

# Informe Preliminar sobre la Concentración de Níquel en la Sangre Luego del Cierre Percutáneo de la Comunicación Interauricular con Prótesis 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

## RESUMEN

**Introducción:** La posibilidad de ocurrir la liberación de níquel en el torrente sanguíneo después de un implante de dispositivos de última generación de cierre de la comunicación interauricular (Cocoon Septal Occluder<sup>®</sup>), cuyo principal componente es el nitinol (55% de níquel y 45% de titanio), sigue siendo controvertida, especialmente en determinados grupos de pacientes, como niños y mujeres en edad fértil. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la correlación entre el implante de la prótesis y los niveles séricos de níquel. **Métodos:** Estudio prospectivo de cohorte, longitudinal, observacional, realizado en un hospital público. Los pacientes sometidos a cierre percutáneo de la comunicación interauricular fueron evaluados clínicamente por ecocardiografía transtorácica y la toma de muestras de sangre se hizo en una vena periférica para la dosificación de níquel antes (1 día) y después (1 y 3 meses) del implante. **Resultados:** El procedimiento y los exámenes posteriores se realizaron con éxito en diez pacientes, con una edad promedio de 34,4 años (variación de 5 a 60 años). El ecocardiograma seriado confirmó el mantenimiento de los resultados adecuados del implante de los dispositivos. Los pacientes no presentaron manifestaciones que pudiesen sugerir reacción al metal, como erupciones en la piel, disnea, malestar en el pecho, palpitaciones o migraña. Transcurridos 3 meses del procedimiento, los niveles séricos de níquel no mostraron cambios significativos y se mantuvieron dentro de los límites poblacionales normales de los métodos de medición. **Conclusiones:** Los resultados preliminares de esta investigación con las prótesis Cocoon mostraron que, durante el período inicial de endotelialización después del procedimiento, no hubo liberación significativa de níquel en el torrente sanguíneo.

**Descriptor:** Comunicación interauricular. Prótesis e implantes. Metales. Níquel. Hipersensibilidad.

## Abstract

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

**Antecedentes:** The possibility of nickel release to the bloodstream after implantation of latest generation atrial septal defect occlusion devices (Cocoon Septal Occluder<sup>TM</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.

**E**l cierre percutáneo de la comunicación interauricular (CIA) es tema de la investigación y desarrollo constante. Desde su descripción inicial en 1974<sup>1</sup> y la primera publicación en Brasil, en 1996,<sup>2</sup> predominaron las prótesis de doble disco de acero inoxidable. Los discos de estos primeros modelos no estaban provistos de mecanismos centralizadores, dificultando el reposicionamiento y manejo de las prótesis, y esa es una de las causas de su caída en desuso.

La mayoría de los dispositivos que se utilizan en la actualidad se componen de una aleación de níquel (55%) y titanio (45%), el nitinol (*Nickel Titanium-Naval Ordnance Laboratory*), desarrollado en la década de 1960 por la marina de los Estados Unidos.<sup>5</sup> El nitinol tiene propiedades fisicoquímicas favorables como la resistencia a la corrosión y a la fatiga del metal, la memoria térmica y la elasticidad que permiten el paso de grandes dispositivos con pequeños catéteres y sus propiedades no ferrosas que permiten incluso la realización de una resonancia magnética nuclear después del implante.<sup>4,5</sup>

Considerada, de hecho, una alternativa segura y eficaz para la atrioseptoplastia quirúrgica convencional<sup>4,6,7</sup>, esta técnica enfrenta nuevos cuestionamientos desde hace 40 años

