

## PROSTAGLANDINA E1 EM RECÉM-NASCIDOS COM CARDIOPATIAS “DUCTUS-DEPENDENTE”. REVISÃO DE 40 CASOS

L. C. SIMÕES \*, I. H. SARACHAGA \*\*, M. QUERO \*\*, M. CASANOVA \*\*,  
M. CAZZANIGA \*, D. VILLIBRE \*\*

*A prostaglandina E1 (PGE1) foi utilizada em 40 neonatos com cardiopatias congênitas, 34 cianóticos e 6 acionóticos.*

*Em todos utilizou-se a via venosa (periférica ou central), numa dose inicial de 0,1 µg/Kg/min nas 3 primeiras horas, à qual se seguiu uma de 0,03 µg/Kg/min.*

*A grande maioria destes neonatos mostrou uma evidente melhora quase que imediatamente após a injeção de PGE1.*

*No grupo de cianóticos, observamos uma variação na pO2 de 23 ± 1,4 a 32 ± 1,7 (p < 0,001); no pH de 7,24 ± 0,04 a 7,35 ± 0,009 (p > 0,001) e na pCO2 de 50 ± 1,9 a 45 ± 1,8 (p > 0,01) antes e depois de uma hora do início da administração de PGE1, respectivamente.*

*O grupo de acianóticos não demonstrou variação estatisticamente significativa da pO2, pH e pCO2. Nestes as principais alterações observadas foram maior volume urinário e palpação dos pulsos femorais com maior intensidade que antes da PGE1.*

*Foram observados efeitos colaterais em 14 neonatos (35%) e, em 2, foi necessário suspender a PGI por não desaparecerem os eleitos colaterais com a redução da velocidade da injeção.*

*A utilização de PGE1 permitiu que 32 de nossos neonatos chegasse à intervenção cirúrgica em melhores condições clínicas, o que, sem dúvida, influenciou positivamente seu prognóstico.*

Von Euler em 1935 <sup>1</sup> encontrou uma substância ativa entre os componentes lipídicos das vesículas seminais de cordeiros, que descreveu como proveniente da próstata. Quando injetada em animais, causava hipotensão e estimulava a contração de músculos lisos.

A essa substância denominou prostaglandina. A biosíntese das prostaglandinas <sup>2</sup>, bem como a definição de sua estrutura química, foram esclarecidas em 1963 com os estudos que realizaram, separadamente, Bergstron e Van Dorp (fig. 1).

A farmacologia das prostaglandinas foi extensivamente revisada por Olley e col. <sup>3</sup>, Terragno e col. <sup>4</sup>, Dusing e col. <sup>5</sup>, Samuelson e col. <sup>6</sup>, Roehl e Townsend <sup>7</sup>.

De grande importância clínica foram os trabalhos de Cocceani e Olley <sup>8</sup>, que demonstraram o efeito vasodilatador da prostaglandina E1 (DGE1) e prostaglandina E2 (PGE2) sobre o canal arterial de fetos de ovelhas, principalmente quando submetidos à atmosfera de baixa pO2.

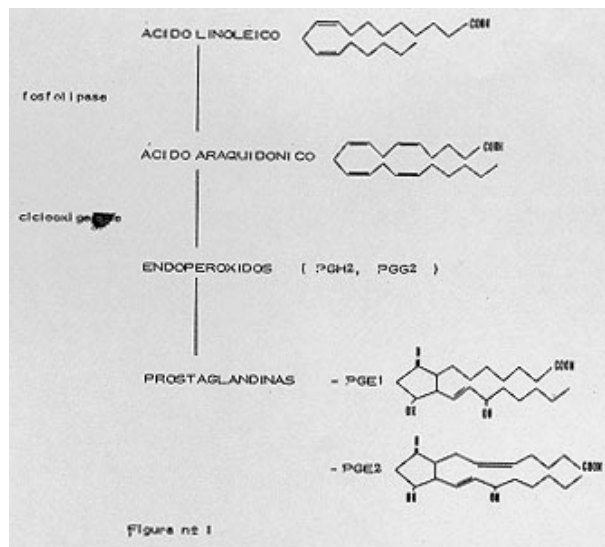


Fig. 1 - Esquema representativo do metabolismo das prostaglandina.

\* Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Cardiologia de Laranjeiras, INAMPS, RJ.

\*\* Unidade Médico-Cirúrgica de Cardiologia Pediátrica Centro Especial Ramón y Cajal, Madri, Espanha.

Esses trabalhos levaram Elliot e col.<sup>9</sup>, em 1975, a utilizar pela primeira vez a PGE1 em neonatos com cardiopatias congênitas cianóticas.

Desde essa data, muitos trabalhos foram publicados sobre o uso de PGE1 em neonatos com cardiopatias congênitas com circulação pulmonar “ductus dependente”, as quais cursam com obstrução ao fluxo ventricular esquerdo. Mais recentemente, sua ação vasodilatadora pulmonar tem justificado sua utilização em determinadas cardiopatias congênitas cianóticas, como a transposição das grandes artérias<sup>8-28</sup>.

Os resultados observados em 40 neonatos submetidos a tratamento com PGE1, a revisão de sua farmacologia e de seus principais efeitos colaterais constituem os objetivos desta publicação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Quarenta neonatos de termo, portadores de cardiopatias congênitas “ductus dependente” constituíram dois grupos:

A, constituído por 34 casos com cardiopatias congênitas cianóticas e B, composto por 6 neonatos com cardiopatias congênitas acianóticas.

Foram registrados sexo, idade gestacional, idade materna, peso e idade em horas do recém-nascido ao começar a administração de PGE1 e a duração de injeção do medicamento.

Medidas de pH, pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub> foram obtidas antes e uma hora depois da utilização de PGE1.

Todos foram submetidos a estudo clínico e hemodinâmico, resultando os diagnósticos apresentados no quadro I.

A PGE1 foi então administrada distribuída com glicose a 50% na dose de 0,1 µg/Kg/min nas três primeiras horas e de 0,03 µg/Kg/min nas horas seguintes.

Utilizamos como protocolo de estudo, a orientação da Upjohn Company, sendo a administração realizada por via venosa central em alguns e periférica na maioria.

**QUADRO I - Número de casos conforme o tipo de malformação e a presença de cianose em 40 recém-nascidos tratados com infusão de prostaglandina, El.**

Cianóticos (34 casos)		Acianóticos (6 casos)	
Transposição das grandes artérias		Síndrome do ventrículo esquerdo hipoplástico	2
a - com septo íntegro	3	Coartação aórtica	4
b - com CMV e estenose pulmonar	1		
Persistência do canal atrioventricular com atresia pulmonar	1		
Ventrículo único com estenose, pulmonar	4		
Tetralogia de Fallot severa	7		
Síndrome do ventrículo direito hipoplástico			
a - atresia pulmonar com septo íntegro	11		
b - atresia tricúspide	2		
c - estenose pulmonar crítica do lactente	4		
Dupla saída do ventrículo direito com estenose pulmonar	1		

A PGE1 foi então administrada diluída em soro glicosado a 5%, na dose de 0,1 µg/Kg/min nas 3 primeiras horas e de 0,03 µg/Kg/min nas horas seguintes.

Ocasionalmente, foi necessária a redução e até a suspensão do medicamento pela presença de efeitos colaterais.

Foram controladas: frequência cardíaca e respiratória; temperatura corporal e tensão arterial durante a injeção de PGE1.

Foram anotados complicações e efeitos colaterais e evolução dos neonatos, com e sem tratamento cirúrgico. Foi estimada a efetividade da dilatação do canal arterial, considerando-se dados clínicos, cirúrgicos e de necropsia (quadro II).

As modificações de pH, pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub> foram avaliadas pelo teste da diferença média entre dados emparelhados recorrendo-se à distribuição “t” de Student.

## RESULTADOS

Na figura 2, são apresentadas as variações da gasometria capilar (pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>), do grupo A. Houve aumento do pH e da pO<sub>2</sub> e diminuição da pCO<sub>2</sub>

estatisticamente significativa, uma hora após a administração da PGE1.

O aumento da pO<sub>2</sub> foi mais acentuado quando a pO<sub>2</sub> inicial se encontrava entre 30 e 39 mmHg. No único neonato em que pO<sub>2</sub> inicial era 40 mmHg, não observamos variação da gasometria capilar inicial.

