



Mecanismos Fisiopatológicos do Infarto Agudo do Miocárdio: Uma Revisão Atualizada

Marcelle Cristina da Silva, Matheus Medeiros Crepory, Yanna Buzahr Sousa Fontes, Pepita Parada Egüez, Filipe Duarte Tanuri

REVISÃO DE LITERATURA

Resumo: Este artigo fornece uma revisão atualizada sobre os mecanismos fisiopatológicos do infarto agudo do miocárdio (IAM) e aborda as abordagens terapêuticas emergentes. Na introdução, destacamos a importância do tema e definimos os objetivos e escopo da revisão. A metodologia descreve a estratégia de busca por estudos relevantes, incluindo bancos de dados utilizados, termos de busca, e critérios de inclusão/exclusão. Os resultados são apresentados em três tópicos principais: estratégias terapêuticas baseadas na engenharia tecidual e terapia celular; o papel da inflamação e resposta imune; e avanços no tratamento de IAM sem obstrução coronariana significativa (MINOCA). A discussão aborda as implicações desses resultados, destacando as limitações e recomendando direções para pesquisas futuras. Concluímos que, apesar dos desafios, as abordagens inovadoras na regeneração do tecido cardíaco e modulação da resposta inflamatória oferecem novas esperanças para o tratamento do IAM. A personalização do tratamento e a integração de tecnologias emergentes são identificadas como as fronteiras mais promissoras na melhoria dos cuidados e desfechos para pacientes com IAM.

Palavras-chave:

Infarto Agudo do Miocárdio; Engenharia Tecidual; Terapia Celular; Inflamação; MINOCA.

Pathophysiological Mechanisms of Acute Myocardial Infarction: An Updated Review

Abstract: This article provides an updated review of the pathophysiological mechanisms of acute myocardial infarction (AMI) and discusses emerging therapeutic approaches. In the introduction, we highlight the importance of the topic and define the objectives and scope of the review. The methodology describes the search strategy for relevant studies, including databases used, search terms, and inclusion/exclusion criteria. The results are presented in three main topics: therapeutic strategies based on tissue engineering and cell therapy; the role of inflammation and immune response; and advances in the treatment of AMI without significant coronary obstruction (MINOCA). The discussion addresses the implications of these results, highlighting the limitations and recommending directions for future research. We conclude that, despite the challenges, innovative approaches in cardiac tissue regeneration and modulation of the inflammatory response offer new hopes for the treatment of AMI. The personalization of treatment and the integration of emerging technologies are identified as the most promising frontiers in improving care and outcomes for patients with AMI.

Keywords:

Acute Myocardial Infarction; Tissue Engineering; Cell Therapy; Inflammation; MINOCA.

Dados da publicação: Artigo recebido em 18 de Janeiro e publicado em 28 de Fevereiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p2304-2319>

Autor correspondente: Marcelle Cristina da Silva

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



1. INTRODUÇÃO

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) permanece como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, representando um desafio significativo para os sistemas de saúde. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao IAM é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e para a melhoria dos desfechos clínicos. Recentemente, avanços significativos foram feitos na identificação e caracterização dos processos moleculares e celulares que contribuem para o desenvolvimento e progressão do IAM, ampliando nosso entendimento sobre esta condição complexa (Niccoli, G., Scalone, G., & Crea, F., 2015; Sharma, V. et al., 2021).

Esta revisão visa fornecer uma atualização abrangente sobre os mecanismos fisiopatológicos do IAM, com foco nas últimas descobertas e avanços no campo. Exploraremos a interação entre aterosclerose, trombose, inflamação, e resposta celular ao dano miocárdico, destacando o papel das células mononucleares, exossomos, propriedades mecânicas do miocárdio, e a resposta inflamatória na modulação da cicatrização e recuperação do tecido cardíaco pós-infarto (Dutta, P. & Nahrendorf, M., 2015; Sun, J. et al., 2020; Mojsejenko, D. et al., 2015).

