

Avaliação Histopatológica de Trombos Coronários em Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio e Elevação do Segmento ST

Eduardo Cambuzzi¹, Juliana Canedo Sebben², Renato Budzyn David³, Eduardo Ilha de Mattos⁴, Guilherme Luiz de Melo Bernardi⁵, Juliane Ioppi⁶, Karla Lais Pêgas⁷, Ivan Petry Feijó⁸, Carlos Antônio Mascia Gottschall⁹, Alexandre Schaan de Quadros¹⁰

RESUMO

Introdução: A intervenção coronária percutânea (ICP) primária é o principal método de reperfusão em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST). A trombectomia por aspiração manual tem sido cada vez mais utilizada e possibilita a análise dos trombos aspirados. **Métodos:** Pacientes consecutivos submetidos a ICP primária foram incluídos no período de dezembro de 2009 a junho de 2011. As características clínicas e laboratoriais e os dados angiográficos foram coletados prospectivamente e incluídos em banco de dados dedicado. A decisão de realizar tromboaspiração ficou a cargo dos operadores. Foram coletadas 112 amostras de trombos, armazenadas em formalina 10%, fixadas em parafina, coradas com hematoxilina-eosina, e analisadas por microscopia óptica. Na avaliação histopatológica, os trombos foram classificados em trombos recentes ou lisados/organizados. **Resultados:** Foram identificados trombos recentes em 68 pacientes (61%) e trombos lisados/organizados em 44 pacientes (39%). Os pacientes com trombos recentes apresentaram maior infiltração de glóbulos vermelhos ($P = 0,03$). Não foram identificadas outras diferenças estatisticamente significantes em relação às características clínicas, angiográficas e laboratoriais ou aos desfechos clínicos entre os dois grupos estudados. **Conclusões:** Em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária, dois terços dos trombos aspirados apresentaram características histopatológicas de trombos recentes. Não foram observadas associações

ABSTRACT

Histopathological Evaluation of Coronary Thrombi in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction

Background: Primary percutaneous coronary intervention (primary PCI) is the preferred reperfusion method in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Manual aspiration thrombectomy has been increasingly used and enables the analysis of thrombus aspirates. **Methods:** Consecutive patients undergoing primary PCI were enrolled from December 2009 to June 2011. Clinical, laboratory and angiographic data were prospectively collected and entered in a dedicated database. The decision to perform thromboaspiration was left to the discretion of the operators. One hundred and twelve samples of thrombi were collected, stored in 10% formalin-fixed paraffin, stained with hematoxylin-eosin and analyzed by light microscopy. On histopathological evaluation, the thrombi were classified as recent thrombi or lysed/organized thrombi. **Results:** Recent thrombi were identified in 68 patients (61%) and lysed/organized thrombi in 44 patients (39%). Patients with recent thrombi had higher red blood cell infiltration ($P = 0.03$). There were no other statistically significant differences identified for clinical, angiographic, laboratory or clinical outcomes between the two study groups. **Conclusions:** In patients with STEMI undergoing primary PCI, two-thirds of thrombus aspirates

¹ Doutor. Médico patologista do Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

² Bióloga. Mestranda em Ciências da Saúde. Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Estudante de Medicina. Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Médico cardiologista. Residente em Hemodinâmica no Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

⁵ Médico cardiologista intervencionista do Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

⁶ Estudante de Medicina. Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

⁷ Mestre. Médica patologista do Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

⁸ Médico do Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

⁹ Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

¹⁰ Doutor. Médico cardiologista intervencionista do Instituto de Cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia. Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência: Alexandre Schaan de Quadros. Serviço de Hemodinâmica – Instituto de Cardiologia/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC). Av. Princesa Isabel, 395 – Porto Alegre, RS, Brasil – CEP 90620-000

E-mail: alesq@terra.com.br

Recebido em: 19/7/2012 • Aceito em: 5/9/2012

significativas entre essas características e aspectos clínicos, laboratoriais e angiográficos nesta amostra contemporânea e representativa do mundo real.

