividade leve. Da mesma forma considerada para exposição de emergência para 24 horas, mesmo que a tripulação não exerça atividades físicas de forma constante ao longo dos dez dias, ela dificilmente se encontraria em uma condição semelhante ao repouso. Avaliaram-se concentrações de CO para 10 dias para escape de submarinos nucleares sugeridas pela Marinha Americana, 75 ppm (NRC, 2002), e o limite estabelecido pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2002), 80 ppm.

Os resultados da Figura 20 mostram que exposições ao monóxido de carbono em concentrações de 75 e 80 ppm levaram a níveis de carboxihemoglobina no equilíbrio de 18,22 % e 19,43 %, respectivamente. Ambas as concentrações ultrapassaram o limite de saturação de carboxihemoglobina proposto de 15 %. Exposições a 75 e 80 ppm nas condições estudadas ultrapassaram esse limite após 426 e 362 minutos, respectivamente.

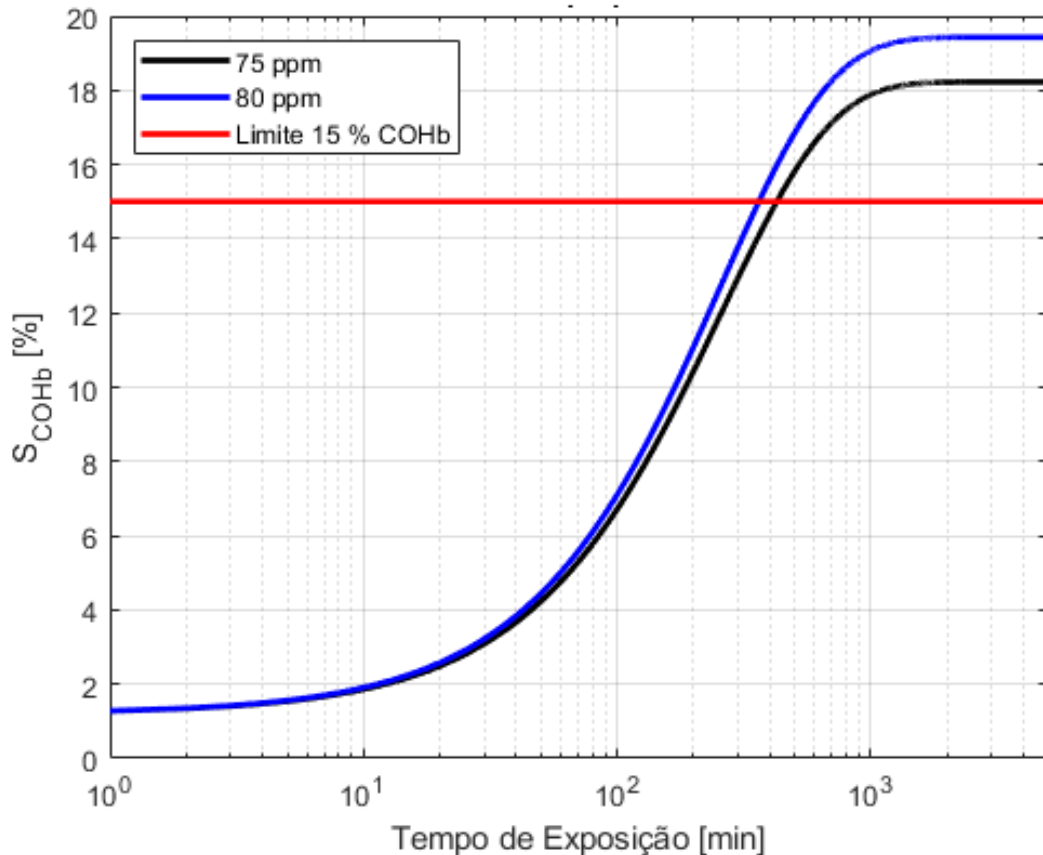


Figura 20 – Avaliação dos níveis de escape para dez dias ao CO para ambiente de submarino nuclear.

6.5.2. Nível de escape para 24 horas

A avaliação do nível de escape para 24 horas levou em consideração um teor de oxigênio de 16 %, $S_{COHb,0}$ igual a 1,21 % e tripulação em atividade leve. Avaliaram-se concentrações de CO para 24 horas para escape de submarinos nucleares sugeridas pela Marinha Americana, 85 ppm (NRC, 2002), e o limite estabelecido pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2002), 96 ppm.

Os resultados da Figura 21 mostram que exposições ao monóxido de carbono em concentrações de 85 e 96 ppm levaram a níveis de carboxihemoglobina próximas ao equilíbrio de 20,56 % e 23,20 %, respectivamente. Ambas as concentrações ultrapassaram o limite de saturação de carboxihemoglobina proposto de 20 %. Exposições a 85 e 96 ppm nas condições estudadas ultrapassaram esse limite após 875 e 487 minutos, respectivamente.

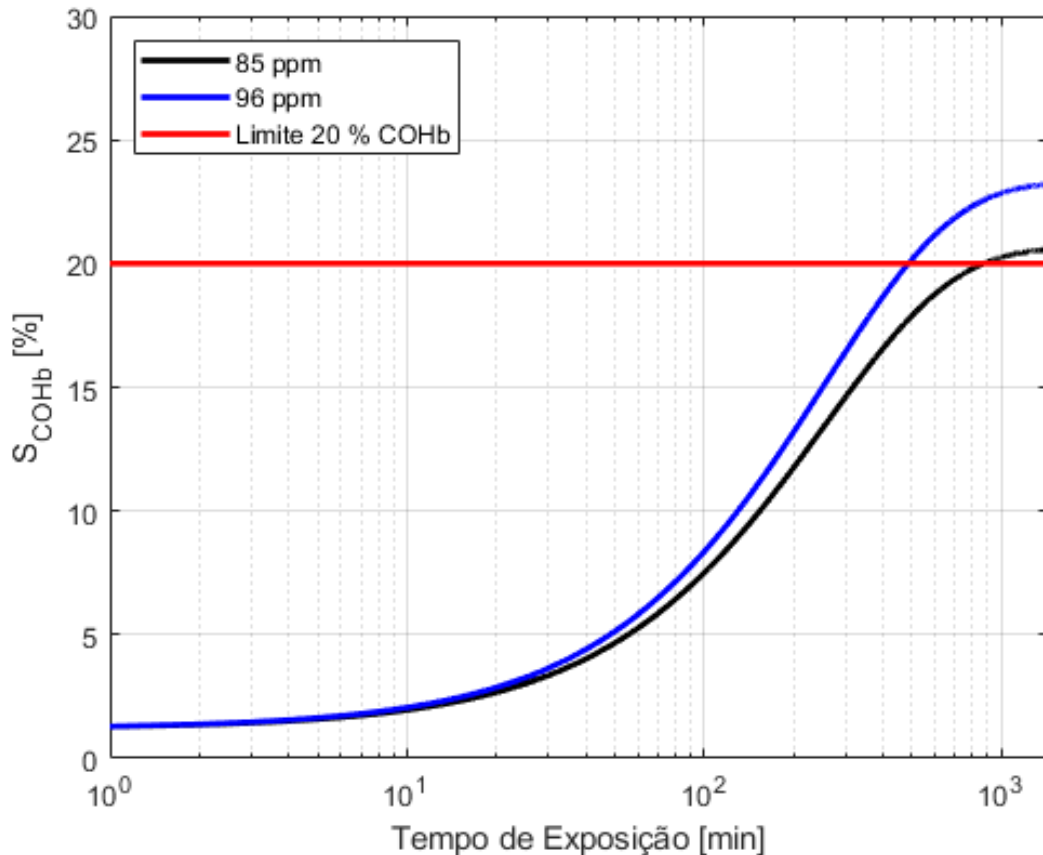


Figura 21 – Avaliação dos níveis de escape para 24 horas ao CO para ambiente de submarino nuclear.

