

Artigo de Revisão

Tratamento Trombolítico no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Ricardo Afonso Teixeira¹, Leonardo de Deus Silva², Valério Ferreira³

RESUMO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma das mais importantes causas de mortalidade e morbidade em todo o mundo. A atual disponibilidade de métodos mecânicos e farmacológicos para o restabelecimento do fluxo sanguíneo cerebral em uma artéria obstruída tem possibilitado a mudança da história natural do AVCi. Neste artigo discutimos as principais estratégias de recanalização arterial no AVCi agudo. A trombólise endovenosa com rt-PA é atualmente a terapêutica mais estudada e com maior evidência de benefício em promover recanalização arterial. Entretanto, uma importante limitação da trombólise endovenosa é a necessidade de seu uso dentro de uma janela temporal de 3 horas após o início dos sintomas, um dos motivos pelos quais outras estratégias foram desenvolvidas. Trombólise intra-arterial isolada ou combinada à endovenosa, métodos endovasculares como angioplastia e colocação de stent, e novas drogas trombolíticas são outros métodos discutidos. Alguns destes já fazem parte da rotina de muitos centros, enquanto outros ainda precisam ser testados em estudos mais robustos.

Descritores: Acidente vascular cerebral, Trombólise, rt-PA

SUMMARY

Acute ischemic stroke (AIS) is one of the most important cause of mortality and morbidity around the world. The recent availability of mechanical and pharmacological methods to achieve reestablishment of cerebral blood flow in an occluded vessel has modified the natural course of AIS. In this article we discuss the main strategies of arterial recanalization in AIS. Intravenous thrombolysis with rt-PA is currently the most studied treatment, with proved efficacy but presenting some limitations. New strategies were developed in order to overcome these limitations, especially the short 3-hour temporal window. Isolated or combined intraarterial thrombolysis, endovascular treatment such as angioplasty and stent placement, and new thrombolytic drugs are also discussed. Some of these methods are already routinely used in many centers, and others still have to be tested in large studies.

Key words: Acute ischemic stroke, Thrombolysis, rt-PA.

1 - INTRODUÇÃO

No mundo ocidental, as doenças cerebrovasculares são responsáveis pelo comprometimento de uma boa parte da população economicamente ativa. Estima-se que nos países industrializados, 300 a 500 pessoas para cada 100 mil habitantes são vítimas desse grupo de doenças¹. Isto concorre para o fato de que as doenças cerebrovasculares, especialmente o acidente vascular cerebral (AVC), seja a segunda maior causa de morte e a primeira causa de incapacidade física permanente no mundo². Os AVCs de etiologia isquêmica (AVCi) representam 70 a 80% dos casos, e portanto, são os principais alvos para o desenvolvimento de terapêuticas que visem a redução da mortalidade e incapacidade física decorrentes das doenças cerebrovasculares.

Não está no escopo deste artigo revisar os mecanismos básicos e nem os fatores de risco associados ao AVCi, uma vez que é fácil encontrar na literatura médica revisões sólidas sobre tais assuntos. Nosso intuito é discutir o tratamento agudo desta patologia, com ênfase no que é hoje considerado o maior modificador da história natural do AVCi: o tratamento trombolítico.

2 - O QUE É TROMBÓLISE?

Trombólise, como o próprio nome já define, diz respeito à lise de um trombo. Como o AVC isquêmico decorre da obstrução de um vaso arterial cerebral, seja por um êmbolo proveniente de um sítio proximal, seja por um trombo formado *in situ*, a idéia fundamental desta

1 - Neurologista, Coordenador do Programa AVC, Hospital Santa Luzia, Brasília-DF, Professor Doutor da Universidade Católica de Brasília.

2 - Neurologista, Pós-Graduando do Departamento de Neurologia, UNICAMP, Campinas-SP

3 - Neuroradiologista Intervencionista, Hospital Santa Luzia, Brasília-DF

terapia é a desobstrução desta artéria antes que haja um grau de lesão tecidual irreversível^{3,4}.

Considerando-se que o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) normal é no mínimo de 55ml/100g/min, o tecido neuronal começa a apresentar variados graus de disfunção quando esse valor se reduz. Vários estudos animais, corroborados atualmente por estudos de neuroimagem funcional, sugerem que a síntese protéica celular normal começa a diminuir com valores de FSC próximos ao normal (40 a 50 ml/100g/min), seguindo de glicólise anaeróbica (35ml/100g/min), perda de transmissão sináptica (20ml/100g/min) e, finalmente, despolarização anóxica das membranas celulares com cessação de atividade elétrica (15 a 17ml/100g/min). Valores de FSC regional abaixo de 12ml/100g/min resultam em necrose e morte celular, enquanto déficits transitórios ocorrem quando o FSC se mantém acima de 22ml/100g/min⁵. Os valores de FSC entre 12 e 22ml/100g/min são de extrema importância na trombólise, já que o tecido neuronal irrigado através do FSC nesse intervalo constitui a preciosa penumbra isquêmica. A penumbra isquêmica representa uma área de tecido neuronal comprometido, disfuncional, mas com grande capacidade de recuperação, desde que o FSC seja restaurado rapidamente. Atualmente, a terapêutica mais eficaz na restauração do FSC normal é a trombólise.

3 - HISTÓRICO

Visto que o mecanismo patogênico do AVCi é a obstrução tromboembólica de uma artéria cerebral, o uso de um agente com propriedades de lise desse trombo seria a escolha lógica. Foi ainda na década de 50 quando ocorreram os primeiros casos de AVCi em que um agente trombolítico foi usado, mas sem sucesso. A ausência de tomografia computadorizada (TC) foi um das causas desse insucesso, pois alguns pacientes com hemorragia intracraniana foram tratados com trombólise, piorando sobremaneira a evolução natural desses casos. Em 1985, Zivin et al. demonstraram que o ativador tissular de plasminogênio recombinante (rt-PA) foi eficaz em promover recanalização arterial em modelos experimentais de ratos⁶. Desde então, a comunidade médica foi tomada por um entusiasmo coletivo no intuito de se estabelecer um tratamento eficaz e seguro, uma droga que promovesse a recanalização arterial com mínimos efeitos colaterais.

Tentando extrapolar os resultados obtidos no tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM), vários estudos com estreptoquinase foram planejados e executados. Entretanto tais estudos evidenciaram altos níveis de hemorragia intracraniana e resultados desfavoráveis. Os estudos *Multicenter Acute Stroke Trial-Europe (MAST-E)*, o *Australia Streptokinase (ASK)*, e o *Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I)*, avaliaram o uso de estreptoquinase endovenosa na dose de 1.5 M UI em pacientes com AVCi na fase hiperaguda, e tiveram que ser prematuramente encerrados em razão da excessiva mortalidade e das hemorragias intracranianas sintomáticas nos pacientes tratados, quando comparados com o grupo que fez uso de placebo⁷⁻⁹.

A estreptoquinase foi a primeira droga trombolítica utilizada em seres humanos, mas sua eficácia no AVCi não pôde ser comprovada. Vários fatores contribuíram

para o insucesso da estreptoquinase. Os pacientes foram tratados em média 4,2 horas após a instalação dos sintomas, janela temporal maior que a usada nos estudos posteriores com rt-PA. Os critérios de inclusão também não foram tão rigorosos quanto aos estudos com rt-PA, e pacientes com sinais precoces de infarto maior à TC não foram excluídos. Um outro aspecto negativo na metodologia desses estudos foi que a dose de estreptoquinase utilizada foi a mesma usada nos estudos de IAM, e não houve escalonamento prévio da dose a fim de se estabelecer qual seria a menor dose eficaz. Tais críticas suscitam a possibilidade de uma eventual eficácia da estreptoquinase no AVCi, caso a mesma seja utilizada em doses menores e numa janela de tempo mais curta. Esta hipótese ainda não foi testada.

Baseados no sucesso do rt-PA em promover recanalização em modelos experimentais, estudos pilotos com esta droga foram iniciados na década de 80 a fim de se estabelecer o tempo ideal e a dose segura no AVCi¹⁰⁻¹². Os resultados dos estudos pilotos foram fundamentais para o planejamento do *NINDS t-PA Stroke Study*¹³, o primeiro grande estudo randomizado que demonstrou benefício do uso de um agente trombolítico no AVCi na fase hiperaguda. Foram basicamente os resultados desse estudo que fundamentaram a aprovação do uso do rt-PA pelo *Food and Drug Administration (FDA)* para o tratamento do AVCi, desde que usado numa janela de até 3 horas do início da instalação do quadro.

