



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG
FACULDADE DE MEDICINA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
MINOCA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Talita de Freitas Souza

Manhuaçu

2019



TALITA DE FREITAS SOUZA

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE
MINOCA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
no Centro Universitário UNIFACIG, como
requisito parcial à obtenção do título de Médico.

Área de concentração: Cardiologia

Orientador: Gustavo Henrique de Melo da Silva

Coorientador: Lamara Laguardia Valente Rocha

Banca Examinadora:

Dr. Gustavo Henrique de Melo da Silva

Dra. Lorennny Amaranto Magalhães

Aprovado em: ____/____/____

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE MINOCA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Talita de Freitas Souza¹, Gustavo Henrique de Melo da Silva², Lamara Laguardia Valente Rocha³

¹ Acadêmica do 11º período de Medicina, Unifacig, talitadefreitassouza@gmail.com

² Médico especialista em Geriatria pela SBGG, Professor e coordenador do curso de Medicina da Unifacig, gmelosilva@uol.com.br

³ Doutora em Biologia Celular e Estrutural, Professora titular do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, lamara.laguardia@gmail.com

Resumo: MINOCA (*Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries*, infarto do miocárdio sem lesões coronarianas obstrutivas) é o termo utilizado para descrever o infarto agudo do miocárdio, de acordo com sua definição universal, em que, à angiografia, não há obstrução coronariana ou essa é menor que 50%. Várias condições clínicas estão relacionadas ao seu surgimento, com diferentes mecanismos fisiopatológicos descritos. O objetivo desse artigo é realizar uma revisão sistemática utilizando os termos '*myocardial infarction*,' '*nonobstructive*' e '*angiography*', nas bases de dados PubMed, Cochrane, Scielo e LILACS, visando à caracterização do perfil clínico e epidemiológico, fisiopatologia e prognóstico de pacientes que se apresentam com MINOCA. Foram identificados 3095 artigos que tratavam do tema, foram eliminados 3081 artigos que não preencheram aos critérios pré-estabelecidos, de modo que a amostra final foi composta por 14 artigos. Através da análise dos textos, observou-se que a prevalência descrita varia de 3 a 15%, a condição é mais comum em mulheres idosas, está relacionada aos fatores de risco tradicionais para doença coronariana, existem diversos mecanismos fisiopatológicos associados e o prognóstico, apesar de ser melhor do que em pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva, associa-se a taxas de eventos cardíacos adversos maiores e mortalidade consideráveis. A busca pelo diagnóstico etiológico é necessária para que se possa realizar melhor manejo desses pacientes.

Palavras-chave: Infarto agudo do miocárdio. Não-obstrutivo. Angiografia. MINOCA.

1. INTRODUÇÃO

O European Society of Cardiology define de modo universal o infarto agudo do miocárdio (IAM) pela detecção de aumento e/ou queda de troponina associada a pelo menos uma das seguintes alterações: (i) sintomas de isquemia, (ii) eletrocardiográfico (iii) evidência da ocorrência de nova perda miocárdica ou a detecção de movimentos da parede com alterações regionais e (iv) presença de trombose coronariana determinada por angiografia ou na autópsia (THYGESEN et al., 2012).

Nas últimas duas décadas mudanças importantes no diagnóstico do IAM tem promovido uma transformação nas estratégias terapêuticas, o que aponta para a existência de diferentes mecanismos fisiopatológicos que não somente a obstrução

por placas de ateromas que determinam a diminuição do fluxo coronariano (ZULUAGA-QUINTERO; CANO-GRANDA, 2018).

A “quarta definição universal do infarto do miocárdio”, publicada em 2018 pela Sociedade Europeia de Cardiologia apresenta atualizações e informações importantes para o enfrentamento de situações clínicas de difícil interpretação, que trazem forte impacto nas práticas diagnósticas e terapêuticas. A elevação do biomarcador cTn-US (troponina ultrassensível) acima do percentil 99 é indicativo de lesão do miocárdio, mas só pode ser considerado sugestivo de IAM se vier acompanhada de alguma evidência de isquemia, como queixa de dor torácica anginosa ou equivalente e/ou alterações eletrocardiográficas (como alterações dinâmicas do segmento ST ou novas ondas Q). Neste artigo, chamam a atenção também para a necessidade de que a elevação dos marcadores deve ser contínua, ou seja, apresentar elevação e/ou queda em medidas seriadas (variações superiores a 20%), para que se caracterize um infarto (THYGESSEN et al., 2018).

Várias entidades clínicas estão envolvidas em um espectro da lesão do miocárdio que passa pela ausência de lesão até a presença do infarto do miocárdio. Entre essas entidades cita-se a taquiarritmia ventricular, insuficiência cardíaca, doença renal, hipotensão / choque, hipoxemia e anemia. Segundo Thygesen et al. (2018) é necessário considerar as diferentes categorias de infarto do miocárdio e essas foram representadas na tabela 1.

Tabela 1 – Classificação das diferentes categorias de Infarto do miocárdio segundo a quarta definição universal para essa doença proposta pela Sociedade Europeia de Cardiologia em 2018.

Tipo	Fisiopatologia
Tipo 1	Aterotrombose coronária
Tipo 2	Consumo maior que a oferta de O ₂
Tipo 3	Morte súbita precedida de evidência isquêmica
Tipo 4	Relacionado à Intervenção coronariana percutânea
4a	Periprocedimento
4b	Trombose de stent
4c	Reestenose de stent
Tipo 5	Relacionado à revascularização cirúrgica

Fonte: Adaptado de Thygesen et al (2018)

Em estudos mais atuais é relatado que existe um grupo de pacientes com diagnóstico de infarto do miocárdio que ao exame angiográfico não apresentam doença coronariana obstrutiva ($\geq 50\%$ estenose de diâmetro em um vaso epicárdico principal), assim surge o conceito de infarto do miocárdio sem lesões coronarianas obstrutivas (MINOCA- do inglês Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries) (AGEWALL et al. 2016; LINDAHL et al., 2017).

Em relação a prevalência de MINOCA existe uma grande variedade de resultados que apontam para valores que variam de 3,5% até 11% (BARR et al., 2018; PATEL et al., 2006; DOKAINISH et al., 2005. PLANER et al., 2014; DIVER et al., 1994; ROE et al., 2000), o que possivelmente se relaciona as diferenças entre as populações e a heterogeneidade em sua definição (TAMIS-HOLLAND; JNEID, 2018).

Os mecanismos fisiopatológicos associados a MINOCA precisam ser melhor compreendidos e vários mecanismos diferentes parecem estar associados, como a ruptura de placa, espasmo, tromboembolismo, dissecação, disfunção microvascular, lesão isquêmica do miocárdio atribuível à incompatibilidade de oferta / demanda (AGEWALL et al., 2016; NICCOLI; SCALONE; CREA, 2014).