O efeito do teor reduzido de oxigênio fica evidente quando se comparam os resultados da Figura 21 com os níveis de exposição de emergência durante 24 horas da Figura 18, pois as duas análises levam em consideração parâmetros idênticos, exceto o teor de oxigênio. Na Figura 18, para teor de oxigênio de 19 %, 100 ppm de CO resultaram em S_{COHb} de 15,66 %, ao passo que para teor de oxigênio de 16 %, conforme observado na Figura 21, exposições a concentrações inferiores de CO resultaram em níveis superiores de S_{COHb} .

6.6. PROPOSIÇÃO DE NÍVEIS DE EXPOSIÇÃO PARA SUBMARINOS

Os resultados obtidos para o Limite de Exposição Contínua mostraram que uma exposição a um ambiente com concentração de monóxido de carbono de 9 ppm respeita o limite estabelecido de 2 % COHb. O mesmo não ocorreu para os Limites de Exposição de Emergência, pois as concentrações propostas pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC 2007, 2008b) ultrapassaram o limite de 7 %. Por esse motivo, diferentes concentrações de CO foram reavaliadas para as exposições de 24 horas e 1 hora, com o objetivo

de encontrar concentrações que resultem em um nível de carboxihemoglobina abaixo do limite. A Figura 22 apresenta a avaliação para o Limite de Exposição de Emergência de 24 horas e a Figura 23, para Limite de Exposição de Emergência de 1 hora.

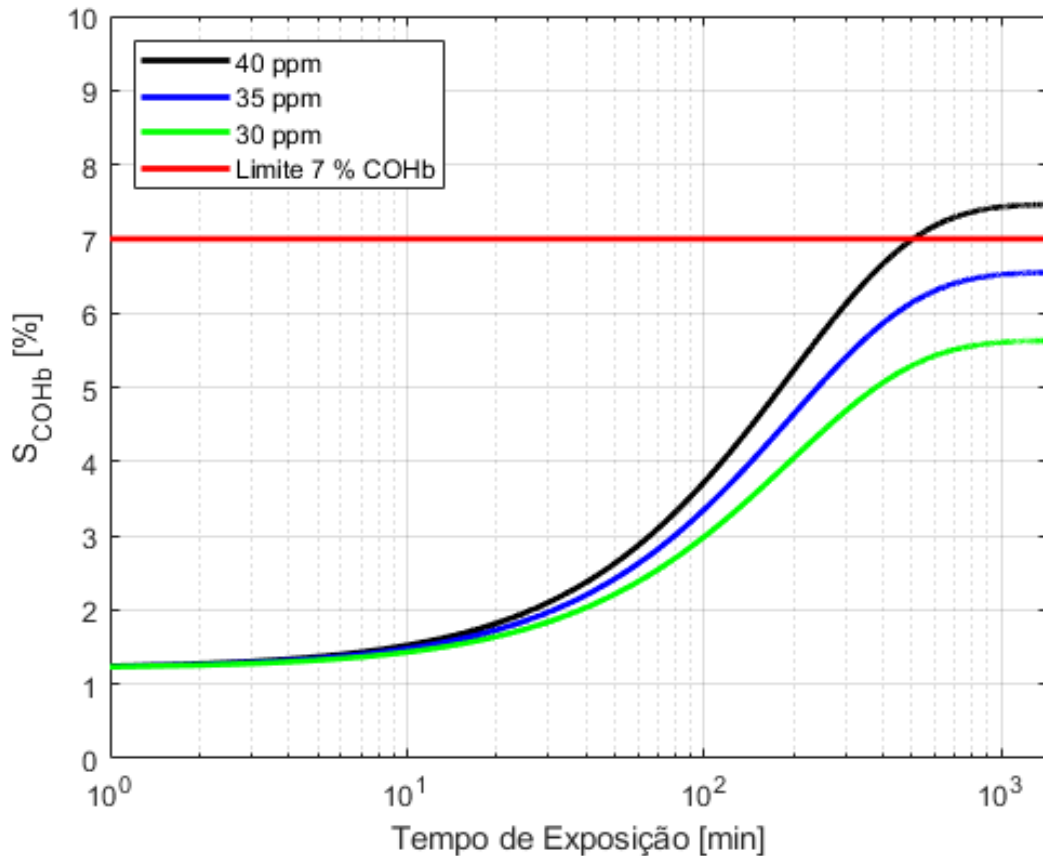


Figura 22 – Avaliação de concentrações de CO para Limite de Exposição de Emergência de 24 horas.

Para o período de 24 horas, foram testadas as concentrações de 40 ppm, 35 ppm e 30 ppm, as quais resultaram, respectivamente, em COHb de 7,46 %, 6,54 % e 5,63 % ao final do tempo de exposição, conforme apresentado na Figura 22. Com base nessas avaliações, a concentração de 35 ppm foi escolhida como Limite de Exposição de Emergência de 24 horas.