El componente principal de estas prótesis, el níquel, puede ser detectable en el torrente sanguíneo en niveles más altos de lo habitual, lo que trae consecuencias relevantes sobre su biocompatibilidad.<sup>8</sup> Este es un problema que no existe con respecto a los dispositivos de acero inoxidable que, después de su implante, muestran una cápsula fibrosa de protección neointimal de hasta 2 mm de espesor. El nitinol, por su parte, presenta una reacción neointimal más delgada, lo que puede estar relacionado con la oxidación de su capa superficial y la consiguiente liberación de iones metálicos en la circulación,<sup>5</sup> siendo por lo tanto responsable de una concentración sérica superior a la que se encuentra en la población general. La población general, en teoría, estaría expuesta a niveles más bajos de níquel, introducidos por el agua y los alimentos y también por otras vías, como por inhalación y hasta por hemodiálisis.<sup>9,10</sup> En la exposición ocupacional, existe la inhalación de polvos y humos de níquel metálico que contienen compuestos relativamente insolubles (níquel en partículas), aerosoles derivados de soluciones de níquel o formas gaseosas (como el níquel carbonilo, por ejemplo). Las formas solubles en agua son más fácilmente absorbidas, mientras que la metálica es la menos absorbida.<sup>11</sup>

En raras ocasiones se han descrito alergias después del implante de prótesis de nitinol, con desarrollo de erupciones en la piel o exantema cutáneo, así como otros síntomas como disnea, pericarditis, molestias en el pecho, palpitations y migraña con o sin aura.<sup>3,4,13,14</sup> Estos eventos fueron más frecuentes en los individuos que presentaron en las pruebas una reacción positiva cutánea<sup>15</sup> al níquel. Lo más alarmante es que hay informes de casos en los que se decidió retirar el implante de la prótesis, sin definición precisa o reacción alérgica comprobada.<sup>14</sup>

Estas reacciones, aunque raras, tienden a manifestarse de 24 horas a 6 semanas después del implante del dispositivo.<sup>4</sup>

Se sospecha que la gravedad de las reacciones alérgicas al níquel es directamente proporcional a la cantidad de níquel liberado en la circulación. En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en los que se ofrecía una solución de níquel por vía oral, se ha documentado que en los individuos sensibilizados previamente al níquel en las pruebas cutáneas, cuanto más prolongada era la exposición, mayor era el grado de manifestación cutánea.<sup>16</sup> En un estudio prospectivo de 67 pacientes que se sometieron a un implante de dispositivos Amplatzer Septal Occluder (AGA Medical Corporation, Golden Valley, Estados Unidos), se documentó un aumento de la concentración sérica de níquel, que alcanzó su punto máximo en el primer mes, sin la aparición de manifestaciones alérgicas en esta serie.<sup>8</sup>

Múltiples factores pueden influir en la aparición de eventos clínicos después del implante de la prótesis, incluyendo la masa de níquel, la superficie de la prótesis expuesta a la circulación y la calidad del alambre de nitinol utilizado.<sup>15</sup> En este contexto, las prótesis oclusoras de la comunicación interauricular de última generación se desarrollan con alambres de nitinol recubiertos.<sup>3,15</sup> Por lo tanto, pueden presentar un patrón distinto de liberación de níquel en el torrente sanguíneo. El presente estudio de naturaleza preliminar y sin precedentes, tiene el objetivo de estudiar estos hechos.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio prospectivo de cohorte, longitudinal y observacional, realizado en un único centro, en el período comprendido entre agosto de 2013 y octubre de 2014, que dispuso de 10 procedimientos en una programación total de 20 pacientes sometidos a cierre percutáneo de la CIA, utilizando prótesis Cocoon Septal Occluder® (Vascular Innovations Co. Ltd., Bangtanai, Tailandia). El estudio se realizó en el Laboratorio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de San Pablo y fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la institución (Dictamen 174.986). Todos los pacientes o sus tutores legales, en casos de menores de edad, firmaron un formulario de consentimiento informado después de ser esclarecidos acerca de los propósitos del estudio.

### Criterios de inclusión

Participaron en el estudio los portadores de CIA derivados al Hospital de Clínicas con las siguientes características clínicas, anatómicas y hemodinámicas: peso > 25 kg; dilatación de las cavidades cardíacas derechas visualizadas durante la ecocardiografía; relación QP/QS > 1,5; presión arterial pulmonar promedio  $\leq$  2/3 del nivel sistémico; resistencia vascular pulmonar < 5 UW; tamaño del diámetro del defecto < 42 mm; bordes del defecto > 5 mm, a menos que fuera retroaórtico.

