

FAQ - Óxido Nítrico

Dr. José Roberto Fioretto
CRM/SP 55.074

Professor Adjunto Livre-docente,
responsável pela disciplina de
Medicina Intensiva Pediátrica do
Departamento de Pediatria da
Faculdade de Medicina de Botucatu da
Universidade Estadual Paulista (Unesp).

Presidente da Comissão Científica da
Área de Pediatria da Sociedade
Paulista de Terapia Intensiva.

Chefe da UTI Pediátrica do Hospital
das Clínicas da Unesp de Botucatu
e do Hospital Estadual Bauru.

Presidente do Núcleo Sul da Sociedade
Paulista de Terapia Intensiva.

Membro do Departamento de Terapia
Intensiva da Sociedade de Pediatria
de São Paulo.



Perguntas Frequentes sobre Óxido Nítrico

Dr. José Roberto Fioretto

Professor Adjunto Livre-docente, responsável pela disciplina de Medicina Intensiva Pediátrica do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp).

Presidente da Comissão Científica da Área de Pediatria da Sociedade Paulista de Terapia Intensiva.

Chefe da UTI Pediátrica do Hospital das Clínicas da Unesp de Botucatu e do Hospital Estadual Bauru.

Presidente do Núcleo Sul da Sociedade Paulista de Terapia Intensiva.

Membro do Departamento de Terapia Intensiva da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

CRM/SP 55.074

1. O que é óxido nítrico?

O óxido nítrico (NO) é uma combinação 1:1 de dois dos mais abundantes gases da atmosfera. É altamente solúvel e exerce efeitos parácrinos em muitos tecidos, regulando diversas funções, como tono vasomotor, neurotransmissão, resposta imune e adesão de células inflamatórias à parede dos vasos¹.

Em 1980, Furchgott e Zawadzki² demonstraram que o relaxamento da aorta de coelhos em resposta à acetilcolina era dependente da presença de células endoteliais intactas. Se o endotélio fosse removido, o vaso ainda contrairia em resposta à noradrenalina e relaxaria diante de agentes vasodilatadores, mas não relaxaria em resposta à acetilcolina. Os autores demonstraram que o relaxamento vascular dependente da acetilcolina era mediado pela liberação de um fator humoral, descrito como *fator de relaxamento derivado do endotélio*. Posteriormente, demonstrou-se que a liberação endotelial de óxido nítrico era responsável pela atividade biológica do fator de relaxamento derivado do endotélio, estimulando intensa pesquisa sobre os efeitos biológicos do gás³.

2. Como o óxido nítrico é metabolizado e quais são seus principais efeitos biológicos?

O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina pela ação da NO sintase (NOS) e é liberado após ativação química e mecânica. Três isoformas de NOS foram descritas e denominadas, conforme o tipo de célula ou condições sob as quais foram identificadas, de formas constitutiva (endotelial e neuronal) e induzível ou macrófágica^{1,3}, sendo que os macrófagos parecem ser a principal fonte celular da NOS induzível⁴.

Altos níveis de NO são continuamente produzidos nas vias aéreas e são inalados a cada inspiração. O NO produzido pelos pulmões mantém baixa a pressão da artéria pulmonar (PAP) no repouso e durante o exercício, controla a distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, opõe-se à vasoconstrição hipóxica pulmonar e regula a resposta pulmonar a vasoconstritores endógenos e exógenos. O NO liberado pelos nervos pode controlar o tono broncomotor, ao passo que o liberado pelo epitélio brônquico pode diminuir a formação de edema submucoso³. Uma vez inalado, o NO facilmente se difunde através da membrana alveolocapilar, atingindo a circulação pulmonar e a célula muscular lisa vascular, aumentando a concentração intracelular de guanosina 3', 5' monofosfato cíclico (cGMP) e promovendo relaxamento vascular⁴. Consequentemente, a pressão arterial pulmonar (PAP) e a resistência vascular pulmonar (RVP) diminuem, e ocorre melhora das trocas gasosas como resultado da melhora da relação ventilação/perfusão (relação V/Q).