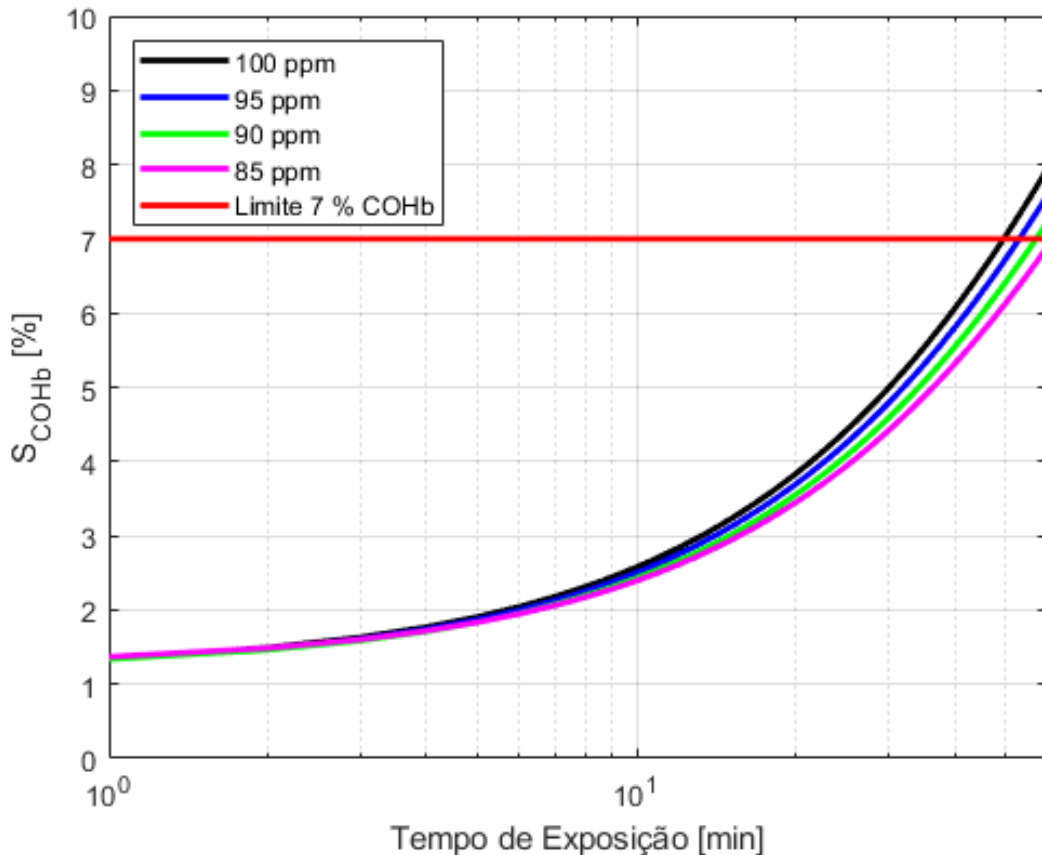


Figura 23 – Avaliação de concentrações de CO para Limite de Exposição de Emergência de 1 hora.

Para o período de 1 hora, foram testadas as concentrações de 100 ppm, 95 ppm, 90 ppm e 85 ppm, as quais resultaram respectivamente em COHb de 7,94 %, 7,58 %, 7,22 % e 6,89 % ao final do tempo de exposição, conforme apresentado na Figura 23. Com base nessas avaliações, a concentração de 85 ppm foi escolhida como Limite de Exposição de Emergência de 1 hora.

Tampouco os Níveis para Escape de Submarinos propostos pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2002) se mostraram adequados quando se leva em consideração os critérios apresentados neste trabalho. Diferentes concentrações de CO também foram testadas para as situações de escape com a finalidade de se obter um nível adequado.

Para o período de 10 dias foram testadas as concentrações de 70 ppm, 65 ppm, 60 ppm e 55 ppm, as quais resultaram respectivamente em COHb de 17,02 %, 15,82 %, 14,61 % e 13,41 % ao final do tempo de exposição, conforme apresentado na Figura 24. Com base nessas avaliações, a concentração de 60 ppm foi escolhida como Nível para Escape de Submarinos de 10 dias.

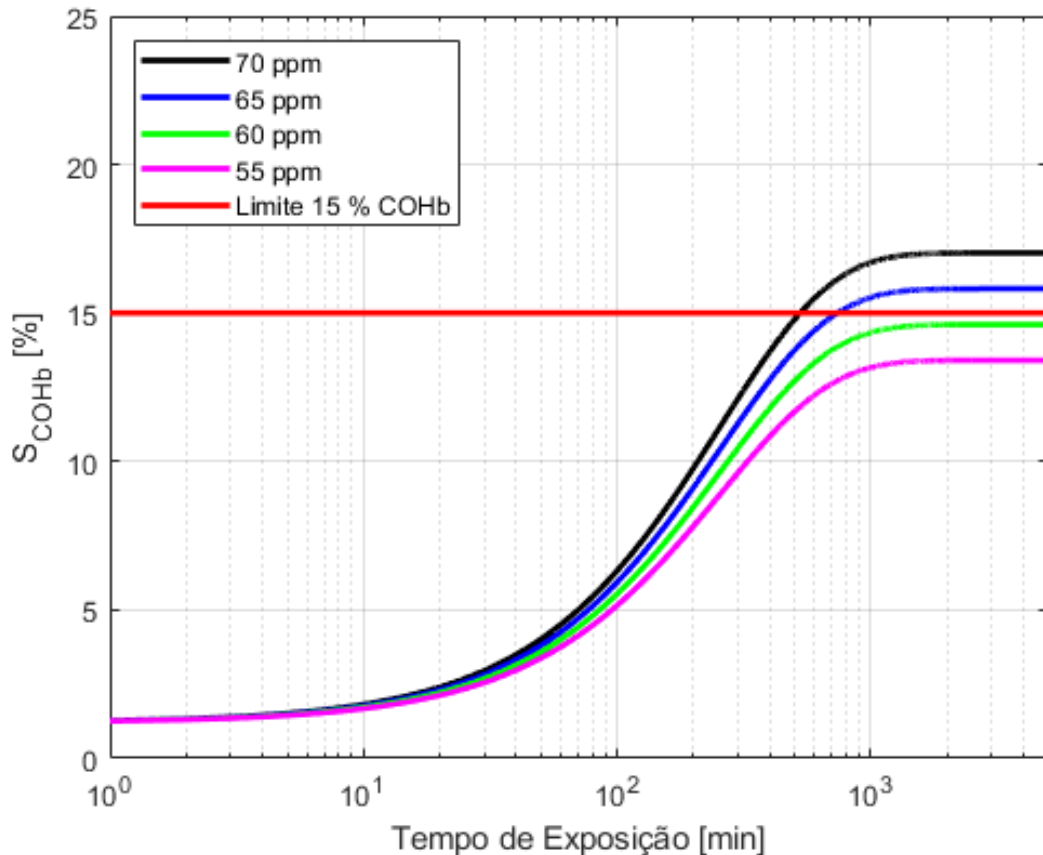


Figura 24 – Avaliação de concentrações de CO para Nível para Escape de Submarinos de 10 dias.

Para o período de 24 horas foram testadas as concentrações de 80 ppm e 75 ppm, as quais resultaram respectivamente em COHb de 19,36 % e 18,16 % ao final do tempo de exposição, conforme apresentado na Figura 25. Dessa maneira, a concentração de 80 ppm foi escolhida como Limite de Exposição de Emergência de 1 hora.

A Tabela 13 apresenta uma comparação entre os limites de exposição ao monóxido de carbono propostos para submarinos nucleares pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2002, 2007) e por este trabalho. Nota-se que embora o Limite de Exposição Contínua seja o mesmo nos dois casos, este trabalho propõe concentrações menores para os Limites de Exposição de Emergência e Limites para Escape de Submarinos. Os limites de emergência são inferiores aos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2007) em 22 % e 52 % para 24 horas e 1 hora, respectivamente. Os limites para escape são inferiores aos do Conselho (NRC, 2002) em 25 % e 17 % para 10 dias e 24 horas, respectivamente. Dessa forma, evidencia-se que os limites propostos por este trabalho são mais conservativos.