DESCRITORES: Infarto do miocárdio. Trombose coronária. Angioplastia.

O infarto agudo do miocárdio com supradesnive-
lamento do segmento ST (IAMCSST) é uma das
principais causas de morte no Brasil. A trom-
boaspiração por cateter é frequentemente utilizada,
pois melhora a reperfusão e diminui a mortalidade.¹⁻⁶

Em mais de 95% dos casos, o IAMCSST está rela-
cionado a um trombo sobrejacente a uma placa ateros-
clerótica. Diversos estudos avaliaram as características
de trombos em pacientes com IAMCSST. O trombo varia
em tamanho e cor, pode ser oclusivo ou não-oclusivo,
pode se propagar anterógrada ou retrogradamente a
partir da área de ruptura, e muitas vezes mostra di-
ferentes graus de organização. Estudos demonstraram
associação entre características histopatológicas do
trombo e resultados da angioplastia e desfechos clíni-
cos.⁶⁻¹² As análises disponíveis, entretanto, são limitadas
pelo longo tempo de inclusão dos pacientes (desde o
ano de 2000) e pela utilização de diversos dispositi-
vos mecânicos de aspiração. Essas características, em
conjunto com mudanças no tratamento farmacológico
e com técnicas de realização da intervenção coronária
percutânea (ICP) primária na última década, podem
influenciar esses achados.

No presente estudo, os autores avaliam a associa-
ção entre as características histopatológicas de trombos
aspirados e dados clínicos de pacientes submetidos a
ICP primária no tratamento do IAMCSST na prática
clínica contemporânea.

MÉTODOS

Desenho do estudo e população de pacientes

Estudo de coorte prospectivo, com dados clínicos
coletados de acordo com protocolo de IAMCSST de
um hospital terciário especializado em cardiologia,
iniciado em dezembro de 2009. A coleta dos trombos
ocorreu no período de abril de 2010 a junho de 2011.

Foram incluídos pacientes consecutivos, atendidos
no setor de emergência do Instituto de Cardiologia com
diagnóstico de IAMCSST, que desejassem participar
do estudo e que tinham a coleta de trombo realizada
durante a ICP primária, a critério do médico respon-
sável pelo procedimento. Foram excluídos pacientes
com idade < 18 anos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em
Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Rio Grande

do Sul. Todos os pacientes foram instruídos sobre o
estudo e os que foram incluídos assinaram o termo
de consentimento livre e esclarecido. As coletas foram
feitas em formulários de papel elaborados pelo grupo
de pesquisadores envolvidos e os dados foram armaze-
nados em um banco de dados específico no programa
Access. Os dados inseridos no banco de dados foram
conferidos por outro pesquisador.

DESCRIPTORS: Myocardial infarction. Coronary thrombosis.
Angioplasty.

do Sul. Todos os pacientes foram instruídos sobre o
estudo e os que foram incluídos assinaram o termo
de consentimento livre e esclarecido. As coletas foram
feitas em formulários de papel elaborados pelo grupo
de pesquisadores envolvidos e os dados foram armaze-
nados em um banco de dados específico no programa
Access. Os dados inseridos no banco de dados foram
conferidos por outro pesquisador.

Coleta de trombos e análise histopatológica

Os trombos foram coletados, armazenados em
formol e analisados por três patologistas cegos para as
características clínicas. Os dispositivos utilizados para
aspiração foram os cateteres Export® (Medtronic Vas-
cular Inc., Santa Rosa, Estados Unidos), Pronto® (Vascular
Solutions, Minneapolis, Estados Unidos), Diver® (Invatec,
Brescia, Itália) ou Thrombuster® (Kaneka Medix Corpo-
ration, Osaka, Japão). A coleta de sangue realizada na
emergência foi analisada pelo laboratório do Instituto
de Cardiologia.