4 - TROMBÓLISE ENDOVENOSA

O restabelecimento do FSC em uma artéria obstruída é fundamental para o salvamento do tecido neuronal em risco. Logo após a obstrução do vaso, mecanismos fibrinolíticos endógenos entram em ação, culminando com a ativação do plasminogênio em plasmina que, de uma forma geral, quebra a malha de fibrina, dissolvendo o trombo. Os ativadores fisiológicos do plasminogênio são encontrados no soro em quantidades muito baixas, em concentração 100.000 vezes menor que a concentração do plasminogênio, e incluem o ativador do plasminogênio tissular e o ativador uroquinase do plasminogênio. Entretanto, esse mecanismo fibrinolítico endógeno não é tão eficaz. Recanalização espontânea ocorre em uma minoria de pacientes com AVCi¹⁴, e as drogas trombolíticas passam a ser grande aliados para a restauração do fluxo sanguíneo.

O estudo *NINDS rt-PA Stroke Study* foi executado em duas partes¹³, e foi o primeiro estudo randomizado a demonstrar o benefício do uso do rt-PA em até 3 horas da instalação do quadro. A primeira parte do estudo foi desenhada com o objetivo de se evidenciar a proporção de pacientes com melhora ou resolução completa e precoce dos sintomas neurológicos, o que era definido como uma redução de 4 pontos ou mais na escala NIHSS (escala de déficit neurológico), dentro de um período de 24 horas. Pacientes foram randomizados a receber placebo ou rt-PA na dose de 0,9mg/Kg, sendo 10% da dose administrada em bolus e o restante através de infusão contínua em 1 hora sem exceder a dose máxima de 90 mg. Tais valores foram determinados a partir dos estudos pilotos que precederam o estudo *NINDS*¹⁰⁻¹¹. Pacientes com todos os tipos de AVC isquêmico foram

incluídos, desde que a duração dos sintomas não ultrapassasse 180 minutos. Foram incluídos 291 pacientes, 139 (48%) com até 90 minutos de início dos sintomas. Dos 144 pacientes randomizados para o tratamento com rt-PA, 67 (46%) apresentaram melhora precoce, enquanto 57 (39%) dos 147 que receberam placebo apresentaram o mesmo grau de melhora (risco relativo 1.2; $p=0.21$). Hemorragia intracraniana sintomática aconteceu em 6% dos pacientes que receberam rt-PA e não foi observada em nenhum paciente randomizado para o placebo.

Os resultados da primeira parte do estudo não foram suficientes para se estabelecer um benefício claro, tendo sido necessária a extensão do estudo, utilizando a mesma droga na mesma dose, mas com objetivos um pouco diferentes. Desta vez, a variável testada foi uma boa recuperação funcional dos pacientes três meses após o tratamento, definida como: escala NIHSS ≤ 1 , Índice de Barthel ≥ 95 (mensura a independência para atividades de vida diária), Escala de Rankin Modificada ≤ 1 (mensura a incapacidade física), e escore de 1 na Escala de Evolução de Glasgow (mensura status funcional).

Nesta segunda parte do estudo, 333 pacientes foram randomizados para receber rt-PA ou placebo, e 163 (49%) pacientes foram tratados com até 90 minutos da instalação do quadro. Os pacientes que foram randomizados para receber rt-PA apresentaram resultados melhores que os pacientes submetidos ao tratamento com placebo. O *odds ratio* para um resultado favorável no grupo tratado com rt-PA foi 1,7 (Intervalo de confiança [IC]: 1.2-2.6; $p=0.008$). Ao se analisar a diferença absoluta das proporções de bons resultados nos dois grupos, seriam necessários oito pacientes tratados com rt-PA para que um paciente adicional apresentasse resolução completa ou recuperação com déficits mínimos. Numa análise combinada das partes 1 e 2 do estudo *NINDS*, os benefícios do rt-PA em 3 meses foram comprovados em cada escala de avaliação funcional utilizada.

Hemorragia intracraniana sintomática em até 36 horas após o início do quadro foi observada em 7% dos pacientes do grupo tratado com rt-PA comparado a apenas 1% dos pacientes que fizeram uso do placebo na parte 2 do estudo. A análise combinada das duas partes do estudo evidenciou uma incidência de hemorragia intracraniana sintomática em 6,4% dos pacientes que fizeram uso do rt-PA comparado com 0,6% dos pacientes tratados com placebo ($p<0.001$). Em uma análise multivariada, os únicos fatores que contribuíram independentemente para um risco maior de sangramento foram a gravidade do déficit clínico medido pela NIHSS (>20) (OR=1.8; IC:1.2-2.9), e a presença de edema cerebral evidenciado por hipodensidade hiperaguda ou efeito de massa (OR=7.8; IC:2.2-27.1). Entretanto, os benefícios do tratamento se mantiveram nesse grupo de pacientes que apresentavam esses achados clínicos ou radiológicos de "maior risco de sangramento", com uma melhor recuperação funcional em 3 meses e semelhante probabilidade de óbito ou incapacidade física grave, quando comparado ao grupo placebo.

Em uma análise diferenciada de subtipos de AVCi, os benefícios do uso do rt-PA no estudo *NINDS* foram observados em pacientes representativos de diferentes

graus de comprometimento neurológico assim como em todos os tipos de AVCi: aterotrombose de grandes vasos, doença de pequenos vasos e AVCi cardioembólico. A probabilidade do uso do rt-PA resultar em recuperação completa ou quase completa no grupo tratado em até 90 minutos da instalação do quadro (OR=2.11; IC:1.33-3.35) foi maior que a do grupo tratado entre 90 e 180 minutos (OR=1.69; IC:1.09-2.62), quando comparados ao grupo placebo. Os benefícios do tratamento com rt-PA mantiveram-se por no mínimo 1 ano.

Outros estudos com rt-PA foram realizados no intuito de se estudar a possibilidade do uso dessa droga em uma janela de tempo superior a 3 horas. Dois grandes estudos randomizados foram realizados na Europa com esse objetivo. O primeiro estudo, *European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)* foi publicado dois meses antes da publicação do estudo *NINDS* e sete meses antes da aprovação do uso do rt-PA pelo FDA¹⁵. O *ECASS* foi o primeiro grande estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, que comparou o uso de rt-PA com placebo.

O *ECASS* incluiu pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico clínico de AVCi moderado a grave e com até 6 horas de instalação do quadro clínico. Um total de 620 pacientes foram randomizados para receber rt-PA ou placebo. A dose recomendada para ser administrada no grupo que receberia rt-PA foi de 1,1 mg/kg. Foram excluídos pacientes que apresentassem coma, hemiplegia associada a desvio conjugado do olhar, afasia global, AVC do sistema vétebro-basilar ou TC inicial evidenciando hipodensidade em mais de um terço do território da artéria cerebral média. Os objetivos primários foram a análise da melhora funcional definida por: Índice de Barthel em 15 pontos e Escala de Rankin Modificada em 1 ponto, com a avaliação tendo sido realizada 90 dias depois do tratamento. O objetivo secundário foi a análise da mortalidade em 30 dias.

Os resultados do *ECASS* não foram empolgantes, pois não houve diferença significativa na análise dos resultados dos objetivos primários entre o grupo rt-PA e placebo. A mortalidade em 90 dias foi de 22,4% no grupo tratado com rt-PA e 16% no grupo placebo ($p=0.04$). Entretanto, houve inúmeras violações de protocolo nesse estudo. Dos pacientes incluídos, 18% apresentavam algum critério de exclusão. A violação de protocolo mais comum foi a inclusão de pacientes com hipodensidade maior que 30% da área da artéria cerebral média. Em uma análise diferenciada, excluindo os pacientes com violação do protocolo, observou-se uma diferença significativa nos resultados da Escala Rankin Modificada, favorecendo o grupo que recebeu rt-PA. A mortalidade não foi diferente entre os dois grupos. Infartos hemorrágicos aconteceram com maior frequência no grupo placebo (30,3% x 23%, $p<0.001$). Entretanto, hematomas intracranianos foram mais comuns no grupo que recebeu rt-PA (19,8% x 6,5%, $p<0,005$).