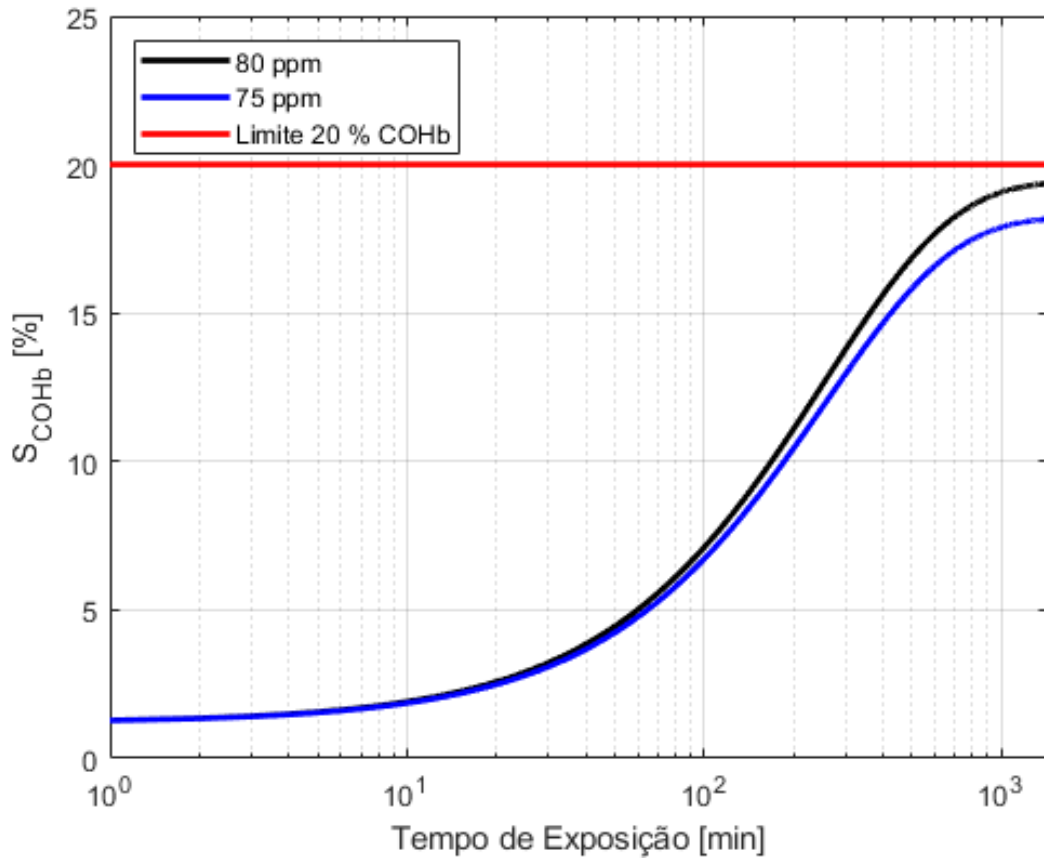


Figura 25 - Avaliação de concentrações de CO para Nível para Escape de Submarinos de 24 horas.

Tabela 13 - Proposta para Limites de Exposição para CO em submarinos nucleares.

Referência	Concentração [ppm]	
	NRC (2002, 2007)	Este Trabalho
Limite de Exposição Contínua	9	9
Limite de Exposição de Emergência de 24 horas	45	35
Limite de Exposição de Emergência de 1 hora	180	85
Limite para Escape de Submarinos para 10 dias	80	60
Limite para Escape de Submarinos para 24 horas	96	80

7. CONCLUSÃO

Utilizou-se neste trabalho a forma linear do modelo de Coburn-Foster-Kane para propor limites de exposição em um ambiente de submarino nuclear. Foram avaliados o Limite de Exposição Contínua para 90 dias, os Limites de Exposição de Emergência para 24 horas e 1 hora e os Limites para Escape de Submarinos para 10 dias e 24 horas.

As concentrações de CO testadas foram aquelas estabelecidas por diversas organizações para o tempo de exposição estudado. O nível de oxigênio no ambiente foi estimado como 19 % para os Limites de Exposição Contínua e de Emergência e 16 % para os Limites para Escape de Submarinos. Considerou-se uma tripulação em repouso para exposição durante 90 dias, em atividade pesada para exposição de 1 hora e atividade leve para as demais.

Foram avaliadas as concentrações de CO no ambiente de 9 ppm, 14 ppm e 15 ppm para o Limite de Exposição Contínua de 90 dias. Considerou-se o valor de saturação de carboxihemoglobina de 2 % como limite para esse tempo de exposição, o qual corresponde ao nível abaixo do qual não são observados efeitos adversos. Apenas a concentração de 9 ppm gerou níveis de carboxihemoglobina abaixo do limite estabelecido. Por esse motivo, essa concentração foi escolhida como Limite de Exposição Contínua de 90 dias.

Os Limites de Exposição de Emergência permitem o aparecimento de efeitos adversos reversíveis, motivo pelo qual o nível de carboxihemoglobina de 7 % foi escolhido como limite. As concentrações de 45 ppm e 100 ppm foram avaliadas para 24 horas e 180 ppm e 425 ppm para 1 hora de exposição. Todas essas concentrações ultrapassaram o limite de 7 % e novas concentrações de CO no ambiente foram testadas a fim de descobrir valores que o respeitem. As concentrações de 35 ppm e 90 ppm foram encontradas para o Limite de Exposição de Emergência de 24 horas e 1 hora, respectivamente.

Níveis de carboxihemoglobina de 15 % e 20 % foram considerados para os Limites para Escape de Submarinos para 10 dias e 24 horas, respectivamente. A escolha de níveis maiores deve-se não apenas a uma maior aceitabilidade a efeitos adversos nessas condições, mas também porque riscos de exposição também devem ser avaliados com relação aos perigos de expor a tripulação ao procedimento de escape. As concentrações de 75 ppm e 80 ppm foram avaliadas para 10 dias e 85 ppm e 96 ppm para 24 horas de exposição. Uma vez que as quatro concentrações ultrapassaram os limites propostos, novas concentrações de CO foram testadas. Dessa maneira, os Limites para Escape de Submarinos para 10 dias e 24 horas foram definidos como 60 ppm e 80 ppm, respectivamente.

Comparando os limites de exposição propostos por este trabalho com aqueles apresentados pelo Conselho Nacional de Pesquisa dos Estados Unidos (NRC, 2002, 2007), o Limite de Exposição Contínua de 90 dias manteve-se igual, ao passo que os demais foram reduzidos. Os Limites de Exposição de Emergência de 24 horas e 1 hora propostos por este trabalho são menores em cerca de 22 % e 52 %, respectivamente, enquanto os Limites para Escape de Submarinos são inferiores em 25 % e 17 % para 10 dias e 24 horas, respectivamente.

8. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Estudar a taxa de formação de Carboxihemoglobina em atmosferas de submarinos nucleares considerando concentração de CO no ar inspirado e nível de atividades intermitentes.

Avaliar os Limite de Exposição Contínua para 90 dias, os Limites de Exposição de Emergência para 24 horas e 1 hora e os Limites para Escape de Submarinos para 10 dias e 24 horas para outros poluentes encontrados nas atmosferas de submarinos nucleares, como Dióxido de Carbono (CO₂) e Ácido Sulfídrico (H₂S).

Os limites de exposição a poluentes em submarinos nucleares levam em conta uma tripulação composta apenas por homens. Sugere-se avaliar os efeitos fisiológicos da exposição ao CO em mulheres, a fim de garantir a segurança de tripulantes femininas.