Imediatamente após a aspiração do trombo, o
filtro do dispositivo foi colocado em 10% de forma-
lina, aspirado e fixado durante 24 horas. O número
de fragmentos de cada trombo aspirado também foi
registrado. A amostra foi então embebida em parafina,
submetida a cortes histológicos seriados com espessura
de 8 µm e corados por hematoxilina-eosina. Na análise
histopatológica, os trombos foram classificados em 3
grupos de acordo com critérios previamente relatados^{3,12}:
trombos recentes (< dia 1), compostos de padrões de
camadas de plaquetas, fibrina, eritrócitos e granulócitos;
trombos lisados (1 dia a 5 dias), caracterizados por
áreas de apoptose, necrose e de leucócitos; e trombos
organizados (> 5 dias), mostrando crescimento interno
de células musculares lisas e/ou deposição de tecido
conjuntivo. A composição à microscopia óptica de um
trombo recente e de um trombo não-recente está apre-
sentada, respectivamente, nas Figuras 1 e 2. O material
trombótico foi classificado de acordo com a idade. Em
cada caso, os autores descreveram também a quantidade
de leucócitos, hemácias e fibrina em porcentuais.

Análise estatística

Os pacientes foram divididos em dois grupos con-
forme a idade histológica do trombo: recente e lisado/
organizado. As variáveis quantitativas foram expressas
como média ± desvio padrão ou mediana [intervalo
interquartil]. Variáveis categóricas foram expressas como

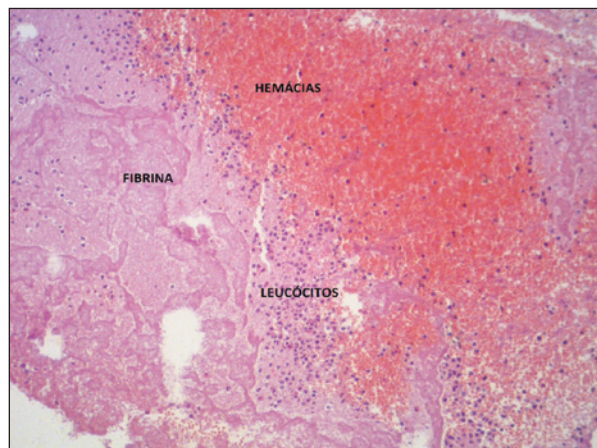


Figura 1 - Composição de um trombo recente à microscopia óptica, caracterizado pela presença de hemácias, leucócitos e fibrina.

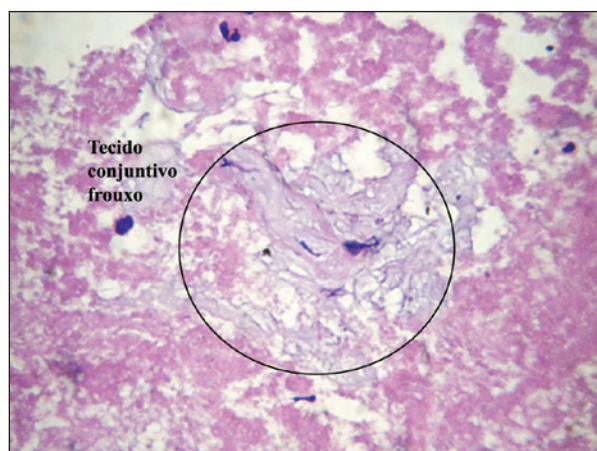


Figura 2 - Composição de um trombo não-recente à microscopia óptica, caracterizado pela formação de tecido conjuntivo frouxo.

frequências absoluta e relativa, analisadas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fischer. Foram considerados significativos valores com $P < 0,05$. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS 17.0.

RESULTADOS

No período do estudo, foram avaliados 812 pacientes com IAMCSST, dos quais 255 (31,4%) foram submetidos a aspiração de trombos. A taxa de sucesso foi de 70% (179/255), e as informações sobre os trombos foram disponíveis para análise em 112 pacientes (62,5%). O fluxograma do estudo está apresentado na Figura 3.