Com o objetivo de excluir o excesso de violações de protocolo e responder outras questões, foi planejado o *ECASS II*⁶. O estudo foi também duplo-cego, randomizado, multicêntrico, e testou a eficácia e segurança do rt-PA em até 6 horas da instalação do quadro clínico. Diferente do *ECASS I*, a dose de rt-PA utilizada foi de 0,9 mg/kg e antes do início do estudo os centros envolvidos foram instruídos

a cumprir rigorosamente os critérios de inclusão e exclusão, tendo sido inclusive treinados para uma avaliação mais precisa da TC de crânio. Mesmo com todos esses cuidados, houve 72 violações de protocolo no universo de 800 pacientes randomizados.

O objetivo principal desse estudo era avaliar a Escala de Rankin Modificada (*mRS*) em 90 dias, sendo os resultados dicotomizados em favoráveis (escores 0-1) ou desfavoráveis (escores 2-6). Nesta análise, não houve diferença significativa na proporção de resultados favoráveis ou desfavoráveis entre os dois grupos (40,3% x 36,6%). Entretanto, numa análise *post-hoc*, foram redefinidos 2 grupos: fisicamente independentes (*mRS* 0-2) e dependentes (*mRS* 3-6). Esta análise revelou um maior número de pacientes independentes entre aqueles que foram tratados com rt-PA, quando comparado com o grupo que recebeu placebo (54,3% x 46%; $p=0.024$). A incidência de hemorragia intracraniana sintomática foi significativamente maior no grupo tratado com rt-PA (8,8% x 3,4%), mas não houve diferença significativa na mortalidade em 30 ou 90 dias entre os dois grupos.

Outro estudo que avaliou a eficácia do rt-PA foi o "Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke" (*ATLANTIS*)¹⁷. Tal estudo foi duplo-cego, randomizado, e inicialmente tentou estudar o uso do rt-PA em pacientes com AVCi até 6 horas de instalação do quadro. Após randomização de 142 pacientes, o comitê de segurança do estudo mudou os critérios de inclusão para até 5 horas, pois havia uma grande preocupação com o grupo de pacientes com 5-6 horas de instalação do quadro. Após a aprovação do uso do rt-PA em 1996 dentro da janela de 3 horas, o protocolo desse estudo foi mais uma vez alterado e focalizou a análise de um eventual benefício em pacientes tratados com 3-5 horas do ictus. Em 1998 esse estudo foi prematuramente interrompido baseado no parecer do comitê de segurança que concluiu a improbabilidade do estudo em demonstrar benefício com o tratamento trombolítico.

4. TROMBÓLISE INTRA-ARTERIAL

Paralelamente ao intenso esforço dispendido na organização e execução dos estudos em trombólise endovenosa, houve também um grande progresso na tecnologia de dispositivos endovasculares para realização de trombólise intra-arterial.

A partir da década de 80, inúmeras séries de pacientes com AVCi tratados com trombólise intra-arterial e dois estudos randomizados foram publicados¹⁸. As drogas mais amplamente usadas foram a uroquinase, prouroquinase e rt-PA. Não há evidências sobre a superioridade de uma medicação sobre a outra, já que nenhum estudo foi desenhado para responder esta questão. Os estudos referentes a AVCi da circulação anterior demonstraram taxas de recanalização (parcial ou completa) geralmente acima de 70%, hemorragias sintomáticas de 0-17% e bom prognóstico acima de 50%.

Pacientes com AVCi por oclusão do sistema vértebro-basilar representam um cenário bem distinto, pois geralmente apresentam péssimo prognóstico com taxas de mortalidade em torno de 70-80%¹⁸⁻²⁰. Quando a recanalização é alcançada, a taxa de sobrevida é de 55-

75%, em oposição a 0-10% de sobrevida no caso de uma obstrução basilar não recanalizada.

Várias séries de pacientes revelaram a trombólise intra-arterial como uma valiosa arma nos casos de AVCi de circulação posterior, com taxas de recanalização de 70% em média^{18,19}. Nestes estudos, o tratamento trombolítico foi administrado tardiamente (média de 6 horas após início dos sintomas) quando comparado a pacientes com AVCi de circulação anterior. A janela temporal para a trombólise no AVCi de circulação posterior ainda não foi definida mas pode chegar a 12 horas.

Nos dois estudos randomizados que avaliaram a eficácia da trombólise intra-arterial, a droga usada foi a prouroquinase, foram incluídos apenas pacientes com oclusão da artéria cerebral média com menos de 6 horas do início do quadro, e não foi permitida a manipulação mecânica do trombo. No *PROACT II* (o maior deles), 121 pacientes receberam tratamento trombolítico associado a heparina em baixas doses e 59 receberam apenas heparina²¹. Recanalização completa ou parcial foi obtida em 66% dos pacientes no grupo que recebeu o trombolítico, comparado a 18% no grupo que recebeu apenas heparina ($p<0.001$). Após três meses do tratamento, 40% dos pacientes tratados com trombolítico apresentavam independência funcional comparado a 25% no grupo placebo ($p=0.04$). O *PROACT I* também demonstrou maior taxa de recanalização entre os pacientes que receberam trombolítico (58% no grupo tratado e 14% no grupo placebo)¹⁴.

A trombólise intra-arterial já é um tratamento justificável do ponto de vista de eficácia e segurança, e é considerado por grande parte dos especialistas como método de eleição para pacientes com AVCi da circulação anterior com duração dos sintomas entre 3-6 horas, naqueles com evidência de oclusão de ramos principais da artéria cerebral média mesmo ainda dentro da janela de 3 horas, e nos pacientes com AVCi por oclusão do sistema vértebro-basilar, onde as evidências de eficácia são muito maiores do que com a trombólise endovenosa^{22,23}.

Vantagens da trombólise intra-arterial

1. Diagnóstico mais seguro devido à identificação de oclusão arterial pela arteriografia. Evita a administração de trombolítico a pacientes com falsos AVCs (e.g.; crises conversivas) e com lesões que sabidamente não respondem ao trombolítico (e.g.; extensas estenoses sem trombose).

2. Maior eficácia na recanalização de oclusão de grandes artérias. A infusão seletiva do trombolítico permite uma concentração alta da droga no trombo.

3. Risco de hemorragia intracraniana menor ou pelo menos igual à trombólise endovenosa. Devido à infusão seletiva do trombolítico, a dose usada é menor e com menos efeitos sistêmicos.

4. Possibilidade de manipulação mecânica do trombo ou até mesmo realização de angioplastia (ver item 6.3).

Desvantagens da trombólise intra-arterial

1. Potencial demora para o início do tratamento devido à complexa logística de uma angiografia.

2. Riscos e custos adicionais de um procedimento invasivo.

3. Disponibilidade de poucos serviços hospitalares estruturados com neuroradiologia intervencionista 24 horas.

5. META-ANÁLISES

Duas grandes meta-análises foram realizadas para avaliar o benefício do tratamento trombolítico no AVCi. A primeira delas publicada em 1999 incluiu 2044 pacientes dos estudos *NINDS* e *ECASS I e II* (1034 pacientes submetidos a trombólise)²⁴. Os pacientes tratados com trombolítico apresentaram uma leve tendência de redução da mortalidade quando tratados até 3 horas do início dos sintomas (OR=0.91; IC: 0.63-1.32). Já a variável morte ou dependência foi reduzida em 37% entre aqueles tratados com trombolítico, independente da janela temporal (OR=0.63; IC: 0.53-0.76). Hemorragia intracraniana foi mais comum entre os pacientes que receberam o tratamento (144/1034) do que entre aqueles que receberam placebo (43/1010).

A outra meta-análise é do banco de dados Cochrane e avaliou 17 estudos incluindo aqueles que usaram estreptoquinase além dos estudos intra-arteriais randomizados (*PROACT I e II*)²⁵. Apesar dos pacientes submetidos a trombólise demonstrarem um aumento no número de hemorragias intracranianas sintomáticas (OR=3.53; IC: 2.79-4.45) e fatais (OR=4.15; IC: 2.96-5.84), menos pacientes apresentaram morte ou dependência ao final de 3-6 meses (OR=0.83, IC: 0.73-0.94). Quando o tratamento foi realizado nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas, a redução de morte ou dependência foi ainda maior (OR=0.58, IC: 0.46-0.74). Avaliando-se somente os pacientes tratados com rt-PA, evita-se morte ou dependência em 57/1000 pacientes tratados dentro das 6 horas do início dos sintomas, e em 140/1000 se antes das três horas, um resultado de alto impacto clínico.