REFERÊNCIAS¹

- ALBUQUERQUE NETO, C. **Um modelo do transporte de monóxido de carbono no sistema respiratório do corpo humano**. 2005. Dissertação (Mestrado em Engenharia) – Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- BONDI K. R.; VERY K. R.; SCHAEFER K. E. Carboxyhemoglobin levels during a submarine patrol. **Aviation, Space and Environmental Medicine**, v.49, n.7, p.851-854, 1978.
- BRASIL. Ministério do Trabalho. Portaria n° 3.214, de 08 de junho de 1978-NR 15. **Diário oficial da República federativa do Brasil**, Brasília.
- BRUCE E.N.; BRUCE M.C. A multicompartiment model of carboxyhemoglobin and carboxymyoglobin responses to inhalation of carbon monoxide. **Journal of Applied Physiology**, v.95, n.3, p.1235-1247, 2003.
- COBURN R. F.; FORMAN H.J. Carbon Monoxide Toxicity. In: FISHMAN A. P.; FARHI L. E.; TENNEY S. M. **Handbook of Physiology. Section 3: The Respiratory System. Volume IV. Gas Exchange**. Bethesda: American Physiological Society, 1987.
- COBURN R. F.; FORSTER R. E.; KANE P. B. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentrations in man. **Journal of Clinical Investigation**, v.44, p.1899-1910, 1965.
- DAVIES D. M.; SMITH D. J. Electrocardiographic changes in healthy men during continuous low-level carbon monoxide exposure. **Environmental Research**, v.21, n.1, p.197-206, 1980.
- EPA – ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Air Quality Criteria for Carbon Monoxide**. Washington, DC: Office of Research and Development, 2000.
- GOLDSMITH J.R.; TERZAGHI J.; HACKNEY J.D. Evaluation of fluctuating carbon monoxide exposures. **Archives of Environmental Health**, v.7, p.647-663, 1963.
- LANDIS, W. G.; SOFIELD R. M.; YU M. Inorganic gaseous pollutants. In: _____. **Introduction to Environmental Toxicology: Molecular Substructures to Ecological Landscapes**. Boca Raton: CRC Press, 2018. p. 238-240.
- LILIENTHAL J.L.; PINE M.B. The effect of oxygen pressure on the uptake of carbon monoxide by man at sea level and at altitude. **American Journal of Toxicology**, v.145, p.346-360, 1946.
- MAZUREK W. Submarine Atmospheres. In: HOCKING, M. (ed.). **Air Quality in Airplane Cabins and Similar Enclosed Spaces**. The Handbook of Environmental Chemistry, vol. 4, parte H. Berlin, 2005.

¹ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

McCARTNEY M. Sensitivity Analysis Applied to Coburn-Forster-Kane Models of Carboxyhemoglobin Formation. **American Industrial Hygiene Association Journal**, v.51, n.3, p. 169-177, 1990.

NIOSH – NATIONAL INSTITUT FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **Occupational Exposure to Carbon Monoxide**. Washington, DC: U. S. Department of Health, Education, and Welfare, 1972.

NIOSH – NATIONAL INSTITUT FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **Recommendations for occupational safety and health: Compendium of policy documents and statements**. Cincinnati, U.S. Department of Health and Human Services, 1992.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Guidelines for Developing Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Space Station Contaminants**. Washington, DC: National Academy Press, 1992.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Review of Submarine Escape Action Levels for Selected Chemicals**. Washington, DC: National Academy Press, 2002.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants Volume 1**. Washington, DC: National Academy Press, 2007.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants Volume 2**. Washington, DC: National Academy Press, 2008a.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Spacecraft Maximum Allowable Concentrations for Selected Airborne Contaminants Volume 5**. Washington, DC: National Academy Press, 2008b.

NRC – NATIONAL RESEARCH COUNCIL. **Emergency and Continuous Exposure Guidance Levels for Selected Submarine Contaminants Volume 3**. Washington, DC: National Academy Press, 2009.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants**. Bonn, in puncto druck+medien GmbH, 2010.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Environmental Health Criteria 213: Carbon Monoxide**, 2nd ed. [s.l.], [s.n.], 1999.

PACE N.; CONSOLAZIO W.V.; WHITE W.A.; BEHNKE A.R. Formulation of the principal factors affecting the rate of uptake of carbon monoxide by man. **American Journal of Physiology**, v.147, p,352-359, 1946.

PETERSON J. E.; STEWARD R. D. Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men. **Archives of Environmental Health**, v.21, p.165-171, 1970.

PETERSON J. E.; STEWARD R. D. Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures. **Journal of Applied Physiology**, v.39, p.633-638, 1975.

RAUB J. A. The Setting of Health-Based Standards for Ambient Carbon Monoxide and Their Impact on Atmospheric Levels. In: PENNEY, D. G. (Ed.). **Carbon Monoxide Toxicity**. Boca Raton: CRC Press, 2000.

SELVAKUMAR S.; SHARAN M.; SINGH M.P. Mathematical model for the exchange of gases in the lungs with special reference to carbon monoxide. **Medical & Biological Engineering and Computing**, v.30, p.525-532, 1992.

SEUFERT K. T.; KISER W. R. End-expiratory carbon monoxide levels as an estimate of passive smoking exposure aboard a nuclear-powered submarine. **Southern Medical Journal**, v.89, n.12, p.1181-1183, 1996.

TIKUISIS P., MADILL H. D., GILL B. J., LEWIS W. F., COX K. M., KANE D. M. A critical analysis of the use of the CFK equation in predicting COHb formation. **American Industrial Hygiene Association Journal**, v.48, n.3, p.208-213, 1987.

VREMAN H. J.; WONG R. J.; STEVENSON D. K. Carbon Monoxide in Breath, Blood, and Other Tissues. In: PENNEY, D. G. (Ed.). **Carbon Monoxide Toxicity**. Boca Raton: CRC Press, 2000.

APÊNDICE A – CÓDIGOS DOS MODELOS CFK

Forma linear

```

function COHb1 = CFK_Linear(xCO,COHb0,tspan)
% Cálculo da concentração de COHb no sangue para regime permanente.
xCO é a
% concentração de CO no ambiente, em ppm. COHb0 é a concentração
inicial de
% COHb no sangue, em % de saturação.
COHb=zeros(1,tspan);

% Pressão atmosférica, em mmHG
PB = 760;
% Pressão de vapor de água, em mmHg;
PH2O = 47;
% Pressão parcial de CO inspirado, em mmHG
PCOin = xCO*PB/(10^6);
% Fórmula para obter a pressão parcial média de O2 nos capilares, em
mmHg
PO2in = 0.21*(PB - PH2O - PCOin); % 0.21 para ambientes normais,
0.19 para submarinos e 0.16 para submarinos avariados
if PO2in >= 149
    PCO2 = PO2in - 49;
else
    PCO2 = 1 / (0.072 - 0.00079*PO2in + 0.000002515*(PO2in^2));
end
% Ventilação alveolar, em ml/min [4957 para sedentário, 14871 para
atividade leve, 24875 para atividade pesada]
VA = 4957;
% Volume de sangue no corpo, em ml
VB = 5500;
% Constante de Haldane, adimensional
M = 218;
% Coeficiente de difusão pulmonar, em ml/(min.mmHg) [30 para
sedentário, 40 para atividade leve e 60 para atividade pesada]
DL = 40;
% Produção endógena de CO, em ml/min
VCO = 0.007;
% Concentração de oxihemoglobina no sangue, em ml por ml de sangue;
O2Hb = 0.2;
% Concentração de hemoglobina no sangue, em g/ml
Hb = 0.15;
% Concentração máxima de oxihemoglobina no sangue, em %;
O2Hb_MAX = 1.34*Hb;

ALFA = PCO2/(M*O2Hb);
BETA = (1/DL)+(PB-PH2O)/VA;

for i=1:tspan
COHb(1,i) = (exp(-i*ALFA/(VB*BETA)))*(ALFA*COHb0*O2Hb_MAX/100 -
VCO*BETA - PCOin) + VCO*BETA + PCOin)/ALFA;
end

COHb1=COHb*100/O2Hb_MAX;
end