Identificaram-se trombos recentes em 68 pacientes (61%) e trombos lisados/organizados em 44 pacientes (39%). As características clínicas angiográficas e laboratoriais estão apresentadas na Tabela 1, sendo observada, no grupo de trombos recentes, tendência à associação com história familiar de doença arterial coronária ($P = 0,09$) e *blush* 3 pré-ICP ($P = 0,08$). No

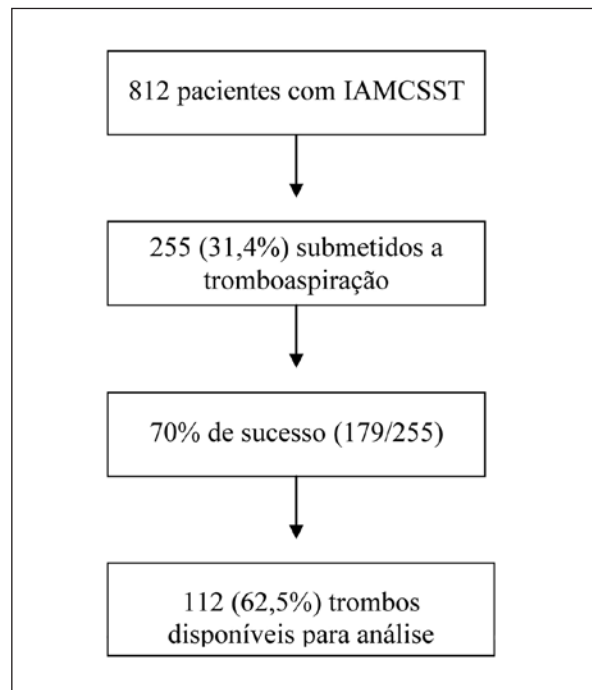


Figura 3 - Fluxograma do estudo. IAMCSST = infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST.

grupo de pacientes com trombos lisados/organizados foi observada tendência à associação com cirurgia de revascularização do miocárdio prévia ($P = 0,07$) e doença arterial coronária triarterial ($P = 0,06$). Quanto às características laboratoriais, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Em relação aos medicamentos utilizados durante a internação nos dois grupos de pacientes, também não foi observada diferença estatisticamente significativa (Tabela 2).

Quanto aos dados histopatológicos, observou-se maior infiltração de hemácias nos pacientes com trombos recentes ($P = 0,03$). Em relação ao número de fragmentos aspirados, dimensão e volume dos trombos, infiltração de leucócitos e de fibrina, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (Tabela 3).

Os desfechos cardiovasculares maiores no seguimento de 30 dias estão descritos na Figura 4. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes, mas os pacientes com trombos recentes apresentaram tendência a maiores taxas de trombose pós-implante de stent.

DISCUSSÃO

No presente estudo, descrevemos os achados histopatológicos de trombos coronários de pacientes submetidos a ICP primária para recanalização da artéria relacionada ao IAMCSST, e sua correlação com dados clínicos, laboratoriais, aspectos relacionados