Uma vez absorvido pelo organismo, o NO passa pelo leito capilar pulmonar, onde se combina com hemoglobina saturada de 60% a 100% de oxigênio. Nessa saturação de oxigênio, o gás liga-se, predominantemente, à oxiemoglobina, para produzir metemoglobina e nitrato. O NO é rápida e especificamente inativado pela hemoglobina, fazendo com que seu efeito vasodilatador fique restrito à vasculatura pulmonar e não haja efeitos sistêmicos⁵.

O óxido nítrico inalatório (NOi) pode, também, exercer ações anti-inflamatórias e antitrombóticas generalizadas sobre leucócitos e plaquetas. Essas ações são dependentes da dose utilizada. Em altas concentrações (> 80 a 100 partes por milhão), o NOi tem efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes, aumentando a produção macrófágica de fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1 e espécies reativas de oxigênio⁶. Em dose de até 80 partes por milhão (ppm), o gás parece diminuir o número e a atividade dos neutrófilos pulmonares. A dose de 50 ppm parece, também, reduzir a migração de neutrófilos do compartimento vascular para a via aérea e inibir a quimiotaxia⁷. Outra ação importante é a inibição direta da adesão neutrofílica às células endoteliais. Recentemente,

demonstrou-se que o NOi reduz a adesão leucocitária e o recrutamento dentro da vasculatura mesentérica, evidenciando que as ações do gás sobre os neutrófilos circulantes podem ter implicações além da vasculatura pulmonar⁸. O NOi também inibe a adesão e a agregação plaquetária. Estudos que examinaram se a exposição de plaquetas ao gás na membrana alveoloarterial altera sua habilidade de regular à homeostase mostraram resultados conflitantes⁹.

3. Qual a ação do óxido nítrico em situações de hipertensão pulmonar e hipoxemia?

A hipertensão pulmonar (HP) e a hipoxemia são duas condições fisiopatológicas que frequentemente complicam muitas doenças na prática clínica e que podem ser tratadas com NOi¹⁰.

A HP é caracterizada por aumento da RVP, espessamento da parede da artéria pulmonar e falência cardíaca direita. O decréscimo na expressão da NOS endógena, observado em estados de HP, contribui para a vasoconstrição pulmonar e para o crescimento excessivo da túnica média das artérias¹⁰. A reatividade vascular ao NOi, em situações de HP, varia amplamente, possivelmente porque os casos mais crônicos levam a vários graus de remodelamento vascular e à hipertrofia da camada média de pequenas artérias pulmonares. Além disso, já se observou que o grau de HP aguda prediz o grau de resposta ao NO³.

Em condições normais, a circulação pulmonar é finamente controlada, existindo uma proporção entre a perfusão e a ventilação por meio de regulação da vasoconstrição hipóxica pulmonar. A atenuação da vasoconstrição hipóxica pulmonar resulta em áreas de baixa relação V/Q e desvio de sangue da direita para a esquerda através do pulmão. Os desequilíbrios da relação V/Q são a causa mais importante de distúrbio nas trocas gasosas e hipoxemia em casos de falência respiratória hipóxêmica aguda, doença pulmonar obstrutiva crônica e desvio extrapulmonar de sangue da direita para a esquerda, característico de algumas cardiopatias congênitas⁵.

A administração de NOi resulta em efeitos macro e microseletivos sobre a vasculatura pulmonar¹¹. O efeito macrosseletivo é obtido por meio de vasodilatação direta das artérias pulmonares, e o microseletivo deve-se a sua ação limitada às regiões pulmonares aeradas. Essa vasodilatação seletiva direciona o fluxo sanguíneo de áreas mal ventiladas (áreas de *shunt* intrapulmonar) para áreas bem ventiladas e com perfusão diminuída, otimizando a relação V/Q e melhorando a oxigenação. Essa é a maior vantagem do NOi, quando comparado com vasodilatadores intravenosos.