```

Forma não-linear

```

function COHb = CFK(xCO,COHb0,tspan)
% Cálculo da concentração de COHb no sangue para regime permanente. xCO
% é % a concentração de CO no ambiente, em ppm. COHb0 é a concentração
% inicial % de COHb no sangue, em %. tspan é o tempo de exposição, em
% minutos.

% Pressão atmosférica, em mmHg
PB = 760;
% Pressão de vapor de água, em mmHg
PH2O = 47;
% Pressão parcial de CO inspirado, em mmHg
PCOin = xCO*(PB)/(10^6);
% Fórmula para obter a pressão parcial média de O2 nos capilares, em
% mmHg
PO2in = 0.19*(PB - PH2O - PCOin); % 0.21 para ambientes normais e 0.19
% para submarinos
if PO2in >= 149
    PCO2 = PO2in - 49;
else PCO2 = 1 / (0.072 - 0.00079*PO2in + 0.000002515*(PO2in^2));
end
% Ventilação alveolar, em ml/min...4957 para sedentário, 14871 para
% atividade leve, 24875 para atividade pesada
VA = 24875;
% Volume de sangue no corpo, em ml
VB = 5500;
% Constante de Haldane, adimensional
M = 218;
% Coeficiente de difusão pulmonar, em ml/(min.mmHg)...30 para
% sedentário, 40 para atividade leve e 60 para atividade pesada
DL = 60;
% Produção endógena de CO, em ml/min
VCO = 0.007;
% Concentração de hemoglobina no sangue, em g/ml
Hb = 0.1578;
% Concentração máxima de oxihemoglobina no sangue, em %;
O2Hb_MAX = 1.38*Hb;

% Método iterativo usado por Peterson et Steward (1975) - Predicting the
% Carboxyhemoglobin Levels Resulting From Carbon Monoxide Exposures.
COHb = zeros(tspan,1);
for i = 1:tspan
    COHb_i = 0;
    O2Hb = O2Hb_MAX - COHb_i;
    ALFA = PCO2/(M*O2Hb);
    BETA = (1/DL)+(PB-PH2O)/VA;
    COHb_f = (exp(-i*ALFA/(VB*BETA)))*(ALFA*COHb0*O2Hb_MAX/100 -
VCO*BETA - PCOin) + VCO*BETA + PCOin)/ALFA;
    while COHb_f - COHb_i > 0.00001
        O2Hb = O2Hb_MAX*(1-COHb_f/(COHb_f+O2Hb));
        COHb_i = COHb_f;
        ALFA = PCO2/(M*O2Hb);
        BETA = (1/DL)+(PB-PH2O)/VA;
        COHb_f = (exp(-i*ALFA/(VB*BETA)))*(ALFA*COHb0*O2Hb_MAX/100 -
VCO*BETA - PCOin) + VCO*BETA + PCOin)/ALFA;
    end
    COHb(i,1) = COHb_f*100/O2Hb_MAX; % Conversão de concentração de
% CO, em ml por ml de sangue, para saturação de carboxihemoglobina
end
end

```

**APÊNDICE B – ANÁLISE DE VALORES PARA A CONSTANTE
DE HALDANE**

Exposição contínua durante 24 horas

Tabela B1 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a dados experimentais de uma exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,65 %.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Tempo de Exposição [min]	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	1,80	1,68	0,116	1,68	0,118	1,70	0,095	1,67	0,126
180	3,80	3,36	0,440	3,34	0,462	3,46	0,341	3,37	0,427
360	4,90	5,13	-0,228	5,04	-0,136	5,40	-0,496	5,26	-0,362
480	5,50	5,95	-0,451	5,80	-0,296	6,34	-0,840	6,09	-0,591
720	6,50	7,04	-0,536	6,75	-0,251	7,65	-1,150	7,26	-0,765
930	7,20	7,59	-0,391	7,21	-0,009	8,37	-1,169	7,88	-0,676
1320	8,10	8,11	-0,010	7,61	0,495	9,10	-1,001	8,46	-0,362
1440	7,60	8,19	-0,594	7,67	-0,065	9,23	-1,631	8,56	-0,960
Erro Quadrático Médio		0,16		0,08		0,93		0,35	

Tabela B2 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a dados experimentais de uma exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 1,5 %.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Tempo de Exposição [min]	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	2,60	2,42	0,178	2,42	0,183	2,46	0,145	2,43	0,175
180	4,40	3,91	0,486	3,88	0,519	4,05	0,355	3,95	0,446
360	5,50	5,49	0,010	5,38	0,124	5,80	-0,300	5,61	-0,106
480	6,10	6,22	-0,123	6,04	0,056	6,65	-0,555	6,39	-0,289
720	6,60	7,19	-0,590	6,88	-0,282	7,84	-1,242	7,44	-0,837
930	7,50	7,68	-0,184	7,28	0,216	8,49	-0,993	7,98	-0,483
1320	8,60	8,15	0,453	7,63	0,968	9,16	-0,556	8,51	0,094
1440	8,00	8,22	-0,222	7,68	0,315	9,27	-1,274	8,59	-0,593
Erro Quadrático Médio		0,11		0,19		0,63		0,20	

Tabela B3 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a dados experimentais de uma exposição a 50 ppm de CO durante 24 horas para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 3,9 %.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Tempo de Exposição [min]	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	4,60	4,50	0,097	4,48	0,120	4,58	0,024	4,54	0,062
180	5,70	5,48	0,219	5,40	0,300	5,70	0,001	5,58	0,119
360	6,80	6,51	0,288	6,32	0,480	6,94	-0,140	6,70	0,105
480	7,20	6,99	0,208	6,73	0,470	7,54	-0,344	7,22	-0,019
720	7,90	7,63	0,275	7,25	0,650	8,38	-0,484	7,92	-0,018
930	8,20	7,95	0,251	7,49	0,710	8,84	-0,644	8,28	-0,081
1320	8,70	8,25	0,448	7,71	0,990	9,31	-0,613	8,63	0,071
1440	8,20	8,30	-0,101	7,74	0,460	9,40	-1,196	8,69	-0,487
Erro Quadrático Médio		0,07		0,33		0,32		0,03	