Apesar da identificação e definição de MINOCA como uma patologia diferenciada que atinge o sistema cardiovascular, ela ainda permanece como um desafio para os serviços de saúde e se faz necessário a produção de conhecimentos relativos à epidemiologia, fisiopatologia, prognóstico e terapêutica. Somente com a produção de estudos de maior evidência será possível a elaboração de diretrizes que auxiliem no diagnóstico e tratamento da doença (LINDAHL et al., 2017; CHOPARD et al., 2011).

Devido a importância de MINOCA e o desafio que representa para os profissionais de saúde, associado aos resultados ainda incipientes sobre a doença, este trabalho pretende desenvolver uma revisão sistemática sobre o tema e com foco principal na avaliação das prevalências, perfil epidemiológico e prognóstico descritos em diferentes artigos publicados, sem limite temporal de publicação, escritos em língua portuguesa ou inglesa e em diferentes fontes como a PubMed, Scielo, Cochrane e Lilacs.

2. METODOLOGIA

2.1 Tipo de Pesquisa, Unidade de Análise

O presente trabalho se caracteriza como uma revisão sistemática que é descrita como um estudo secundário, cujo objetivo é reunir estudos que se assemelham ou não, que podem ou não ter sido publicados, que deverão ser avaliados de maneira crítica considerando sua metodologia e que podem ter seus dados reunidos para que se faça nova análise estatística, quando se deseja fazer a metanálise. Os estudos que serão analisados e resumidos correspondem a estudos primários e de qualidade, o que permite avaliar estas revisões com o melhor nível de evidência, permitindo que sejam úteis na tomada de decisões na clínica médica (ATALLAH e CASTRO, 1998).

2.2 Caracterização da Amostra:

A amostra foi formada por artigos que tinham como tema traçar o perfil epidemiológico, clínico, o manejo e a evolução de pacientes com diagnóstico de IAM com ausência de obstrução coronariana. Além disto, só foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e caso-controle. Como princípio de exclusão foi empregado estar escrito em outro idioma que não o português, o inglês e o espanhol, assim como foram retirados também aqueles cujo objetivo não se relacionava com o escopo do presente estudo e que se caracterizem como estudos transversais, revisões narrativas ou sistemáticas com ou sem metanálise, relatos de caso, diretrizes ou artigos de opinião.

2.3 Coleta e análise de Dados.

Para a coleta dos artigos primários foram utilizados descritores retirados dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) disponível na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS). A partir do encontro destes descritores foi elaborada a estratégia de busca dos artigos por dois pesquisadores, de forma simultânea e independente, nos seguintes bancos de dados: PubMed, Cochrane, Scielo e LILACS. Para a estratégia de busca utilizou-se a seguinte combinação dos descritores: '*myocardial infarction*,' '*nonobstructive*' e '*angiography*.' Somente pesquisas clínicas originais com seres humanos, estudos publicados em inglês, português e espanhol foram considerados. No entanto, as referências em artigos de revisão importantes recentes também foram

cruzadas com as pesquisas no banco de dados para garantir uma fonte abrangente de artigos originais. Estes artigos foram posteriormente analisados considerando os princípios de inclusão e exclusão elegidos neste trabalho.

Desta forma, a matriz de análise analisou os estudos considerando nome do autor, data da publicação, prevalência do IAM e de MINOCA a luz do conceito proposto no artigo e segundo a definição universal de IAM. Além disso, essa matriz levanta as informações sobre o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes, os fatores de risco e prognóstico

Após a análise dos artigos a partir dessa matriz de análise, os resultados foram apresentados e discutidos para se proceder a construção da revisão sobre o tema.

3. RESULTADOS:

Aplicando a estratégia de busca a partir dos descritores selecionados foi possível selecionar 3095 artigos que tratavam de infarto do miocárdio sem obstrução de coronárias. Ao se aplicar o princípio de exclusão já descrito, foram eliminados 3081 artigos de modo que a amostra final foi composta por 14 artigos. Todos estes artigos foram encontrados na PubMed.

Na tabela 2 registrou-se resultados relativos aos artigos selecionados considerando a autoria, o ano de publicação, o delineamento, os objetivos, as informações sobre os participantes, o desfecho e a conclusão.

Deste modo, é possível verificar que a maior parte dos artigos foram publicados no ano de 2018 (57%), além disso 13 dos 14 artigos se caracterizaram com estudos de coorte. Em relação aos objetivos, houve variações em relação aos temas tratados com artigos envolvidos com mecanismos que explicam a causa de MINOCA (2- 14%), outros trabalharam com perfil clínico e prognóstico desta morbidade (10 – 72%), observou-se também aqueles que trataram de marcadores e diagnóstico (2 – 14%) (tabela 2).

Em todos os estudos para se incluir os pacientes de interesse houve concordância em relação ao conceito de MINOCA como sendo aquele em que o diagnóstico de alta do evento índice fosse Infarto Agudo do Miocárdio (Classificação Internacional de Doenças, 10º código de reversão: I21-I22) com angiografia coronariana realizada durante a internação que não mostrou estenose com diâmetro de 50% ou mais (tabela 2).

Em relação aos resultados descritos no item conclusão dos 14 artigos lançados na tabela 2, observa-se que alguns autores afirmam ser a MINOCA mais frequente em mulheres (JEDRYCHOWSKA et al., 2018; SAFDAR et al. (2018)), que a etiologia da doença é complexa (PASUPATHY et al., 2018; RAKOWSKI et al., 2018; Mauricio et al., 2016) e que não é aconselhável considerá-la como de evolução benigna. (Sá et al., 2018) Verificaram também que o risco de apresentarem MACE (eventos cardiovasculares adversos maiores) é semelhante ao descrito para o IAM-DAC (infarto com doença arterial coronariana obstrutiva) (NORDENSKJÖLD et al. (2018).

