

EPIDEMIOLOGIA E MANEJO DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM OBSTRUÇÃO CORONARIANA (MINOCA): REVISÃO INTEGRATIVA

Angelica Augusta Grigoli, Maria Fernanda Ferreira Viccechi

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. e-mail: angelica@unoeste.br

RESUMO

O objetivo foi realizar uma revisão da literatura sobre *Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries* (MINOCA). A metodologia foi um levantamento de publicações sobre o tema utilizando a pergunta norteadora: quais as características clínicas, epidemiológicas e o manejo mais apropriado para os pacientes com MINOCA? As bases de dados utilizadas foram LILACS, SciELO, PubMed e Cochrane com os descritores MINOCA (*Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*) management. Os resultados obtidos foram 63 artigos na PubMed, sendo que 10 responderam ao questionamento. Cochrane foram encontrados 3 artigos com apenas 2 disponíveis para leitura. O SciELO e LILACS não possuíam artigos que respondessem a pergunta. Entre os 12 artigos utilizados no estudo encontrou-se que a MINOCA está presente em 5 a 7% dos pacientes. Há uma variedade de causas e fatores de risco que resultam nessa condição, o manejo com anti-hipertensivos e antiplaquetários necessitam de ensaios clínicos para confirmar os resultados.

Palavras-chave: Infarto do miocárdio sem obstrução coronariana, MINOCA, manejo clínico, epidemiologia, tratamento.

Epidemiology and management of diagnostic patients with myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): integrative review

ABSTRACT

The study intended to make a critical review on Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). Thus, the methodology of this study was using the guiding question: what are the clinical, epidemiological characteristics and the most appropriate management for patients with MINOCA? Databases used: LILACS, SciELO, PubMed and Cochrane with the descriptors MINOCA (*Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries*) management. The results have been obtained study data were 63 articles on the PubMed, who responded to the question only 10. Cochrane had 3, but only 2 were available. SciELO and LILACS did not have articles that answered the question. In between 12 articles of used in study that MINOCA is found in 5 to 7% of patients. There are a variety of causes and risk factors that result in this condition, management with antihypertensive and antiplatelet agents require clinical trials to confirm the results.

Keywords: Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries, MINOCA, management, epidemiology, treatment.

INTRODUÇÃO

Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) é uma síndrome caracterizada por infarto do miocárdio sem obstrução das artérias coronárias. Nestes casos, o paciente possui critérios para o diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), porém na cineangiocoronariografia de 50% ou mais pacien-

tes não apresentam obstrução coronária¹. Essa síndrome vem chamando bastante atenção, através dos diversos estudos realizados, que abordam as características clínicas, tratamento e prognóstico desses pacientes². Os critérios diagnósticos estabelecidos mundialmente têm como parâmetros o infarto agudo do miocárdio (IAM), acrescido de ausência de doença arterial corona-

riana obstrutiva (estenose maior ou igual a 50%) e ausência de causa evidente para a apresentação do IAM³.

Dados recentes apontam que 10% dos casos de infarto agudo do miocárdio são decorrentes dessa síndrome⁴. Os menores fatores de riscos tradicionais e o infarto do miocárdio sem supradesnívelamento de ST são mais comuns em mulheres jovens e não brancas⁵. Pasupthy et al.⁶ relataram prevalência de MINOCA de 1 a 14% e predominância global calculada de 6% após a realização de uma revisão sistemática que reuniu 27 ensaios clínicos totalizando 176.502 pacientes com infarto do miocárdio.

Como, por definição MINOCA não é uma doença, mas sim uma síndrome clínica com um imenso número de etiologias e mecanismos patogênicos associados, não existe um tratamento determinado⁷, o que dificulta o manejo clínico. Por esse motivo após o diagnóstico, uma anamnese criteriosa deve ser realizada a fim de elucidar as potenciais causas e apontar o melhor tratamento para esses pacientes⁸.

De acordo com Maddox et al.⁹ os pacientes portadores de MINOCA que possuem doença arterial coronariana não obstrutiva associada possuem um risco significativamente maior de apresentar um infarto agudo do miocárdio no período de um ano após o diagnóstico.