4. O óxido nítrico pode ser utilizado em recém-nascidos?

Sim, o NO tem seu uso considerado e estudado tanto em recém-nascidos de termo (RNT) como em prematuros (RNPT). Em recente revisão, a *Cochrane Library* concluiu que parece razoável usar o gás em uma concentração inicial de 20 ppm para recém-nascidos de termo ou próximos ao termo que apresentem insuficiência respiratória hipoxêmica e que não tenham hérnia diafragmática¹². Nos prematuros, entretanto, a última atualização da *Cochrane Library* indicou que, para prematuros gravemente enfermos e submetidos a ventilação mecânica, o NOi não parece ser efetivo e pode aumentar o risco de hemorragia intraventricular. Nesses mesmos pacientes, o uso tardio do gás para prevenir broncodisplasia também não se mostrou efetivo. O uso precoce do NOi em prematuros moderadamente doentes pode diminuir danos cerebrais graves e melhorar sobrevida sem broncodisplasia. Concluiu-se que mais estudos são necessários para confirmar esses achados, definir o grupo que provavelmente apresentará benefícios e descrever a evolução a longo prazo¹³.

5. Qual a aplicação clínica do óxido nítrico na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em crianças e adultos?

Os efeitos locais do NOi sobre a HP e, conseqüentemente, sobre a disfunção ventricular direita, a oxigenação, a inflamação, o edema e a permeabilidade capilar o tornam adequado para ser utilizado na SDRA.

A hipoxemia na lesão pulmonar aguda é causada principalmente por alteração na relação ventilação/perfusão, com aumento do *shunt* intrapulmonar. O único estudo multicêntrico randomizado e controlado que envolveu 108 crianças com insuficiência respiratória hipoxêmica, avaliou o uso de NOi na dose de 10 ppm durante 72 horas e concluiu que houve melhora da oxigenação com 4 e 12 horas de uso e que essa melhora foi mais prolongada em crianças imuno comprometidas e com índice de oxigenação maior ou igual a 25. Não houve diferença na mortalidade NOi¹⁴. Os autores admitiram que o tratamento com NOi não sustentou a melhora da oxigenação em todos os pacientes, pois eles foram incluídos em estágios tardios da doença. Em 2004, Fioretto *et al.*¹⁵ analisaram os efeitos da administração precoce de NOi na SDRA (1h30 depois do diagnóstico), comparando um grupo composto de crianças seguidas prospectivamente e que recebeu NOi associado ao tratamento convencional, com um grupo histórico de pacientes que utilizou apenas o tratamento convencional. Concluiu-se que o

tratamento precoce com NOi causa melhora imediata e sustentada da oxigenação, com redução mais precoce de parâmetros ventilatórios associados com alto risco de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPiVM) e toxicidade pelo oxigênio (pico inspiratório de pressão [PIP] e fração inspirada de oxigênio [FIO₂]), o que pode contribuir para redução da taxa de mortalidade.

Revisões sistemáticas seguidas de meta-análise, que incluíram pacientes adultos e crianças, não recomendaram o uso rotineiro do NOi por não ter havido melhora na mortalidade¹⁶.

O I Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica em Pediatria e Neonatologia, no capítulo sobre a ventilação mecânica na SDRa, recomendou a utilização do NO como nível A de evidência, relatando que “óxido nítrico tem efeitos benéficos sobre a oxigenação de forma aguda e sustentada, sem, no entanto, reduzir mortalidade. A utilização do gás pode melhorar a oxigenação como terapia de resgate em casos de hipóxia inicial refratária grave”¹⁷. O III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica em adultos recomenda que o NOi pode ser útil como uma terapia de resgate em casos de hipoxemia grave não responsiva a medidas mais convencionais, nível A de recomendação¹⁸.

6. Qual o papel do óxido nítrico em cirurgia cardíaca e transplante cardíaco?

A patogênese da disfunção orgânica que ocorre após circulação extracorpórea envolve as cascatas inflamatórias e componentes celulares do sistema imune. Hipertensão pulmonar é característica do período pós-operatório de cirurgia cardíaca para reparo de cardiopatia congênita em crianças, de cirurgia de revascularização miocárdica e de cirurgia de válvulas em adultos ou no pós-operatório de transplante cardíaco.