Além disso, discutiremos as implicações clínicas destes mecanismos na gestão do IAM, incluindo estratégias emergentes de engenharia tecidual e terapia celular, bem como a aplicação de biomateriais injetáveis e terapias baseadas em exossomos para promover a regeneração do miocárdio e a recuperação funcional do coração (Walker, B. W. et al., 2019; Wang, W., Liang, S., & Liu, W., 2017). A revisão também abordará os desafios atuais e futuras direções na pesquisa e tratamento do IAM, com um enfoque particular na necessidade de terapias personalizadas e abordagens multimodais para melhorar os desfechos dos pacientes (Ferrini, A. et al., 2019).

O escopo desta revisão é fornecer aos clínicos, pesquisadores e profissionais de saúde uma visão atualizada dos mecanismos fisiopatológicos do IAM, com ênfase nas recentes descobertas e avanços que têm potencial para transformar a prática clínica. Ao revisar a literatura existente e destacar áreas emergentes de pesquisa, esperamos contribuir para uma melhor compreensão do IAM e promover o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que possam melhorar significativamente os cuidados e desfechos para pacientes com essa condição crítica (Cebova, M. & Pechanova, O., 2020; Lu, L. et al., 2015).

2. MÉTODO

Para realizar esta revisão atualizada sobre os mecanismos fisiopatológicos do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), empregamos uma estratégia de busca abrangente com o objetivo de identificar estudos relevantes e de alta qualidade publicados até abril de 2023. A busca foi realizada em várias bases de dados eletrônicas reconhecidas, incluindo PubMed, Embase, Scopus, e Web of Science, para garantir uma cobertura ampla da literatura disponível. Os termos de busca utilizados foram combinados a partir de palavras-chave e termos MeSH (*Medical Subject Headings*) relevantes, incluindo "*acute myocardial infarction*", "*pathophysiology*", "*cellular mechanisms*", "*inflammatory response*", "*tissue engineering*", "*cardioprotection*", e "*myocardial regeneration*".

A estratégia de busca foi desenhada para ser o mais inclusiva possível, enquanto mantinha um foco específico nos mecanismos fisiopatológicos do IAM. Foram aplicados filtros para incluir artigos publicados em inglês, estudos em humanos e animais, e artigos de revisão que fornecem *insights* abrangentes sobre o tema. Estudos que não abordavam especificamente os mecanismos fisiopatológicos do IAM, relatórios de casos isolados, editoriais, e cartas ao editor foram excluídos para manter a relevância e a qualidade dos estudos incluídos na revisão.

Os critérios de inclusão foram definidos como segue:

- Estudos que investigaram os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao IAM, incluindo aspectos moleculares, celulares, e genéticos.
- Pesquisas focadas em estratégias terapêuticas emergentes baseadas na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do IAM.
- Artigos que abordaram o papel da inflamação, resposta imune, e regeneração tecidual no contexto do IAM.

Os critérios de exclusão foram:

- Estudos que não ofereceram *insights* específicos sobre os mecanismos fisiopatológicos do IAM.
- Publicações anteriores a 2000, para garantir que a revisão focasse em descobertas recentes e avanços tecnológicos na área.
- Artigos não disponíveis em texto completo ou publicados em idiomas diferentes do inglês.

Após a busca inicial, os títulos e resumos dos artigos foram revisados para determinar sua relevância em relação aos objetivos da revisão. Artigos selecionados nesta etapa preliminar foram então submetidos a uma avaliação completa do texto, onde foram examinados em detalhe para garantir que atendiam aos critérios de inclusão. Esta metodologia rigorosa visa assegurar que apenas estudos de alta qualidade e diretamente relevantes para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do IAM foram incluídos nesta revisão.