### Criterios de exclusión

Fueron excluidos los pacientes con: (1) antecedentes de hipersensibilidad o de exposición ocupacional al níquel; (2) otras cardiopatías congénitas o adquiridas, que tuviesen indicación formal de corrección quirúrgica y los bordes de los defectos septales finos, hipermóviles o deficientes; (3) infección activa de cualquier tipo o proceso infeccioso en el mes anterior; o (4) síndrome de hipercoagulabilidad o contraindicación a los antiagregantes plaquetarios.

Un paciente fue retirado del estudio cuando se observó la embolización de la prótesis en el ventrículo izquierdo, aproximadamente 24 horas después del implante, lo que requirió cirugía para retirar el implante y proceder al cierre de la CIA.

### Eventos

Evaluamos la liberación de níquel en correlación con el implante de una prótesis para cierre de la CIA de última generación por medio de mediciones seriadas del nivel sérico. Las prótesis Cocoon Septal Occluder® se fabrican con alambres de nitinol recubiertos con platino por un proceso de nanofusión. Esta característica, teóricamente, podría generar un comportamiento diferente de los otros dispositivos ya sometidos a evaluación similar.

### Seguimiento

Todos los pacientes fueron evaluados clínicamente con ecocardiografías transtorácicas y con análisis de sangre de una vena periférica para evaluar la dosificación de níquel antes y después del implante (1 día, 1 y 3 meses), con la intención protocolar de repetirla a los 6 meses y al año después del implante. Durante el estudio, por razones metodológicas de laboratorio, hubo un cambio de las técnicas de dosificación del níquel con espectrofotometría de absorción atómica – horno de grafito (normal < 4 mcg/L) por espectrofotometría de masas con plasma acoplado inductivamente (normal < 7,5 mcg/L),

que tiene mayor sensibilidad y es capaz de detectar con mayor precisión niveles séricos más bajos de níquel.<sup>17</sup>

Durante el seguimiento, los pacientes fueron tratados, durante este período, con ácido acetilsalicílico en una dosis única diaria de 5 mg/kg (dosis máxima de 100 mg/día) durante 6 meses. En los pacientes adultos se asoció clopidogrel en dosis de 75 mg/día durante 3 meses, con la intención de mantenerlo hasta por 6 meses. Se prescribió profilaxis antibacteriana, en el caso de procedimientos quirúrgicos o intervencionistas, durante los primeros 6 meses de evolución.

### Análisis estadístico

Las variables continuas se describen con valores máximos y mínimos, así como la media y la desviación estándar. Las variables categóricas fueron descritas como frecuencias o porcentajes.

### RESULTADOS

Se sometieron al procedimiento con éxito continuo diez pacientes, seis de los cuales eran mujeres. La edad osciló entre 5 y 60 años, con un promedio de 34,4 años. El seguimiento de los pacientes fue de 3 a 15 meses (Tabla 1).

El implante fue posible en todos los pacientes. Dos pacientes presentaron *shunt* residual en el ecocardiograma transtorácico del día siguiente. Después de 30 días, se observó pasaje de flujo residual mínimo en un solo paciente.

Los pacientes no presentaron cuadros clínicos o manifestaciones que pudiesen sugerir reacción al metal, como erupciones en la piel, disnea, malestar en el pecho, palpitaciones o migraña.

La medición del nivel sérico, debido a la utilización de dos métodos de laboratorio diferentes, se muestra en valores absolutos (Tabla 2) y por medio de la relación entre dosis de níquel/límite superior de la normalidad para el método (Figura).