TABELA 1
Características clínicas, angiográficas e laboratoriais

	Recente (n = 68)	Não-recente (n = 44)	P
Idade, anos	56,8 ± 12,2	60,5 ± 12,9	0,13
Sexo masculino, %	73	66	0,38
Hipertensão, %	62	59	0,77
Diabetes melito, %	16	13	0,71
Dislipidemia, %	29	36	0,44
Tabagismo, %	47	43	0,39
História familiar de doença arterial coronária, %	35	20	0,09
História prévia, %			
Intervenção coronária percutânea	15	14	0,87
Cirurgia de revascularização do miocárdio	0	4,5	0,07
Infarto do miocárdio	21	15	0,48
Insuficiência cardíaca congestiva	18	13	0,48
Insuficiência renal crônica	1,5	4,5	0,32
Infarto anterior, %	42	41	0,85
Delta T, horas	4,20 ± 2,78	4,10 ± 2,6	0,85
Tempo porta-balão, horas	1,46 ± 1,21	1,49 ± 1	0,89
Tempo de isquemia, horas	5,66 ± 3,1	5,59 ± 2,7	0,90
Doença nos 3 vasos, %	3	16	0,06
Envolvimento da artéria descendente anterior, %	39	41	0,20
Diâmetro de referência do vaso, mm	3,42 ± 0,52	3,4 ± 0,56	0,81
Extensão da lesão, mm	19 ± 10,3	17,6 ± 7,08	0,46
Fluxo TIMI 3, %			
Pré	8,8	4,5	0,43
Pós	87	91	0,95
<i>Blush 3</i> , %			
Pré	7,4	0	0,08
Pós	63	60	0,82
Escore TIMI	2,94 ± 1,89	3,47 ± 1,96	0,18
Laboratório			
Glicemia, mg/dl	174,58 ± 71,36	156,35 ± 58,58	0,17
Colesterol total, mg/dl	204,59 ± 49,71	199,49 ± 49,03	0,61
HDL-colesterol, mg/dl	39,6 ± 11,9	41,4 ± 11,8	0,45
Triglicerídeos, mg/dl	180,30 ± 199,17	132,47 ± 120,71	0,13
Proteína C-reativa, mg/dl	1,05 ± 2,75	0,68 ± 0,97	0,42
Fibrinogênio, mg/dl	211,64 ± 58,2	195,24 ± 61,39	0,19
Hematócrito, %	41,5 ± 4,19	41,2 ± 3,51	0,73
Hemoglobina, g/dl	13,9 ± 1,38	13,8 ± 1,46	0,76
Leucócitos, mm ³	13.392 ± 4878	14.018 ± 4708	0,50
Plaquetas, mm ³	254.816 ± 70.241	248.500 ± 68.550	0,65
Creatinina, mg/dl	1,05 ± 0,37	0,96 ± 0,29	0,23
Pico CK-MB, ng/ml	42,7 ± 80,7	30,4 ± 37,6	0,28
Pico troponina US, ng/dl	1.440 ± 2741	2.044 ± 3670	0,46

CK-MB = creatina quinase fração MB; HDL = lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*).

TABELA 2
Medicamentos administrados nas primeiras 24 horas de internação

	Recente (n = 68)	Não-recente (n = 44)	P
Aspirina, %	97	98	0,84
Clopidogrel, %			
300 mg	10	11	0,85
600 mg	88	89	0,94
Inibidor da glicoproteína IIb/IIIa, %	54	45	0,35
Heparina, %	100	97	0,40
Estatina, %	88	81	0,31
Betabloqueador, %	76	72	0,60
Inibidor da enzima conversora da angiotensina, %	75	74	0,94
Nitrato, %	34	21	0,14

TABELA 3
Características histopatológicas

	Recente (n = 68)	Não-recente (n = 44)	P
Número de fragmentos	3,7 ± 3,3	3,8 ± 3,2	0,80
Dimensão, mm	0,53 ± 0,43	0,57 ± 0,35	0,61
Volume, µm ³	19 ± 18,6	25,3 ± 24,3	0,12
Glóbulos vermelhos, %	36,5 ± 23,9	27,05 ± 22,66	0,03
Glóbulos brancos, %	15,4 ± 10,2	18,2 ± 11,9	0,19
Fibrina, %	48,3 ± 22,0	54,9 ± 20,4	0,11

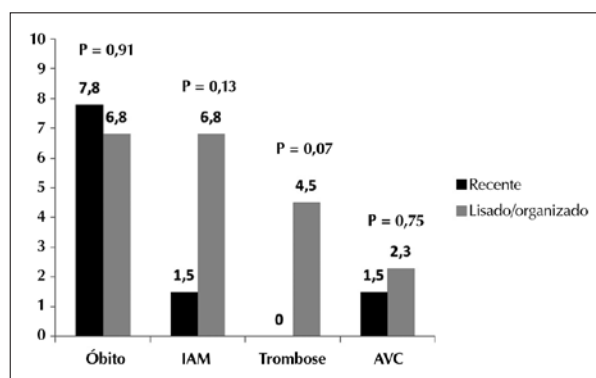


Figura 4 - Desfechos cardiovasculares em 30 dias. AVC = acidente vascular cerebral; IAM = infarto agudo do miocárdio.