3. RESULTADOS

3.1 Estratégias Terapêuticas Baseadas na Engenharia Tecidual e Terapia Celular

A emergência de estratégias terapêuticas inovadoras, como a engenharia tecidual e a terapia celular, tem transformado a abordagem para a recuperação pós-infarto agudo do miocárdio (IAM). Estas abordagens visam promover a regeneração do tecido cardíaco danificado e melhorar a função cardíaca através da reparação ou substituição de tecidos afetados. Sharma et al. (2021) destacam os recentes avanços na engenharia de tecidos cardíacos, incluindo o desenvolvimento de scaffolds biomiméticos e a aplicação de células-tronco para a regeneração miocárdica. Esses avanços apontam para um potencial significativo em mitigar os efeitos deletérios do IAM, fornecendo um caminho promissor para a recuperação do miocárdio.

Walker, B. W. et al. (2019) exploraram o uso de um cardiopatch adesivo e condutivo, derivado de materiais naturalmente ocorrentes, como uma abordagem para reparar o tecido cardíaco danificado. Este cardiopatch não só oferece suporte estrutural ao tecido afetado, mas também promove a condução elétrica, o que é crucial para a restauração da função cardíaca. A capacidade de integrar-se ao miocárdio circundante e promover a recuperação funcional destaca a importância da compatibilidade dos materiais e da engenharia de tecidos no tratamento do IAM.

Além disso, a terapia baseada em exossomos tem se mostrado promissora na promoção da angiogênese e na recuperação do tecido cardíaco. Sun, J. et al. (2020) demonstraram que a superexpressão de HIF-1 α em exossomos derivados de células-tronco mesenquimais pode mediar a cardioproteção no IAM através do aumento da angiogênese. Esta abordagem destaca o papel dos exossomos como vetores naturais para a entrega de fatores terapêuticos, oferecendo uma estratégia potencialmente eficaz para a regeneração do tecido cardíaco.

Wang, W. et al. (2018) investigaram o uso de um hidrogel condutivo injetável encapsulando plasmídeo DNA-eNOs e células-tronco derivadas de tecido adiposo (ADSCs) para tratar o IAM. Esta abordagem inovadora combina a terapia gênica com a terapia celular, visando potencializar a regeneração do tecido cardíaco e a recuperação funcional. Os resultados preliminares sugerem que esta combinação pode oferecer vantagens significativas em termos de eficácia terapêutica, destacando o potencial das terapias combinadas no tratamento do IAM.

A aplicação de biomateriais injetáveis representa outra estratégia promissora para o tratamento do IAM, como discutido por Wang, W., Liang, S., & Liu, W. (2017). Esses materiais podem fornecer suporte estrutural ao tecido danificado e liberar fatores terapêuticos de forma controlada, promovendo a regeneração do miocárdio. A seleção e o desenho de biomateriais adequados são cruciais para maximizar os

benefícios terapêuticos e minimizar os efeitos adversos, indicando a importância da pesquisa contínua para otimizar essas abordagens.

3.2 O Papel da Inflamação e Resposta Imune no IAM

A inflamação e a resposta imune desempenham papéis cruciais nos processos fisiopatológicos do infarto agudo do miocárdio (IAM), influenciando a progressão da lesão e a recuperação do tecido. A compreensão desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam mitigar a inflamação prejudicial e promover a reparação e regeneração do tecido cardíaco. Dutta e Nahrendorf (2015) destacam a importância dos monócitos na patogênese do IAM, salientando o papel duplo dessas células na inflamação e na reparação do tecido. Os monócitos são recrutados para o sítio da lesão, onde podem exacerbar a lesão tecidual através da liberação de mediadores inflamatórios, mas também contribuem para a cicatrização e reparo ao promover a angiogênese e a remoção de detritos celulares.

O estudo de Bonaventura et al. (2016) explora mais a fundo o recrutamento celular em resposta ao IAM, discutindo como diferentes subtipos de leucócitos, incluindo neutrófilos e linfócitos, são mobilizados para o sítio da lesão. Esta mobilização não só reflete a complexidade da resposta imune ao IAM, mas também sugere pontos de intervenção potenciais para terapias moduladoras da resposta inflamatória, visando melhorar os desfechos do paciente.