Tabela 2 – Descrição do delineamento, metodologia, desfechos e objetivos dos 14 artigos selecionados

Autores	Nordenskjöld et al. (2019)	Nordenskjöld et al. (2018)	Pasupathy et al. (2018)	Rakowski et al. (2018)	Jędrychowska et al. (2018)
Desenho do estudo	Coorte	Coorte	Caso e controle	Coorte	Coorte retrospectiva
Objetivos	Investigar o status das artérias coronárias na readmissão por IAM em pacientes com MINOCA anterior e, em segundo lugar, avaliar o prognóstico após um reinfarto	Avaliar os preditores para novos eventos cardíacos adversos (MACE) e óbito em pacientes com MINOCA	Comparar o potencial geral de geração de trombina usando o teste de geração de trombina; estados de trombofilia congênita, estados de trombofilia adquirida e marcadores de coagulação entre MINOCA e o IAM-DAC	Avaliar as características dos pacientes com MINOCA na Polônia com base em dados do Registro Nacional de Intervenções Coronárias Percutâneas Polonesas (ORPKI).	Avaliar a relação entre sexo e resultados clínicos durante o acompanhamento em pacientes após o MINOCA e identificar preditores de eventos cardíacos e cerebrovasculares adversos importantes (MACCE) nesse grupo.
Participantes	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro
	52 meses- julho de 2003 a junho de 2013 Sistema Eletrônico de Informações da Suécia para aprimoramento e desenvolvimento de Cuidados	4.5 anos Sistema Eletrônico de Informações da Suécia para aprimoramento e desenvolvimento de Cuidados	Maio de 2003 a março de 2015 <i>Queen Elizabeth Hospital</i>	Janeiro a dezembro de 2016 Registro Nacional de Intervenções Coronárias Percutâneas Polonesas (ORPKI).	Janeiro de 2015 a junho de 2018 Departamento de Cardiologia e Intervenção Cardiovascular do <i>University Hospital, Krakow</i> , Polônia
	Incluídos	Incluídos	Incluídos	Incluídos	Incluídos
	Os 570 (6,3%) pacientes do MINOCA que foram hospitalizados devido a um IAM recorrente constituíram o grupo de estudo. Os pacientes foram identificados como tendo MINOCA se o diagnóstico de alta do evento índice fosse IAM e um angiografia coronariana realizada durante a internação índice que não mostrou diâmetro estenose de 50% ou mais.	Diagnóstico de alta fosse IAM, angiografia coronariana durante a internação-índice com estenose<50%. A coorte composta por todos os 9.092 pacientes do MINOCA foi usada para estimar os preditores de mortalidade, uma	25 pacientes com MINOCA e 25 pacientes com IAM-DAC foram incluídos se os seguintes critérios fossem atendidos: (1) cumprir os critérios diagnósticos universais para um infarto agudo do miocárdio com base na elevação da troponina com critérios clínicos	Dados de 49.893 pacientes com diagnóstico de supradesnivelament o do segmento ST (IAMCST) ou infarto do miocárdio sem supradesnivelament o do segmento ST (IAMSST) que se submeteram a angiografia. Foram selecionados 3.924 com MINOCA e	1984 pacientes consecutivos admitidos no laboratório de cateterismo e no Departamento de Cardiologia devido ao IAM de janeiro de 2015 a junho de 2018. Desse grupo, foram extraídos 134 (6,75%) pacientes com MINOCA

		segunda coorte corroborativos e (2) 45.969 pacientes com DAC obstrutiva.		
		composta pelos angiografia coronariana realizada à no contexto do infarto do miocárdio demonstrando MINOCA não obstrutivo (<50% de estenose) preditores do MACE		
Excluídos	Pacientes com diagnóstico de alta da síndrome de takotsubo	Não descreve	Pacientes em tratamento anticoagulante, diagnosticados com cardiomiopatia de Takotsubo e identificados com causas não cardíacas ou crônicas de elevação da troponina	Pacientes com revascularização coronariana prévia. Não informa
Desfechos	Mortes por todas as causas; morte por infarto do miocárdio	O desfecho primário MACE foi definido como uma composição de morte por todas as causas, reinternação por IAM, isquêmico e insuficiência cardíaca. Resultados secundários adicionais foram morte por todas as causas e morte cardiovascular.	Associação entre características demográficas e clínicas com MINOCA e IAM-DAC, geração de trombina, incidência e estado de trombofilia.	Avaliar e comparar as características de pacientes com MINOCA com DAC obstrutiva Desfechos primários: acidente vascular cerebral, IAM, morte, reintervenção coronária percutânea e revascularização do miocárdio. Secundários: dor torácica recorrente e reinternação por outros motivos (anemia, hemorragias gastrointestinais, infecções, outras condições que possam levar ao aparecimento do IAM tipo 2.

Conclusão	Cerca de metade dos pacientes com reinfarcto após o MINOCA submetidos à angiografia coronariana apresentou progressão da estenose coronariana. A angiografia deve ser fortemente considerada em pacientes com IM após o MINOCA. A mortalidade associada a eventos recorrentes foi substancial, embora não houvesse diferença na mortalidade entre aqueles com ou sem DAC significativa.	Os fatores clínicos que predizem novos MACE e morte de pacientes com MINOCA parecem ser surpreendentemente e semelhantes aos fatores previamente demonstrados para prever novos eventos cardiovasculares em pacientes com infarcto do miocárdio e doença arterial coronariana obstrutiva.	Embora os pacientes com MINOCA tenham revelado características trombóticas semelhantes às do IAM-DAC, os resultados deste estudo são inconclusivos e é necessário um estudo maior com indivíduos saudáveis para avaliar o risco de trombose no MINOCA.	Pacientes com MINOCA representam uma proporção significativa de pacientes com infarcto do miocárdio na Polônia. Devido a múltiplas causas potenciais, o MINOCA deve ser considerado como um diagnóstico a trabalhar após a angiografia coronariana e esforços adicionais devem ser tomados para definir a causa do IAM em cada paciente.	Ocorrência significativamente maior de MINOCA entre mulheres em comparação com homens. O sexo não foi associado a piores desfechos clínicos expressos como MACCE e mortalidade em pacientes com MINOCA. A frequência de dor torácica recorrente e reinternação durante o acompanhamento também não foi relacionada ao sexo. fatores identificados como preditores de MACCE e mortalidade após o MINOCA: contagem de leucócitos e plaquetas, índice de troponina, concentração de hemoglobina no sangue e depreciação do segmento ST na admissão no hospital, idade, nível sérico de creatinina e história de doença tromboembólica venosa.
-----------	---	---	--	--	--

Continua...

Continuação da tabela 2 – Descrição do delineamento, metodologia, desfechos e objetivos dos 14 artigos selecionados.