ao tratamento e desfechos clínicos. Apesar de incluir predominantemente pacientes com tempo do início da dor < 12 horas, trombos antigos foram identificados em aproximadamente um terço dos casos, demonstrando

que o processo da trombose pode se iniciar horas antes do início dos sintomas e da oclusão completa do vaso, conforme já relatado previamente em outros estudos.^{3,13-17} Por outro lado, não identificamos associações estatisticamente significantes entre a caracterização histopatológica da idade do trombo e desfechos, tempo do início dos sintomas ou outras variáveis clínicas e angiográficas. Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo em nosso meio que avaliou as características histopatológicas de pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária.

Estudos prévios avaliaram a associação entre a idade dos trombos por meio de avaliação histopatológica e achados clínicos, laboratoriais e angiográficos^{3,7,8}. Em um relato com 959 pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária, trombos recentes estavam presentes em 60% dos casos e trombos lisados ou organizados em 40%, achados similares aos de nosso estudo. A embolização distal, nesse estudo, foi o único aspecto clínico com associação estatisticamente significativa com a presença de trombos recentes.¹³ Em outro relato com

99 amostras de trombos aspirados, ocorreram 31 casos de trombos organizados (16%), 70 casos de trombos lisados (35%), e 98 casos de trombos recentes (49%), sendo a idade do trombo relacionada com idade do paciente, sexo masculino, e extensão da lesão.³ Em um estudo com correlação eletrocardiográfica, foi demonstrada associação entre a recuperação incompleta do segmento ST e a presença de trombos antigos, e essa alteração eletrocardiográfica foi um forte preditor de mortalidade a longo prazo, independentemente da histopatologia dos trombos aspirados.⁷ Finalmente, em uma análise com seguimento tardio, observou-se aumento de mortalidade em 4 anos em pacientes com trombos antigos, quando comparados àqueles com trombos recentes.¹³

Embora com número significativo de pacientes, as análises descritas são limitadas pelo longo tempo de inclusão dos pacientes (desde o ano de 2000) e pela utilização de dispositivos mecânicos de aspiração. Essas características poderiam influenciar os resultados em virtude de mudanças no tratamento farmacológico e nas técnicas de realização da ICP primária na última década. O uso de dispositivos de aspiração mecânica poderia alterar as características histopatológicas dos trombos, influenciando essa análise de forma diversa dos dispositivos de aspiração manual. Em nosso estudo, não observamos associação entre a idade do trombo conforme a classificação histopatológica proposta e dados clínicos, angiográficos e laboratoriais. Embora com população menor que a dos estudos do grupo holandês, nossa amostra utilizou somente dispositivos de aspiração manual, que são a principal técnica utilizada contemporaneamente, e foi coletada recentemente, sendo representativa do mundo real.

No *Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study* (TAPAS), o exame histopatológico confirmou aspiração bem-sucedida em 73% dos pacientes, e que trombos predominantemente compostos de plaquetas (trombos recentes) são comuns em pacientes com IAMCSST. Nesse estudo, trombos de plaquetas foram principalmente pequenos ou moderados em tamanho, ao passo que os trombos ricos em eritrócitos eram de tamanho moderado a grande.¹⁶

A oclusão arterial aguda que determina o IAMCSST é um dos acontecimentos finais na progressão da placa aterosclerótica para sua fase de ruptura ou erosão, e essas alterações morfológicas podem ocorrer dias a semanas antes dos sintomas.¹⁸⁻²⁰ É possível que a atividade inflamatória continuada na placa de ateroma esteja intimamente relacionada com a velocidade de formação ou propagação de trombos coronários. Em nosso estudo não foi identificada associação entre a proteína C-reativa, um marcador validado de atividade inflamatória, e as características histopatológicas do trombo.