6 - NOVAS PERSPECTIVAS

6.1 - OUTROS AGENTES TROMBOLÍTICOS

Estreptoquinase e uroquinase são os agentes fibrinolíticos de primeira geração e apesar de serem efetivos, não têm especificidade para fibrina, criando um estado trombolítico sistêmico²⁶.

Os agentes trombolíticos de segunda geração (alteplase e prouroquinase) já são seletivos à fibrina, e apesar de terem sido desenvolvidos para reduzir os efeitos sistêmicos, as doses necessárias para recanalização com estas drogas podem levar a uma redução do plasminogênio e fibrina sistêmicos²⁶.

Outros agentes com capacidade de recanalização foram, ou estão sendo testados no sentido de se encontrar a maior potência trombolítica possível sem aumentar o risco de sangramento.

Ancrod

É uma droga derivada do veneno de uma cobra existente na Malásia. Seu comportamento biológico é o de uma serase com propriedades de retirar o fibrinogênio do sangue. O *STAT* é um grande estudo duplo-cego, randomizado e multicêntrico, que avaliou a eficácia do ancrod no AVCi hiperagudo²⁷. Nesse estudo, foram randomizados 500 pacientes para receber ancrod ou placebo, sendo o início do tratamento com até 3 horas da

instalação do quadro. Os pacientes que receberam ancrod apresentaram menor incapacidade física após 3 meses do tratamento, comparados ao grupo que recebeu placebo. Houve também maior tendência a sangramento intracraniano no grupo que recebeu a droga do que no grupo placebo. Em uma recente revisão do banco de dados Cochrane, concluiu-se que apesar do ancrod ser promissor, ainda não existem dados suficientes para garantir o seu uso em AVCi na fase hiperaguda²⁸.

Estafiloquinase

Trata-se de uma quinase com altíssima seletividade para fibrina. É uma droga promissora, pois seu mecanismo de ação é voltado para o plasminogênio ligado a fibrina parcialmente degradada e a plasmina, facilitando sua ação sobre o trombo em lise. Até o momento, esta droga só foi utilizada em estudos experimentais²⁹.

Tenecteplase

É uma droga ativadora do plasminogênio, 14 vezes mais seletiva para a fibrina que o alteplase e também apresenta uma relativa resistência ao inibidor do ativador de plasminogênio (*PAI*). Apresenta também uma meia vida maior, sendo possível seu uso em bolus. Esta droga já foi utilizada em alguns estudos de IAM e parece não estar associada com uma maior chance de hemorragia intracraniana. Para o tratamento do AVCi, esta droga ainda não foi testada em humanos, mas estudos com ratos já demonstram alguns benefícios³⁰. Um estudo experimental testou a associação de tenecteplase-alteplase, com bons resultados³¹.

Desmoteplase

Desmoteplase é um outro ativador do plasminogênio gerado por biotecnologia a partir de células de ovários de hamsters chineses. O composto original foi isolado na saliva de um morcego chamado *Desmodus rotundus*. É provável que esta droga tenha uma afinidade seletiva pela fibrina maior que o alteplase, e, portanto, com menor probabilidade de transformação hemorrágica do AVCi. Já foi realizado um estudo de fase IIA com esta droga em IAM, e um estudo em AVC, denominado "Dose Escalation Study of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke" (DEDAS), está sendo planejado nos Estados Unidos²⁹.

Retepase

Esforços da bioengenharia para criação de mutantes moleculares do t-PA mais eficazes levaram ao desenvolvimento do reteplase obtido através da *Escherichia coli*. Tem uma menor afinidade de ligação às células endoteliais e monócitos, e uma maior meia-vida comparado ao alteplase³². Estudos realizados com pacientes com infarto agudo do miocárdio revelaram maior potência trombolítica que o alteplase³³. Também apresenta uma menor especificidade pela fibrina e nenhum grande estudo em AVC usou a droga como trombolítico de escolha.

Abciximab

Abciximab é um bloqueador dos receptores IIb/IIIa (GPIIb-IIIa), que são os mediadores finais da agregação

plaquetária intermediada pelo fibrinogênio. É um fármaco amplamente usado na cardiologia para redução da incidência de complicações isquêmicas periprocedurais em angioplastia/stent coronarianos e, apesar de ser considerado um agente antitrombótico, há um corpo crescente de evidências demonstrando seu efeito trombolítico ^{34,35}.

O único estudo randomizado que avaliou o abciximab no AVCi demonstrou ser uma droga segura mas com eficácia muito discreta. Nenhum dos pacientes que recebeu a droga apresentou hemorragia intracraniana sintomática e ainda houve uma tendência a um melhor prognóstico entre estes pacientes, comparado ao grupo que recebeu placebo ³⁶.

Várias pequenas séries de pacientes têm mostrado um impressionante potencial do abciximab em estabelecer a recanalização imediatamente após o insucesso de terapia trombolítica (trombólise de salvamento) ³⁷⁻³⁹. A necessidade de novos estudos controlados do abciximab no AVCi é eminente. No futuro pode vir a ser uma droga que possa ser usada numa janela temporal mais prolongada e eventualmente em combinação com outras drogas trombolíticas.

6.2 - TERAPIAS COMBINADAS

Trombólise Endovenosa + Intraarterial

A combinação da trombólise endovenosa e intraarterial parte do princípio do potencial aproveitamento do que há de melhor em cada uma destas modalidades: a rapidez de início do tratamento endovenoso associado à melhor definição diagnóstica e efetividade do tratamento intra-arterial. Após exclusão inicial de hemorragia intracraniana, inicia-se a trombólise endovenosa enquanto aprimora-se o diagnóstico (angiografia precedida ou não por outros exames de neuroimagem), e na presença de oclusão arterial que sabidamente responde melhor à trombólise arterial (e.g.; oclusão de tronco da artéria cerebral média), interrompe-se a trombólise endovenosa e inicia-se a intra-arterial. Alguns estudos já mostraram resultados bastante encorajadores com esta estratégia, mas estudos controlados com maior número de pacientes precisam ser realizados para melhor apreciação ⁴⁰⁻⁴³.

Trombólise Endovenosa + Doppler Transcraniano

Já existe um grande corpo de evidências sobre o efeito trombolítico do ultrassom, sobretudo em baixas frequências (< 300 kHz). O mecanismo de ação mais provável é a facilitação da quebra de ligações moleculares dos polímeros de fibrina, aumentando assim a superfície de exposição do trombo aos trombolíticos endógenos ou exógenos ⁴⁴⁻⁴⁶.

Algumas séries de pacientes com AVCi hiperagudo submetidos a insonação prolongada da artéria obstruída sugerem que o doppler transcraniano (DTC) exerce efeito potencializador na recanalização arterial, com ou sem o uso concomitante de trombolíticos ⁴⁷⁻⁵¹. Esta é uma estratégia terapêutica bastante interessante devido ao baixo custo e fácil disponibilização do DTC. O impacto desta terapia combinada será melhor demonstrada em estudos randomizados que já estão em andamento.

6.3. MÉTODOS MECÂNICOS

A manipulação mecânica do trombo apresenta duas potenciais vantagens em relação à trombólise química: maior rapidez e menor chance de sangramento secundária ao procedimento.

A simples manipulação do trombo com um microcateter pode promover recanalização do vaso ocluído. A técnica aparentemente é mais eficaz quando associada à trombólise química, já que a fragmentação do trombo permite uma maior superfície de contato do trombo com a droga trombolítica. Nestes casos o trombolítico pode ser usado em doses menores e é de grande utilidade devido à potencial embolização distal pós-manipulação do trombo ⁵².

Vários dispositivos têm sido desenvolvidos com o objetivo de quebrar ou até mesmo retirar o trombo com a maior rapidez e menores riscos de complicações possíveis. Entre estes dispositivos destacam-se microbalões e microcateteres com alças de sucção ou captura de trombos, além de dispositivos para ablação do trombo através de ultrassom ou laser. Resultados preliminares sugerem que esta é uma modalidade de tratamento que só tende a crescer nos próximos anos ^{53,54}.

Angioplastia Transluminal Percutânea

Uma alternativa recente para se obter recanalização arterial em pacientes com AVCi é o tratamento endovascular com angioplastia com ou sem stent. O benefício do uso de trombolítico por via intra-arterial através de cateterização percutânea já foi comprovado em pacientes selecionados, entretanto não é isento de complicações hemorrágicas e nem garante um resultado sempre favorável ^{55,56}. Uma das razões mais importantes para a eventual ineficácia do tratamento trombolítico é a resistência à trombólise de um êmbolo de maiores dimensões ou de uma oclusão aterotrombótica, não permitindo uma recanalização adequada e, quando permite, apresenta grandes chances de reoclusão ⁵⁷.