A modulação da resposta inflamatória através de abordagens terapêuticas tem sido um foco de pesquisa intensa. Ferrini et al. (2019) revisam estratégias de bioengenharia para a imunomodulação, destacando o potencial dos biomateriais e terapias baseadas em células para alterar o ambiente inflamatório no sítio do IAM. Essas estratégias visam criar um microambiente propício à regeneração do tecido cardíaco, reduzindo a inflamação prejudicial e facilitando a recuperação funcional.

Além disso, a pesquisa sobre os efeitos protetores dos polifenóis contra a lesão de isquemia/reperfusão, como discutido por Cebova e Pechanova (2020), oferece insights valiosos sobre abordagens dietéticas e farmacológicas para mitigar a resposta inflamatória no IAM. Os polifenóis, encontrados em muitos alimentos e bebidas, têm demonstrado propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que podem ser benéficas na redução do estresse oxidativo e na modulação da resposta inflamatória após um IAM.

Liu, J., Wang, H., & Li, J. (2016) enfatizam a natureza de "fio de espada de dois gumes" da inflamação no IAM, onde uma resposta inflamatória controlada é necessária para a limpeza de detritos e reparo tecidual, mas uma resposta exagerada pode levar a danos teciduais adicionais e disfunção cardíaca. Este equilíbrio delicado destaca a importância de estratégias terapêuticas direcionadas que podem ajustar a

resposta inflamatória para otimizar a recuperação do miocárdio e a função cardíaca após o IAM.

3.3 Avanços no Tratamento de IAM sem Obstrução Coronariana Significativa

O infarto agudo do miocárdio sem obstrução coronariana significativa (MINOCA) representa um subconjunto distinto de pacientes com IAM, desafiando a compreensão convencional e a abordagem terapêutica para a doença coronariana. A identificação e o tratamento adequado de MINOCA requerem uma compreensão profunda dos mecanismos subjacentes, que podem diferir significativamente daqueles associados ao IAM com obstrução coronariana significativa. Niccoli, G., Scalone, G., & Crea, F. (2015) discutem os mecanismos e o manejo do IAM sem obstrução coronariana aterosclerótica significativa, destacando a importância de abordagens diagnósticas e terapêuticas específicas para esta população.

Ciliberti, G. et al. (2020) fornecem um guia prático para clínicos sobre MINOCA, enfatizando a necessidade de uma avaliação cuidadosa para identificar a etiologia subjacente, que pode incluir espasmo coronariano, embolia, ou miocardite, entre outras causas. O manejo de MINOCA envolve não apenas o tratamento da causa subjacente, mas também a abordagem dos fatores de risco cardiovascular para prevenir recorrências e melhorar os desfechos dos pacientes.

A revisão sistemática de Pasupathy, S. et al. (2015) sobre pacientes com suspeita de IAM e artérias coronárias não obstrutivas enfatiza a heterogeneidade desta condição e a necessidade de estratégias diagnósticas e terapêuticas personalizadas. Esta revisão também destaca a importância de diferenciar MINOCA de outras condições com apresentações clínicas semelhantes, para garantir que os pacientes recebam o tratamento mais adequado.

O papel das técnicas de imagem avançadas na identificação e avaliação de MINOCA é crucial. Ahmad, I. (2017) explora o papel emergente da polarimetria óptica na caracterização do miocárdio patológico, sugerindo que esta e outras técnicas de imagem não invasivas podem fornecer insights valiosos sobre as alterações estruturais e funcionais associadas a MINOCA, melhorando assim a precisão diagnóstica e orientando as decisões terapêuticas.

Finalmente, o reconhecimento de MINOCA como uma entidade clínica distinta sublinha a necessidade de abordagens terapêuticas direcionadas que abordem os mecanismos específicos subjacentes a esta condição. Embora o tratamento deva ser personalizado com base na causa subjacente e nos fatores de risco individuais, a pesquisa contínua é necessária para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas para pacientes com MINOCA, melhorando os desfechos clínicos e a qualidade de vida desses pacientes.

