

INFUSÃO DE PROSTAGLANDINA E₁ EM CARDIOPATIAS CONGÊNITAS CANAL-DEPENDENTE S. ANÁLISE DE 47 CASOS.

EDMAR ATIK, JULIAN ARANGO GUTIÉRREZ, FERNANDO J. C. LYRA FILHO, ELIZA RUMIKO IWAHASHI, ISRAEL GOMES RIBEIRO, ANGELA MARIA TENÓRIO DE ALBUQUERQUE, MIGUEL BARBERO-MARCIAL, MUNIR EBAID

Foram estudados 47 lactentes submetidos à infusão de prostaglandina E₁ (PGE₁), no período de dezembro de 1985 a abril de 1988. Idades variaram de 12 horas a 70 dias (média de 10,3 dias), o peso corporal de 1990 g a 4430 g (média de 3005 g). A dose média da infusão venosa foi de 0,021 mcg/kg/min, variando de 0,013 a 0,089 mcg/kg/min, abaixo da dose preconizada habitualmente. Considerou-se efetiva a terapêutica em 36 (76,5%) pacientes que demonstraram melhora clínica, aumento da saturação do O₂ arterial acima de 15 vol. O₂% e maior diâmetro do canal arterial, avaliado através da ecocardiografia.

Na correlação entre a resposta terapêutica e a idade do paciente, a maior elevação da saturação de pO₂ arterial nos recém-natos ocorreu até 21 dias, em especial até sete dias, em cujo período o aumento médio foi de 24,5 vol. O₂.

Das cardiopatias que mais se beneficiaram, salientam-se a atresia pulmonar com ou sem CIV, ano-

malia de Ebstein, atresia tricúspide, estenose pulmonar valvar, dupla via de saída de VD e as que menos beneficiaram corresponderam à hipoplasia do coração esquerdo, tetralogia de Fallot, TGA.

Os efeitos colaterais, todos reversíveis, não guardam relação com a dose empregada, sendo os mais frequentes a apnéia em 40.4%, hipertermia em 29.7%, taquicardia em 19,1%, bradicardia e erupção cutânea em 17%.

A PGE₁, pôde ser usada em período mais prolongado (média de 975 horas) em três pacientes, por pre-maturidade, infecção e complexidade de defeito abrindo campo de observação similar ao do uso das prostaglandinas por via oral.

A PGE₁ tornou-se droga imprescindível hoje no manejo de cardiopatias cianóticas no período neo-natal.

Arq. Bras. Cardiol. 53/2: 93-97 — Agosto 1989

A prostaglandina E₁ (PGE₁) foi introduzida no arsenal terapêutico clínico em 1975¹, tem se revelado eficaz na diminuição dos fenômenos hipoxêmicos de cardiopatias congênitas canal-dependentes. Infusões de PGE₁ também têm sido úteis em neonatos com fluxo sanguíneo diminuído para a circulação sistêmica, como na interrupção do arco aórtico, coarctação da aorta, estenose aórtica e na hipoplasia do coração esquerdo, além da transposição das grandes artérias.

Esta substância é conhecida desde 1938 quando Von Euler² a encontrou em vesículas seminais de cordeiros, mas sua estrutura química foi esclarecida apenas em 1963 por Bergstrom³, sendo a farmacologia estudada por vários autores, com destaque a Olley⁴, Terragno⁵, Dusting⁶ e Cocceani⁷, quando demonstraram o potente efeito vasodilatador do canal arterial durante a vida fetal.