Em um estudo recente, Nakano e colaboradores evidenciaram benefício no uso da angioplastia transluminal percutânea (ATP) como tratamento isolado ou associado à trombólise local com dose menor de trombolítico, em pacientes com oclusão aguda do tronco da artéria cerebral média ⁵⁸. Nesse estudo foi observado um nível de hemorragia intracraniana no grupo tratado com ATP semelhante ao do grupo não tratado do estudo *PROACT*. Esses achados sugerem que a recanalização mecânica através da ATP pode ser uma ótima alternativa para a remoção do trombo, sem aumentar a incidência de complicações hemorrágicas.

Gupta e colaboradores demonstraram recentemente que a angioplastia de urgência é tecnicamente possível, mas observaram um nível inaceitável de complicações. A seleção dos pacientes, o tempo do procedimento e as complicações médicas peri-procedimento foram os fatores críticos que mais contribuíram para a mortalidade e morbidade encontradas ⁵⁹. Um outro estudo, com pequeno número de pacientes, sugere que a angioplastia de urgência pode ser uma alternativa após ineficácia da trombólise química ⁶⁰.

Portanto, trata-se de uma estratégia de tratamento próspera, seja isoladamente através da restauração

mecânica do fluxo sanguíneo, seja associada ao uso de drogas trombolíticas. São necessários o planejamento e execução de estudos maiores com critérios de inclusão bem definidos, a fim de se avaliar o real benefício desse método em pacientes com AVCi hiperagudo.

7. NEUROIMAGEM E SELEÇÃO DE PACIENTES PARA TROMBÓLISE

O manejo clínico do paciente com suspeita de AVCi na fase hiperaguda requer inicialmente a pronta confirmação do evento isquêmico, além da definição do tipo de AVC (lacunar, embólico, fronteira arterial), do território arterial acometido (grandes vasos, pequenos vasos), e se possível também o mecanismo etiológico envolvido (tromboembólico, cardioembólico, lacunar, hipotensão).

Devido à grande heterogeneidade dos pacientes com AVCi, é absolutamente necessária a definição de critérios cada vez mais refinados para seleção dos pacientes em que o tratamento trombolítico é eficaz. Evitaria-se assim o aumento do risco de sangramento intra- e extracraniano em pacientes em que a trombólise não tem utilidade. A neuroimagem tem sido uma das ferramentas que mais tem proporcionado progressos na precisão da seleção de pacientes, ajudando a prever quais os pacientes se beneficiarão do tratamento trombolítico.

Registro da oclusão arterial

O objetivo principal do tratamento trombolítico é a recanalização precoce de uma artéria intracraniana ocluída. O candidato ideal à trombólise é aquele com um severo déficit neurológico em que se identifica uma oclusão de grande vaso sem sinais precoces de infarto no parênquima cerebral. Apesar de não ser indispensável, a identificação de oclusão arterial é altamente recomendável⁶¹.

Um dos métodos mais disponíveis para o acesso não invasivo do status neurovascular intra- e extracraniano é o ecodoppler, que permite não só a identificação da oclusão arterial pré-tratamento, mas possibilita também a monitorização do processo de recanalização⁶². O grupo de pesquisadores da Universidade de Texas-Houston liderado por Andrei Alexandrov realizou vários estudos demonstrando excelente acurácia do DTC na identificação de oclusão arterial e acompanhamento da recanalização após trombólise, além de ótima correlação com os achados da angiografia digital⁶²⁻⁶⁴. O DTC tem a vantagem do baixo custo e de ser portátil, podendo ser realizado à beira do leito do paciente quantas vezes for necessário, mas apresenta potenciais desvantagens em relação a outros métodos de neuroimagem: depende muito da experiência do examinador e em até 10% dos indivíduos a janela de insonação não é adequada⁶⁵.

Da mesma forma que o DTC, a angiografia por TC ou por ressonância magnética (RM) são métodos reconhecidamente sensíveis para a detecção de oclusão intra-arterial nos segmentos proximais dos principais vasos intracranianos, mas são pouco sensíveis na detecção de oclusões em ramos mais distais^{61,66}. A angiografia é outra ferramenta de grande valor, mas seu uso deve ser habitualmente reservado aos pacientes candidatos a trombólise intra-arterial após análise não

invasiva do status neurovascular⁶¹.

Avaliação do parênquima cerebral

O estudo *NINDS* usou como único critério de neuroimagem para exclusão de pacientes a presença de hemorragia na TC¹³. O estudo *ECASS* analisou a presença de sinais precoces de infarto na TC e o impacto sobre o prognóstico⁶⁷⁻⁶⁹. Os sinais de infarto precoce mais comuns são hipodensidade do parênquima cerebral, desaparecimento da fita insular (borramento da interface entre córtex, substância branca e núcleos da base), apagamento de sulcos por edema, e o sinal hiperdenso da artéria cerebral média^{70,71}. O tratamento trombolítico não se mostrou eficaz na presença de hipodensidade precoce maior que 1/3 da extensão do território da artéria cerebral média, e ainda aumentou o risco de hemorragia intracraniana⁶⁸. Já é um consenso entre os especialistas em doenças cerebrovasculares que pacientes com sinais extensos de hipodensidade à TC não devem ser submetidos ao tratamento trombolítico devido ao grande risco de hemorragia intracraniana, mesmo estando com menos de três horas do início dos sintomas. Quanto aos sinais precoces mais sutis de infarto, ainda não se pode definir com segurança se estes têm real impacto no resultado do tratamento trombolítico. Além disso, a detecção destes sinais por neurologistas e radiologistas têm baixa uniformidade e sensibilidade, o que os torna ferramentas pouco acuradas na seleção de pacientes⁷². Recentemente foi criado um novo sistema de pontuação em que o território da artéria cerebral média é dividido em dez regiões para melhor definir a extensão de sinais de infarto precoce (*ASPECTS*), mas a sua aplicabilidade tem sido questionada^{73,74}.

Um dos conceitos mais relevantes no tratamento do AVC na fase hiperaguda é o de penumbra isquêmica. Este tecido potencialmente viável deve ser distinguido do tecido já com morte irreversível (centro do infarto) e do tecido que não está em risco de desenvolver lesão apesar de apresentar uma leve hipoperfusão⁷⁵.

A RM, particularmente as técnicas ponderadas em difusão e perfusão, revolucionaram o papel da neuroimagem na avaliação dos pacientes com doença cerebrovascular aguda⁷⁶. As imagens ponderadas em difusão refletem o status bioenergético do cérebro, enquanto as imagens ponderadas em perfusão refletem o status hemodinâmico. A análise conjunta destas duas técnicas propicia um modelo bastante atraente para a delimitação da área de penumbra isquêmica: a anormalidade de difusão representaria o tecido com lesão irreversível enquanto a margem externa da anormalidade perfusional representaria a periferia da região de penumbra isquêmica. A região de *mismatch*, que chamaremos neste artigo de discordância difusão/perfusão (DDP), é aquela com perfusão alterada, mas sem alteração de difusão, e representaria a região de penumbra isquêmica⁷⁷ (**figura 1**).

Há atualmente um robusto corpo de evidências que apóiam o modelo de DDP para a identificação da penumbra isquêmica. Em pacientes não tratados, anormalidades de difusão precocemente discordantes das de perfusão evoluem rapidamente para as dimensões da anormalidade perfusional inicial⁷⁸. Por

outro lado, em pacientes em que a reperfusão foi possível, há inibição do crescimento da anormalidade de difusão^{79,80}. A duração da DDP depende de inúmeros fatores, entre eles talvez o mais importante seja a competência da circulação colateral⁸¹. Bastante relevante é o fato de ainda se poder observar DDP mesmo após 24 horas do início do processo isquêmico, o que sugere que em pacientes selecionados, a janela temporal para se atuar na preservação da região de penumbra isquêmica seja maior que as tradicionais 3 horas⁸².