Stone et al.¹⁰ descreveram no estudo *Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree* (PROSPECT) que após 3 anos, os pacientes portadores da síndrome coronariana aguda, que tinham as lesões angiograficamente leves no início do estudo foram responsáveis por quase 12% dos eventos cardíacos adversos maiores. Por esse motivo, a reabilitação cardiovascular também vem sendo oferecida aos pacientes com MINOCA após a fase aguda, especialmente para aqueles com insuficiência cardíaca ou evidência de aterosclerose significativa e com múltiplos fatores de risco cardiovascular. No entanto, necessita-se de estudos clínicos para comprovar a efetividade desse tratamento.

Portanto, verificar se MINOCA é uma entidade clínica com características específicas é fundamental para determinar a estratégia de manejo terapêutico mais adequado. Por esse motivo, revisões da literatura sobre esse assunto são extremamente importantes para ajudar a determinar estratégias terapêuticas adequadas para esses pacientes.

Levantar os artigos científicos publicados para avaliar o manejo clínico dos pacientes diagnosticados com infarto sem obstrução coronariana (MINOCA).

METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi uma revisão integrativa, após a formulação da pergunta norteadora: quais as características epidemiológicas e o manejo clínico mais apropriado para os pacientes diagnosticados com MINOCA? Baseada na estratégia PICO, representada por: Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfecho). Uma estratégia metodológica utilizada como um instrumento condutor de conhecimento para a prática baseada em evidência¹¹.

Foi então realizado levantamento de artigos indexados nas bases de dados: *National Library of Medicine* (Pubmed), *Literatura Latino-Americana de Ciências da Saúde* (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e *Cochrane Library*.

Os descritores utilizados na busca dos artigos foram: MINOCA, infarto do miocárdio sem obstrução coronária, *Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries*, manejo clínico, epidemiologia, aplicando o operador booleano AND.

Para o refinamento adequado da pesquisa utilizou-se os critérios de inclusão: artigos nos idiomas de publicações: inglês, português e espanhol, por serem as mais abundantes e com os resumos disponíveis nas bases de dados supracitadas. O período da busca limitou-se aos últimos cinco anos, de janeiro de 2014 a junho de 2019, que abordavam o tema proposto nesse estudo e que respondessem à pergunta norteadora de forma mais atual.

Foram excluídos desta seleção os estudos em duplicidade nas bases de dados, os classificados como artigo de revisão de literatura e os que não se apresentaram em formato de artigo, como guidelines, cartas, editoriais, teses e dissertações e aqueles não disponíveis na íntegra.

Este estudo teve como limitação de uma revisão construída mediante a análise da qualidade das publicações indexadas sobre a temática MINOCA na literatura internacional e nacional, pelas autoras, sempre em concordância.

Para análise dos níveis de evidência foi utilizado um instrumento validado para a coleta de dados (URSI)¹¹. Após a seleção criteriosa dos

artigos as principais informações foram inseridas em um quadro e foram discutidos de forma integrada a fim de responder adequadamente a pergunta norteadora desse estudo.

RESULTADOS

Tendo em vista as bases de dados que foram pesquisadas, a PUBMED obteve o maior número de artigos indexados, um total de 63 artigos, sendo que apenas 10 responderam o questionamento do estudo. A base de dados Cochrane possuía dois artigos indexados que responderam ao questionamento. Na busca realizada no Scielo apenas um artigo foi encontrado

e por fim a base Lilacs não possuía nenhum artigo sobre o tema proposto nesse estudo.

Em relação aos idiomas publicados, os 12 artigos encontrados estavam na língua inglesa e foram publicados entre os anos de 2017 e 2019.

O Quadro 1 apresenta um panorama geral dos 12 estudos que atenderam aos critérios de seleção estabelecidos pelos autores e que responderam o questionamento dessa revisão. Nele estão descritos o tipo de estudo, principais resultados e desfecho.

Quadro 1. Relação dos estudos que atenderam aos critérios de seleção com descrição do tipo de estudo, principais resultados e desfecho.