Autores	Barr et al. (2018)	Mauricio et al. (2016)	Ouellette et al. (2018)	Safdar et al. (2018)	Lindahl et al. (2017)
Desenho do estudo	Coorte	Coorte	Coorte	Coorte	Coorte
Objetivos	Descrever a incidência, características do paciente e tratamento de pacientes sem DAC obstrutiva e comparar seu prognóstico com pacientes com DAC obstrutiva e pacientes com idade e sexo pareados sem histórico de doença cardiovascular	Avaliar o estresse cardíaco em mulheres com IAM sem doença coronariana obstrutiva	Avaliar a frequência e as associações entre achados de imagens, perfil clínico e biomarcadores entre pacientes com artérias coronárias normais ou quase normais (NNCAs) ou doença arterial coronariana não obstrutiva.	Comparar as características clínicas e os resultados de pacientes jovens com infarto do miocárdio com artérias coronárias não obstruídas (MINOCA) versus doença obstrutiva por sexo e subtipo	Examinar as associações entre o tratamento com estatinas, bloqueadores do sistema renina-angiotensina, bloqueadores β , terapia antiplaquetária dupla e eventos cardiovasculares a longo prazo.
Participantes	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro	Período do estudo Centro
	Agosto de 2007 a dezembro de 2012 Middlemore Hospital do Conselho de Saúde do Distrito de Manukau (CMDHB)	Não informado NYU Langone Medical Center ou Bellevue Hospital Center	janeiro de 2012 a dezembro de 2013 University of Virginia (Charlottesville, VA)	2008 a 2012 Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young Patients)	Julho de 2003 a dezembro de 2013 Sistema eletrônico de Informações da Suécia

Incluídos	<p>2070 pacientes consecutivos internados no Middlemore Hospital, Auckland, com um diagnóstico final de infarto agudo do miocárdio submetidos a angiografia coronária invasiva (ACI). Estes foram divididos em dois grupos: 591 pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) 421 (71,2%) receberam terapia de reperfusão aguda (31,3 % de terapia trombolítica e 39,9% de intervenção coronária percutânea primária (ICP)). Dos pacientes com IAM STEMI, 91,7% receberam ACI, enquanto entre os que sofreram o IAM mas NO- STEMI fizeram ICA.</p>	<p>40 mulheres com idade \geq 18 anos de idade com diagnóstico de MINOCA e submetidas a angiografia coronariana</p>	<p>925 pacientes com idade \geq 18 anos que se submeteram a angiografia coronariana</p>	<p>2690 pacientes com infarto agudo do miocárdio com idades entre 18 e 55 anos em 103 hospitais, na proporção de 2: 1 de mulheres para homens. Utilizando uma taxonomia guiada angiograficamente, definindo IAM-DAC se houvesse revascularização ou placa \geq50% e como tendo MINOCA se houvesse $<$50% de obstrução ou um mecanismo sem placa.</p>	<p>9136 pacientes com diagnóstico de MINOCA que sobreviveram aos 30 dias após o IAM e uma angiografia coronariana realizada durante a internação-índice não mostraram estenose \geq50%.</p>
Excluídos	<p>Não informado</p>	<p>DAC obstrutiva. Uso de cocaína ou agente vasopástico no mês passado e contra-indicação para CMR ou IVUS (ultrassonografia intravascular).</p>	<p>Pacientes com DAC conhecida ou história de IAM, indicações de emergência para angiografia coronariana, como IAMCST, choque cardiogênico, pacientes submetidos a avaliação pré-operatória antes do transplante ou cirurgia cardiotorácica.</p>	<p>Foram excluídos os pacientes que não tinham angiografia ou receberam trombolíticos antes de uma angiografia.</p>	<p>330 pacientes que morreram dentro de 30 dias após a alta.</p>

Desfechos	<p>O desfecho primário relatado é o composto de todas as causas de mortalidade ou IAM não fatal. Para identificar readmissões com códigos adicionais de Classificação Internacional de Doenças 10 (ICD10)</p>	<p>Identificação de perfusão anormal no coração de pacientes com MINOCA e analisar se a ocorrência destas áreas se associam a etiologia da doença.</p>	<p>Identificar as indicações de referência, risco pré-teste, principais características clínicas, sexo e resultados em pacientes com NNCA e DAC não obstrutiva versus DAC obstrutiva na angiografia coronária invasiva.</p>	<p>Resultados de um e 12 meses após a IAM, incluindo dados sobre mortalidade e resultados funcionais e psicossociais foram coletados por meio de entrevistas de acompanhamento com os pacientes.</p>	<p>O desfecho primário foi eventos cardíacos adversos importantes (MACE), definidos como mortalidade por todas as causas, hospitalização por IAM, acidente vascular cerebral isquêmico e insuficiência cardíaca. Os desfechos secundários foram os componentes primário e, além disso, a mortalidade cardiovascular e a hospitalização por um evento hemorrágico.</p>
Conclusão	<p>O infarto do miocárdio sem doença coronariana obstrutiva é comum (~ 1 em 7 pacientes) e não é clinicamente benigno, com uma taxa de resultados adversos duas vezes maior do que a idade e o sexo dos pacientes sem DCV.</p>	<p>A perfusão anormal na RMC é comum entre mulheres com MINOCA. A variabilidade no padrão de realce tardio de gadolínio (LGE) leva à incerteza sobre se a descoberta de perfusão anormal foi causa ou consequência do estado do tecido que leva à LGE. Múltiplos mecanismos podem levar a perfusão anormal na RMC. A disfunção microvascular pode contribuir para a patogênese e coexistir com outras causas do MINOCA.</p>	<p>Muitos (44,5%) pacientes submetidos à angiografia coronária invasiva não emergente têm NNCA ou DAC não obstrutiva, apesar do alto risco pré-teste, incluindo isquemia e elevação da troponina. Embora as mulheres tivessem mais NNCA ou DAC não obstrutiva, não houve diferenças nas taxas de eventos por sexo. Pacientes com NNCA e DAC não obstrutiva apresentaram taxas muito baixas de eventos.</p>	<p>Pacientes jovens com MINOCA eram principalmente mulheres, tinham um perfil heterogêneo em termos de mecanismos e tinham desfechos clínicos comparáveis aos dos pacientes com IAM-DAC.</p>	<p>Os resultados indicam efeitos benéficos a longo prazo do tratamento com estatinas e inibidores da enzima de conversão da angiotensina / bloqueadores dos receptores da angiotensina no resultado de pacientes com MINOCA, uma tendência em direção a um efeito positivo do tratamento com betabloqueadores e um efeito neutro da terapia antiplaquetária dupla. São necessários ensaios clínicos randomizados adequadamente acionados para confirmar esses resultados.</p>

Continuação da tabela 2 – Descrição do delineamento, metodologia, desfechos e objetivos dos 14 artigos selecionados.

