

# Relato Preliminar sobre a Concentração Sanguínea de Níquel Após Oclusão Percutânea de Comunicação Interatrial com a Prótese Cocoon<sup>®</sup>

André Vannuchi Badran, Jorge Luis Haddad, Rafael Brolio Pavão, Gustavo Caires Novaes, Igor Matos Lago, Geraldo Luiz de Figueiredo, Moysés de Oliveira Lima-Filho, Minna Moreira Dias Romano, J. Antônio Marin-Neto

## RESUMO

**Introdução:** A possibilidade de ocorrer liberação de níquel na corrente sanguínea após implante de dispositivos oclusores de comunicação interatrial de última geração (Cocoon Septal Occluder<sup>®</sup>), cujo principal componente é o nitinol (55% de níquel e 45% de titânio), ainda permanece controversa, principalmente em determinados grupos de pacientes, como crianças e mulheres em idade fértil. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi avaliar a correlação entre o implante da prótese e os níveis séricos de níquel. **Métodos:** Estudo prospectivo de coorte, longitudinal e observacional, realizado em um hospital público. Pacientes submetidos à oclusão percutânea de comunicação interatrial foram avaliados clinicamente, por meio de ecocardiograma transtorácico, e foi feita coleta de amostras de sangue em veia periférica, para a dosagem do níquel antes e após (1 dia, 1 e 3 meses) o implante. **Resultados:** O procedimento e os exames subsequentes foram realizados com sucesso em dez pacientes, com média de idade de 34,4 anos (variação de 5 a 60 anos). O ecocardiograma seriado comprovou a manutenção dos resultados adequados do implante dos dispositivos. Os pacientes não apresentaram manifestações que pudessem sugerir reação ao metal, como rash cutâneo, dispnéia, desconforto torácico, palpitações ou migrânea. Níveis séricos de níquel não apresentaram variação significativa e se mantiveram dentro dos limites de normalidade populacional dos métodos de dosagem até os 3 meses decorridos do procedimento. **Conclusões:** Os resultados preliminares desta investigação com a prótese Cocoon demonstraram que, durante o período inicial de endotelização após o procedimento, não ocorreu liberação apreciável de níquel para a corrente sanguínea.

**Descritores:** Comunicação interatrial. Próteses e implantes. Metais. Níquel. Hipersensibilidade.

## ABSTRACT

### Preliminary Report of Serum Nickel Concentration After Atrial Septal Defect Occlusion with the Cocoon<sup>™</sup> Device

**Background:** The possibility of nickel release to the bloodstream after implantation of latest generation atrial septal defect occlusion devices (Cocoon Septal Occluder<sup>™</sup>), whose main component is nitinol (55% nickel and 45% titanium), remains controversial, especially in certain groups of patients such as children and women of childbearing age. Thus, the aim of this study was to evaluate the correlation between the device implantation and serum levels of nickel. **Methods:** This was a prospective longitudinal observational study conducted at a public hospital. Patients undergoing percutaneous atrial septal defect occlusion were clinically evaluated using transthoracic echocardiography and peripheral vein blood sampling for serum nickel before and after (1 day, 1 and 3 months) implantation. **Results:** The procedure and subsequent examinations were successfully performed in ten patients, with mean age of 34.4 years (range 5 to 60 years). Serial echocardiography confirmed the maintenance of adequate results of the procedure. Patients did not show manifestations that might suggest a reaction to metal, such as skin rash, dyspnea, thoracic discomfort, palpitations or migraine. Serum nickel levels did not show any significant changes and remained within the normal range for the population, according to the dosing methods within 3 months of the procedure. **Conclusions:** Preliminary results of this investigation with the Cocoon device have shown that during the initial period of endothelialization after the procedure there was no significant nickel release into the bloodstream.