A idade em horas no início da injeção influenciou significativamente a resposta da pO<sub>2</sub> (fig. 3).

Em 4 pacientes do grupo A, não se observou aumento da pO<sub>2</sub> após o uso de PGE1.

A melhora da gasometria capilar foi acompanhada em uma significativa melhora do quadro clínico, diminuição da cianose e aparecimento de sopro contínuo.

Só em dois dos seis neonatos do grupo B observamos uma resposta gasométrica positiva.

Aqui os valores médios das variáveis analisadas não mostraram variação estatisticamente significativa (pH de 7,2 ± 0,12 a 7,3 ± 0,14); pO<sub>2</sub> de 30 ± 11 a 38 ± 9); (pCO<sub>2</sub> de 55 ± 12 a 50 ± 0,14) antes e depois da PGE1, respectivamente.

As principais modificações observadas nesse grupo foram: aumento da diurese e maior amplitude dos pulsos femorais.

**QUADRO II - Tipo de malformação, tipo de operação e resultado no recém nascidos tratados com perfusão de prostaglandina E1 e submetidos a tratamento cirúrgico.**

Perfusão com PGE1	Evolução com PGE1	
1	APSI <sup>1</sup>	w
2	APSI <sup>1</sup>	v
3	APSI <sup>2</sup>	w
4	APSI <sup>2</sup>	w + BH
5	APSI <sup>2</sup>	w +V
6	APSI <sup>2</sup>	w
7	APSI <sup>2</sup>	w
8	EP + SI <sup>2</sup>	w
9	EP + SI <sup>2</sup>	v
10	EP + SI <sup>2</sup>	v
11	AT <sup>1</sup>	w
12	TF <sup>2</sup>	BT
13	TF <sup>1</sup>	w
14	TF <sup>1</sup>	w
15	TF <sup>1</sup>	w
16	TF <sup>1</sup>	w
17	TF <sup>1</sup>	w
18	TF <sup>1</sup>	BT
19	VU + EP <sup>1</sup>	BT
20	VU + EP <sup>1</sup>	w
21	VU + EP <sup>1</sup>	w
22	VU + EP <sup>1</sup>	BT
23	COA + INT IST Ao <sup>2</sup>	CG
24	VDDS + EP <sup>1</sup>	w
25	TGA + SI <sup>2</sup>	BH
26	AP + Fistula Coronária <sup>2</sup>	BT
27	EAo + CIV + INT IST Ao <sup>2</sup>	CG
28	CoA + Hipoplasia IST <sup>2</sup>	CG
29	EP + SI <sup>1</sup>	BT + V
30	DTGA + SI <sup>1</sup>	Mustard
31	DTGA + CIV + EP <sup>1</sup>	BT + BH
32	AP + SI <sup>2</sup>	v

1 = evolução favorável; 2 = faleceram; APSI = atresia pulmonar com septo EP + SI = estenose pulmonar com septo íntegro; AT = atresia tricúspide; TF = tetralogia de Fallot; VU + EP = ventrículo único com estenose pulmonar; CoA + INT IST Ao = coartação aórtica com hipoplasia do Istmo; VDDS + EP = ventrículo direito de dupla saída com estenose pulmonar; TGA + SI = transposição das grandes artérias mais septo íntegro; CoA + CIV + INT IST Ao = estenose aórtica com comunicação interventricular e interrupção do istmo aórtico; DTGA + CIV + EP = transposição das grandes artérias com comunicação interventricular e estenose pulmonar.

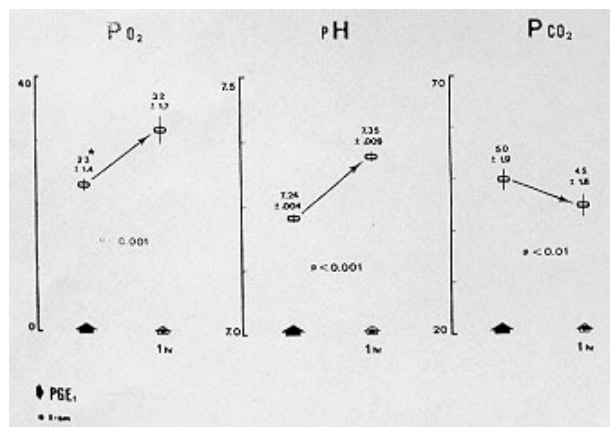


Fig. 2 - Média aritmética; desvio-padrão da média da Ph, pCO2 e pO2 capilar antes e uma hora depois da administração de prostaglandina E1 e resultados do teste estatístico.