		Sá et al. (2018)	Hansen et al. (2011)	Johnson et al. (2004)	Reynolds, 2011
Desenho do estudo		Coorte	Coorte	Coorte	Coorte
Objetivos		Determinar as características diferenciais de MINOCA, as principais etiologias e resultados prognósticos.	Investigar possíveis diferenças de gênero em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) e sem estenoses significativas na angiografia coronariana (AGC) em relação ao prognóstico e uso de medicamentos preventivos secundários	Avaliar se uma RMC anormal prediz resultado cardiovascular em mulheres sintomáticas sem DAC.	Determinar os mecanismos do infarto de miocárdio em mulheres que não apresentam obstrução de coronárias através de múltiplas técnicas de imagem.
Participantes	Período do estudo	Janeiro de 2011 a janeiro de 2016	2005 a 2007	36.5 meses	Junho de 2007 a agosto de 2010
	Centro	Departamento de cardiologia, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal	3 Hospitais ligados a Universidade de Copenhagen, Dinamarca	Três centros ligados a University of Alabama em Birmingham	NYU Langone Medical Center or Bellevue Hospital Center
	Incluídos	1047 pacientes com IAM submetidos a angiografia coronariana e classificados de acordo com a presença de IAM e doença arterial coronariana obstrutiva (IAM-DAC) ou ausência (MINOCA) de qualquer estenose coronária de pelo menos 50%.	Pacientes com idade entre 30 e 90 anos com a primeira admissão com IAM como diagnóstico de alta primária que foram examinados com AGC dentro de 60 dias após a admissão e que não apresentavam estenoses significativas. Uma estenose significativa foi definida como uma estenose que oclui mais de 50% da área transversal de um vaso epicárdico importante	Participantes da Avaliação da Síndrome de Isquemia das Mulheres (WISE), 74 sem DAC submetida à RMC, e um grupo de referência de 352 mulheres WISE com DAC (estenose de 50% em uma artéria coronária). Entre as mulheres de referência com DAC, 13 foram submetidas à RMC. Uma pequena subpopulação de mulheres WISE de dois dos locais (Universidade da Flórida, Gainesville; Universidade do Alabama em Birmingham), sem contra-indicação para RM e principalmente sem DAC, foram convidados a participar do estudo da RMC.	121 Mulheres com idade ≥18 anos com diagnóstico de IAM e que não apresentassem estenose com lesões ≥50% ou evidências de ruptura de placa na angiografia das coronárias.

Excluídos	Pacientes com anemia grave, sangramento grave, embolia pulmonar, valvopatia grave, febre e crise hipertensiva na admissão	Todos os pacientes com internação prévia por IAM (desde 1978) foram excluídos, a fim de estudar apenas pacientes com a primeira admissão com IAM	Pacientes com DAC obstrutiva	Pacientes com crise hipertensiva, doença renal crônica, DAC com obstrução, revascularização uso de drogas vasoativas (≤ 2 semanas), estenose com lesão $\geq 50\%$ na angiografia das coronárias, dissecção ou tortuosidade excessiva ou risco para IVUS.
Desfechos	Descrever as etiologias subjacentes, o prognóstico associado e identificar preditores independentes para essa entidade heterogênea	Diferenças relacionadas ao gênero para dois resultados: (1) parâmetros clínicos de mortalidade por todas as causas e recorrência do IAM a partir do dia 60 do índice IAM; e (2) tratamento médico preventivo secundário dentro de 60 dias do índice IAM	Fatores de risco para DAC, histórico clínico e variáveis laboratoriais. Todas as angiografias foram avaliadas quantitativamente pelo laboratório angiográfico do WISE, que pontuou cada angiografia em um índice de gravidade da doença coronariana, com base na gravidade da estenose ponderada pela localização proximal. O projeto e a metodologia completos do estudo WISE foram descritos anteriormente.	Pacientes que foram elegíveis através da angiografia foram submetidos ao IVUS junto com angiografia e a RMC 7 dias após. Alguns pacientes, por problemas logísticos foram submetidos apenas a RMC. Dados relativos ao perfil demográfico, eletrocardiograma, função ventricular, severidade da estenose, movimento do ventrículo esquerdo e fração de ejeção foram avaliados

Conclusão	<p>O MINOCA representa um grupo desafiador de pacientes heterogêneos cujas características clínicas contrastam com os fatores de risco cardiovascular clássicos. Apesar da mortalidade mais baixa que a IAM-DAC, a classificação de baixo risco comumente atribuída ao MINOCA pode ser errônea</p>	<p>Em uma população de pacientes com uma primeira internação por IAM e sem estenoses significativas no AGC, as mulheres compartilham as mesmas perspectivas que os homens em relação ao prognóstico a longo prazo e à extensão do tratamento médico preventivo secundário.</p>	<p>Entre as mulheres com suspeita de isquemia miocárdica na ausência de DAC, o teste de estresse cardíaco da RMC foi capaz de identificar mulheres com maior probabilidade de apresentar angina persistente e com piora, necessitando de cateterismo e hospitalização, resultando em maiores limitações funcionais e custos de saúde mais elevados. Esses resultados são consistentes com um distúrbio específico feminino subjacente, como doença microvascular, como causa subjacente dos sintomas persistentes nessas mulheres. Embora a amostra seja relativamente pequena, os resultados sugerem que a RMC pode ter grande utilidade na avaliação de mulheres com dor no peito e na redução do número de mulheres submetidas a repetidas angiografias coronárias.</p>	<p>Ruptura e ulceração de placa são comuns em mulheres com IAM sem DAC obstrutiva demonstrável angiograficamente. O realce tardio pelo gadolínio (LGE) também é comum nesta coorte de mulheres, com um padrão isquêmico de lesão mais evidente. Vasoespasmo e embolia são possíveis mecanismos de LGE isquêmica sem ruptura da placa. IVUS e RMC fornecem informações de mecanismos complementares em pacientes com IAM do sexo feminino sem DAC obstrutiva e podem ser úteis na identificação de possíveis etiologias e terapias.</p>
-----------	--	--	--	--

Fonte: Autores

A partir dos artigos selecionados foi possível também traçar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com diagnóstico de MINOCA. Os resultados relativos a esta análise encontram-se resumidos na tabela 3. Desta maneira, verifica-se que a média de idade destes pacientes é de 60.7 anos, sendo a menor idade registrada 46 anos e a maior média para a idade igual a 69 anos. A ocorrência maior de mulheres foi confirmada em todos os trabalhos avaliados.

Ainda considerando os registros da tabela 3 e os fatores de risco mais frequentes para MINOCA é possível concluir que em média 43% dos pacientes apresentaram hiperlipidemia, 54% eram hipertensos, 37% eram diabéticos e 49% tabagistas.