**Descriptors:** Heart septal defects, atrial. Prostheses and implants. Metals. Nickel. Hypersensitivity.

**A** oclusão percutânea de comunicação interatrial (CIA) é tema de constante pesquisa e desenvolvimento. Desde sua descrição inicial, em 1974,<sup>1</sup> bem como a primeira publicação nacional, em 1996,<sup>2</sup> predominaram próteses de duplo disco de aço inoxidável. Os discos desses modelos iniciais, não providos de mecanismo centralizador, foram uma das causas de seu desuso, em razão do difícil reposicionamento e manuseio das próteses.<sup>3</sup>

A maioria dos dispositivos atualmente utilizada é composta por liga de níquel (55%) e titânio (45%),<sup>4</sup> o nitinol (*Nickel Titanium-Naval Ordnance Laboratory*), desenvolvida na década de 1960 pela marinha americana.<sup>5</sup> O nitinol apresenta características físico-químicas favoráveis, como resistência à corrosão e à fadiga de material, memória térmica e elasticidade, que possibilitam a passagem de grandes dispositivos por pequenos cateteres, além de propriedades não ferrosas, que permitem, inclusive, a realização de ressonância nuclear magnética após seu implante.<sup>4,5</sup>

Considerados, de fato, uma alternativa segura e efetiva à atriosseptoplastia cirúrgica convencional,<sup>4,6,7</sup> tais implantes enfrentam novos questionamentos no seguimento de uma técnica em evolução há quase 40 anos.

O principal componente dessas próteses, o níquel, pode ser detectável na corrente sanguínea em níveis maiores que os habituais, o que traz implicações relevantes sobre sua biocompatibilidade.<sup>8</sup> Esse é um problema não existente com relação aos dispositivos de aço inoxidável que, após seu implante, manifestam uma cápsula fibrosa neointimal protetora de até 2 mm de espessura. O nitinol, por sua vez, apresenta reação neointimal mais delgada, fato que pode se relacionar com a oxidação de sua camada superficial e a consequente liberação de íons metálicos na circulação,<sup>5</sup> sendo, por isso, responsável por uma concentração sérica maior que a encontrada na população geral. Essa última, teoricamente, estaria exposta a mais baixos níveis de níquel, introduzido por meio de água e alimentos, e também por outras vias, como a inalatória e até a hemodiálise.<sup>9,10</sup> Na exposição ocupacional, ocorre a inalação de poeiras e fumos metálicos contendo compostos de níquel relativamente insolúveis (níquel particulado), aerossóis derivados de soluções de níquel ou formas gasosas (como o níquel carbonila, por exemplo). As formas hidrossolúveis são mais facilmente absorvidas, enquanto a forma metálica é a menos absorvida.<sup>11</sup>

Alergia após o implante de próteses de nitinol tem sido raramente descrita, com o desenvolvimento de exantema cutâneo,<sup>12</sup> bem como outros sintomas, como dispnéia, pericardite, desconforto torácico, palpitações e migrânea, com ou sem aura.<sup>3,4,13,14</sup> Tais manifestações se mostraram mais frequentes em indivíduos que apresentaram teste de reação cutânea positiva<sup>15</sup> ao níquel. Mais alarmantemente, há relato de casos em que se

optou por explantar a prótese, sem definição precisa ou comprovada de reação alérgica.<sup>14</sup> As ocorrências, apesar de raras, tendem a se manifestar de 24 horas até 6 semanas após o implante do dispositivo.<sup>4</sup>

Suspeita-se que a severidade das manifestações alérgicas ao níquel seja diretamente proporcional à quantidade do níquel liberada na circulação. Em estudo clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, em que se ofertava solução de níquel via oral, documentou-se que, em indivíduos previamente sensíveis ao níquel em testes cutâneos, quanto maior a exposição, maior a intensidade da manifestação cutânea.<sup>16</sup> Em estudo prospectivo de 67 pacientes submetidos a implante de dispositivos Amplatzer Septal Occluder (AGA Medical Corp., Golden Valley, Estados Unidos), foi documentada a elevação do nível sérico de níquel, que atingiu seu nível máximo no primeiro mês, sem a ocorrência de manifestações alérgicas nessa série.<sup>8</sup>

Múltiplos fatores poderiam influir na ocorrência de manifestações clínicas após o implante da prótese, incluindo a massa de níquel, a superfície da prótese exposta à circulação e a qualidade do fio de nitinol utilizado.<sup>15</sup> Diante desse contexto, as próteses oclusoras de comunicação interatrial de última geração são desenvolvidas com fios de nitinol revestidos<sup>3,15</sup>. Por esse motivo, talvez apresentem padrão distinto na liberação de níquel na corrente sanguínea. O presente estudo, em caráter preliminar e inédito, objetivou estudar tal fato.