**TABLA 1**  
**Aspectos demográficos, hemodinámicos y técnicos del procedimiento de cierre de la comunicación interauricular (CIA)**

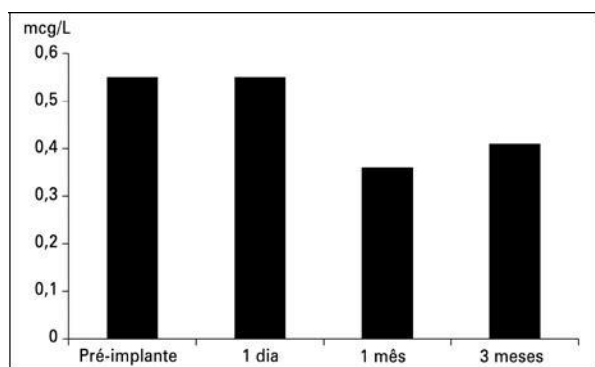
Pacientes	Edad (años)	Peso, kg	Sexo	Diámetro de la CIA (mm)	QP/QS	Prótesis (mm)	Flujo residual	
							inmediato	después de 30 días
1	49	100	M	31	NA	36	No	No
2	51	63	F	19	2,3	24	No	No
3	5	25	F	12	NA	14	No	No
4	60	55	F	20	NA	24	No	No
5	45	59,3	F	8	1,94	12	No	No
6	18	67	M	11	NA	14	No	No
7	35	50	F	14	NA	16	No	No
8	54	93	F	26	NA	32	Discreto	Discreto
9	12	57	M	16	NA	18	Discreto	No
10	15	65	M	14	NA	16	No	No

QP/QS: flujo pulmonar/flujo sistémico; M: masculino; NA: no evaluado; F: femenino.

**Tabla 2**  
**Nivel sérico de níquel (mcg/L)**

Antes del implante	1 día	1 mes	3 meses
A: < 2	A < 2	B: 3,9	<b>B: 7,6</b>
A: 0,82	A: 1,04	No tomada	No tomada
A: 3,2	A: 3,1	A: 3,9	A: < 2
Hemólisis	Hemólisis	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: espectrofotometría de absorción atómica: normalidad < 4 mcg/L; B: espectrofotometría de masa con plasma acoplado: normalidad < 7,5 mcg/L. En negrita: Ligero exceso del límite superior de normalidad.



**Figura.** Promedios por periodos de la relación entre la dosis de níquel y el límite superior de normalidad del método.

## DISCUSIÓN

El desarrollo del nitinol permitió un avance indiscutible, no solamente en cardiología, sino también debido a su incorporación en el arsenal quirúrgico de diversos procedimientos. Aunque su principal componente, el níquel, es un elemento esencial en la nutrición de los seres humanos, los implantes de dispositivos que contienen este metal merecen especial atención por su potencial tóxico<sup>8,11,18</sup>, alérgico<sup>9,15,18</sup>, y quizás oncogénico y teratogénico.<sup>9,18</sup>

Una vez alcanzada la circulación sanguínea, 75% del níquel en plasma es llevado por las proteínas circulantes, tales como la albúmina y la alfa-2 macroglobulina (denominada "niquelplasma"). Como los iones Ni<sup>2+</sup> no tienen un mecanismo específico de captura, probablemente entran en las células por los canales de Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup>. La principal vía de eliminación del níquel es la urinaria, con un tiempo de vida media de excreción urinaria variable de 4,6 a 23 horas.<sup>11</sup> La dosis urinaria del níquel es un parámetro utilizado en la actualidad para el control de la seguridad laboral en algunos países, pero no por la legislación nacional de Brasil.

Las Normas Reglamentarias que legislan y ofrecen orientación sobre los procedimientos obligatorios relacionados con la seguridad y salud en el trabajo, que son revisadas periódicamente por el Ministerio de Trabajo y fueron redactadas en 1978<sup>11</sup>, tenían el valor de referencia máximo permitido de níquel urinario. En la última redacción de 1994 no hay ninguna referencia al límite aceptable de níquel urinario.

Algunos de los efectos adversos causados por el níquel se producen por su capacidad de sustitución de elementos esenciales como el manganeso y por promover un posible efecto de liberación de la prolactina.<sup>18</sup> También se describe un efecto genotóxico *in vitro*, que opera en la fase S del ciclo celular, cuando hay replicación heterocromática del ADN;<sup>18</sup> sin embargo, hay datos contradictorios *in vivo*, al intentar definirlo como factor carcinogénico o teratogénico, tanto para los trabajadores expuestos como para los modelos experimentales.<sup>9,18</sup>