Autores	Tipo de estudo	Resultados	Desfecho
Dreyer et al. ¹²	Coorte observacional	Dentre internações por IAM 5,9% dos resultados era significativamente menores nos pacientes com MINOCA vs MICAP: Taxas de 12 meses de MACE (18,7% vs. 27,6%). Mortalidade (12,3% vs. 16,7%). Re-hospitalização por IAM (1,3% vs. 6,1%) e IC (5,9% vs. 9,3%). Valores semelhantes entre os pacientes com MINOCA e MICAD na reinternação por AVC (1,6% vs. 1,4%,).	Prognóstico desfavorável em pacientes idosos com MINOCA submetidos à angiografia coronariana, com um em cinco pacientes com MINOCA sofrendo um evento adverso importante em 12 meses
Ballesteros-Ortega et al. ¹³	Coorte observacional	Escore com variáveis padrão: avaliação da probabilidade de MINOCA na admissão, mostrando um valor máximo correspondente a uma probabilidade de 40% de MINOCA. Poder discriminativo: 0,756 (teste de Hosmer-Lemeshow p>0,05).	Pacientes com MINOCA requerem o diagnóstico para alinhar a terapia com a doença que causa o evento isquêmico. Pontuação do escore: estabelecimento de procedimentos e diagnósticos adicionais.
Abdu et al. ¹⁴	Coorte observacional	Diagnóstico de MINOCA: 6,3%. Níveis de TG, LDL-C, cTnT, CK-MB e mioglobina no MINOCA foram menores, enquanto a FEVE foi maior. Uso de todos os medicamentos diminuiu em um ano. MACE no grupo MINOCA foi menor. Preditores independentes para MACE no MINOCA: idade mais avançada (≥ 60 anos), sexo feminino, fibrilação atrial e FEVE reduzida.	MINOCA foi acompanhado por menores fatores de risco tradicionais da DAC, que o MI-CAD. Menor propensão em receber alta com medicação de prevenção secundária do IM.

Rakowski et al. ¹⁵	Observacional	MINOCA: 7,8% dos pacientes, com apresentação clínica mais frequente entre NSTEMI do que STEMI (MINOCA: 78% vs. 22%; DAC obstrutiva 51,1% vs. 48,9%; p <0,0001). Pacientes do MINOCA: sexo feminino, < 60 anos, com taxa glicêmica menor, tabagismo, hipertensão arterial, doença renal, infarto do miocárdio prévio e acidente vascular cerebral prévio em comparação com pacientes com DAC obstrutiva.	Pacientes com MINOCA são representativos entre aqueles com infarto do miocárdio. MINOCA deve ser considerado um diagnóstico após a angiografia coronariana, e esforços adicionais devem ser tomados para definir a causa do IM em cada paciente.
Williams et al. ¹⁶	Coorte	Dentre os 8305 pacientes com IM, 10,8% foram classificados como MINOCA. Em comparação com aqueles sem DCV conhecida, as horas ajustadas para o desfecho primário (morte por todas as causas ou Mi não-fatal recorrente) foram 7,81% com DAC obstrutiva e 4,64% com MINOCA.	MINOCA é comum e a taxa de resultados adversos é a metade do que aqueles com DAC obstrutiva. Taxa de eventos no MINOCA é maior que a população sem DCV.
Mahajan et al. ¹⁷	Coorte	Foram 35% pacientes do sexo feminino; 5,9% possuíam MINOCA e sem padrão de frequência sazonal. Enquanto que MI-CAD eram igualmente distribuídos por estações. Horário mais comum da apresentação era das 8h às 14h, independentemente do status ou sexo. Identificado um pico secundário em mulheres com MINOCA durante o final da tarde.	Variação sazonal do IM diferiu entre o MINOCA e o MI-CAD, com um pequeno aumento na incidência do MINOCA no verão e outono. MINOCA e MI-CAD mais comum de manhã e pico secundário no final da tarde em mulheres com MINOCA.
Safdar et al. ¹⁸	Coorte	MI-CAD em 88,4% e MINOCA em 11,1%. As mulheres tiveram cinco vezes mais chances de ter MINOCA e maior probabilidade de não ter fatores de risco cardíacos tradicionais, com predisposição aos estados hipercoaguláveis do que os pacientes com MI-CAD. Mulheres na menopausa eram mais comuns com MI-CAD (55,2%) do que com MINOCA (41,2%). Mortalidade em 12 meses com MINOCA e MI-CAD.	Pacientes jovens com MINOCA eram mulheres mais prováveis, tinham um perfil mecanicista heterogêneo e tinham desfechos clínicos comparáveis aos dos pacientes com MI-CAD.
Hjort et al. ¹⁹	Coorte	Os resultados avaliados incluíram mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular (CV) e eventos CV principais (MACE), definidos como o composto de morte ou admissão por CV por IM não fatal, insuficiência cardíaca (IC) ou acidente vascular cerebral isquêmico.	Os níveis de Hs-cTnT em pacientes com MINOCA são preditores fortes e independentes de resultados adversos. A consideração dos níveis de hs-cTnT é importante para a avaliação de risco em pacientes com MINOCA.
Bainey et al. ²⁰	Coorte	Dentre 35.928 pacientes hospitalizados com IM 5,8% apresentaram MINOCA. Taxa de mortalidade foi de 0,8% entre o MINOCA e 2,7% entre os pacientes com TOC. Taxa de óbito / re-MI em um ano: 5,3% no MINOCA e 8,9% no TOC. Taxas de mortalidade em cinco anos: 10,9% no MINOCA e de 16,0% nos TOC. A taxa de infarto do miocárdio nesses pacientes foi de 3,9% em comparação com 6,1% entre os pacientes do MINOCA com estenose <50%.	A incidência do MINOCA em nível populacional é de aproximadamente 5%. Apesar dos achados anatômicos aparentemente benignos, devem ser feitos esforços para melhorar a prevenção secundária com estratégias para reduzir a carga de resultados adversos em longo prazo nessa população.