Além da dilatação do canal arterial, somam-se outros efeitos cardiovasculares como vasodilatação generalizada, incluindo-se a da vasculatura pulmonar e inibição da agregação plaquetária, úteis no manejo da hipertensão arterial sistêmica e pulmonar, assim como no controle dos mecanismos que inibem a coagulação sanguínea em policitemias, habituais em cardiopatias cianogênicas. O uso deste ácido graxo, principalmente em cardiopatias congênitas, tem mostrado particularidades e modificações ultimamente, no que respeita à dose empregada, aos efeitos colaterais, ao período de tempo da infusão venosa, e à resposta de diferentes cardiopatias e que, por isso, nos motivaram à realização deste trabalho, ainda mais que poucas publicações a respeito têm sido registradas em nosso meio^{8,9}.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Quarenta e sete lactentes portadores de cardiopatias congênicas canal-dependentes, com idades entre 12 horas e setenta dias (média de 10,3 dias), foram submetidos à administração endovenosa de prostaglandina E_1 , durante o período de dezembro de 1985 a abril de 1988. A distribuição dos sexos correspondeu a 24 pacientes femininos (51%) e 23 masculinos (49%), com peso corporal entre 1990g e 4430g (média de 3005g).

As cardiopatias congênicas foram: atresia pulmonar com comunicação interventricular (9 casos); atresia pulmonar com septo interventricular íntegro (8 casos); dupla via de saída de ventrículo direito (8 casos); atresia tricúspide (4 casos); síndrome de hipoplasia de ventrículo esquerdo (4 casos); tetralogia de Fallot (4 casos); estenose pulmonar valvar (3 casos); anomalia de Ebstein (3 casos); transposição das grandes artérias (2 casos); "atrioventricularis communis totalis" (1 caso); ventrículo único esquerdo (1 caso) (tab. 1).

PROSTAGLANDINA PGE_1
CARDIOPATIAS CONGÊNICAS CANAL-DEPENDENTES

N°	INFUSÃO PGE_1			BOA			
	CASOS	IDADE(dias)	TEMPO(horas)	DOSE (mg/kg/min)	CIRURGIA	EVOLUÇÃO	ÓBITOS
AP/CIV	9	0.9-40=10.3	20-206=84.4	0.017-0.25=0.018	9	5	4
AP/SIVI	8	1-25=8	9-960=171	0.015-0.053=0.024	8	6	2
DVSVD	8	1-60=15.3	1-1176=211	0.013-0.032=0.026	5	4	4
AT	4	1-28=8.1	38-48=41	0.020-0.030=0.021	4	1	3
S. H. VE	4	1-7=3.7	5.5-130=65	0.020-0.47=0.036	1	-	4
T.F.	4	1-70=32.2	7.5-71=27	0.020-0.033=0.023	3	3	1
EPVTJ	3	2-4=3	24-116=63	0.015-0.020=0.018	3	2	1
ESTEIN	3	1-2=1.3	48-59=54	0.016-0.024=0.025	1	1	2
TGA	2	1-11=6	17-790=404	0.026-0.027=0.026	2	2	-
AVCT	1	1	23	0.020	1	-	1
VUE	1	1	40	0.026	1	1	-
	=47	10.3	103.8	0.021	38	=25	=22

Mortalidade
14(29.7%)

Tab. I - Emprego da prostaglandina E_1 em 47 recém-nascidos: correlação entre as diversas anomalias congênicas, idade, tempo de infusão venosa, dose e aspectos evolutivos.

A PGE_1 foi infundida via endovenosa contínua em doses que oscilaram entre 0,013 e 0,089 mcg/kg/min (média de 0,012 mcg/kg/min) variando tempo de infusão entre 1 hora a 1176 horas (média 103,8 horas). Em três pacientes a infusão foi mais duradoura, média de 975 horas; em um portador de tetralogia de Fallot por prematuridade, outro por cardiopatia complexa (asplenia, dupla via de saída de ventrículo direito, atresia pulmonar e drenagem anômala total de velas pulmonares infradiaphragmática obstrutiva) e o terceiro com transposição das grandes artérias por infecção.

A avaliação dos efeitos da PGE_1 foi estimada através da monitorização dos gases sanguíneos com ênfase à variação da saturação de O_2 e PaO_2 com colheitas feitas em período anterior e durante a infusão, além da intensidade da cianose, do sopro cardíaco e dos achados ecodoppler cardiográficos (perviabilidade e fluxo pelo canal arterial). Os controles rotineiros de temperatura corporal, pressão arterial, frequência cardíaca e

respiratória importaram na avaliação dos efeitos colaterais da prostaglandina.