O modelo de penumbra isquêmica pela DDP, entretanto, não é exato. Há dados suficientes demonstrando que a extensão da anormalidade de perfusão superestima a região de penumbra isquêmica ao incluir regiões de oligoperfusão benigna^{83,84}. Além disso, as anormalidades de difusão precoces são parcialmente reversíveis, sugerindo que as mesmas refletem uma combinação de tecido com infarto irreversível e penumbra isquêmica⁸⁵⁻⁸⁷. Vários grupos de pesquisa têm investido no aperfeiçoamento deste modelo através de análises envolvendo múltiplas variáveis obtidas de diferentes aquisições de imagens de RM, no sentido de obter uma delimitação mais exata da penumbra isquêmica^{88,89}.

Contudo, o modelo atual ainda é o que se tem de melhor para avaliar um paciente na fase aguda do AVC, pois propicia na maior parte das vezes uma estimativa rápida da penumbra isquêmica e uma maneira prática de selecionar candidatos à terapia trombolítica (**figura 2**). Caplan e colaboradores chegam a considerar a decisão de trombolise exclusivamente guiada pela TC sem contraste como uma estratégia do tipo "roleta russa"⁹⁰. A simples exclusão de hemorragia ou sinais precoces de edema extenso pela TC não é suficiente para prevenir a indicação de trombolise em pacientes com severo déficit neurológico, mas com quadros que sabidamente não respondem bem ao tratamento trombolítico (e.g.; outros diagnósticos clínicos que mimetizam um AVC).

Apesar da menor disponibilidade da RM em comparação à TC, a RM na avaliação do AVC hiperagudo já é uma rotina em vários centros acadêmicos, e é crescente o número de hospitais que vêm disponibilizando serviço de RM em regime 24 horas. Os protocolos de RM já são bastante rápidos, incluindo a angio-RM, e não representam um fator relevante de retardo para o início da trombolise. Além disso, já há evidências de que a RM é capaz de detectar hemorragia intraparenquimatosa hiperaguda de forma acurada,

sugerindo que a TC possa vir a ser dispensada para exclusão de hemorragia^{91,92}. Talvez o maior impacto do modelo de DDP no AVC seja a possibilidade de otimizar a seleção de candidatos à trombolise, mesmo numa janela temporal maior que 3 horas. Um estudo de meta-análise já demonstrou eficácia da trombolise endovenosa em janela temporal de 3-6 horas²⁵ e já há algumas evidências de que a janela temporal pode ser melhor "guiada" pela análise da DDP⁹³. Futuros estudos randomizados definirão se a extensão da janela temporal com base na DDP refletirá num melhor prognóstico dos pacientes.

O fato da maioria dos serviços que prestam atendimento ao paciente com AVC na fase aguda não dispor de RM, tem incentivado o desenvolvimento de novas técnicas para aquisição de imagens pela TC, que sejam mais sensíveis na detecção de alterações isquêmicas mais precoces não observadas na TC convencional⁹⁴⁻⁹⁶. Estas técnicas utilizam injeção de contraste, possibilitando a distinção entre áreas bem perfundidas das mal perfundidas, com o potencial de oferecer informações comparáveis aos do modelo DDP da RM⁹⁴.

Apesar do PET (tomografia por emissão de pósitrons) e o SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fótons únicos) permitirem valiosas análises da hemodinâmica cerebral, são modalidades de neuroimagem que atualmente têm aplicabilidade limitada no paciente com AVC na fase hiperaguda, além da baixa disponibilidade^{97,98}.

8. CONCLUSÕES

Os avanços alcançados na última década no diagnóstico e tratamento das doenças cerebrovasculares fez com que o neurologista quando à frente de um paciente com AVCi deixasse a posição de elegantes localizadores de lesão, para uma atitude voltada à terapia, mais invasiva e também mais otimista.

O grande desafio que temos pela frente não é mais o de definir se o tratamento trombolítico é ou não eficaz. O desafio é saber definir exatamente em quais pacientes o tratamento trombolítico é eficaz, em quais pacientes é ineficaz e em quais ele é prejudicial. A neuroimagem certamente contribuirá sobremaneira para o aprimoramento desta seleção. Paralelamente, observaremos o desenvolvimento de novas drogas trombolíticas mais eficazes, dispositivos endovasculares mais seguros, assim como estratégias de neuroproteção mais efetivas.

A tendência de envelhecimento da população mundial

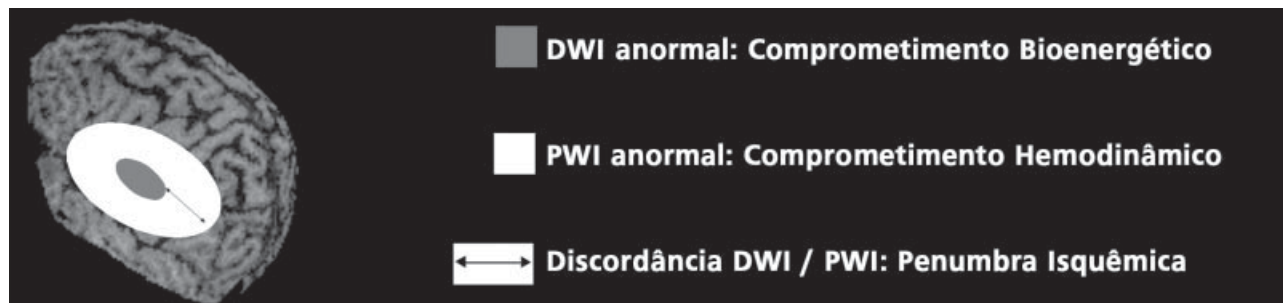


Figura 1: Modelo de discordância nas alterações de difusão e perfusão para penumbra isquêmica. DWI: imagem ponderada em difusão; PWI: imagem ponderada em perfusão.

fará com que as doenças cerebrovasculares tornem-se um problema de saúde pública ainda maior do que já é no momento. É importante lembrar que o tratamento trombolítico exige a organização de estruturas hospitalares que permitam o fiel cumprimento dos protocolos atualmente aceitos como *standard*. Devido à curta janela de tempo em que é possível o uso desta terapêutica, várias entidades engajadas no estudo das doenças cerebrovasculares têm-se manifestado no

sentido mudar a atitude com relação a estas doenças, tanto por parte da população como também dos profissionais e instituições de saúde envolvidas. A conscientização da população quanto ao reconhecimento de sinais e sintomas de AVC e seu caráter de urgência, bem como a maior disseminação de serviços especializados no atendimento destes doentes permitirá que uma maior parcela da população seja beneficiada pelo tratamento trombolítico, que ainda é sub-utilizado.