Norden-skjöld et al. ²¹	Coorte	Pacientes únicos com MINOCA 9.092. Idade média 65,5 anos e 62% eram mulheres. MACE foi definido como mortalidade por todas as causas, reinternação por infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e insuficiência cardíaca. Relação de risco e 95% (FC; IC95%) foi calculado por regressão de Cox.	Fatores clínicos para novos MACE e morte de pacientes com MINOCA são semelhantes aos fatores previamente demonstrados para prever novos eventos cardiovasculares em pacientes com infarto do miocárdio e doença arterial coronariana obstrutiva.
Lindahl et al. ²²	Coorte	Pacientes com MINOCA: 9.466. Sobreviveram aos 30 dias iniciais após a alta hospitalar: 9.136 pacientes. Média de idade: 65,3 anos e 61% eram mulheres. Tratamento: estatinas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina / bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores β e terapia antiplaquetária dupla.	O desfecho primário foram os principais eventos cardíacos adversos definidos como mortalidade por todas as causas, hospitalização por infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e insuficiência cardíaca.
Pais et al. ²³	Coorte observacional	Pacientes com MINOCA: 9,27%. DAT foi prescrito em 19,4% dos pacientes com MINOCA e em 88,8% do grupo obstrutivo. Diferença significativa entre MINOCA e obstrutivos na taxa de prescrição de betabloqueadores: 61,3% e 88,7%, inibidores da ECA: 38,7% e 71,3% e estatinas: 53,2% e 93,8%. Ausência de óbitos no grupo MINOCA, com incidência de MACE de 8,7%. Pacientes com sucesso terapêutico no tratamento com estatinas: 14,3% e 56,9% do que aqueles que não receberam estatinas. Pacientes MINOCA que receberam betabloqueadores apresentaram menos MACE (2,7% e 26,7%).	Apesar das recomendações do ESC-WGPP de 2016 no MINOCA, no mundo real, o tratamento farmacológico é caracterizado por um menor uso de betabloqueadores, inibidores da ECA, DAT e estatinas nos picos do MINOCA em comparação aos pacientes com obstrução.

Observou-se que 5,9% a 7,8% dos pacientes admitidos em hospital, com infarto agudo do miocárdio foram classificados em MINOCA após a realização da cineangiogramia.