Os pacientes foram distribuídos em cinco grupos etários: grupo I — 0-6 dias (31 casos); grupo II — 8-14 dias (5 casos); grupo III — 15-21 dias (4 casos); grupo IV — 22-28 dias (2 casos) e grupo V — >29 dias (5 casos).

Consideramos que a terapêutica através da PGE_1 , foi efetiva quando eram observados os seguintes critérios: melhora clínica, aumento da saturação de O_2 arterial acima de 15 vol. $O_2\%$ e confirmação do maior diâmetro do canal arterial através da ecocardiografia.

RESULTADOS

Com a duração média da administração da prostaglandina E_1 de 103,8 horas (1-1176 horas) obteve-se melhora significativa em 36 pacientes (76,5%) expressa através da diminuição da cianose e aumento da saturação arterial de O_2 (%) e da PaO_2 basal (mmHg). O grupo etário I (até sete dias) foi o mais beneficiado com uma elevação média da saturação O_2 de 24,5% (gráfico 1) e da PaO_2 de 12,1 mmHg (gráfico 2). Nos grupos seguintes a elevação da saturação de O_2 e da PO_2 decresceram, com exceção ao grupo III (15 a 21 dias) — constituído por apenas quatro pacientes — no qual correspondeu a 30,6 vol. $O_2\%$ e 12,5 mmHg respectivamente. No grupo II (8 a 14 dias) a elevação da saturação de O_2 foi de 16,4 e da PO_2 de 7,08. No grupo IV (22 a 28 dias) de 12,1 e 2,8 e finalmente no grupo V (acima de 29 dias) o de maior resposta ao uso da PGE_1 a elevação foi de apenas 6,6 vol. $O_2\%$ e 0,86 mmHg.

Trinta e oito pacientes foram encaminhados para cirurgia em melhores condições clínicas, sendo que a mortalidade cirúrgica (29,7%) e a mortalidade clínica (17%) não guardaram relação com uso da PGE_1 (tab. I).

Durante a administração de PGE_1 , destacam-se os seguintes efeitos colaterais em ordem de frequência: apnéia em 19 (40,4%), hipertermia em 14 (29,7%), taquicardia em 9 (19,1%), bradicardia e erupção cutânea em 8 (17%), dispnéia e taquicardia em 4 (8,5%), hipotensão em 3 (6,3%), oligúria em 2 (4,2%) e outros efeitos menos frequentes (tab. II). A melhora clínica e o desaparecimento dos efeitos colaterais foi obtida após a diminuição da infusão da prostaglandina na maioria dos pacientes, ao lado da medicação sintomática.

Das cardiopatias congênicas que mais se beneficiaram com o emprego da PGE_1 , salientam-se a atresia pulmonar com ou sem comunicação interventricular, anomalia de Ebstein, atresia tricúspide, estenose pulmonar valvar, dupla via de saída de ventrículo direito cuja variação da saturação arterial foi superior a 15 vol. $O_2\%$ (gráfico 3). As anomalias nas quais a hipoxemia persistiu com variação positiva da saturação mas inferior a 10 vol. $O_2\%$ corresponderam à hipoplasia do coração esquerdo, tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias e "atrioventricularis communis"

PROSTAGLANDINA PGE₁ EFEITOS COLATERAIS

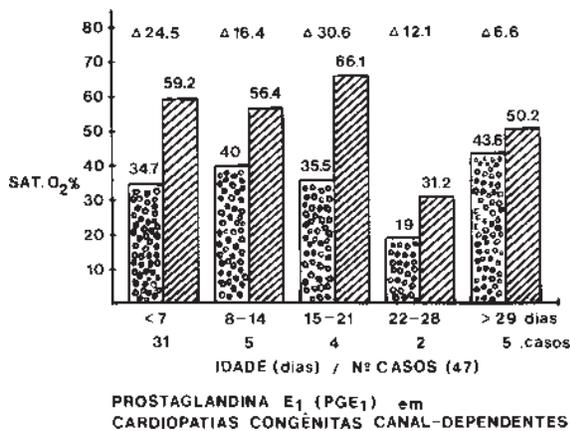
APNEIA	19	(40,4%)
HIPERTERMIA	14	(29,7%)
TAQUICARDIA	9	(19,1%)
BRADICARDIA	8	(17,0%)
RASH CUTÂNEO	8	
DIARRÉIA	4	(8,5%)
TAQUIPNEIA	4	
HIPOTENSÃO	3	(6,3%)
OLIGURIA	2	(4,2%)