A HP que ocorre após cirurgia por doença cardíaca congênita, caracteristicamente, ocorre no período pós-operatório imediato e apresenta-se como uma crise de HP caracterizada por aumento agudo da RVP, que inicia um ciclo de falência ventricular direita e baixo débito cardíaco, que, se não for tratada, pode levar a óbito⁵. Apesar de intervenções tradicionais, incluindo vasodilatadores administrados pela via parenteral, hiperventilação hiperóxia, alcalose e suporte inotrópico, a morbidade e a mortalidade associadas a essa condição permanecem elevadas¹⁹. Descreveu-se falência na liberação do NO em crianças com lesões cardíacas congênitas com desvio de sangue da esquerda para a direita. Além disso, disfunção endotelial preexistente pode ser exacerbada por cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita. Essa deficiência na disponibilidade do NO pulmonar pode, portanto,

estar fisiopatologicamente ligada à crise de HP que ocorre em cirurgia de cardiopatia congênita¹⁹.

Após transplante cardíaco, a HP decorrente de insuficiência cardíaca crônica é a maior causa de disfunção ventricular direita. Os objetivos terapêuticos, nesta condição clínica, incluem a preservação da perfusão coronária pela manutenção da pressão arterial sistêmica, otimização da pré-carga e redução da pós-carga do ventrículo direito. Assim, o NOi é o tratamento de escolha antes mesmo de deixar a sala cirúrgica. Existe evidência crescente da eficácia do NOi neste contexto¹⁰.

O NOi também tem sido utilizado como método para diagnosticar a reversibilidade da HP e estabelecer indicações para transplante cardíaco ou transplante coração/pulmão³. No entanto, casos de edema pulmonar foram observados em pacientes candidatos a transplante cardíaco nos quais o NOi foi usado como teste de reversibilidade de HP²⁰.

Mais recentemente, a *Cochrane Library* publicou revisão sistemática sobre o papel do NO em crianças no pós-operatório de cirurgia cardíaca para controlar hipertensão pulmonar e observou que os dados até o momento não permitem concluir sobre a mortalidade e o desenvolvimento neurológico a longo prazo²¹.

7. Em quais outras condições clínicas o óxido nítrico pode ser utilizado?

As condições são: hipertensão pulmonar primária em jovens; doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar; anemia falciforme; broncoespasmo¹⁰.

8. Qual a dose e como se administra o óxido nítrico?

A administração de NOi começa com a realização de um teste de resposta de quatro horas de duração. No protocolo que publicamos em 2001 para tratamento de crianças com SDRA²², a administração iniciou-se com dose teste de 20 ppm de NOi por 30 minutos e, qualquer que fosse a resposta, a concentração era reduzida para 10 ppm, e depois de 30 minutos para 5 ppm, sendo esta dose mantida por mais 3 horas para completar 4 horas do teste de resposta. Tal cuidado é importante, uma vez que a literatura descreve que a resposta ao NOi pode manifestar-se apenas após 4 horas. Posteriormente, os pacientes foram mantidos com a menor dose que se associava com resposta positiva (aumento maior ou igual a 10 mmHg na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), geralmente 5 ppm. A dose máxima, na maioria das situações clínicas, é de 20 ppm para iniciar o teste de resposta. Se o paciente não for responsivo, pode-se aumentar a dose inicial

para 40 ppm, lembrando que o objetivo do tratamento é manter o paciente na menor dose que se associe com efeito benéfico sobre a oxigenação. O tempo limite de uso ainda não foi estabelecido pela literatura.

Atualmente, o NOi é parte integrante do nosso protocolo de tratamento da síndrome. O gás é administrado assim que o diagnóstico de SDRA é estabelecido, na dose de 5 ppm, para pacientes com $\text{SaO}_2 < 88\%$, apesar de PEEP (*pressão expiratória final positiva*) $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ e $\text{FiO}_2 \geq 0,6^{23}$. Nos casos de hipertensão pulmonar em pós-operatório de cirurgia cardíaca ou para teste diagnóstico, as doses iniciais devem ser mais elevadas, iniciando-se com 40 ppm.