3.4 Desafios e Perspectivas Futuras na Pesquisa e Tratamento do IAM

A pesquisa e o tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) enfrentam vários desafios, mas também estão à beira de avanços significativos que prometem transformar o manejo clínico e os desfechos dos pacientes. Este tópico explora os obstáculos atuais e as perspectivas futuras, destacando áreas emergentes de pesquisa e desenvolvimento que podem levar a melhorias substanciais na prevenção, diagnóstico e tratamento do IAM.

Um dos principais desafios na pesquisa do IAM é a complexidade da doença, que envolve uma interação intrincada de fatores genéticos, moleculares, celulares e ambientais. Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes, ainda há uma necessidade crítica de pesquisas que abordem a heterogeneidade do IAM, incluindo variações nas causas, na apresentação clínica e na resposta ao tratamento entre diferentes populações de pacientes (Niccoli, G., Scalone, G., & Crea, F., 2015; Sharma, V. et al., 2021). A personalização da terapia, que adapta o tratamento às características específicas de cada paciente, surge como uma área promissora para superar esses desafios.

A integração de tecnologias emergentes, como a bioengenharia, nanotecnologia e inteligência artificial, apresenta oportunidades sem precedentes para inovações no tratamento do IAM. A engenharia de tecidos e a terapia celular, por exemplo, têm o potencial de reparar ou regenerar tecido cardíaco danificado, mas a translação dessas abordagens do laboratório para a prática clínica requer a superação de barreiras significativas, incluindo questões de segurança, escalabilidade e eficácia a longo prazo (Walker, B. W. et al., 2019; Ferrini, A. et al., 2019).

Outra área promissora é o desenvolvimento de terapias dirigidas que modulam a resposta inflamatória e promovem a cicatrização e a regeneração do tecido de forma mais eficaz, minimizando ao mesmo tempo os efeitos colaterais negativos (Dutta, P. & Nahrendorf, M., 2015; Cebova, M. & Pechanova, O., 2020). A exploração de novos biomarcadores e técnicas de imagem avançadas também pode melhorar a capacidade de diagnosticar o IAM de forma mais precisa e prever os desfechos, permitindo intervenções mais oportunas e personalizadas (Ahmad, I., 2017).

Além disso, o reconhecimento e o manejo de condições como o MINOCA desafiam os paradigmas tradicionais de diagnóstico e tratamento do IAM, exigindo uma abordagem mais nuanciada que leve em consideração as causas subjacentes e os fatores de risco específicos (Ciliberti, G. et al., 2020; Pasupathy, S. et al., 2015). A pesquisa futura deverá explorar estratégias terapêuticas direcionadas para esta e outras populações sub-representadas de pacientes com IAM.

4. DISCUSSÃO

A revisão dos avanços recentes na compreensão e tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM) revela uma paisagem em rápida evolução, na qual a integração de abordagens multidisciplinares promete transformar a maneira como lidamos com essa condição desafiadora. A incorporação de estratégias terapêuticas inovadoras, como a engenharia tecidual e a terapia celular, destaca o potencial para a regeneração do tecido cardíaco e a recuperação funcional após o IAM. Sharma et al. (2021) e Walker, B. W. et al. (2019) ilustram o sucesso promissor dessas abordagens em modelos experimentais, sugerindo um futuro onde a reparação miocárdica possa ser alcançada de maneira mais eficaz e com resultados duradouros para os pacientes. No entanto, a tradução dessas terapias do laboratório para a prática clínica enfrenta desafios significativos, incluindo questões relacionadas à segurança, escalabilidade e regulamentação, que devem ser abordadas em estudos futuros.

O papel da inflamação e da resposta imune no contexto do IAM, como discutido por Dutta e Nahrendorf (2015) e Cebova e Pechanova (2020), ressalta a complexidade da resposta do corpo ao dano miocárdico. A dupla faceta da inflamação, atuando tanto como um mecanismo de dano quanto de reparo, aponta para a necessidade de terapias que possam modulá-la de forma precisa. Isso sublinha a importância de uma compreensão mais profunda dos mecanismos imunológicos envolvidos no IAM, que poderia levar ao desenvolvimento de intervenções mais específicas e menos propensas a efeitos adversos indesejados.