OUTROS:

- SANGRAMENTO DIGESTIVO;
- CONVULSÕES; CHOQUE;
- DISTENSÃO ABDOMINAL;
- HIPERTENSÃO.

* Nº PACIENTES: 47

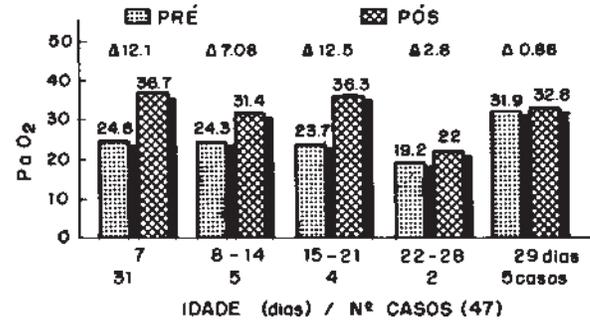
Tab. 2 – Efeitos colaterais observados nos 47 pacientes submetidos à ação da prostaglandina E₁.



Gráf. 1 — Correlação entre a variação da saturação de oxigênio e o grupo etário do paciente, sob a ação da prostaglandina E₁.

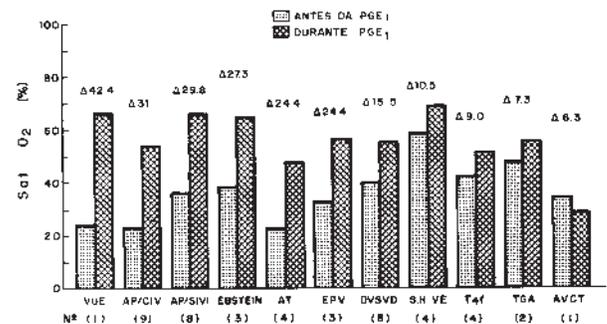
(gráfico 3). Houve efetividade da droga nos três pacientes submetidos à PGE₁ durante todo o tempo (média de 975 horas) da sua administração prolon-

PROSTAGLANDINA E₁ (PGE₁) EM CARDIOPATIAS CONGÊNITAS CANAL-DEPENDENTES



Gráf. 2 — Correlação entre a variação do pO₂ e o grupo etário paciente, sob a ação da prostaglandina E₁.

VARIAÇÃO DA Sat. O₂ DE DIFERENTES CARDIOPATIAS A PGE₁.



Gráf. 3 — Correlação entre a variação da saturação de oxigênio e as diversas cardiopatias congênicas submetidas à prostaglandina E₁ (VUE: ventrículo único esquerdo; AP/CIV: atresia pulmonar com comunicação interventricular; AP/SIVI: atresia pulmonar com se interventricular íntegro; AT: atresia tricúspide; EPV: estenose pulmonar valvar; DVSVD: dupla via de saída de ventrículo direito; SHVE: síndrome de hipoplasia de ventrículo esquerdo; T4f: tetralogia de Fallot; TGA: transposição das grandes artérias; ACVCT: atrioventricularis communis forma total).

gada, especialmente nos portadores de tetralogia Fallot e de cardiopatia complexa. O portador de tetralogia de Fallot foi operado com três meses de idade (Blalock-Taussig) após dois meses da suspensão prostaglandina; o paciente com cardiopatia complexa (asplenia, DVSVD, AP, DATVP infrafragmática) faleceu subitamente em hipoxia, com 30 dias de vida logo após a suspensão da droga e o com TGA após 20 dias e controle da infecção pulmonar pôde ter a hospitalar.