Tabela 3 – Fatores de risco para MINOCA

	Nordenskjöld et al. (2019)	Nordenskjöld et al. (2018)	Pasupathy et al. (2018)	Rakowski et al. (2018)	Jędrychowska et al. (2018)
Idade	69.1 anos	65.5 ±11.5 anos	58	65	61.6 ± 16.4 ANOS
Sexo	59.1% mulheres	62% mulheres	48% de mulheres	52%	66.6% de mulheres
Hiperlipidemia	18.63%	19%	64%	não informado	35.10%
Hipertensão	40.48%	SIM, não informado percentual	60%	56.40%	68.90%
Diabetes mellitus	10.50%	SIM, não informado percentual	24%	13.10%	22%
Tabagismo	Não informado	SIM, não informado percentual	24%	15.10%	27.50%
História familiar	Não informado	Não informado	28%	Não informado	Não informado

Continuação da Tabela 3 – Fatores de risco para MINOCA

	Barr et al. (2018)	Mauricio et al. (2016)	Ouellette et al. (2018)	Safdar et al. (2018)	Lindahl et al. (2017)
Idade	56.9 ± 11.6 anos	57.56 ±12.9 anos	65.7	46 anos	65.6±11.5
Sexo	50% mulheres	100% mulheres	15.80%	90% mulheres	61% mulheres
Hiperlipidemia	Não informado	Não informado	55.80%	54.90%	LDL - 5.2±1.2
Hipertensão	Não informado	68%	68.30%	54.90%	58.20%
Diabetes mellitus	19.50%	27.50%	30.70%	17.40%	17.20%
Tabagismo	32.10%	15%	30%	34.50%	19.7
História familiar	Não informado	Não informado	Não informado	61.50%	Não informado

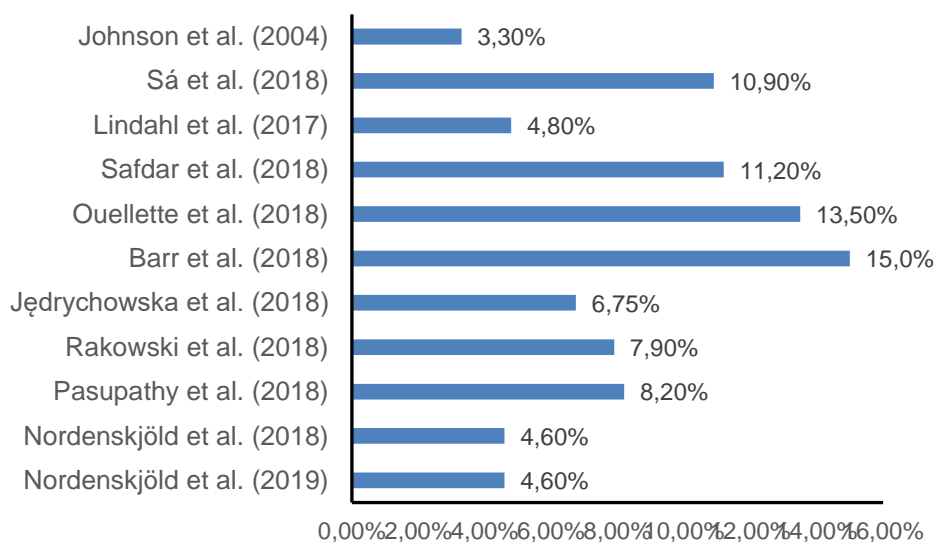
Continuação da Tabela 3 – Fatores de risco para MINOCA

	Sá et al. (2018)	Hansen et al. (2011)	Johnson et al. (2004)	Reynolds, 2011
Idade	63.5±12.7	62 anos	56 ANOS	57±13 anos
Sexo	mulheres (58,8%)	53 % mulheres	100% mulheres	100% mulheres
Hiperlipidemia	41.20%	Não informado	52%	Não informado
hipertensão	57.90%	Não informado	55%	Não informado
Diabetes mellitus	19.30%	2.3	17%	Não informado
Tabagismo	10.50%	Não informado	54%	Não informado
História familiar	2.60%	Não informado	72%	Não informado

Fonte: Autores

Em relação a prevalência de MINOCA verifica-se valores diferentes para os estudos, ao se considerar apenas aqueles trabalhos que permitiram que se determinasse este valor (FIGURA 1).

Figura 1 – Prevalência de MINOCA observada em 11 trabalhos dos 14 artigos selecionados.



Fonte: Autores

Desta forma, percebe-se que a maior prevalência para MINOCA de 15% foi observada no trabalho de Barr et al., (2018) e o menor percentual registrado no trabalho de Johnson et al.(2004), (3,3%).

Foi possível também a partir da análise dos 14 artigos selecionados para esta revisão que se fizesse um resumo relativo ao prognóstico, fisiopatologia e causas da mortalidade relativas a MINOCA. Estes achados podem ser visualizados na tabela 4.

Tabela 4 - Avaliação das informações relativas ao prognóstico e fisiopatologia de MINOCA obtidas nos 14 artigos selecionados.

AUTORES	Nordenskjöld et al. (2019)	Nordenskjöld et al. (2018)	Pasupathy et al. (2018)	Rakowski et al. (2018)	Jędrychowska et al. (2018)
Prognóstico	Tempo de readmissão por novo IAM 23 a 24 meses. 21,6% dos pacientes com MINOCA e um novo IAM morreram, 48,6% por doenças cardiovasculares. Para todas as causas a taxa de mortalidade foi de 34,3% entre aqueles que não fizeram nova angiografia e 12,9% entre aqueles submetidos a nova angiografia. 13,9% dos pacientes com nova MINOCA e 11,9% daqueles com IAM-DAC morreram. Morte por doença cardiovascular afetou 5,6% daqueles com MINOCA e 7,5% com IAM-DAC,	Um total de 2147 pacientes (24,0%) experimentou pelo menos um novo MACE durante um seguimento médio de 4,5 anos. O número total de eventos durante o acompanhamento foi; 1.254 mortes, 624 novos IAMs, 403 derrames isquêmicos e 580 hospitalizações cardíaca congestiva. 1.165 óbitos ocorridos após os primeiros 30 dias, apenas 497 (42,7%) foram classificados como óbitos cardiovasculares. Durante o índice de internação hospitalar, 68 pacientes (0,7%) morreram, a taxa de mortalidade em um mês foi de 1,0% (89 pacientes) e a taxa de mortalidade em seis meses foi de 2,4% (219 pacientes). o risco de MACE foi maior durante o primeiro ano e, posteriormente, um pouco menor, mas constante	Não informado	Pacientes com MINOCA tem perfil de risco mais baixo em relação a outros fatores de risco de DAC. Pacientes com MINOCA apresentam menor mortalidade em comparação aos pacientes com DAC obstrutiva com IAM no seguimento de 12 meses. No entanto, a mortalidade intra-hospitalar de cerca de 1% e 3,5% aos 12 meses ainda é alta quando comparada a pacientes não-IAM estáveis com coronárias normais na angiografia.	26% MACE, 3% IAM, 1% com AVE, dor no peito recorrente 23%, reinternação por outro motivo que não MACE 21%.15.4% das mortes por doença cardiovascular

Fisiopatologia	Ruptura de placa, espasmo da artéria coronariana, dissecção coronária, trombose com trombólise espontânea, IAM tipo 2 e miocardite clinicamente não reconhecida ou síndrome de Takotsubo.	Não informado	Trombose com trombólise espontânea	Não informado	A maioria por dissecção de coronária além da ruptura de placa esclerótica.
----------------	---	---------------	------------------------------------	---------------	--

Fonte: Autores

Continuação da Tabela 4 - Avaliação das informações relativas ao prognóstico e fisiopatologia de MINOCA obtidas nos 14 artigos selecionados.