El efecto más relevante y prevalente para la salud, como resultado de la exposición al níquel es la manifestación alérgica.<sup>9,15,18</sup> Se desarrolla una manifestación de hipersensibilidad del tipo IV (Gell y Coombs), causada principalmente por la exposición prolongada y repetida a elementos como accesorios de indumentaria (cierres, botones y otros accesorios), clips, láminas de afeitar, teléfonos celulares, etc. Presenta una prevalencia de 8 a 15%<sup>13,19</sup> en la población general y es aún más pronunciada, de hasta un 17%<sup>12</sup>, en mujeres. Debido a la mayor prevalencia de la CIA en mujeres, con proporciones próximas al 2:1<sup>20</sup>, esta población estaría más sujeta a la exposición al níquel. A pesar de esto, la respuesta a la exposición al níquel a través de implantes no cutáneos, como en el caso de la CIA, deja algunas incertidumbres. Por ejemplo, algunos estudios han mostrado actividad inflamatoria con linfocitos-T en implantes ortopédicos de cadera, en el caso de pacientes con antecedentes de reacción cutánea con hipersensibilidad al metal, mientras que otros estudios han mostrado resultados contradictorios.<sup>19</sup>

Un estudio tecnológico experimental evaluó el comportamiento de 240 prótesis Amplatzer<sup>®</sup> sometidas a una prueba de resistencia de 400 millones de ciclos, embebidas en solución salina a 37°C durante 14 meses. Después de este período, las prótesis fueron evaluadas por microscopía electrónica. No se mostraron evidencias de microfracturas ni signos de corrosión en las estructuras de nitinol.<sup>5</sup> Esto demuestra, con respecto a este modelo, un bajo potencial de níquel liberado desde la prótesis, incluso cuando se la somete a un desgaste prolongado en las condiciones estudiadas.<sup>5</sup>

En otro estudio, que también utilizó prótesis Amplatzer<sup>®</sup>, se evaluó la dosis sérica de níquel por espectrofotometría de absorción atómica en 67 pacientes con CIA o foramen oval permeable.<sup>8</sup> Se realizaron análisis de muestras de sangre antes y después del implante (a 1 día, 1, 3 y 12 meses). Se obtuvieron, respectivamente, los siguientes valores en ng/mL: 0,47; 1,27; 1,5; 1,24 y 0,25. Estos resultados sugieren una elevación transitoria, especialmente en el tercer mes después del implante.<sup>8</sup>

Además de los posibles efectos adversos descritos anteriormente, se ha contemplado la posibilidad de que no se produciría la cobertura endotelial completa del dispositivo mientras los niveles séricos de níquel permaneciesen elevados. Por lo tanto, sería verosímil mantener la terapia antiplaquetaria mientras que no se produzca la normalización de los niveles séricos de níquel, lo que generalmente ocurre en un periodo de 3 a 12 meses.<sup>21</sup>

Un estudio histológico sobre diez dispositivos de nitinol, que tuvieron que ser extirpados de pacientes por diversas razones, como reposicionamiento incorrecto o *shunt* residual significativo, en un periodo que va de 5 días a 48 meses después del implante, contribuyó para la comprensión de la llamada neo-endotelialización en el sitio de implante de la prótesis.<sup>22</sup> En una evaluación con microscopio óptico y panel inmunohistoquímico, se observó que el proceso de organización celular inicialmente forma depósitos de fibrina en un periodo de 5 días a 2 meses para que, en la secuencia, ocurra la diferenciación en células con características inmunohistoquímicas endoteliales. La endotelialización se completaría después de 24 meses de la realización del implante.<sup>22</sup> A la luz de los resultados de esta investigación, si no se verifica el aumento de las concentraciones séricas de níquel observadas, se puede inferir que el recubrimiento de los filamentos de nitinol estaría impidiendo la liberación de níquel en el torrente sanguíneo. De acuerdo con los estudios experimentales,<sup>5,8</sup> también se podría señalar que una endotelialización precoz conduciría, en ausencia de *shunt* residual, a un menor tiempo de uso de agentes antiplaquetarios y de profilaxis antibacteriana.