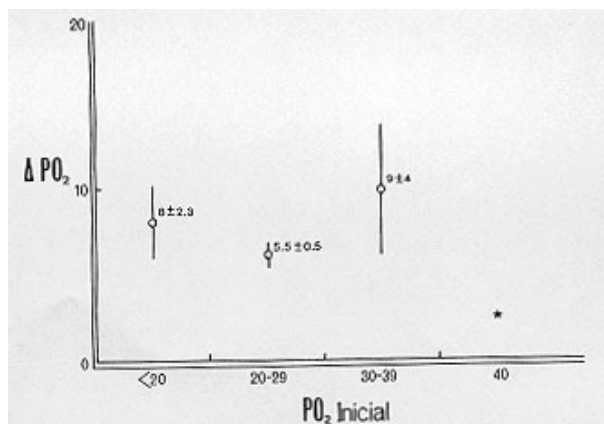


Fig. 3 - Média e desvio-padrão de pO2, antes (a) e após (B) a administração de PGE1, conforme a idade (em horas) do recém-nascido com cardiopatia congênita cianótica.

### COMENTÁRIOS

O canal arterial, elemento fundamental da circulação fetal, normalmente no neonato de termo cerra-se funcionalmente 10 a 15 horas após o nascimento, por contração muscular. O fechamento anatômico ocorrerá dentro de 10 a 21 dias depois do nascimento.

Dois fatores principais relacionam-se com o fechamento funcional: a diminuição da produção de PGE2 e a elevação da pO2.

Entretanto, neonatos portadores de determinadas más formações cardíacas necessitam da permeabilidade do canal para manterem-se vivos

Os neonatos com obstrução severa ao fluxo pulmonar necessitam da permeabilidade do canal para manter um mínimo fluxo pulmonar, enquanto que, nas doenças obstrutivas severas ao fluxo ventricular esquerdo, essa permeabilidade assegurará o fluxo aórtico.

Muitos são os trabalhos que demonstram a validade da injeção de PG1 no neonato criticamente enfermo com doença "ductus dependente".

A PGE1 tem sido utilizada com as seguintes finalidades:

1 - Manter o fluxo pulmonar ou sistêmico nas doenças obstrutivas ao fluxo pulmonar ou sistêmico, respectivamente, em neonatos criticamente enfermos, à espera de condições clínicas que permitam a intervenção cirúrgica.

2 - Esperar o desenvolvimento dos vasos pulmonares a tamanhos que permitam receber uma anastomose sistêmico-pulmonar em casos de obstrução ao fluxo pulmonar com hipoplasia de ramos.

3 - Obter maior segurança na realização de anastomose sistêmico-pulmonar que exige "clampear" um ramo pulmonar, enquanto o outro segue perfundido pelo canal arterial.

4 - Manter o canal aberto até que se possa repetir a anastomose sistêmico pulmonar, em caso de

fracasso cirúrgico (anastomose sistêmico-pulmonar insuficiente).

5 - Manter um bom fluxo pulmonar, à espera que o ventrículo direito, em casos de estenose pulmonar crítica, com dimensões ventriculares direitas aceitáveis, adapte-se a nova situação hemodinâmica que se observa posteriormente à descompressão e consiga, por si só, manter um bom débito ventricular direito.

6 - Manter vivos neonatos de baixo peso até que tenham um peso adequado que permita submetê-los à cirurgia com menor risco.

A PGE2, por causar menor vasodilatação pulmonar, seria mais indicada para os casos de síndrome obstrutiva do ventrículo esquerdo, visto que impediria o aumento de fluxo que pode ocorrer com o uso de PGE1.

Outro fator importante que universalizou o uso das prostaglandinas são seus efeitos colaterais leves que são normalmente reversíveis com a diminuição das doses.