AUTORES	Barr et al. (2018)	Mauricio et al. (2016)	Ouellette et al. (2018)	Safdar et al. (2018)	Lindahl et al. (2017)
Prognóstico	4.6% morrem dois anos depois do primeiro evento	Não informado	Bom prognóstico com baixa frequência para eventos- Taxa de mortalidade cardíaca e IAM não fatal foram 1,0% e 1,1%	A mortalidade em um e 12 meses com MINOCA e IAM-DAC foi semelhante (1 mês: 1,1% e 1,7%; 12 meses: 0,6% e 2,3%).	Taxa de mortalidade de 3.5% por ano
Fisiopatologia	Não definido	Múltiplos mecanismos podem contribuir para a perfusão anormal na RMC do estresse por adenosina, e a disfunção coronária microvascular pode coexistir com outras causas de infarto do miocárdio nesses pacientes.	Não discute	Vasoespasmo coronariano, dissecção espontânea de coronárias, embolização arterial	Evolução da aterosclerose, ruptura de placa, disfunção endotelial

Continuação da Tabela 4 - Avaliação das informações relativas ao prognóstico e fisiopatologia de MINOCA obtidas nos 14 artigos selecionados.

AUTORES	Sá et al. (2018)	Hansen et al. (2011)	Johnson et al. (2004)	Reynolds, 2011
Prognóstico	8,7% de mortalidade para um período médio de 35 meses	11.6% das mulheres morrem após 60 dias	Hospitalização por angina instável, maior taxa de hospitalização por angina, angiografia repetida, sem óbitos, infarto do	Não informado

			miocárdio, acidente vascular cerebral ou cirurgia de revascularização do miocárdio	
Fisiopatologia	Cardiomiopatia por takotsubo (20,2%), miocardite (18,4%) e embolia coronária induzida por FA (10,5%)	Não informado	Não informado	Ruptura oculta da placa, lesão isquêmica sem ruptura da placa, etiologias inflamatórias ou infiltrativas, etiologias inflamatórias ou infiltrativas, cardiomiopatia por takotsubo e possivelmente outros que não foram identificados usando a combinação de IVUS e RMC.

Fonte: Autores

Em relação ao prognóstico de MINOCA e as informações dos trabalhos selecionados, a maioria dos artigos trabalhou com a ocorrência de MACE na população em estudo e confirmam que existe risco para doenças cardiovasculares, e em relação a taxa de mortalidade afirmam que mesmo ela sendo menor do que a obtida em pacientes com IAM-DAC, ela ainda é considerada alta. Para a maioria dos autores a principal causa de morte entre estes pacientes são as doenças do sistema cardiovascular, com muitos deles afirmando existir recidiva do IAM no espaço de 1 a 2 anos após o primeiro evento. Finalmente, pela análise da fisiopatologia, verifica-se que existem dúvidas em relação as principais causas ou mecanismos que levam ao quadro de MINOCA. Nota-se que alguns autores afirmam que distúrbios trombofílicos estão envolvidos, outros apontam para lesões endoteliais, sendo, portanto, uma doença de etiologia heterogênea.

Avaliou-se também as limitações de todos os 14 artigos cujo delineamento foi principalmente de coorte, com apenas um de caso-controle, incluídos nessa revisão e obteve-se como resultado a presença de viés de seleção e de confundimento em todos os estudos.

4. DISCUSSÃO

Nossos achados permitem dizer que MINOCA é uma doença de prevalência considerável, que ocorre principalmente em mulheres com idade acima de 60 anos e que estão expostas a fatores de risco como hipertensão, diabetes, tabagismo e hiperlipidemia. Estas mulheres têm risco de morte e a doença apresenta causa

complexa, relacionando-se a distúrbios vasculares, além de trombofilia, espasmo coronariano, lesões endoteliais e a outros fatores. Estes achados também foram apresentados em outros estudos, como na revisão sistemática com metanálise de Pasupathy et al. (2015) que avaliou 28 artigos sobre MINOCA com objetivo avaliar a prevalência, o perfil clínico e prognóstico.

Tornvall et al. (2015) também afirma em seus resultados que a exposição a fatores de risco ocorre entre os pacientes com histórico de MINOCA e que o tabagismo foi o mais frequente seguido da diabetes.

Em outro estudo, que envolveu uma coorte de 3924 pacientes com MINOCA, os autores também afirmam que a maior parte da amostra foi formada por mulheres com idade de 65 anos e que, apesar de se exporem a fatores de risco como diabetes, tabagismo, hipertensão arterial, doença renal e outros, a frequência para esta exposição é menor do que o encontrado para pacientes com IAM com obstrução coronariana (RAKOWSKI et al., 2018).

Em relação as prevalências observadas nos diferentes estudos analisados nesta revisão sistemática com valores entre 3 a 15% também foi descrito em outros estudos como no trabalho de Rakowski et al. (2018) que encontrou uma prevalência de 7,8% para pacientes com MINOCA na população em estudada.

A complexidade das causas para MINOCA, que podem se relacionar com causas epicárdicas, como espasmo coronariano, dissecação das coronárias; distúrbios na microcirculação marcados por eventos como a cardiomiopatia de Takotsubo, tromboembolismo, ruptura de placa, representam um grande desafio como discutido por Scalone, Niccoli e Crea (2018), que afirmam ser fundamental determinar a causa deste tipo de IAM para que se possa propor a terapêutica adequada.

Entre as técnicas usadas para realizar o diagnóstico de MINOCA observou-se entre os estudos analisados nessa revisão a angiografia, a ressonância magnética e o IVU. Segundo Agewall et al. (2016) a angiografia coronariana deve ser realizada no IAM, pois através deste exame é possível identificar a existência do IAM sem obstrução de coronárias e sem a presença de estenose ≥ 50 , que caracteriza o diagnóstico de MINOCA. Comenta também a importância da Ressonância Magnética que permite localizar a área da lesão, se é subendocárdica sugere isquemia, ou no subepicárdio, que fala a favor de uma cardiomiopatia e desta maneira facilita o diagnóstico. A técnica do ultrassom intravascular também tem papel esclarecedor

para o diagnóstico, uma vez que permite se observar a ruptura de placa, trombose ou dissecação coronariana.