COMENTÁRIOS

O uso da prostaglandina E₁ em cardiopatias congênicas canal-dependentes, vem crescendo nos últimos anos, já que tem demonstrado eficácia na manutenção da perviabilidade do canal arterial, beneficiando o pequeno paciente e tendo desde 1975 melhor, sobremaneira seu prognóstico. A elevação da saturação arterial de oxigênio e da PaO₂, principal-

mente no período precoce do recém-nascido, com diminuição da hipoxemia e conseqüente melhora das condições clínicas, resultou em considerável mudança da perspectiva cirúrgica.

Consideramos, por isso, que esse ácido graxo se constitui em um marco divisor da cardiologia pediátrica em duas eras, tendo alterado favoravelmente a evolução de neonatos com cardiopatias canal-dependentes.

De acordo com nosso material, observamos claramente que o grupo de pacientes que mais se beneficia com o uso da PGE₁, situa-se em faixa etária inferior a sete dias de vida (variação média de 24,5 vol. O₂%), incidentalmente o mais numeroso (31 pacientes) e que o de menor resposta coincidiu com pacientes, com idade superior a 29 dias mas o suficiente (variação média de 6,6 vol. O₂%) para melhorar suas condições clínicas.

O decréscimo progressivo da variação da saturação de O₂ atesta reatividade vascular maior à droga em faixas etárias mais precoces, em especial até 21 dias de vida. A maior variação (30,6%) obtida entre 15 a 21 dias em relação aos outros grupos etários, não pode ser valorizada em vista do pequeno número de casos analisados.

No decurso de nossa experiência, observamos efetividade da droga mesmo em doses pequenas com a média obtida de 0,021mcg/kg/m. Daí dispensarmos hoje doses maiores mesmo em situações críticas.

Os efeitos colaterais incluindo os mais temidos como a apnéia e a hipertermia não guardaram relação com esta dosagem pequena parecendo por isso que além de reatividade vascular individual à droga demonstrou-se daí sua complexidade de ação orgânica, passíveis no entanto, de rápida resolução com a diminuição da dose ou com a sua suspensão momentânea, confirmado já por outros em especial Lewis¹⁰ e Freed¹¹, em um estudo cooperativo clínico nos Estados Unidos da América envolvendo 492 lactentes.

Independente do grupo etário analisado as cardiopatias que mais se beneficiaram foram as com fluxo pulmonar canal-dependentes, destacando-se a atresia pulmonar, com ou sem CIV, atresia tricúspide, este-nose valvar pulmonar.

A melhora observada na anomalia de Ebstein com elevação média da saturação de O₂ de 27,3 vol. O₂% decorre da dilatação da vasculatura pulmonar propiciando queda da resistência pulmonar, indispensável para a diminuição da insuficiência tricúspide com conseqüente regressão dos sinais da insuficiência cardíaca direita e da hipoxemia. Este efeito principal da PGE₁ nesta anomalia sobreajunta-se ao de dilatador do canal arterial na obtenção do aumento da saturação arterial de oxigênio.

O benefício dos pacientes com hipoplasia do coração esquerdo decorre da efetiva dilatação do canal arterial, primordial na manutenção do fluxo arterial sistêmico. No entanto, é importante a associação nesta anomalia à vasoconstrictores, embora pareça à primeira vista contraditória dado o efeito destes ser in-

verso do observado na PGE₁, com a finalidade de manter a hipertensão pulmonar em grau suficiente a direcionar parte do fluxo pulmonar para a circulação sistêmica.

O resultado não satisfatório na TGA, apesar da provável dilatação efetiva do canal arterial, é explicado pela já elevada pressão arterial pulmonar ou à elevação da mesma secundária ao aumento momentâneo do fluxo pulmonar, ambos dificultando a passagem de sangue da aorta para a artéria pulmonar o que mantém invariável o grau de hipoxemia existente.

