

MÓDULO V

TÓPICOS AVANÇADOS EM TRAMBÓLISE

Dra. Sheila C. O. Martins
Dr. Alexandre Luiz Longo
Dr. Maurício Friedrich

V



TROMBÓLISE ALÉM DAS 3 HORAS

O único tratamento médico aprovado para o AVC isquêmico agudo ainda é a trombólise com rtPA até 3 horas do início dos sintomas. A metanálise dos ensaios clínicos com rtPA no AVC isquêmico já tinha demonstrado que os pacientes tratados até 4,5 horas ainda poderiam se beneficiar da trombólise endovenosa¹. Estes resultados foram confirmados no ensaio clínico randomizado ECASS III² e na prática clínica diária no registro *Safety Implementation of Treatments in Stroke* (SITS)³, ambos publicados em 2008. Mas existem pacientes selecionados que ainda podem ter benefício além deste período. Isto ocorre porque nem todos os pacientes respondem da mesma forma ao tratamento. A hipótese é de que cada indivíduo tenha a sua própria janela terapêutica, baseado na sua tolerância fisiológica à isquemia e nas características da sua circulação colateral. Se imaginarmos uma característica fisiológica para cada paciente, a estratificação clínica para indicar trombólise EV pode ser favorecida muito mais do que se fixar em um limite temporal generalizado, podendo aumentar a taxa de elegibilidade para o tratamento de recanalização.

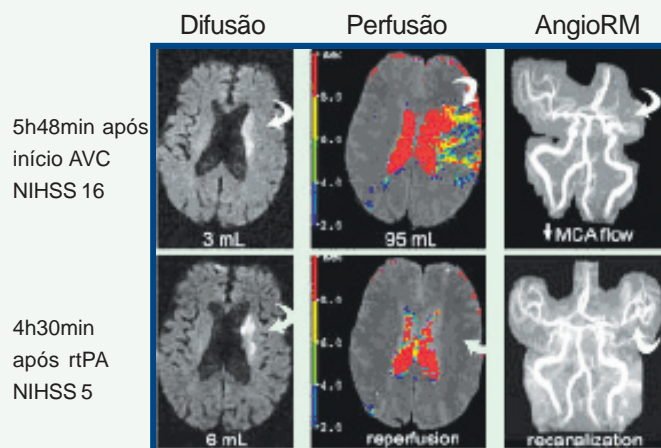
Vários protocolos em centros de AVC utilizam a Ressonância Magnética (RM) com difusão e perfusão para definir, em cada paciente, a presença de tecido cerebral viável (penumbra). Estudos demonstram que em até 40% dos pacientes a zona de tecido cerebral viável pode durar até 24 horas. Em 2008, para pacientes com critérios clínicos de seleção para trombólise, dentro de janela terapêutica, a tomografia ainda permanece o método de escolha nos centros internacionais, para excluir hemorragia, patologias não vasculares e hipodensidade maior que um terço da artéria cerebral média. O papel da Ressonância Magnética é estender a janela terapêutica selecionando pacientes com difusão, que representaria o tecido cerebral já infartado, e a perfusão, que representa o tecido cerebral em sofrimento potencialmente viável. Esta área de perfusão alterada é a área de penumbra. A diferença entre a área de difusão e perfusão é chamada de “*mismatch*”.

Estudos já demonstraram que é seguro e efetivo tratar pacientes com até 6 horas de início dos sintomas com rtPA endovenoso selecionados por ressonância (“*mismatch*” > 20% na difusão/perfusão), não ocorrendo aumento das taxas de sangramento cerebral sintomático^{4,5}. O “*mismatch*” pode ser avaliado também por Tomografia (perfusão), mas seu valor não é tão bem definido.