En nuestra casuística, antes del implante de la prótesis, se observaron valores basales de níquel superiores a los encontrados en la literatura.<sup>9</sup> Teniendo en cuenta estos resultados, es importante avanzar en algunas consideraciones. Inicialmente, en relación al método de laboratorio, la espectrofotometría de absorción atómica. Se sabe que este método se ve afectado por varias condiciones patológicas tales como el infarto de miocardio.<sup>23</sup> El tejido miocárdico humano estudiado en necropsias de individuos previamente saludables, que sufrieron muerte por causas accidentales, no mostraron al corazón como el sitio preferido para una mayor deposición de níquel, en comparación con otros tejidos.<sup>23</sup> Se sugiere la posibilidad de que las concomitantes elevaciones de albúmina y níquelplasma después del infarto, podrían justificar los aumentos de las dosis de níquel. Otras situaciones, como fracturas, accidentes cerebrovasculares y quemaduras, también pueden alterar los niveles séricos.<sup>23</sup> Además, puede haber cuestiones relacionadas con la dieta, ya que los alimentos ricos en níquel como el cacao, cereales y granos, también pueden estar implicados.<sup>11</sup>

Es de destacar que en este estudio las alteraciones séricas observadas en los niveles sanguíneos de níquel no mostraron ninguna correlación directa con la fecha del implante. De esta manera, dada la posibilidad de que los resultados reflejen fluctuaciones que pueden ser explicadas por el pequeño tamaño de la muestra, tenemos la intención de proseguir incluyendo nuevos pacientes en este estudio y completar el seguimiento con análisis adicionales de hasta 1 año desde el implante de la prótesis.

De acuerdo con la reciente publicación de Chamie et al.<sup>3</sup> sobre las dos nuevas prótesis de malla de nitinol con varillas recubiertas, sobre las que hay pocas referencias en la literatura y ya se implantaron en 49 pacientes (Lifetech CERA ASD Occluder® y Cocoon Septal Occluder®), se observó que el manejo y perfil funcional de los dispositivos utilizados son muy satisfactorios. Se necesitan más estudios y un mayor plazo de seguimiento para documentar algunos aspectos de los beneficios potenciales del revestimiento de los filamentos de nitinol, que además de aumentar la radiopacidad del dispositivo, facilitando su visualización y posicionamiento bajo fluoroscopia, a la luz de los resultados de esta investigación, parecen promover un efecto de reducción en la liberación de níquel en la circulación sanguínea y de aumento en la biocompatibilidad del dispositivo.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

Los resultados preliminares de esta investigación con las prótesis Cocoon mostraron que, durante el período inicial de endotelialización después del procedimiento, no hubo liberación significativa de níquel en el torrente sanguíneo.

## CONFLICTO DE INTERESES

No existe.

## FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No existe.

## AGRADECIMIENTOS

Las prótesis utilizadas Cocoon Septal Occluder® (Vascular Innovations Co. Ltd., Bangtanai, Tailandia) fueron donadas al Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de San Pablo por su importador y representante en Brasil ArtMedica LTDA.

Los niveles de níquel en la sangre se midieron en el Laboratorio de Análisis Clínicos Baracchini, en Ribeirão Preto (SP).

## Referencias

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. Oclusión percutánea transvenosa de comunicación interauricular mediante el uso de dispositivos Buttoned Device. *Arq Bras Cardiol*. 1996;67(1):17-22.
3. Chamie F, Chamie D, Simões LCN, Mattos R. El cierre percutáneo de la comunicación interauricular tipo *ostium secundum* con prótesis de nitinol revestido de última generación. *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. El cierre percutáneo de la comunicación interauricular tipo *ostium secundum* con prótesis 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;07:25 a.m.-26.
11. Santos CR. Evaluación de los indicadores biológicos de la exposición a metales en trabajadores de fundición [tesis doctoral]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2004.
12. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock 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 Cardiovasc 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. Desarrollo de métodos para la determinación de Ag, As, Cd, Co, Mn, Ni, Pb y Se en sangre mediante la espectrofotometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) [tesis de licenciatura]. 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 [citado 15 de Oct de 2014]. 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 conductas 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.