Em estudo de coorte observacional e multicêntrico avaliou 40% de probabilidade de MINOCA através de escore baseado em variáveis padrões na admissão hospitalar. Descreveu-se também que pacientes com MINOCA constituem uma população com particularidades que os diferem dos outros pacientes com infarto agudo do miocárdio. Um alerta aos médicos sobre os cuidados necessários na admissão hospitalar, sugerindo a elaboração de escores colaborativos com a elucidação diagnóstica. As características epidemiológicas dos pacientes diagnosticados com MINOCA constataram predomínio do sexo masculino e de idade avançada. Porém, foram descritos trabalhos com resultados diferentes como maior incidência para o sexo feminino. Os fatores

de risco de menor incidência para os riscos cardiovasculares, quando comparados aos pacientes com infarto agudo do miocárdio com obstrução coronariana. Observou-se maior número de casos durante o verão e o outono e principalmente durante a manhã e com pico secundário no final da tarde em mulheres com MINOCA.

Quanto ao prognóstico desses pacientes, não se encontra um consenso entre os artigos, ao passo que alguns estudos relatam melhor prognóstico dos pacientes diagnosticados com MINOCA em comparação aos pacientes com infarto agudo do miocárdio com obstrução coronariana, já outros artigos relatam semelhança entre ambos, ou até mesmo pior prognóstico.

O tratamento medicamentoso citado era com o uso de estatinas apresentaram menor comprometimento da classe funcional (14,3 vs 56,9%, $p < 0,05$) do que aqueles que não receberam estatinas e os pacientes com MINOCA que

receberam betabloqueadores apresentaram menores chances de desenvolver eventos cardiovasculares (2,7 vs 26,7%, $p < 0,05$) e inibidores da enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina. Também relataram efeito neutro com a dupla terapia antiplaquetária.

DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra resultados variados, entre os artigos publicados, sobre os diagnósticos de MINOCA. Em seis trabalhos comparam outras patologias coronarianas com a MINOCA, como os efeitos orgânicos, letalidade, tratamento. Foi possível observar também que as mulheres apresentam alta taxa da referida síndrome, que é diagnosticada após a realização de cineangiocoronariografia. Outros fatores podem estar associados ao desenvolvimento da MINOCA como, tabagismo, hipertensão arterial, doença renal, infarto do miocárdio prévio e acidente vascular. O uso de medicamentos auxilia no controle dos sintomas da patologia.

Pelliccia et al.²⁴ encontraram 44 estudos sobre MINOCA, que demonstraram fatores de riscos cardiovasculares associados, histórico familiar com doença coronariana (25%), hipertensão (45%), dislipidemia (37%), diabetes mellitus (12%) e fumantes (21%). Relataram também a mortalidade descrita em 3,8% entre os estudos, além descreverem que 26 estudos mostraram que pacientes com outras patologias cardíacas apresentaram mortalidade anual de cerca de 2,2%. Nordenskjöld et al.²¹ relataram em estudos que cerca de 62% dos pacientes com diagnóstico de MINOCA eram mulheres e 24% apresentavam outra patologia.

Pasupathy et al.²⁵ relataram que das 152 publicações do MINOCA, 28 delas tratavam de avaliação quantitativa para avaliar os atributos clínicos da condição e 46 estudos focavam nos atributos fisiopatológicos da síndrome. A prevalência foi estudada em 27 ensaios clínicos grandes que associaram MINOCA posteriormente ao infarto do miocárdio após realização de angiografia coronária. A prevalência em 15 publicações foi de 40% do sexo feminino e 24% associaram MINOCA com outra patologia cardíaca. Os riscos cardiovasculares relacionados com outras doenças eram hiperlipidemia com 21%, hipertensão (52%), diabetes mellitus (15%), histórico familiar (21%) e fumantes (42%). Estudos com prognóstico foram considerados heterogêneos e poucos relataram prevalência de mortalidade cardíaca ou

re-infartação. Todos os 8 casos de mortalidade com MINOCA incluindo a hospitalar e após 12 meses do infarto do miocárdio.

Portanto, de acordo com os artigos incluídos nessa revisão a MINOCA é encontrada em 5% a 7% de todos os pacientes com infarto agudo encaminhados para angiografia coronariana.

Há uma variedade de causas e fatores de risco que podem resultar nessa condição clínica, e o manejo clínico com anti-hipertensivos e antiplaquetários ainda necessitam de ensaios clínicos randomizados para confirmar os resultados apresentados e melhorar o prognóstico da síndrome.