A identificação e o manejo do IAM sem obstrução coronariana significativa (MINOCA), conforme discutido por Niccoli, G., Scalone, G., & Crea, F. (2015) e Ciliberti, G. et al. (2020), apresentam desafios diagnósticos e terapêuticos únicos. Esta condição, frequentemente subestimada, requer uma abordagem clínica diferenciada que considere a heterogeneidade das causas subjacentes. A necessidade de pesquisas futuras focadas em MINOCA é evidente, visando aprimorar o diagnóstico, compreender melhor os mecanismos patofisiológicos e desenvolver estratégias terapêuticas direcionadas.

Por fim, as perspectivas futuras na pesquisa e tratamento do IAM, como explorado no quarto tópico, iluminam o caminho para avanços significativos, mas também destacam as limitações atuais. A pesquisa contínua é essencial para superar os obstáculos na aplicação de terapias avançadas, compreender a complexidade das respostas inflamatórias e imunes, e personalizar o tratamento para condições específicas como MINOCA. O papel emergente de tecnologias inovadoras e a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes ressaltam a importância de um compromisso contínuo com a pesquisa translacional e colaborações interdisciplinares. Através desses esforços, podemos esperar melhorar significativamente os desfechos para pacientes com IAM, abordando tanto os desafios imediatos quanto aqueles que emergirão no futuro.

5. CONCLUSÃO

A revisão abrangente sobre os mecanismos fisiopatológicos do infarto agudo do miocárdio (IAM) e as abordagens terapêuticas emergentes revela um cenário complexo e multifacetado, mas também promissor, na luta contra uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. Avanços significativos na engenharia tecidual e terapia celular, conforme discutido por Sharma et al. (2021) e Walker, B. W. et al. (2019), apresentam oportunidades inovadoras para a regeneração do tecido cardíaco e a melhoria da função cardíaca pós-IAM. Estas estratégias, embora ainda enfrentem desafios relacionados à segurança e implementação clínica, destacam o potencial de terapias avançadas para oferecer recuperação mais eficaz e duradoura para pacientes com IAM.

O papel crucial da inflamação e da resposta imune no IAM, como elucidado por Dutta e Nahrendorf (2015) e Cebova e Pechanova (2020), sublinha a necessidade de abordagens terapêuticas que modulam esses processos de maneira precisa. A capacidade de distinguir entre os aspectos benéficos e prejudiciais da inflamação e da resposta imune é fundamental para o desenvolvimento de tratamentos que promovam a reparação e regeneração tecidual sem exacerbar o dano miocárdico.

Além disso, a identificação e o manejo do IAM sem obstrução coronariana significativa (MINOCA), explorados por Niccoli, G., Scalone, G., & Crea, F. (2015) e Ciliberti, G. et al. (2020), desafiam a compreensão convencional do IAM e requerem uma abordagem diagnóstica e terapêutica diferenciada. O reconhecimento da heterogeneidade dos mecanismos subjacentes ao MINOCA e a necessidade de terapias personalizadas para esses pacientes são aspectos cruciais para melhorar os desfechos clínicos.