No entanto, outros autores^{12,13} têm mostrado resultados melhores na transposição das grandes artérias.

Infusão prolongada foi inicialmente relatada em recém-nascidos prematuros mas entusiasmo tem sido limitado por motivos práticos, assim como pela incidência maior de efeitos colaterais^{10,11,14,15}, mas principalmente com a constatação dos benefícios obtidos com a forma oral da prostaglandina¹⁵⁻¹⁷, cuja elevação da saturação arterial de oxigênio é similar à encontrada com a administração da PGE₁.

Segundo nossa observação o uso prolongado de PGE₁ é igualmente efetivo como observamos em três de nossos pacientes e consideramos indicado em situações especiais, que obrigam a postergação da cirurgia como em presença de estado infeccioso, na prematuridade ou quando as artérias pulmonares se mostrem de reduzido tamanho. Na evolução com o maior desenvolvimento ponderal, com a eliminação da infecção e com o aumento das estruturas arteriais, obtem-se condições mais adequadas para o recém-nato tolerar a cirurgia proposta sob menores riscos. Em um destes casos, prematuro de 30 semanas, com 1200 g de peso corporal ao nascer, portador de tetralogia de Fallot e grave hipoxemia foi possível após 40 dias de emprego de PGE₁ se dar alta ao paciente e pospor a cirurgia paliativa até três meses de idade, ocasião do aparecimento de crise hipoxêmica. Este caso exemplifica a possibilidade do canal arterial persistir pérvio mesmo após a suspensão da PGE₁, quando esta é administrada por um período mais prolongado de tempo. Não encontramos relato semelhante na literatura, o que tornou a observação talvez pouco comum no manuseio da prostaglandina.

Em outro paciente no entanto, com cardiopatia complexa em asplenia, com atresia pulmonar, drenagem anômala de veias pulmonares, DVSVD, a retirada da PGE₁ em uso há mais de 30 dias foi motivo para fechamento súbito do canal e morte.

A abertura do canal arterial por tempo mais prolongado também tem sido indicada em casos com transposição das grandes artérias em emprego oral da prostaglandina, do qual não temos tido experiência. O uso da preparação oral, tem simplificado a administração a longo prazo dada sua efetividade, no manejo de lactentes com diversas cardiopatias canal-dependentes permitindo que em muitas situações já citadas por nós a cirurgia possa ser posposta¹⁶.

A efetividade do emprego oral da prostaglandina é mais enfatizada dada a menor frequência de efeitos colaterais observados por vários autores^{16, 18}, em relação aos originados pela administração endovenosa. Thanopoulos¹⁸ observou diarreia discreta em três de 11 pacientes com PGE₂ em relação a efeitos mais graves como apnéia, hipertermia, convulsões e diarreia quando foi a droga administrada por via venosa em outros 11 lactentes.

Em linhas gerais poder-se-ia concluir que a PGE₁, é eficaz como tratamento, hoje indispensável, das cardiopatias congênitas canal-de-pendentes no período do recém-nascido, tendo-se tornado medicação imprescindível e prioritária em Unidades de Cuidado Intensivo Cardiológico e na Neonatologia em geral.

SUMMARY

Prostaglandin E₁, used since 1975, has changed favorably the clinical and surgical prognosis of neonates with congenital heart defects, mainly those with a variety of ductus-dependent defects.

Due to recent modifications that have been observed with this drug as far as dosage, side effects, duration of venous infusion and the response of the different cardiac anomalies, this study was undertaken on 47 neonates evaluated with drug infusion between December 1985 and April 1988.

The ages of the patients varied from 12 hours to 70 days (median age of 10.3 days), body weight ranged from 1990 to 4430 g (median of 3005 g). The average dose corresponded to 0.021mcg/kg/min, varying between 0,013 to 0.0089mcg/kg/min.

The therapy was considered effective in 36 (76.5%) patients, evaluated by clinical improvement, increase of arterial oxygen saturation greater than 15 vol. O₂ and increased ductus diameter measured by echocardiographic study.