A administração de NOi propriamente dita segue protocolo estabelecido, que deve ser aplicado sob rigorosa monitoração¹⁵. Resumidamente, uma fração de NOi é continuamente liberada, via fluxômetro, diretamente dentro do ramo inspiratório do circuito do ventilador, distalmente ao umidificador, a 30 cm do tubo traqueal. As concentrações de NOi e de dióxido de nitrogênio (NO_2) são continuamente medidas por meio de sensor eletroquímico ou de quimioluminescência a partir de amostras de gás obtidas o mais perto possível do tubo traqueal. O alarme audiovisual deve ser mantido em um ppm acima da dose de NOi administrada e no nível máximo de NO_2 de 3 ppm.

9. Quais são os riscos e como se faz para retirar o tratamento com óxido nítrico?

A inalação de NO parece ser segura, sendo os principais problemas: a formação de NO_2 (gás tóxico), metemoglobina e o efeito rebote. O NO_2 é produzido a partir do NO e oxigênio, podendo causar lesão oxidativa em bronquíolos terminais e alvéolos proximais. A taxa de produção de NO_2 depende da dose de NOi, FiO_2 utilizada e duração do tratamento com o gás, sendo a quantidade de NO_2 formado de 1,14% da dose de NOi.

A reação do NO com a hemoglobina produz metemoglobina. Níveis de metemoglobina 2% acima do total de hemoglobina podem prejudicar a liberação do oxigênio e piorar a hipóxia tecidual. Os níveis de metemoglobina devem ser avaliados antes de começar a administração do gás, depois de uma hora e a qualquer aumento da dose. Após estabilização, a monitoração pode ser diária.

Outro problema a ser evitado é a piora da oxigenação e o aumento da pressão da artéria pulmonar que ocorre depois da retirada abrupta do gás (fenômeno do rebote)²². Tal fenômeno pode ser explicado pelo fato de que o NO exógeno pode inibir de forma reversível a NOS presente nas vias aéreas e na circulação pulmonar e diminuir a produção pulmonar endógena do gás, havendo aumento rebote da pressão arterial pulmonar quando a administração da droga é interrompida abruptamente. Portanto, é fundamental elaborar protocolo para a retirada lenta do gás e evitar interrupção acidental ou falhas na administração, programando sistemas de reserva e de inalação de NO durante períodos de desconexão do ventilador.

10. O óxido nítrico interage com outros medicamentos? Quais são suas contraindicações?

Não há estudos que tenham avaliado a interação do NOi com outras medicações. As interações clínicas com outros medicamentos utilizados no tratamento da insuficiência respiratória não podem ser excluídas. O NOi tem sido administrado em conjunto com dopamina, dobutamina, corticoides, surfactante e ventilação de alta frequência sem interações detectáveis⁵.

São descritas contraindicações absolutas e relativas. Entre as absolutas, vale destacar o déficit de redutase de metemoglobina e a utilização em neonatos sabidamente dependentes de *shunt* sanguíneo da direita para a esquerda. Entre as relativas, são descritos os quadros de diátese hemorrágica, hemorragia intracraniana e falência cardíaca esquerda grave (classe III ou IV da NYHA)⁵.