Diante do prognóstico que se apresenta para o paciente com MINOCA e os desafios relativos as possíveis causas, realizar o diagnóstico representa um esforço para o médico que deve buscar identificar a causa para que se ajuste o tratamento mais adequado. Vários autores reforçam a ideia de que não se deve considerar o IAM sem obstrução de coronária uma doença de evolução benigna, alertando aos profissionais médicos a necessidade de buscarem diagnósticos e manejos mais efetivos para os pacientes, diminuindo assim a mortalidade ou os desfechos mais graves (PASUPATHY, TAVELLA, BELTRAME, (2016).

A limitação observada nos estudos analisados, que se caracterizaram como estudos observacionais com viés de seleção e de confundimento, reforçam a necessidade de mais pesquisas sobre o perfil epidemiológico, clínico e para o manejo da MINOCA, principalmente através do desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados.

5. CONCLUSÃO

Pacientes com MINOCA se caracterizam por serem mulheres, idosas, sujeitas a fatores de risco comuns para o IAM, com baixa mortalidade mas risco aumentado para doenças cardiovasculares importantes que podem contribuir para eventos como novo IAM em um ou dois anos após o primeiro evento, o diagnóstico correto da doença é fundamental e se relaciona com a sua etiologia, que é complexa. A busca pelo diagnóstico etiológico é necessária para que se possa realizar melhor manejo desses pacientes evitando prognóstico desfavoráveis, com conseqüente aumento da expectativa de vida do paciente.

6. REFERÊNCIAS

AGEWALL, Stefan et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. **European Heart Journal**, [s.l.], p.143-153, 28 abr. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>.

ATALLAH, AN, Castro AA. Revisão Sistemática e Metanálises, em: Evidências para melhores decisões clínicas. São Paulo. Lemos Editorial 1998.

BARR, Peter R. et al. Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease is Not a Benign Condition (ANZACS-QI 10). **Heart, Lung And Circulation**, [s.l.], v. 27, n. 2, p.165-174, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2017.02.023>.

CHOPARD, Romain et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. **Archives Of Cardiovascular Diseases**, [s.l.], v. 104, n. 10, p.509-517, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2011.05.004>.

DIVER, Daniel J. et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). **The American journal of cardiology**, v. 74, n. 6, p. 531-537, 1994.

DOKAINISH, Hisham et al. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TACTICS-TIMI-18 substudy. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 45, n. 1, p. 19-24, 2005.

DRYCHOWSKA, Magdalena et al. Impact of sex on the follow-up course and predictors of clinical

HANSEN, Kim Wadt et al. No gender differences in prognosis and preventive treatment in patients with AMI without significant stenoses. **European Journal Of Preventive Cardiology**, [s.l.], v. 19, n. 4, p.746-754, jul. 2011. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1741826711416046>.

JEDRYCHOWSKA, Magdalena et al. Impact of sex on the follow-up course and predictors of clinical outcomes in patients hospitalised due to myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a single-centre experience. **Kardiologia Polska**, [s.l.], p.198-206, 28 dez. 2018. Polskie Towarzystwo Kardiologiczne. <http://dx.doi.org/10.5603/kp.a2018.0245>.

JOHNSON, B. Delia et al. Prognosis in Women With Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Disease. **Circulation**, [s.l.], v. 109, n. 24, p.2993-2999, 22 jun. 2004. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000130642.79868.b2>.

LINDAHL, Bertil et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. **Circulation**, [s.l.], v. 135, n. 16, p.1481-1489, 18 abr. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.026336>.

MAURICIO, Rina et al. Stress Cardiac MRI in Women With Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Artery Disease. **Clinical Cardiology**, [s.l.], v. 39, n. 10, p.596-602, 26 jul. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/clc.22571>.

NICCOLI, G.; SCALONE, G.; CREA, F.. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. **European Heart Journal**,

[s.l.], v. 36, n. 8, p.475-481, 18 dez. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469>.

NORDENSKJÖLD, A.m. et al. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 261, p.18-23, jun. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.056>.

NORDENSKJÖLD, Anna M. et al. Reinfarction in Patients with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Coronary Findings and Prognosis. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 132, n. 3, p.335-346, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.10.007>.

OUELLETTE, Michelle L. et al. Clinical Characteristics, Sex Differences, and Outcomes in Patients With Normal or Near-Normal Coronary Arteries, Non-Obstructive or Obstructive Coronary Artery Disease. **Journal Of The American Heart Association**, [s.l.], v. 7, n. 10, p.1-13, 15 maio 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.117.007965>.

PASUPATHY, Sivabaskari et al. Risk of Thrombosis in Patients Presenting with Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). **Th Open**, [s.l.], v. 02, n. 02, p.167-172, abr. 2018. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1645875>.

PASUPATHY, Sivabaskari et al. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. **Circulation**, [s.l.], v. 131, n. 10, p.861-870, 10 mar. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.114.011201>.

PASUPATHY, Sivabaskari; TAVELLA, Rosanna; BELTRAME, John F.. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA). **Circulation Journal**, [s.l.], v. 80, n. 1, p.11-16, 2016. Japanese Circulation Society. <http://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-15-1096>.

PATEL, Manesh R. et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: Results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. **American heart journal**, v. 152, n. 4, p. 641-647, 2006.

PLANER, David et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial. **Circulation: Cardiovascular Interventions**, v. 7, n. 3, p. 285-293, 2014.

RAKOWSKI, Tomasz et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. **Journal Of Thrombosis And Thrombolysis**, [s.l.], v. 47, n. 3, p.462-466, 18 dez. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-018-1794-z>.

REYNOLDS, Harmony R. et al. Mechanisms of Myocardial Infarction in Women Without Angiographically Obstructive Coronary Artery Disease. **Circulation**, [s.l.], v. 124, n. 13, p.1414-1425, 27 set. 2011. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.111.026542>.

ROE, Matthew T. et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. **Circulation**, v. 102, n. 10, p. 1101-1106, 2000.

SÁ, Fernando Montenegro et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. **Coronary Artery Disease**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.511-515, set. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mca.0000000000000619>.

SAFDAR, Basmah et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. **Journal Of The American Heart Association**, [s.l.], v. 7, n. 13, p.9174-9193, 3 jul. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.009174>.

SCALONE, Giancarla; NICCOLI, Giampaolo; CREA, Filippo. Editor's Choice- Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA: an update. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**, [s.l.], v. 8, n. 1, p.54-62, 28 jun. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872618782414>.

THYGESEN, Kristian et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 60, n. 16, p.1581-1598, out. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.001>.

TORNVALL, P. et al. Myocarditis or "true" infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. **Atherosclerosis**, [s.l.], v. 241, n. 1, p.87-91, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816>.

ZULUAGA-QUINTERO, M; CANO-GRANDA, Cc. Infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva. **Iatreia**, [s.l.], p.371-379, 2018. Universidad de Antioquia. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v31n4a04>.