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Estudo prospectivo de coorte, longitudinal e observacional, realizado em um único centro, no período de agosto de 2013 a outubro de 2014 que contou com 10 procedimentos de uma programação total de 20 pacientes a serem submetidos à oclusão percutânea de CIA utilizando-se próteses Cocoon Septal Occluder® (Vascular Innovations Co. Ltd., Bangtanai, Tailândia). O estudo foi realizado no Laboratório de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (parecer 174.986). Todos os pacientes, ou seus responsáveis legais em casos de minoridade, assinaram o Termo de Consentimento depois de esclarecidos sobre os propósitos do estudo.

### Crítérios de inclusão

Participaram do estudo portadores de CIA referidos ao Hospital das Clínicas com as seguintes características clínicas, anatômicas e hemodinâmicas: peso > 25 kg; dilatação de câmaras cardíacas direitas visibilizadas durante avaliação ecocardiográfica; relação QP/QS > 1,5; pressão arterial pulmonar média  $\leq$  2/3 do nível sistêmico; resistência vascular pulmonar < 5 UW; tamanho do diâmetro do defeito < 42 mm; bordos do defeito > 5 mm, exceto se retroaórtico.

### Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com: (1) antecedentes de hipersensibilidade ou de exposição laboral ao níquel; (2) outras cardiopatias congênicas ou adquiridas, que tivessem indicação formal de correção cirúrgica, bem como bordos dos defeitos septais finos, hipermóveis ou deficientes; (3) infecção ativa de qualquer natureza ou processo infecciosos no mês precedente; ou (4) síndrome de hipercoagulabilidade ou contra-indicação para medicação antiplaquetária.

Um paciente foi retirado do estudo, tendo-se observada embolização da prótese para o ventrículo esquerdo, cerca de 24 horas após o implante, que requereu cirurgia para exérese e o fechamento da CIA.

### Desfecho

Avaliamos a liberação de níquel correlacionada com o implante de prótese oclusora de CIA de última geração por meio da dosagem seriada do nível sérico. As próteses Cocoon Septal Occluder® são manufaturadas com fios de nitinol revestidos por platina por processo de nanofusão. Tal particularidade poderia, teoricamente, gerar comportamento diferente dos demais dispositivos já submetidos à semelhante avaliação.

### Seguimento

Os dez pacientes foram avaliados clinicamente, com ecocardiograma transtorácico e coleta de amostras de sangue em veia periférica, para a dosagem do níquel antes e após (1 dia, 1 e 3 meses) o implante, com intenção protocolar de repeti-la com 6 meses e 1 ano após o implante. Durante o estudo, por razões laboratoriais metodológicas, houve substituição da técnica de dosagem do níquel com espectrofotometria de absorção atômica – forno de grafite (normalidade < 4 mcg/L) por espectrofotometria de massa com plasma acoplado indutivamente (normalidade < 7,5 mcg/L), a

qual apresenta maior sensibilidade e é capaz de detectar, com maior precisão, níveis séricos menores de níquel.<sup>17</sup>

Durante o seguimento, os pacientes foram medicados, nesse período, com ácido acetilsalicílico em dose única diária de 5 mg/kg (dose máxima de 100 mg/dia), durante 6 meses. Nos pacientes adultos, foi associado clopidogrel na dose de 75 mg/dia por 3 meses, com intenção de continuá-lo até 6 meses. Foi prescrita profilaxia antibacteriana, na eventualidade de procedimentos cirúrgicos ou intervencionistas, durante os primeiros 6 meses de evolução.

### Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas com valores máximos e mínimos, assim como a média e o desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas como frequências ou porcentagens.

### RESULTADOS

Foram submetidos ao procedimento, com sucesso mantido, dez pacientes, sendo seis mulheres. A idade variou de 5 a 60 anos, com média de 34,4 anos. O seguimento dos pacientes foi de 3 a 15 meses (Tabela 1).

O implante foi possível em todos os pacientes. Dois pacientes apresentaram shunt residual ao ecocardiograma transtorácico no dia seguinte. Após 30 dias, foi observada passagem de fluxo residual mínimo em somente um paciente.