Atualmente, existe uma tendência para a utilização de doses mais baixas de prostaglandinas, relacionando-se a velocidade de injeção com a pO2 do neonato, o que permite a administração por tempo prolongado, com poucos efeitos colaterais.

Nossos neonatos com circulação pulmonar "ductus dependente" tiveram resposta positiva à administração de PGE1, caracterizada por melhora clínica, representada por diminuição da cianose e aparecimento de sopros com componente sistólico ou contínuo (que correspondiam à abertura do canal) e por melhora gasométrica.

A resposta gasométrica, depois da PGE1, nestes neonatos, teve relação evidente com a idade ao início do tratamento (fig. 3).

Esta resposta foi menor no grupo de neonato com mais de 96 horas de vida.

Em nosso grupo, não encontramos relação estatisticamente significativa entre o peso corporal ao começar a administração de PGE1 e a pO2 inicial.

Estes dados são diferentes dos de Freed e col.<sup>25</sup> que encontraram uma ausência de resposta à PGE1 em neonatos com mais de 4 kg.

O uso da PGE1, em neonatos com transposição dos grandes vasos e septo íntegro, foi indicado naqueles em que, hemodinamicamente, se considerou a atrioseptostomia eficaz, entretanto, se mantinha uma mistura inadequada em nível atrial. Estes pacientes tinham, radiologicamente, sinais de hipovascularização.

Ao analisarmos a pO2 inicial e a resposta quantitativa dos gases à PGE1, observamos que os neonatos que tinham pO2 iniciais mais baixas tiveram maior resposta.

Em um único caso, com pO2 inicial de 40 mmHg, os valores dos gases permaneceram inalterados. Esses resultados são similares aos de Freed e col.

Uma pO2 inicial elevada poderia estar relacionada com a presença de um "ductus dilatado anteriormente" ao uso da PGE1 ou com valva pulmonar criticamente estenosada, mas permitindo algum fluxo.

Não observamos nesse grupo nenhuma causa que pudesse justificar a ausência de resposta.

A ausência de resposta à PGE1 pode estar relacionada com "ductus" já fechado anatomicamente (normalmente neonatos com mais dias de vida) ou com árvore pulmonar muito hipoplástica, que impediria o fluxo adequado apesar da abertura do canal. Foi relatada também a ausência de resposta à PGE1 pela inexistência do "ductus arteriosus"<sup>29</sup>.

Nos quadros III e IV observamos a evolução dos neonatos com e sem infusão de PGE1.

**QUADRO III - Tipo de malformação e resultado nos recém-nascidos tratados com perfusão de prostaglandina E1 e não submetidos à intervenção cirúrgica.**

Cortação aórtica com estenose aórtica	faleceu
Persistência do canal atrioventricular completo e atresia pulmonar	alta voluntária
Atresia pulmonar e septo íntegro	transferido a outro hospital
Síndrome do ventrículo esquerdo hipoplástico	faleceu
Síndrome do ventrículo direito hipoplástico	faleceu
Atresia pulmonar e comunicação interventricular e "ductus" anômalo	faleceu
Atresia tricúspide e comunicação interventricular e estenose pulmonar evolução	favorável
Transposição das grandes artérias e septo íntegro	evolução favorável

**QUADRO IV - Número de casos conforme o tipo de efeito colateral, em 14 neonatos com infusão de prostaglandina.**

Tipo de efeito colateral	N.º de casos
Diarréia	3
Hipertensão	3
Hipotensão	2
Taquicardia sinusal	8
Hipertermia	5
convulsões	1
Enterite necrotizante	1
Plaquetopenia,	1
"Rash" cutâneo	1

Nos neonatos com circulação sistêmica "ductus dependente" observamos uma resposta gasométrica positiva ainda que não estatisticamente significativa. Nesses, a resposta à PGE1 foi avaliada pelo aumento do débito urinário e aparecimento ou melhora dos pulsos nos membros inferiores, o que foi observado em 5 pacientes desse grupo.

Apesar do uso da PGE1 e da melhora clínica apresentada, todos os nossos pacientes faleceram.