Variação de carboxihemoglobina durante e pós-exposição

Tabela B4 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a dados experimentais durante e após exposição a 50 ppm de CO.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Pontos	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
1	1,30	1,288	0,012	1,287	0,013	1,297	0,003	1,282	0,019
2	2,12	1,780	0,340	1,778	0,343	1,802	0,318	1,772	0,348
3	1,80	3,432	-1,632	3,341	-1,541	3,535	-1,735	3,448	-1,648
4	1,70	3,432	-1,732	3,341	-1,641	3,535	-1,835	3,448	-1,748
5	1,47	4,097	-2,627	5,080	-3,610	4,253	-2,783	4,136	-2,666
6	1,05	5,175	-4,125	5,828	-4,778	5,448	-4,398	5,267	-4,217
7	0,55	1,676	-1,126	1,673	-1,123	1,712	-1,162	1,685	-1,135
8	3,75	1,579	2,171	1,575	2,175	1,627	2,123	1,603	2,147
9	3,73	1,405	2,325	1,400	2,330	1,473	2,257	1,455	2,275
10	3,30	1,010	2,290	1,005	2,295	1,111	2,189	1,105	2,195
11	2,70	0,384	2,316	0,384	2,316	0,467	2,233	0,474	2,226
12	1,55	3,214	-1,664	3,187	-1,637	3,341	-1,791	3,259	-1,709
13	0,65	3,012	-2,362	2,981	-2,331	3,159	-2,509	3,082	-2,432
14	3,86	2,648	1,212	2,615	1,245	2,826	1,034	2,761	1,100
15	5,07	1,821	3,249	1,794	3,277	2,043	3,027	2,009	3,061
16	5,10	0,765	4,335	0,758	4,342	0,950	4,150	0,957	4,143
17	5,60	5,593	0,007	5,428	0,172	6,015	-0,415	5,771	-0,171
18	5,10	5,228	-0,128	5,058	0,042	5,672	-0,572	5,437	-0,337
19	4,00	4,726	-0,726	4,557	-0,557	5,195	-1,195	4,976	-0,976
20	1,53	1,463	0,067	1,411	0,119	1,858	-0,328	1,824	-0,294
Erro Quadrático Médio		4,57		5,14		4,66		4,47	

Tabela B5 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a dados experimentais durante e após exposição a 100 ppm de CO.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Pontos	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
1	2,00	1,794	0,206	1,793	0,207	1,805	0,195	1,773	0,227
2	2,10	1,794	0,306	1,793	0,307	1,805	0,295	1,773	0,327
3	3,05	2,312	0,738	2,310	0,740	2,332	0,718	2,285	0,765
4	3,37	2,813	0,557	2,807	0,563	2,844	0,526	2,781	0,589
5	3,50	2,638	0,862	2,629	0,871	2,844	0,656	2,781	0,719
6	2,93	2,475	0,455	2,464	0,466	4,737	-1,807	4,609	-1,679
7	3,27	2,813	0,457	2,807	0,463	4,737	-1,467	4,609	-1,339
8	3,02	2,638	0,382	2,629	0,391	6,410	-3,390	6,207	-3,187
9	2,72	2,475	0,245	2,464	0,256	6,410	-3,690	6,207	-3,487
10	2,20	2,182	0,018	2,168	0,032	6,410	-4,210	6,207	-4,007
11	1,65	1,708	-0,058	1,694	-0,044	6,410	-4,760	6,207	-4,557
12	1,40	1,083	0,317	1,075	0,325	7,888	-6,488	7,596	-6,196
13	5,10	4,646	0,454	4,616	0,484	10,346	-5,246	9,839	-4,739
14	3,96	4,646	-0,686	4,616	-0,656	10,346	-6,386	9,839	-5,879
15	6,61	6,235	0,375	6,159	0,451	10,346	-3,736	9,839	-3,229
16	7,23	6,235	0,995	6,159	1,071	11,364	-4,134	10,734	-3,504
17	6,30	5,825	0,475	5,733	0,567	12,264	-5,964	11,504	-5,204
18	5,90	5,444	0,456	5,341	0,559	12,264	-6,364	11,504	-5,604
19	6,36	6,235	0,125	6,159	0,201	12,264	-5,904	11,504	-5,144
20	7,02	6,235	0,785	6,159	0,861	2,691	4,329	2,633	4,387
21	7,34	7,614	-0,274	7,468	-0,128	2,691	4,649	2,633	4,707
22	11,38	9,848	1,532	9,506	1,874	2,548	8,832	2,494	8,886
23	11,27	9,848	1,422	9,506	1,764	2,548	8,722	2,494	8,776
24	10,75	9,848	0,902	9,506	1,244	2,286	8,464	2,242	8,508
25	10,59	10,748	-0,158	10,290	0,300	1,851	8,739	1,823	8,767

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Pontos	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
26	12,08	11,528	0,552	10,947	1,133	1,247	10,833	1,242	10,838
27	11,35	11,135	0,215	10,536	0,814	6,043	5,307	5,843	5,507
28	11,04	10,755	0,285	10,144	0,896	5,698	5,342	5,504	5,536
29	12,42	11,528	0,892	10,947	1,473	11,899	0,521	11,136	1,284
30	12,15	11,135	1,015	10,536	1,614	11,899	0,251	11,136	1,014
31	11,68	10,755	0,925	10,144	1,536	11,545	0,135	10,782	0,898
32	12,87	11,528	1,342	10,947	1,923	11,545	1,325	10,782	2,088
33	11,80	10,755	1,045	10,144	1,656	11,545	0,255	10,782	1,018
34	10,63	10,035	0,595	9,410	1,220	10,869	-0,239	10,114	0,516
Erro Quadrático Médio		0,50		0,94		24,80		23,61	

Tabela B6 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a dados experimentais durante e após exposição a 200 ppm de CO.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Pontos	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
1	3,43	2,918	0,512	2,915	0,515	2,934	-0,934	2,869	-0,869
2	5,93	4,983	0,947	4,966	0,964	5,033	-2,933	4,901	-2,801
3	5,6	4,818	0,782	4,794	0,806	8,861	-5,811	8,566	-5,516
4	5,30	4,659	0,641	4,630	0,671	12,243	-8,873	11,726	-8,356
5	4,77	4,358	0,412	4,319	0,451	15,230	-11,730	14,423	-10,923
6	4,13	3,815	0,315	3,767	0,363	4,889	-1,959	4,758	-1,828
7	10,08	8,698	1,382	8,597	1,484	4,749	-1,479	4,621	-1,351
8	13,83	11,921	1,909	11,645	2,185	4,482	-1,462	4,359	-1,339
9	13,23	11,514	1,716	11,205	2,025	3,995	-1,275	3,885	-1,165
10	12,43	11,121	1,309	10,784	1,646	11,878	-9,678	11,350	-9,150

11	11,07	10,376	0,694	9,999	1,071	11,525	-9,875	10,989	-9,339
12	9,13	9,035	0,095	8,622	0,508	10,850	-9,450	10,307	-8,907
13	15,97	14,717	1,253	14,177	1,794	9,620	-4,520	9,088	-3,988
14	15,13	14,212	0,918	13,627	1,503	14,774	-10,814	13,948	-9,988
15	14,30	13,725	0,576	13,103	1,197	14,332	-7,722	13,492	-6,882
16	13,27	12,801	0,469	12,127	1,143	13,489	-6,259	12,634	-5,404
17	11,20	11,139	0,061	10,426	0,774	11,951	-5,651	11,108	-4,808
Erro Quadrático Médio		0,95		1,57		48,11		41,30	

Exposição descontínua

Tabela B7 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a uma exposição descontínua a 50 ppm de CO.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Duração incremental [min]	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
60	2,00	1,60	0,402	1,51	0,488	1,60	0,402	1,51	0,488
120	4,00	3,30	0,698	3,10	0,902	3,30	0,698	3,10	0,902
120	2,70	2,55	0,149	2,43	0,268	2,55	0,149	2,43	0,268
120	4,20	3,98	0,219	3,76	0,440	3,98	0,219	3,76	0,440
Erro Quadrático Médio		0,18		0,33		0,18		0,33	