Em conclusão, esta revisão destaca o progresso significativo e as oportunidades emergentes no campo da pesquisa e tratamento do IAM. As estratégias terapêuticas baseadas na engenharia tecidual e terapia celular, juntamente com abordagens imunomoduladoras e a atenção especializada ao MINOCA, representam as fronteiras mais promissoras na busca por melhorias nos cuidados e desfechos para pacientes com IAM. A realização de pesquisas futuras focadas em superar os desafios de implementação dessas terapias avançadas, aprofundando a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos do IAM, e desenvolvendo abordagens de tratamento personalizadas continuará a ser fundamental. Com a colaboração contínua entre pesquisadores, clínicos e pacientes, podemos esperar avançar ainda mais no combate ao IAM, reduzindo seu impacto devastador na saúde global.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, I. (2017). Review of the emerging role of optical polarimetry in characterization of pathological myocardium. *Journal of Biomedical Optics*, 22.
- ARAIZA-GARAYGORDOBIL, D. et al. (2019). Retraso prehospitalario en pacientes con infarto agudo de miocardio en la Ciudad de México. *Revista Portuguesa De Pneumologia*.
- BORRAYO-SÁNCHEZ, G. et al. (2021). Interinstitutional clinical practice guidelines for the treatment of acute myocardial infarction. *Gaceta medica de Mexico*.
- BONAVENTURA, A., MONTECUCCO, F., & DALLEGRI, F. (2016). Cellular recruitment in myocardial ischaemia/reperfusion injury. *European Journal of Clinical Investigation*, 46, 590-601.
- CEBOVA, M. & PECHANOVA, O. (2020). Protective Effects of Polyphenols against Ischemia/Reperfusion Injury. *Molecules*, 25.
- CILIBERTI, G. et al. (2020). Myocardial Infarction Without Obstructive Coronary Artery Disease (MINOCA): A Practical Guide for Clinicians. *Current problems in cardiology*, 46(3), 100761.
- DATTOLI-GARCÍA, C.A. et al. [Infarto agudo de miocardio: revisión sobre factores de riesgo, etiología, hallazgos angiográficos y desenlaces en pacientes jóvenes]. *Revista Portuguesa De Pneumologia*.
- DUTTA, P. & NAHRENDORF, M. (2015). Monocytes in Myocardial Infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35, 1066–1070.
- FERRINI, A. et al. (2019). Toward Regeneration of the Heart: Bioengineering Strategies for Immunomodulation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6.
- FIGUEIREDO, J.H.C.; FIGUEIREDO, J.H.C.. Stress, Women and Acute Myocardial Infarction: What is known?. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 2020.
- GROEHLER IV, A. S. et al. (2018). Oxidative cross- linking of proteins to DNA following ischemia-reperfusion injury. *Free Radical Biology and Medicine*, 120, 89–101.
- LANGER, L. B. N. et al. (2021). Molecular imaging of fibroblast activation protein after myocardial infarction using the novel radiotracer [68Ga]MHLL1. *Theranostics*, 11, 7755–7766.
- LIU, J., WANG, H., & LI, J. (2016). Inflammation and Inflammatory Cells in Myocardial Infarction and Reperfusion Injury: A Double-Edged Sword. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 10, 79-84.
- LU, L. et al. (2015). Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72, 865-867.
- NICOLAU, J.C.; NICOLAU, J.C.. Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnivelamento do Segmento ST Tratado com Intervenção Coronária Percutânea Primária: A Importância de Dados Locais. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 2022.
- PASUPATHY, S. et al. (2015). Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation*, 131, 861–870.
- TAKEHANA, K. (2020). How should we manage the patients with type 2 myocardial infarction? *Journal of Nuclear Cardiology*, 28, 1621-1622.



THOMAZ, P.G. et al.. Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock: state of the art.. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2017.

WALKER, B. W. et al. (2019). Engineering a naturally-derived adhesive and conductive cardiopatch. Biomaterials, 207, 89-101.

WANG, W., LIANG, S., & LIU, W. (2017). Opinion on the recent development of injectable biomaterials for treating myocardial infarction. Science China Technological Sciences, 60, 1278-1280.

WANG, W. et al. (2018). An injectable conductive hydrogel encapsulating plasmid DNA-eNOs and ADSCs for treating myocardial infarction. Biomaterials, 160, 69-81.

WU, Y. et al. (2020). Release of VEGF and BMP9 from injectable alginate based composite hydrogel for treatment of myocardial infarction. Bioactive Materials, 6, 520-528.

RODRÍGUEZ-RAMOS, M.A.; SANTOS-MEDINA, M.. Sudden intra hospital death after acute myocardial infarction in cuba in the last three years analysis of institutional records. Revista Portuguesa De Pneumologia, 2020.