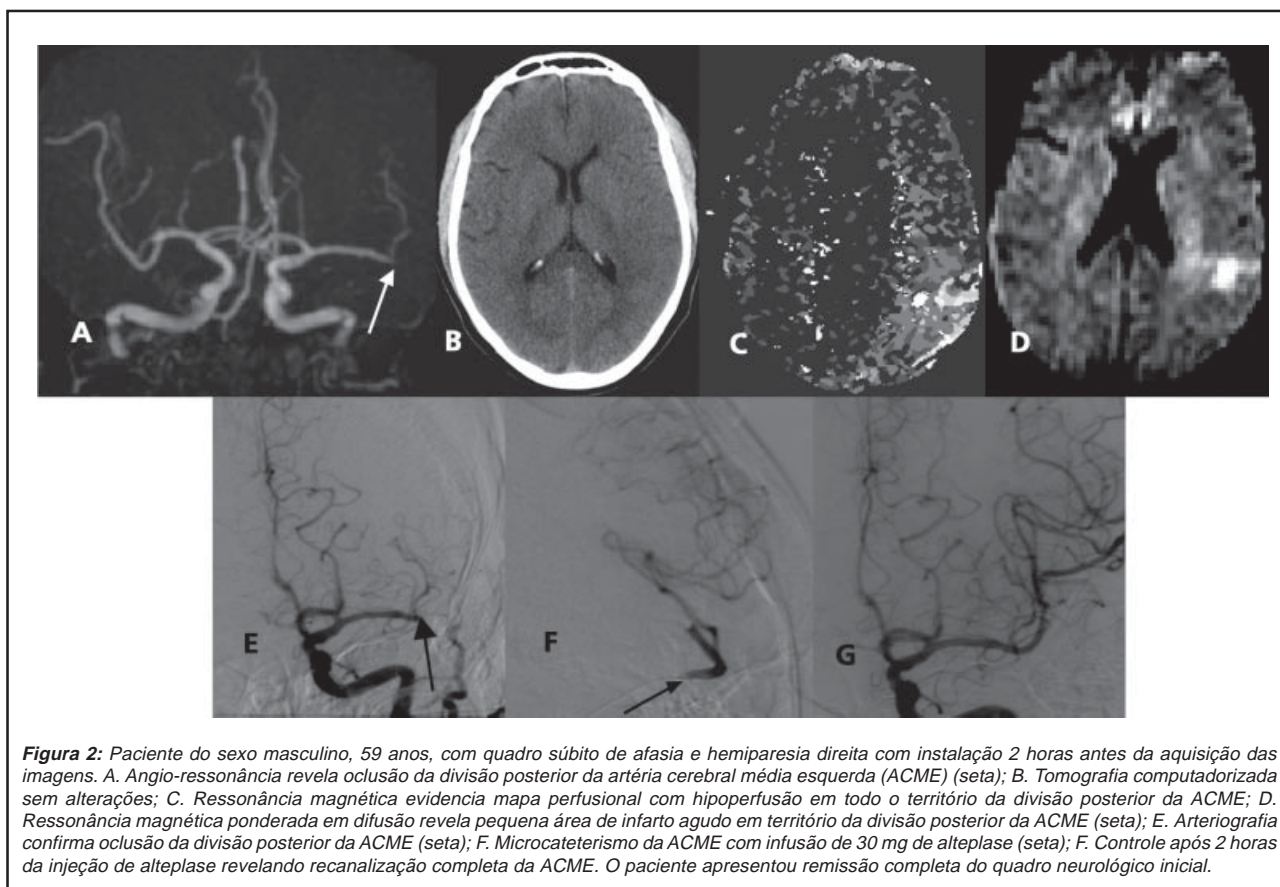


Figura 2: Paciente do sexo masculino, 59 anos, com quadro súbito de afasia e hemiparesia direita com instalação 2 horas antes da aquisição das imagens. A. Angio-ressonância revela oclusão da divisão posterior da artéria cerebral média esquerda (ACME) (seta); B. Tomografia computadorizada sem alterações; C. Ressonância magnética evidencia mapa perfusional com hipoperfusão em todo o território da divisão posterior da ACME; D. Ressonância magnética ponderada em difusão revela pequena área de infarto agudo em território da divisão posterior da ACME (seta); E. Arteriografia confirma oclusão da divisão posterior da ACME (seta); F. Microcateterismo da ACME com infusão de 30 mg de alteplase (seta); G. Controle após 2 horas da injeção de alteplase revelando recanalização completa da ACME. O paciente apresentou remissão completa do quadro neurológico inicial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration. Stroke 1997 Mar; 28(3):491-9.
- 2- Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1269-1276.
- 3- Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV). Brazilian consensus for the thrombolysis in acute ischemic stroke. Arq Neuropsiquiatr 2002 Sep; 60(3-A):675-80.
- 4- Caplan LR (ed). Stroke: a clinical approach. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:115-161.
- 5- Kalufl MA, Saver JL. The acute stroke patient: the first six hours. In Cohen SN (ed), Management of Ischemic Stroke. McGraw-Hill, 2001: 17-52.
- 6- Zivin JA, Fisher M, DeGirolami U, Hemenway CC, Stashak JA. Tissue plasminogen activator reduces neurological

- damage after cerebral embolism. *Science* 1985 Dec 13; 230(4731):1289-92.
- 7- Multicenter Acute Stroke Trial-Italy (MAST-1) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischemic stroke. *Lancet* 1995; 346:1509-1514.
- 8- Multicenter Acute Stroke Trial- Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335:145-150.
- 9- Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration: Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. *JAMA* 1996; 276:961-966.
- 10- Brott TG, Haley Jr EC, Levy DE, Barsan W, Broderick J, Sheppard GL, Spilker J, Kongable GL, Massey S, Reed R, Marler JR. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23:632-640.
- 11- Haley Jr EC, Levy DE, Brott TG, Sheppard GL, Wong MCW, Kongable GL, Torner JC, Marler JR. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset. *Stroke* 1992; 23:641-645.
- 12- Brott T, Broderick JP, Kothari R. Thrombolysis for acute ischemic Stroke. In Welch KMA, Caplan LR, Reis DJ, Siesjö BK, Weir B. *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, 1997: 728-731.
13. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581-1587.
14. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998; 29:4-11.
15. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study. *JAMA* 1995; 274:1017-1025
16. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352:1245-1251.
17. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282:2019-2026.
18. Suarez JI. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: current evidence. Syllabi-On-CDROM. American Academy of Neurology 2001.
19. Schellinger PD, Fiebich JB, Mohr A, et al. Thrombolytic therapy for ischemic stroke – A review. Part II – Intra-arterial thrombolysis, vertebrobasilar stroke, phase IV trials, and stroke imaging. *Crit Care Med* 2001, 29:1819-1825.
20. Becker KJ, Purcell LL, Hacke W, Hanley DF. Vertebrobasilar thrombosis: diagnosis, management, and the use of intra-arterial thrombolytics. *Crit Care Med* 1996; 24:1729-1742.
21. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:2003-2011.
22. Budzik RF, Pergolizzi RS, Putman CM. Intraarterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *Seminars in Neurosurgery* 2000; 11:107-132.
23. Grond M, Rudolf J, Schmulling S, et al. Early intravenous thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator in vertebrobasilar ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998; 55:466-469.
24. Hacke W, Brott T, Caplan L, et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Contolled trials and clinical experience. *Neurology* 1999; 53:S3-14.
25. Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. In: *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software; 2001.
26. Qureshi AI, Suri MFK. New agents for thrombolysis: the third generation thrombolytics. Syllabi-ON-CDROM. American Academy of Neurology, 2001.
27. Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous ancrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial. *Stroke Treatment with Ancrod Trial*. *JAMA*. 2000 May 10; 283(18):2395-403.
28. Liu M, Counsell C, Zhao XL, Wardlaw J. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3): CD000091.
29. Donnan GA, Howells DW, Markus R, Toni D, Davis SM. Can the time window for administration of thrombolytics in stroke be increased? *CNS Drugs* 2003; 17(14):995-1011.
30. Thomas GR, Thibodeaux H, Errett CJ, et al. A long-half-life and fibrin-specific form of tissue plasminogen activator in rabbit models of embolic stroke and peripheral bleeding. *Stroke* 1994 Oct; 25: 2072-8; discussion 2078-9.
31. Zhang RL, Zhang L, Jiang Q, Zhang ZG, Goussev A, Chopp M. Posts ischemic intracarotid treatment with TNK-tPA reduces infarct volume and improves neurological deficits in embolic stroke in the unanesthetized rat. *Brain Res* 2000; 878:64-71.