Referências bibliográficas

1. Vallance P. Nitric oxide: therapeutic opportunities. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17:1-10.
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980;288:373-6.
3. Troncy E, Francoeur M, Blaise G. Inhaled nitric oxide: clinical applications, indications, and toxicology. *Can J Anaesth.* 1997;44:973-88.
4. Koh Y, Hurford WE. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: from bench to bedside. *Intern Anesthesiol Clin.* 2003;41:91-102.
5. Gianetti J, Bevilacqua S, De Caterina R. Inhaled nitric oxide: more than a selective pulmonary vasodilator. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:628-35.
6. Weinberger B, Fakhrzadeh L, Heck DE, Laskin JD, Gardner CR, Laskin DL. Inhaled nitric oxide primes lung macrophages to produce oxygen and nitrogen intermediates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:931-8.
7. Sato Y, Walley KR, Klut ME, English D, D'yachkova Y, Hogg JC, et al. Nitric oxide reduces the sequestration of polymorphonuclear leukocytes in lung by changing deformability and CD 18 expression. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1469-76.
8. Nevière R, Mordon S, Maréchal X, Buys B, Guery B, Mathieu D, et al. Inhaled nitric oxide modulates leukocyte kinetics in the mesenteric venules of endotoxemic rats. *Crit Care Med.* 2000;28:1072-6.
9. Shini-Kerth VB. Vascular biosynthesis of nitric oxide: effect on hemostasis and fibrinolysis. *Transfus Clin Biol.* 1999;8:355-63.
10. Fioretto JR. Uso do óxido nítrico em pediatria. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79(Supl.2):S177-86.
11. Demirakça S, Dötsch J, Knothe C, Magsaam J, Reiter HL, Bauer J, et al. Inhaled nitric oxide in neonatal and pediatric acute respiratory distress syndrome: dose response, prolonged inhalation, and weaning. *Crit Care Med.* 1996;24:1913-9.
12. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD000399.
13. Barrington KJ, Finer NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD000509. Review.
14. Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, et al. Multi-center randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr.* 1999;134:406-12.
15. Fioretto JR, de Moraes MA, Bonatto RC, Ricchetti SM, Carpi MF. Acute and sustained effects of early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:469-74.
16. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334:779. Epub 2007 Mar 23. doi:10.1136/bmj.39139.716794.55.
17. Fioretto JR, Freddi NA, Costa KN, Nóbrega RF. Ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda (LPA) / síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). 2009. Disponível em: [10](http://www.sbp.com.br/pdfs/I-CONSENSO-</div><div data-bbox=)

BRASILEIRO-DE-VENTILACAO-MECANICA-EM-PEDIATRIA-E-NEONATOLOGIA.pdf.

18. Amato MBP, Carvalho CRR, Isola A, Vieira S, Rotman V, Moock M, et al. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica: Ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda (LPA) / síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). *J Bras Pneumol.* 2007;33(Supl 2):S 119-27.
19. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomized double-blind study. *Lancet.* 2000;356:1464-9.
20. Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarck R. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:982-8.
21. Bizzarro M, Gross I. Inhaled nitric oxide for the postoperative management of pulmonary hypertension in infants and children with congenital heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19;(4):CD005055.
22. Fioretto JR, Bonatto RC, Ricchetti SM, Carpi MF, Moraes MA, Padovani CR. Early administration of inhaled nitric oxide to children with acute respiratory distress syndrome and its effects on oxygenation and ventilator settings: prospective preliminary report of ten patients. *Croat Med J.* 2001;42:527-34.
23. Fioretto JR, Carpi MF, Bonatto RC. Inhaled nitric oxide for children with acute respiratory distress syndrome. In: Esquinas A, Volsko TA, eds. *Yearbook of respiratory care clinics and applied technologies.* Murcia: Tipografia San Francisco; 2008, p.747-51.

As informações científicas existentes nesta publicação são de inteira responsabilidade do autor. Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial sem autorização prévia por escrito dos editores.



Produzido por Conectfarma - Rua Alexandre Dumas, 1.562, cj. 24, Chácara Santo Antônio - 04717-004 - São Paulo, SP.
Fone: 11 5181-2618 - www.conectfarma.net - MM 321-10.

Contatos

Av. das Nações Unidas, 11.541
19º andar – Brooklin Novo
São Paulo – SP
webmaster.brasil@airliquide.com

Relação completa das unidades:
www.airliquide.com.br/unidades



Air Liquide Healthcare é líder mundial em gases medicinais, atendimento domiciliar, produtos para higiene e ingredientes especiais para a saúde. Nosso objetivo é oferecer aos clientes a continuação dos cuidados do hospital ao lar com produtos médicos, ingredientes especiais e serviços que contribuam na proteção de vidas vulneráveis.



Junte-se a nós!
www.airliquide.com.br/linkedin