In the correlation between the therapeutic result and the patient age, the greatest elevation of arterial oxygen saturation occurred until 21 days of age, especially up to 7 days of age where the elevation in this period was of 24.5 vol. O₂%.

The cardiac defects that best responded to PGE₁ were pulmonary atresia with or without ventricular septal defect, Ebstein's anomaly, tricuspid atresia, pulmonic stenosis, double outlet right ventricle, and those that the arterial oxygen saturation increase was less than 10 vol. O₂% such as the hypoplastic left heart syndrome, tetralogy of Fallot and transposition of the great arteries.

Side effects, all reversible, did not maintain any relationship with the dose, and were apnea in 40.4%

hyperthermia in 29.7% tachycardia in 19.1% bradycardia and skin-rash in 17% of the patients.

PGE₁ was used for longer periods of time (mean of 975 hs) in three neonates, due to prematurity, infection and complexity of the cardiac defects and all responded well in a similar manner when employed by oral route, as described in the literature.

PGE₁ has become an outstanding and indispensable drug today in the management of cyanotic heart defects in the neonatal period.

REFERÊNCIAS

1. Elliot RB, Starling MB, Neutze JM — Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet*, 1: 40, 1975.
2. Von Euler VS — On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital in man certain animals. *J Physiol*, 88: 213, 1938.
3. Bergstrom S, Ryhage R, Samuelson B — The structure of prostaglandin E₁. *J Biol Chem*, 238: 3555, 1963.
4. Olley PM, Cocceani F — The prostaglandins. *Am J Dis Child*, 134: 688, 1980.
5. Terragno NA, McGiff JC — Synthesis of prostaglandins by the ductus arteriosus of the bovine fetus. *Prostaglandins*, 14: 721, 1977.
6. Dusting GJ, Moncada S, Vane RJ — Prostaglandin: their intermediates and precursors cardiovascular action and regulatory roles in normal and abnormal circulatory systems. *Prog Cardiovasc Dis*, 21: 405, 1979.
7. Cocceani F, Olley PM — The responses of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol*, 51: 220, 1973.
8. Barbero-Marcial M, Maluf M, Atik E e col — Uso da prostaglandina E₁, em cardiopatias congênitas "ducto-dependente". *Arq Bras Cardiol*, 15: 383, 1983.
9. Simões LC, Sarachaga IH, Quero M e col — Prostaglandina E₁, em recém-nascidos com cardiopatias "ductus-dependente". Revisão de 40 casos. *Arq Bras Cardiol*, 45: 31, 1985.
10. Lewis AB, Freed MD, Heymann MA et al — Side effects of therapy with prostaglandin E₁, in infants with critical congenital heart disease. *Circulation*, 64: 893, 1981.
11. Freed MD, Heymann MA, Lewis AB et al — Prostaglandin E₁, in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. *Circulation*, 64: 899, 1981.
12. Beitzke A, Suppan CH — Use of prostaglandin E₂ in management of transposition of great arteries before balloon atrial septostomy. *Br Heart J*, 49: 341, 1983.
13. Benson LN, Olley PM, Patel RG et al — Role of prostaglandin E₁, infusion in the management of transposition of the great arteries. *Am J Cardiol*, 44: 691, 1979.
14. Heymann MA, Berman Jr W, Rudolph AM et al — Dilatation of the ductus arteriosus by prostaglandin E₁, in aortic arch abnormalities. *Circulation*, 59: 169, 1979.
15. Neutze JM, Starling MB, Elliot RB et al — Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy with E-type prostaglandins. *Circulation*, 55: 238, 1977.
16. Silove ED, Coe Y, Shiv MF et al — Oral prostaglandin E₂ in ductus-dependent pulmonary circulation. *Circulation*, 63: 682, 1981.
17. Olley PM, Cocceani F, Bodach E — E-type prostaglandins. A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. *Circulation*, 53: 728, 1976.
18. Thanopoulos BD, Andreon A, Frimas C — Prostaglandin E₂, administration in infants with ductus-dependent cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr*, 146: 279, 1987.