O comprimento do trombo pode ser outro fator importante na determinação da carga trombótica. A maturação ocorre mais rapidamente nas extremidades por meio da formação do tecido de granulação, enquanto nos segmentos mediais permanecem enriquecidos em plaquetas e de fibrina.^{1,12,21} Os autores descreveram que a maior dimensão e o maior volume das amostras avaliadas foram relacionados com a idade do trombo ($P = 0,01$ e $P = 0,04$, respectivamente). Kraemer et al.¹³ e Rittersma et al.³ descreveram que trombos mais antigos foram identificados em 79 de 115 (69%), e que as mulheres apresentaram mais frequentemente erosão, com maior prevalência de trombos não-recentes (44 de 50, 88%) que de rupturas (35 de 65, 54%; $P < 0,001$).

CONCLUSÕES

Em pacientes com IAMCSST submetidos a ICP primária, dois terços dos trombos aspirados apresentam características histopatológicas de trombos recentes. No entanto, não foram observadas associações significativas entre essas características e aspectos clínicos, laboratoriais e angiográficos nesta amostra contemporânea e representativa do mundo real.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Burke A, Tavora F. Practical cardiovascular pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Burke AP, Farb A, Virmani R. Coronary thrombosis: what's new? *Pathol Case Rev.* 2001;6(6):244-52.
3. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, Piek JJ, Henriques JP, Mulder KJ, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2005;111(9):1160-5.
4. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaques ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation.* 2001;103(7):934-40.
5. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Inter Cardiol.* 2003;16(3):267-71.
6. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am.* 2007;91(4):553-72.
7. Verouden NJ, Kramer MC, Li X, Meuwissen M, Koch KT, Henriques JP, et al. Histopathology of aspirated thrombus and its association with ST-segment recovery in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention with routine thrombus aspiration. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(1):35-42.
8. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(2):122-32.
9. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart.* 2004;90(12):1385-91.

10. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(5):1159-65.
11. Goto S. Propagation of arterial thrombi: local and remote contributory factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(12):2201-8.
12. Henriques de Gouveia R, van der Wal AC, van der Loos CM, Becker AE. Sudden unexpected death in young adults. Discrepancies between initiation of acute plaque complications and the onset of acute coronary death. *Eur Heart J.* 2002; 23(18):1433-40.
13. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Rittersma SZ, Li X, Ploegmakers HP, et al. Histopathological features of aspirated thrombi after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One.* 2009; 4(6):e5817.
14. Kramer MC, van der Wal AC, Koch KT, Ploegmakers JP, van der Schaaf RJ, Henriques JP, et al. Presence of older thrombus is an independent predictor of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2008;118(18):1810-6.
15. Beygui F, Collet JP, Nagaswami C, Weisel JW, Montalescot G. Images in cardiovascular medicine. Architecture of intracoronary thrombi in ST-elevation acute myocardial infarction: time makes the difference. *Circulation.* 2006;113(2):e21-3.
16. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GFH, Fokkema ML, Smet BJGL, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet.* 2008;371(9628):1915-20.
17. De Luca G, Dudek D, Sardella G, Marino P, Chevalier B, Zijlstra F. Adjunctive manual thrombectomy improves myocardial perfusion and mortality in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008;29(24):3002-10.
18. Burzotta F, Trani C, Romagnoli E, Mazzari MA, Rebuzzi AG, De Vita M, et al. Manual thrombus-aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(2):371-6.
19. Napodamo M, Pasquetto G, Sacca S, Cernetti C, Scarabeo V, Pascotto P, et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(8):1395-402.
20. De Vita M, Burzotta F, Porto I, Dudek D, Lefèvre T, Trani C, et al. Thrombus aspiration in ST elevation myocardial infarction: comparative efficacy in patients treated early and late after onset of symptoms. *Heart.* 2010;96(16):1287-90.
21. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation.* 2001;103(7):934-40.