Em nossa série, 14 neonatos apresentaram efeitos colaterais. Os transtornos do ritmo e a hipoten-

são arterial (2) foram os fenômenos cardiovasculares mais freqüentes. O envolvimento do sistema nervoso central manifestou-se por hipertemia (5) e convulsões (1).

Como intercorrência não referida na literatura, 3 de nossos neonatos apresentaram elevação da pressão sistólica e 8, taquicardia sinusal.

Creemos que esse quadro se deve a um estado de circulação hiperkinética, como resposta, entre outros fatores, a uma grande dilatação do canal.

A enterocolite necrotizante (1), diarreia (3), plaquetopenia (1) e "rash" cutâneo (1) foram as outras intercorrências presentes em nossa série.

Em dois neonatos, foi imperativa a suspensão definitiva da PGE1. Em todos os demais, a diminuição da velocidade de injeção de PGE1 levou ao desaparecimento das manifestações indesejáveis.

Não observamos crises de apnéia nem alterações da cortical óssea. Tampouco tivemos a oportunidade de estudar histologicamente a parede do canal ou da artéria pulmonar<sup>30</sup>.

Acreditamos que a incidência de efeitos colaterais em nossa série teria sido menor se tivéssemos utilizado a PGE1 na dose mínima para manter uma pO<sub>2</sub> capilar acima de 35 mmHg.

#### SUMMARY

The authors review the use of E1 prostaglandin, in 40 neonates with congenital heart disease, of whom 34 were cyanotic and six acyanotic.

In all cases E1 prostaglandin was given intravenously, through a central or peripheral vein.

The initial doses of 0,1 Ug/Kg/min, during the first three hours was followed by a maintenance dose of 0,03 Ug/Kg/min.

A significant clinical improvement was observed within the first hour of prostaglandin infusion.

Blood pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> measured before and after the infusion in the cyanotic group, varied as follows: pH from 7.24 ± 0.04 to 7.35 ± 0.01 (p < 0.001) and pCO<sub>2</sub> from 50.0 ± 1.9 to 45.0 ± 1.8 (p < 0.01); PO<sub>2</sub> from 23 ± 1.1 to 32 ± 17 (p < 0.001).

In the acyanotic group, the former parameters did not show any significant variation.

However, clinical parameters such as increase in urinary output and the amplitude of the femoral artery were clearly noticed.

Fourteen neonates (35%) had side effects. In two of them, E1 prostaglandin infusion had to be withdrawn because the side effects did not disappear after lowering the infusion rate.

Treatment with E1 prostaglandin has permitted delay of the surgical procedure permitting the infants to achieve a better clinical conditions.

#### REFERÊNCIAS

1. Von Euler, U. S. - On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital in man certain animals. *J. Physiol.* 88: 213, 1936.