Os pacientes não apresentaram quadro clínico e nem manifestação que pudesse sugerir reação ao metal, como rash cutâneo, dispneia, desconforto torácico, palpitações ou migrânea.

A dosagem do nível sérico, devido à utilização de dois métodos laboratoriais distintos, é evidenciada em valores absolutos (Tabela 2), bem como por meio da razão entre dosagem do níquel/limite superior da normalidade do método (Figura).

TABELA 1

Aspectos demográficos, hemodinâmico e técnicos relativos ao procedimento de oclusão da comunicação interatrial (CIA)

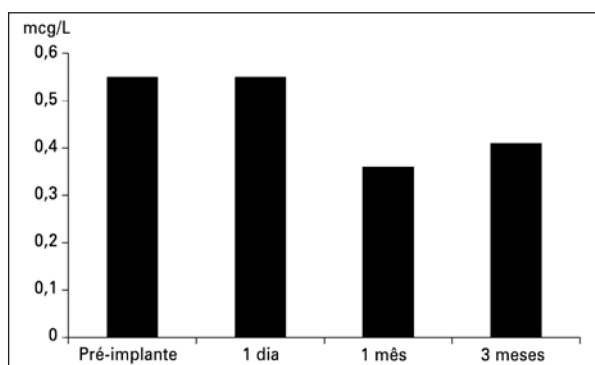
Pacientes	Idade (anos)	Peso (kg)	Sexo	Diâmetro CIA (mm)	QP/QS	Prótese (mm)	Fluxo residual imediato	Fluxo residual após 30 dias
1	49	100	M	31	NA	36	Não	Não
2	51	63	F	19	2,3	24	Não	Não
3	5	25	F	12	NA	14	Não	Não
4	60	55	F	20	NA	24	Não	Não
5	45	59,3	F	8	1,94	12	Não	Não
6	18	67	M	11	NA	14	Não	Não
7	35	50	F	14	NA	16	Não	Não
8	54	93	F	26	NA	32	Discreto	Discreto
9	12	57	M	16	NA	18	Discreto	Não
10	15	65	M	14	NA	16	Não	Não

QP/QS: fluxo pulmonar/fluxo sistêmico; M: masculino; NA: não avaliado; F: feminino.

**TABELA 2**  
**Nível sérico de níquel (mcg/L)**

Pré-implante	1 dia	1 mês	3 meses
A: < 2	A < 2	B: 3,9	<b>B: 7,6</b>
A: 0,82	A: 1,04	Não colheu	Não colheu
A: 3,2	A: 3,1	A: 3,9	A: < 2
Hemólise	Hemólise	A: 1,9	A: 2,5
A: 2,4	A: 2,6	A: 1,3	A: < 2
A: 1,8	A: 1,8	A: 2,1	A: < 2
<b>B: 8,1</b>	B: 6	B: 1,8	B: 0,8
B: 2,7	B: 3,4	B: 0,5	B: 1,3
B: 3,9	B: 4,1	B: 1	B: 1,8
B: 3,6	B: 4,6	B: 0,6	B: 0,8

A: espectrofotometria de absorção atômica: normalidade < 4 mcg/L; B: espectrofotometria de massas com plasma acoplado: normalidade < 7,5 mcg/L. Em negrito: leve ultrapassagem do limite superior da normalidade.



**Figura.** Médias por período da relação entre a dosagem de níquel e limite superior da normalidade do método.

## DISCUSSÃO

O desenvolvimento do nitinol permitiu inegáveis avanços, não somente na Cardiologia, mas também na incorporação ao armamentário cirúrgico de diversos procedimentos. Apesar de seu principal componente, o níquel, ser elemento essencial para a nutrição em seres humanos, o implante de dispositivos que contenham esse metal merece atenção, devido ao seu potencial tóxico,<sup>8,11,18</sup> alérgico<sup>9,15,18</sup> e, talvez, oncogênico e teratogênico.<sup>9,18</sup>