Exposição para concentrações crescentes de CO

Tabela B8 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a uma exposição incremental de CO para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,75 %.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Duração incremental [min]	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
15	1,20	0,95	0,251	0,93	0,267	1,20	0,95	0,251	0,93
15	2,15	1,69	0,460	1,61	0,536	2,15	1,69	0,460	1,61
15	3,60	3,06	0,543	2,87	0,728	3,60	3,06	0,543	2,87
15	5,90	5,10	0,804	4,75	1,151	5,90	5,10	0,804	4,75
15	9,30	7,81	1,489	7,24	2,055	9,30	7,81	1,489	7,24
15	13,90	11,17	2,733	10,32	3,575	13,90	11,17	2,733	10,32
15	17,60	15,09	2,507	13,91	3,685	17,60	15,09	2,507	13,91
15	22,50	19,48	3,019	17,91	4,594	22,50	19,48	3,019	17,91
15	27,50	24,19	3,311	22,16	5,344	27,50	24,19	3,311	22,16
15	30,30	29,04	1,261	26,49	3,809	30,30	29,04	1,261	26,49
Erro Quadrático Médio		3,88		9,70		3,88		9,70	

Tabela B9 – Comparação entre diferentes valores da constante de Haldane (M) em relação a uma exposição incremental de CO para um indivíduo com $S_{COHb,0}$ igual a 0,20 %.

Constante de Haldane (M)		218				250			
Dados experimentais		CFK Linear		CFK Não-Linear		CFK Linear		CFK Não-Linear	
Duração incremental [min]	S_{COHb} Real	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ	S_{COHb}	Δ
15	1,10	0,42	0,681	0,40	0,699	1,10	0,42	0,681	0,40
15	2,10	1,18	0,922	1,10	1,001	2,10	1,18	0,922	1,10
15	3,80	2,56	1,237	2,37	1,425	3,80	2,56	1,237	2,37
15	6,80	4,62	2,181	4,27	2,532	6,80	4,62	2,181	4,27
15	10,20	7,35	2,850	6,78	3,418	10,20	7,35	2,850	6,78
15	14,60	10,72	3,877	9,88	4,721	14,60	10,72	3,877	9,88
15	18,20	14,66	3,536	13,49	4,713	18,20	14,66	3,536	13,49
15	23,40	19,07	4,333	17,50	5,904	23,40	19,07	4,333	17,50
15	28,60	23,79	4,811	21,76	6,836	28,60	23,79	4,811	21,76
15	33,30	28,65	4,646	26,12	7,183	33,30	28,65	4,646	26,12
Erro Quadrático Médio		10,68		19,93		10,68		19,93	

APÊNDICE C – TABELAS DE DADOS EXPERIMENTAIS

Tabela C1 – Dados experimentais para avaliação de S_{COHb} durante e após exposição a 50 ppm de CO.

Ponto	Concentração de CO [ppm]	Tempo de Exposição [min]	Tempo Pós-exposição [min]	Número de indivíduos	S_{COHb}	Desvio-padrão
1	51,5	30	-	3	1,30	0,000
2	51,6	60	-	9	2,12	0,303
3	-	-	30	3	1,80	0,000
4	-	-	60	3	1,70	0,100
5	-	-	120	3	1,47	0,059
6	-	-	300	2	1,05	0,071
7	-	-	1080	2	0,55	0,212
8	51,2	180	-	6	3,75	0,339
9	-	-	30	3	3,73	0,289
10	-	-	60	3	3,30	0,557
11	-	-	120	3	2,70	0,360
12	-	-	300	2	1,55	0,071
13	-	-	780	2	0,65	0,071
14	46,0	180	-	4	3,86	0,716
15	48,0	240	-	4	5,07	0,915
16	50,2	360	-	3	5,10	0,346
17	50,3	480	30	3	5,60	0,436
18	-	-	60	3	5,10	0,300
19	-	-	105	1	4,00	-
20	-	-	660	3	1,53	0,153

Fonte: Extraído de Peterson e Steward (1970).

Tabela C2 – Dados experimentais para avaliação de S_{COHb} durante e após exposição a 100 ppm de CO.

Ponto	Concentração de CO [ppm]	Tempo de Exposição [min]	Tempo Pós-exposição [min]	Número de indivíduos	S_{COHb}	Desvio-padrão
1	99,3	30	-	4	2,00	0,141
2	102	30	-	3	2,10	0,200
3	100	45	-	2	3,05	0,071
4	93,5	60	-	7	3,37	0,206
5	-	-	30	3	3,50	0,436
6	-	-	60	3	2,93	0,404
7	99,7	60	-	10	3,27	0,372
8	-	-	30	4	3,02	0,275
9	-	-	60	4	2,72	0,189
10	-	-	120	4	2,20	0,000
11	-	-	240	2	1,65	0,212
12	-	-	480	2	1,40	0,141
13	96,4	120	-	5	5,10	1,251
14	99,0	120	-	4	3,96	0,853
15	91,9	180	-	4	6,61	0,487
16	98,1	180	-	6	7,23	0,572
17	-	-	30	3	6,30	0,436
18	-	-	60	3	5,90	0,173
19	98,7	180	-	3	6,36	1,161
20	99,2	180	-	4	7,02	0,525
21	98,4	240	-	3	7,34	0,356
22	101	360	-	4	11,38	0,556
23	101,5	360	-	3	11,27	0,494
24	93,2	360	-	4	10,75	0,561
25	103,2	420	-	7	10,59	2,353
26	94,0	480	-	4	12,08	0,681
27	-	-	15	4	11,35	0,698
28	-	-	30	4	11,04	0,304
29	99,8	480	-	4	12,42	0,556
30	-	-	15	4	12,15	0,500
31	-	-	30	4	11,68	0,457
32	100,2	480	-	3	12,87	0,418
33	-	-	30	3	11,80	0,400
34	-	-	60	3	10,63	0,405

Fonte: Extraído de Peterson e Steward (1970).

Tabela C3 – Dados experimentais para avaliação de S_{COHb} durante e após exposição a 200 ppm de CO.

Ponto	Concentração de CO [ppm]	Tempo de Exposição [min]	Tempo Pós-exposição [min]	Número de indivíduos	S_{COHb}	Desvio-padrão
1	200,8	30	-	9	3,43	0,439
2	200,8	60	-	9	5,93	0,527
3	-	-	15	3	5,60	0,100
4	-	-	30	3	5,30	0,200
5	-	-	60	3	4,77	0,154
6	-	-	120	3	4,13	0,059
7	196,9	120	-	6	10,08	1,011
8	198,4	180	-	6	13,83	1,228
9	-	-	15	3	13,23	1,222
10	-	-	30	3	12,43	0,908
11	-	-	60	3	11,07	0,961
12	-	-	120	3	9,13	0,473
13	199,5	240	-	3	15,97	0,987
14	-	-	15	3	15,13	0,924
15	-	-	30	3	14,30	0,781
16	-	-	60	3	13,27	0,883
17	-	-	120	3	11,20	0,693

Fonte: Extraído de Peterson e Steward (1970).