2. Bergstron, S.; Rybage, R.; Samuelson, B. et al. - The structure of prostaglandin E1. *J. Biol. Chem.* 238: 3555, 1963.
3. Olley, P. M.; Cocceani, F. - The Prostaglandins. *Am. J. Dis. Child.* 134: 688, 1980.
4. Terragno, N. A.; Terragno, A.; McGiff, J. C. et al. - Synthesis of prostaglandins by the ductus arteriosus of the bovine fetus. *Prostaglandins*, 14: 721, 1977.
5. Dusting, G. J.; Moncada, S.; Vane, R. J. - Prostaglandin: their intermediates and precursors cardiovascular action and regulatory roles in normal and abnormal circulatory systems. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 21: 405, 1979.
6. Samuelson, B. E.; Oranston, K. G.; Hamberg, M. - Metabolism of prostaglandin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 180: 131, 1971.
7. Hoehl, S. L.; Townsend, R. J. - General information of alprostadil. The Upjohn Company-Kalamazoo, Michigan, 1978.
8. Cocceani, F.; Olley, P. M. - The responses of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 51: 220, 1973.
9. Elliot, R. B.; Starling, M. B.; Neutze, J. M. - Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet*, 1: 40, 1975.
10. Radford, D. J.; Bloom, K. R.; Cocceani, F. - Prostaglandin E1 for interrupted aortic in the neonate. *Lancet*, 2: 95, 1976.
11. Olley, P. M.; Cocceani, F.; Bodach, E. - E1 type prostaglandins: A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformation. *Circulation*, 63: 728, 1976.
12. Neutze, J. M.; Starling, M. B.; Elliot, R. B. - Palliation of cyanotic congenital heart disease infancy with pulmonary atresia. *Circulation*, 55: 238, 1977.
13. Heyman, M. A.; Rudolph, A. M. - Ductus arteriosus dilatation by prostaglandin E1 in infants with pulmonary atresia. *Pediatrics*, 9: 325, 1977.
14. Moulart, A.; Senders, R.; Ertbggen, I. et al. - Effect of E1 type prostaglandins on hypoxemia in a cyanotic congenital cardiac malformation. *Eur. J. Cardiol.* 5/4: 321, 1977.
15. Browdie, D. A.; Norberg, W.; Agnew, R. et al. - The use of prostaglandin E1 and Blalock-Taussig shunts in neonates with cyanotic congenital heart disease. *Ann. Thorac. Surg.* 27: 508, 1978.
16. Lewis, A. B.; Lurie, P. R. - Prolonged prostaglandin E1 infusion in an infant with cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics*, 61: 534, 1978.
17. Lewis, A. B.; Takahashi, M.; Lurie, P. R. - Administration of prostaglandin E1 in neonates with critical congenital cardiac defects. *J. Pediatric*, 93: 481, 1978.
18. Freedon, R. M.; Olley, P. M.; Cocceani, F. et al. - The prostaglandin challenge. Test to unmask obstructed total anomalous pulmonary venous connections in asplenia syndrome. *Br. Heart J.* 40: 91, 1978.
19. Graham, T. P.; Atwood, G. F.; Boucek, R. J. - Use of prostaglandin E1 for emergency palliation of symptomatic coarctation of the aorta. *Cathet. Cardiovasc. Diag.* 4: 97, 1978.
20. Heymann, M. A.; Baerman, W.; Rudolf, A. M. et al. - Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E1 in aortic arch abnormalities. *Circulation*, 59: 169, 1979.
21. Lang, P.; Freed, M. D.; Bierman, F. Z. et al. - Use of prostaglandin E1 in infants with TGA and intact ventricular septum. *Am. J. Cardiol.* 44: 79, 1979.
22. Benson, L. N.; Olley, P. M.; Patel, R. G. et al. - Role of prostaglandin E1 infusion in the management of transposition of the great arteries. *Am. J. Cardiol.* 44: 691, 1979.
23. Pitlick, P.; French, J. W.; Maze, M. B. et al. - Long term doses prostaglandin E1 administration. *J. Pediatr.* 96: 318, 1980.
24. Donahoo, J. S.; Roland, J. M.; Kan, J. et al. - Prostaglandin E1 as an adjunct emergency cardiac operation in neonates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 811: 227, 1981.
25. Freed, M.; Heymann, M. A.; Lewis, A. B. et al. - Prostaglandin E1 in infants with ductus arteriosus dependent congenital heart disease. *Circulation*, 64: 899, 1981.
26. Schober, J. G.; Kellner, M.; Mocellin, R. et al. - Pharmacological maintenance of patency of ductus arteriosus to allow surgery of congenital cardiac lesions. Abstract XI World Congress. International Card. Soc. Athen. 1981.

27. Ringel, R. E.; Brenner, J. I.; Haney, P. J. et al. - Prostaglandin induced periostitis. A complication of long term PGE1. Infusion in infant with congenital heart disease. *Radiology*, 142: 647, 1982.
28. Sarachaga, I. H.; Simões, L. C.; Gómez, M. C. et al. - Dilatación del ductus arterioso con prostaglandina E1 (PGE1) en 32 neonatos con cardiopatía congénita. *Rev. Lat. Cardiol.* 4: 359, 1983.
29. Hamilton, W. T.; Lacina, S. J.; Bharati, S. et al. - Failure of clinical response to prostaglandin E1 in a cyanotic infant with congenital absence of the ductus arteriosus. *Cath. Car. Diag.* 8: 273, 1982.
30. Gittemberg-De Groot, A. C.; Moulart, A. J.; Harinck, E. et al. - Histopathology of the ductus arteriosus after prostaglandin E1 administration in ductus dependent cardiac anomalies. *Br. Heart J.* 40: 215, 1978.