Uma vez atingida a circulação sanguínea, 75%<sup>11</sup> do níquel plasmático é carreado pelas proteínas circulantes, como a albumina e a alfa-2 macroglobulina (denominada “níquelplasma”). Como os íons de Ni<sup>2+</sup> não possuem um mecanismo específico de captação, eles provavelmente entram nas células pelos canais de Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>. A principal via de eliminação do níquel é a urinária, com tempo de meia-vida de excreção urinária variável de 4,6 a 23 horas.<sup>11</sup> A dosagem urinária do níquel é parâmetro atualmente utilizado para controle de segurança ocupacional em alguns países, mas não pela legislação nacional. As Normas Regulamentadoras

que legislam e fornecem orientações sobre procedimentos obrigatórios relacionados à segurança e à medicina do trabalho, a quais são periodicamente revisadas pelo Ministério do Trabalho e Emprego, possuíam, na redação de 1978,<sup>11</sup> o valor de referência do níquel urinário máximo permitido. Na última redação, de 1994,<sup>11</sup> não há mais referência ao limite aceitável de níquel urinário.

Alguns dos efeitos adversos provocados pelo níquel ocorrem por sua capacidade de substituição de elementos essenciais, como o manganês, e de promover um possível efeito de liberação de prolactina.<sup>18</sup> Também se descreve efeito genotóxico *in vitro*, com atuação na fase S do ciclo celular, quando ocorre a replicação heterocromática do DNA;<sup>18</sup> mas há dados conflitantes *in vivo*, na tentativa de defini-lo como fator carcinogênico ou teratogênico, tanto em trabalhadores expostos, quanto em modelos experimentais.<sup>9,18</sup>

O efeito mais relevante e prevalente para a saúde, decorrente de exposição ao níquel, é a manifestação alérgica.<sup>9,15,18</sup> Desenvolve-se manifestação de hipersensibilidade tipo IV (Gell e Coombs), causada, principalmente, pela prolongada e repetitiva exposição cutânea a artigos como acessórios de vestimenta (zíper, botões e adereços), clipes, lâminas de barbear, telefone celular etc. Apresenta prevalência que varia de 8 a 15%<sup>13,19</sup> na população geral, ainda mais pronunciada no sexo feminino – até 17%.<sup>12</sup> Devido à maior prevalência de CIA nas mulheres, com proporções próximas a 2:1,<sup>20</sup> essa população estaria mais sujeita à exposição. Apesar desse fato, a resposta da exposição ao níquel por meio de implantes não cutâneos, como na CIA, possui algumas incertezas. Por exemplo, estudos demonstraram atividade inflamatória com linfócitos-T peri-implantes ortopédicos em quadril em pacientes com história de reação cutânea de hipersensibilidade ao metal, enquanto outros estudos mostraram resultados conflitantes.<sup>19</sup>

Estudo experimental tecnológico avaliou o comportamento de 240 próteses Amplatzer® submetidas a teste de resistência com 400 milhões de ciclos, embebidas em solução salina a 37°C durante 14 meses. Após esse período, as próteses foram avaliadas com microscopia eletrônica. Não se evidenciaram sinais de microfaturas nem de corrosão nas estruturas de nitinol.<sup>5</sup> Isso demonstra, com relação a esse modelo, um baixo potencial de liberação de níquel a partir da prótese, mesmo quando submetida a desgaste prolongado nas condições experimentadas.<sup>5</sup>

Em outro estudo, que também utilizou as próteses Amplatzer®, avaliou-se a dosagem sérica de níquel por espectrofotometria de absorção atômica em 67 pacientes com CIA ou forame oval patente.<sup>8</sup> Foram realizadas coletas de amostras de sangue antes e após o implante (1 dia, 1, 3 e 12 meses). Foram obtidos, respectivamente, os seguintes valores em ng/mL: 0,47; 1,27; 1,5; 1,24 e 0,25. Esses resultados sugerem elevação transitória, com destaque ao terceiro mês após o implante.<sup>8</sup>

Além dos potenciais efeitos nocivos já discutidos, já foi cogitada a possibilidade de que, enquanto os níveis séricos do níquel estivessem elevados, não haveria completa cobertura endotelial do dispositivo. Seria plausível, portanto, manter a terapia antiplaquetária, enquanto não houver normalização dos níveis séricos de níquel, que costuma ocorrer em período de 3 a 12 meses.<sup>21</sup>