32. Qureshi AI, Ringer AJ, Suri MFK, Guterman LR, Hopkins LN. Acute intervention for ischemic stroke: present status and future directions. *J Endovasc Ther* 2000; 7:423-428
33. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:2725-2732.
34. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM, et al., for the TIMI 14 Investigators. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis. Results of the Thrombolysis in Myocardial In-farction (TIMI) 14 Trial. *Circulation* 1999; 99:2729-2732.
35. Collet JP, Montalescot G, Lesty C, et al. Effects of abciximab on the architecture of platelet-rich clots in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Circulation* 2001; 103:2328-2331.
36. The abciximab in ischemic stroke investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke*. 2000; 31:601-609.
37. Houdart E, Woimant F, Chapot R, Mounayer C, Soria C, Merland J. Thrombolysis of extracranial and intracranial arteries after IV abciximab. *Neurology* 2001; 56:1582-84.
38. Lee KY, Heo JH, Lee SI, Yoon PH. Rescue treatment with abciximab in acute ischemic stroke. *Neurology* 2001; 56:1585-1587.
39. Heo JH, Lee KY, Kim SH, Kim DI. Immediate reocclusion following a successful thrombolysis in acute stroke: A pilot study. *Neurology* 2003; 60:1684-1687.
40. Lewandowski C, Frankel M, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intra-arterial r-tPA versus intraarterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999; 30:2598-2605
41. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:2552-2557.
42. Keris V, Rudnicka S, Vorona V, Enina G, Tilgale B, Fricbergs J. Combined intraarterial/intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR* 2001; 22:352-358.
43. Response to intra-arterial and combined intravenous and intra-arterial thrombolytic therapy in patients with distal internal carotid artery occlusion. *Stroke* 2002; 33:1821-1827.
44. Kimura M, Iijima S, Kobayashi K, Furuhashi H. Evaluation of the thrombolytic effect of tissue-type plasminogen activator with ultrasound irradiation: in vitro experiment involving assay of the fibrin degradation products from the clot. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 126 -130.
45. Lauer CG, Burge R, Tang DB, Bass BG, Gomez ER, Alving BM. Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation* 1992; 86:1257-1264.
46. Suchkova V, Siddiqi FN, Carstensen EL, Dalecki D, Child S, Francis CW. Enhancement of fibrinolysis with 40-kHz ultrasound. *Circulation* 1998; 98:1030 -1035.
47. Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: clinical significance. *European Journal of Ultrasound* 2002; 16:131-140.
48. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2 MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000; 31:610 -614.
49. Blacker D. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke* 2000 Dec; 31(12):3079-3083
50. Behrens S, Spengos K, Daffertshofer M, Schroeck H, Dempfle CE, Hennerici M. Transcranial ultrasound-improved thrombolysis: diagnostic vs. therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27:1683-1689.
51. Cintas P, Le Traon AP, Larrue V. High rate of recanalization of middle cerebral artery occlusion during 2-MHz transcranial color-coded Doppler continuous monitoring without thrombolytic drug. *Stroke* 2002; 33: 626-628.
52. Qureshi AI, Siddiqui AM, Suri MF, et al. Aggressive mechanical clot disruption and low dose intraarterial third generation thrombolytic therapy for ischemic stroke: a prospective study. *Neurosurgery* 2002;51:1319 -1327.
53. Wikholm G. Mechanical Intracranial Embolectomy. A Report of Two Cases. *Interventional Neuroradiology* 1998; 4:159-164.
54. Lutsep HL, Clark WM, Nesbit GM, Kuether TA, Barnwell SL. Intraarterial suction thrombectomy in acute stroke. *AJNR* 2002; 23:783-786.
55. Nakano S, Yokogami K, Ohta H, Goya T, Wakisaka S. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute embolic middle cerebral artery occlusion: report of two cases. *Int J Angiol* 1997; 6: 254-256.
56. Nakano S, Yokogami K, Ohta H, Yano T, Ohnishi T. Direct percutaneous transluminal angioplasty for acute middle cerebral artery occlusion. *AJNR* 1998; 19: 767-772.
57. Tsai FY, Berberian B, Matovich V, Lavin M, Alfieri K. Percutaneous transluminal angioplasty adjunct to thrombolysis for acute middle cerebral artery rethrombosis. *AJNR* 1994; 15: 1823-1829.

58. Nakano S, Iseda T, Yoneyama T, Kawano H, Wakisaka S. Direct Percutaneous Transluminal Angioplasty for Acute Middle Cerebral Artery Trunk Occlusion An Alternative Option to Intra-arterial Thrombolysis. *Stroke* 2002 Dec; 33:2872-6.
59. Gupta R, Schumacher HC, Mangla S, et al. Urgent endovascular revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology*. 2003 Dec 23; 61(12): 1729-35.
60. Ringer AJ, Qureshi AI, Fessler RD, Guterman LR, Hopkins LN. Angioplasty of intracranial occlusion resistant to thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2001; 48:1282-8; discussion 1288-90.
61. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W. Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke. Present status. *Stroke* 2003; 34:575-583.
62. Burgin WS, Malkoff M, Felberg RA, et al. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000; 31:1128-1132.
63. Demchuk AM, Christou I, Wein TH, et al. Specific transcranial doppler flow findings related to the presence and site of arterial occlusion. *Stroke* 2000; 31:140-146.
64. Christou I, Alexandrov AV, Burgin WS, et al. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31:1812-1816.
65. Markus HS. Transcranial doppler ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:135-137.
66. Knauth M, Kummer Rv, Jansen O, Haehnel S, Doerfler A, Sartor K. Potential of CT angiography in acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18:1001-1010.
67. von Kummer R, Nolte PN, Schnittger H, Thron A, Ringelstein EB. Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6h of stroke. *Neuroradiology* 1996; 38:31-33.
68. von Kummer R, Meyding-Lamade U, Forsting M, et al. Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk. *AJNR* 1994; 15:9-15.
69. von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205:327-333.
70. Grund M, von Kummer R, Sobesky J, et al. Early computer tomography abnormalities in acute stroke. *Lancet* 1997; 350:1595-1596.
71. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJM, Vinuela F. CT visualisation of intracranial arterial thromboembolism. *Stroke* 1982; 14:756-762.
72. Schriger DL, Kalafut M, Starkman S, Krueger M, Saver JL. Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. *JAMA* 1998; 279:1293-1297.
73. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* 2000; 355:1670-1674.
74. Nawashiro H, Fukui S. Intra-arterial thrombolysis for hyperacute stroke. *Lancet* 2000; 356:1111-1112.
75. Hakim AM. The cerebral ischemic penumbra. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:557-559.
76. Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:583-609.
77. Kidwell CS, Alger JR, Saver JL. Beyond mismatch evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging. *Stroke* 2003; 34:2729-2735.
78. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41:581-589.
79. Jansen O, Schellinger P, Fiebach J, et al. Early recanalisation in acute ischaemic stroke saves tissue at risk defined by MRI. *Lancet* 1999; 353:2036-2037.
80. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, et al. Diffusion- and perfusion- weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol* 2002; 51:28-37.
81. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, et al. Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. *Stroke* 1996; 27:599-606.
82. Darby DG, Barber PA, Gerraty RP, et al. Pathophysiological topography of acute ischemia by combined diffusion-weighted and perfusion MRI. *Stroke* 1999; 30:2043-2052.
83. Rohl L, Ostergaard L, Simonsen CZ, et al. Viability thresholds of ischemic penumbra of hyperacute stroke defined by perfusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient. *Stroke* 2001; 32: 1140-1146.
84. Parsons MW, Yang Q, Barber PA, et al. Perfusion magnetic resonance imaging maps in hyperacute stroke: relative cerebral blood flow most accurately identifies tissue destined to infarct. *Stroke* 2001; 32:1581-1587.
85. Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000; 47:462-469.
86. Chalela JA, Ezzeddine MA, Callabrese TM, et al. Diffusion and perfusion changes two hours after intravenous rt-PA therapy: a preliminary report. *Stroke* 2002; 33:356-357.

87. Kidwell CS, Saver JL, Starkman S, et al. Late secondary ischemic injury in patients receiving intraarterial thrombolysis. *Ann Neurol* 2002; 52:698-703.
88. Wu O, Koroshetz WJ, Ostergaard L, et al. Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion- and perfusion-weighted MR imaging. *Stroke* 2001; 32: 933-942.
89. Jacobs MA, Mitsias P, Soltanian-Zadeh H, et al. Multiparametric MRI tissue characterization in clinical stroke with correlation to clinical outcome: part 2. *Stroke* 2001; 32:950-957.
90. Caplan LR, Mohr JP, Kistler JP, Koroshetz W. Should thrombolytic therapy be the first-line treatment for acute ischemic stroke? Thrombolysis- not a panacea for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1997;337:1309-10
91. Schellinger PD, Jansen O, Fiebach JB, Hacke W, Sartor K. A standardized MRI stroke protocol: comparison with CT in hyperacute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1999; 30:765-768.
92. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: A multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* 2004 35: 502 - 506
93. Röther J, Schellinger PD, Gass A, et al. Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke < 6 hours. *Stroke* 2002; 33:2438-2445.
94. Schramm P, Schellinger PD, Fiebach JB, et al. Comparison of CT and CT angiography source images with diffusion-weighted imaging in patients with acute stroke within 6 hours after onset. *Stroke* 2002; 33:2426-2432.
95. Lev MH, Segal AZ, Jeffery Farkas J, et al. Utility of perfusion-weighted CT imaging in acute middle cerebral artery stroke treated with intra-arterial thrombolysis. Prediction of final infarct volume and clinical outcome. *Stroke* 2001; 32:2021-2028.
96. Koenig M, Kraus M, Theek C, Klotz E, Gehlen W, Heuser L. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke* 2001; 32:431-437.
97. Heiss WD, Grond M, Thiel A, et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:1298 -1307.
98. Berrouschot J, Barthel H, Hesse S, Koster J, Knapp WH, Schneider D. Differentiation between transient ischemic attack and ischemic stroke within the first six hours after onset of symptoms by using 99 mTc-ECD-SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:921-929.