O estudo necessita de considerações sobre suas limitações, como a quantidade de estudos clínicos sobre a MINOCA encontrados no período proposto, mostrando a divergência de mortalidade entre os sexos. Somente um estudo mostrava exames laboratoriais, uso de medicamentos e prevalências de infarto do miocárdio entre mulheres relacionando com estação do ano e período do dia. Além de 2 estudos relatavam outras doenças associadas. Esses resultados devem ser considerados com cautela, pois algumas afirmações dos artigos dificultam a conclusão desse estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

REFERÊNCIAS

1. Sá FM, Ruivo C, Santos LG, Antunes A, Saraiva F, Soares F, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a single-center retrospective study. *Coron Artery Dis.* 2018;29:511-15.
<https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000619>
2. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J.* 2015;36(8):475-81. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469>
3. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38:143-53. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>

4. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamothu BK, Duvernoy C, Bates E, Moscucci M, Gurm HS. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008;156:414-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.014>
5. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Mortality of myocardial infarction by sex, age, and obstructive coronary artery disease status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(12):e003443. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443>
6. Pasupthy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Responde to letter regarding article, systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation.* 2015;132(19):e232. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017736>
7. Montene RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, Lanza GA, Crea F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative testes. *Eur Heart J.* 2018;39(2):91-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
8. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The what, when, who, why, how and where of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Circ J.* 2016;80(1):11-6. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-1096>
9. Maddox TM, Ho PM, Roe M, Dai D, Tsai TT, Rumsfeld JS. Utilization of secondary prevention therapies in patients with nonobstructive coronary artery disease identified during cardiac catheterization: insights from the National Cardiovascular Data Registry Cath-PCI Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3(6):632-41. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.109.906214>
10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruvs PW. PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364(3):226-35. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358>
11. Souza MT, Silva MD, Carvalho R Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein.* 2010; 8(1 Pt 1):102-6. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
12. Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, Wang Y, Pauspathy S, Messenger J, Rumsfeld JS, Maddox TM, Krumholz HM, Spertus JA, Beltrame JF. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a Medicare population. *Eur Heart J.* 2020;41(7):870-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz403>
13. Ballesteros-Ortega D, Martínez-González O, Gómez-Casero RB, Quintana-Díaz M, de Miguel-Balsa E, Martín-Parra C, López-Matamala B, Chana-García M, Alonso-Fernández MÁ, Manso-Álvarez M. Characteristics of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) from the ARIAM-SEMICYUC registry: development of a score for predicting MINOCA. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:57-67. DOI: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S185082>
14. Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, Luo Y, Xu S, Auckle R, Xu Y, Che W. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in chinese patients: clinical features, treatment and 1 year follow-up. *Int J Cardiol.* 2019;287:27-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.02.036>
15. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P, Tokarek T, Węgiel M, Sadowski M, Dudek D. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(3):462-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1794-z>
16. Williams MJA, Barr PR, Lee M, Poppe KK, Kerr AJ. Outcome after myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Heart.*

- 2019;105(7):524-530. DOI: <http://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313665>
17. Mahajan AM, Gandhi H, Smilowitz NR, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, Reynolds HR. Seasonal and circadian patterns of myocardial infarction by coronary artery disease status and sex in the ACTION Registry-GWTG. *Int J Cardiol.* 2019;274:16-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.103>
18. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, Reynolds HR, Geda M, Bueno H, Dziura JD, Krumholz HM, D'Onofrio G. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(13). pii: e009174. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009174>
19. Hjort M, Lindahl B, Baron T, Jernberg T, Tornvall P, Eggers KM. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries. *Am Heart J.* 2018;200:60-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.03.005>
20. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, Brass N, Armstrong PW, Kaul P. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol.* 2018;264:12-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.004>
21. Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease. *Int J Cardiol.* 2018;261:18-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.056>
22. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, Jernberg T. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2017;135(16):1481-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336>
23. Pais JL, Coronel BI, Gil DG, Pascual MJE, Pais ML, Garcia PA, Peredo CGM, Martin JA. Treatment administered to patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries in the real world and its impact on prognosis. *Eur Heart J.* 2017;38(suppl1). DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx504.P3680>
24. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, Crea F, Camici PG. Predictors of mortality in myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries: a systematic review and meta-Regression. *Am J Med.* 2020;133(3):73-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.048>
25. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries circulation. *Circulation.* 2015;131(10): 861-70. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>