Estudo histológico em dez dispositivos de nitinol, que tiveram de ser explantados de pacientes por motivos diversos, como o posicionamento inadequado, ou shunt residual significativo, em período que variou de 5 dias a 48 meses após o implante, contribuiu para a compreensão da chamada neoendotelização no local do implante das próteses.<sup>22</sup> Em avaliação com microscopia óptica e painel imuno-histoquímico, observou-se que o processo de organização celular inicialmente forma depósitos de fibrina em período de 5 dias a 2 meses para, em sequência, ocorrer diferenciação em células com características imuno-histoquímicas endoteliais. A endotelização seria completa após 24 meses do implante.<sup>22</sup> À luz dos resultados da presente investigação, não se verificando aumento das concentrações séricas de níquel, pode-se inferir que o revestimento das hastes de nitinol impediria a liberação para a corrente sanguínea. Também poderia sinalizar uma endotelização precoce, de acordo com os estudos experimentais,<sup>5,8</sup> fato que induziria ao menor tempo de uso dos agentes antiplaquetários e de profilaxia antibacteriana, na ausência de shunt residual.

Em nossa casuística, foram observados valores baixos de níquel, pré-implante da prótese, maiores que os encontrados na literatura.<sup>8</sup> Diante desse resultado, é importante avançar algumas considerações. Inicialmente, em relação ao método laboratorial, a espectrofotometria de absorção atômica. Sabe-se que tal método é afetado por diversas condições patológicas, como o infarto do miocárdio.<sup>23</sup> O tecido miocárdico humano avaliado em necrópsias de indivíduos previamente saudáveis, que apresentaram morte por causas acidentais, não mostrou o coração como sítio preferencial de maior deposição de níquel, comparativamente a outros tecidos.<sup>23</sup> Aventa-se a possibilidade de que as concomitantes elevações de albumina e da niquelplasma, após o infarto, poderiam justificar maiores dosagens de níquel. Outras situações também alteram seus níveis séricos, como fraturas, acidente vascular cerebral e queimaduras.<sup>23</sup> Ainda, podem existir aspectos relacionados com a dieta, visto que alimentos ricos em níquel, como cacau, grãos e cereais, podem ser implicados.<sup>11</sup>

Ressalta-se, no presente estudo, que as alterações séricas notadas nos níveis sanguíneos de níquel não apresentaram correlação direta com a data do implante. Assim, ante a possibilidade de esses resultados refletirem flutuações explicadas pelo pequeno número amostral, pretende-se prosseguir a inclusão de pacientes nesta investigação, bem como completar o seguimento com coletas adicionais até 1 ano do implante da prótese.

Em conformidade com publicação recente de Chamié et al.<sup>3</sup> acerca das duas novas próteses de malha de nitinol com fios revestidos, sobre as quais existem poucas referências na literatura atual e que foram implantadas em 49 pacientes (Lifetech CERA ASD Occluder® e Cocoon Septal Occluder®), observou-se que o manuseio e o perfil funcional dos dispositivos utilizados são muito satisfatórios. Mais estudos e um seguimento de longo prazo se fazem necessários para documentar alguns aspectos referentes aos potenciais benefícios do revestimento dos fios de nitinol que, além de aumentarem a radiopacidade do dispositivo, facilitando sua visualização e seu posicionamento sob fluoroscopia, parecem, à luz dos resultados desta investigação, promover efeito de reduzir a liberação de níquel na circulação e aumentar a biocompatibilidade do oclusor.<sup>3</sup>

## CONCLUSÕES

Os resultados preliminares desta investigação com a prótese Cocoon demonstraram que, durante o período inicial de endotelização após o procedimento, não ocorreu liberação apreciável de níquel para a corrente sanguínea.

## CONFLITO DE INTERESSES

Não há.

## FONTE DE FINANCIAMENTO

Não há.

## AGRADECIMENTOS

As próteses Cocoon Septal Occluder® (Vascular Innovations Co. Ltd., Bangtanai, Tailândia) utilizadas foram doadas ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo por sua importadora e representante no Brasil ArtMedica LTDA.

As dosagens de níquel sanguíneo foram realizadas pelo Laboratório Baracchini Análises Clínicas, em Ribeirão Preto (SP).

## REFERÊNCIAS

1. King TD, Mills NL. Nonoperative closure of atrial septal defects. *Surgery*. 1974;75(3):383-8.
2. Haddad JL, Secches A, Finzi L, Kajita L, Constantini C, Sideris E, et al. Oclusão percutânea transvenosa de comunicação interatrial mediante utilização do Buttoned Device. *Arq Bras Cardiol*. 1996;67(1):17-22.
3. Chamié F, Chamié D, Simões LCN, Mattos R. Oclusão percutânea das comunicações interatriais tipo ostium secundum com próteses de nitinol revestidas de última geração. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2014;22(1):41-7.
4. Ansari HZ, Sadanandan H. Allergic reaction to percutaneously placed amplatzer device for symptomatic patent foramen ovale. *J Clin Case Rep*. 2013;3:324.

5. Kong H, Wilkinson JL, Coe JY, Gu X, Urness M, Kim T, et al. Corrosive behaviour of Amplatzer® devices in experimental and biological environments. *Cardiol Young*. 2002;12(2):260-5.
6. Haddad JL, Novaes GC, Pavão RB, Badran AV, Lemos DC, Lago IM, et al. Oclusão percutânea de comunicação interatrial tipo ostium secundum com prótese memopart. *Rev Bras Cardiol Invasiva*. 2013;21(4):2-7.
7. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation*. 2006;114(15):1645-53.
8. Ries MW, Kampmann C, Rupprecht H, Hintereder G, Hafner G, Meyer J. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. *Am Heart J*. 2003;145(4):737-41.
9. Young RA. Formal toxicity summary for nickel and nickel compounds [Internet]. Oak Ridge: Oak Ridge National Laboratory; 1995 [cited 2014 Oct 15]. Available from: [http://rais.ornl.gov/tox/profiles/nickel\\_and\\_nickel\\_compounds\\_f\\_V1.html](http://rais.ornl.gov/tox/profiles/nickel_and_nickel_compounds_f_V1.html)
10. Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Field C, Manns B, et al. Trace elements in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:25.
11. Santos CR. Avaliação dos indicadores biológicos de exposição aos metais em trabalhadores de fundições [tese doutorado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2004.
12. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schallock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants. *Dermatitis*. 2011;22(2):65-79.
13. Wertman B, Azarbal B, Riedl M, Tobis J. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. research correspondence. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1226-38.
14. Belohlavek J, Belohlavkova S, Hlubocky J, Mrazek V, Linhart A, Podzimek S. Severe allergic dermatitis after closure of foramen ovale with Amplatzer occluder. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):e57-9.
15. Dasika UK, Kanter KR, Vincent R. Nickel allergy to the percutaneous patent foramen ovale occluder and subsequent systemic nickel allergy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(6):2112.
16. Jensen CS, Menne T, Libsy S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis*. 2003;49(3):124-32.
17. Nunes JA. Desenvolvimento de método para determinação de Ag, As, Cd, Co, Mn, Ni, Pb e Se em sangue por espectrometria de massas com fonte de plasma acoplado indutivamente (ICP-MS) [dissertação mestrado]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2009.
18. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for lead [Internet]. Atlanta: ATSDR; 2005 [cited 2014 Oct 15]. Available from: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
19. Romero-Brufau S, Best PJM, Holmes Jr DR, Mathew V, Davis MDP, Sandhu GS, et al. Outcomes after coronary stent implantation in patients with metal allergy. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):220-6.
20. Maciel BC, Marin Neto JA. Manual de condutas clínicas cardiológicas. São Paulo: Segmento Farma; 2005.
21. Burian M, Neuman T, Weber M, Brandt R, Geisslinger G, Mitrovic V, et al. Nickel release, a possible indicator for the duration of antiplatelet treatment, from a nickel cardiac device in vivo: a study in patients with atrial septal defects implanted with an Amplatzer occluder. *Int J Pharmacol Ther*. 2006;44(3):107-12.
22. Foth R, Quentin T, Michel-Behnke I, Vogt M, Kriebel T, Kreischer A, et al. Immunohistochemical characterization of neotissues and tissue reactions to septal defect occlusion devices. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(2):90-6.
23. McNeely MD, Sunderman FW, Nechay NW, Levine H. Abnormal concentrations of nickel in serum in cases of myocardial infarction, stroke, burns, hepatic cirrhosis, and uremia. *Clin Chem*. 1971;17(11):1123-8.