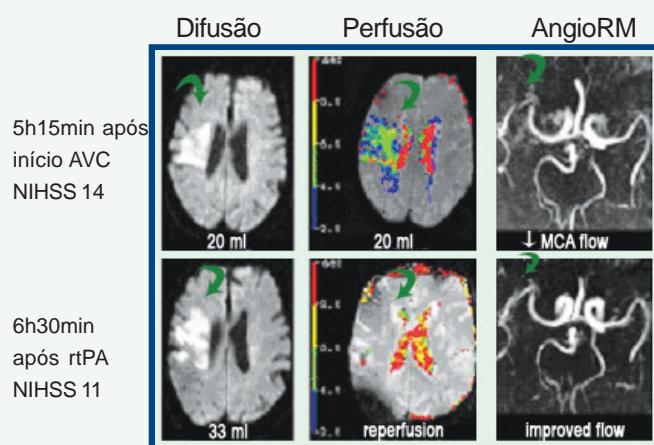
O estudo DEFUSE, definiu padrões de ressonância magnética com difusão/perfusão preditores de evolução neurológica em pacientes com AVC isquêmico tratados com rtPA entre 3 e 6 horas do início dos sintomas (figura 1). Pacientes com “*mismatch*” (A) e com reperfusão precoce tinham uma chance 67% de resposta clínica favorável comparados com 19% dos pacientes com “*mismatch*” mas sem reperfusão precoce (razão de chance de 8,7, $p=0,011$). Pacientes sem “*mismatch*” não se beneficiaram da recanalização precoce. Reperfusão precoce foi associada com hemorragia intracraniana fatal em pacientes com perfil maligno (comprometimento extenso da artéria cerebral média na difusão e perfusão).

Figura 1: Perfis de Difusão/Perfusão por Ressonância Magnética

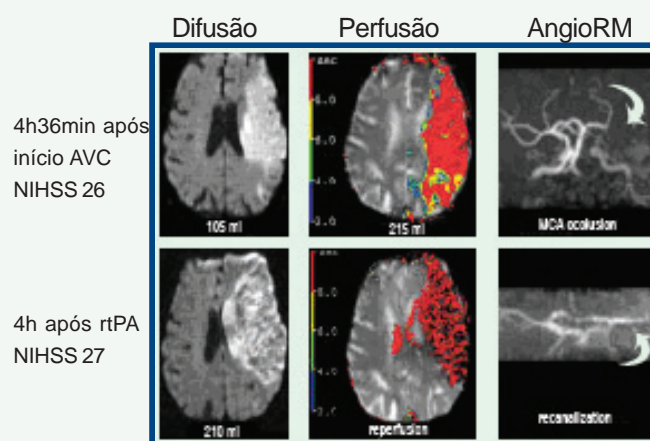
A: Com “mismatch”



B: Sem “mismatch”



C: Perfil maligno



ÍCTUS INDETERMINADO

Pacientes que chegam ao hospital com tempo de início dos sintomas indeterminado correspondem a um quarto dos pacientes com AVC isquêmico agudo⁶. Estes pacientes na maioria das vezes são excluídos do tratamento trombolítico. Em centros de AVC com disponibilidade de Ressonância Magnética com software de difusão e perfusão podem utilizar este recurso para eleger estes pacientes, baseados no mismatch, incluindo aqueles pacientes que acordam com os sintomas instalados. O tempo do AVC pode ser estimado e o paciente tratado dependendo da presença de mismatch entre difusão e perfusão maior que 20% e uma imagem negativa no flair, confirmando que a lesão tem poucas horas, que o paciente pode ser tratado com segurança e ainda apresentando chance de benefício do tratamento de reperfusão.

TROMBÓLISE INTRA - ARTERIAL

Apesar da eficácia do uso do trombolítico endovenoso no AVC ter sido demonstrada, nem todos os pacientes têm recanalização e alguns têm recanalização inicial com posterior reoclusão^{8,9}. Um estudo com rtPA endovenoso usando Doppler transcraniano para monitorizar a patência do vaso demonstrou reoclusão precoce em um terço dos pacientes¹⁰.

A efetividade do tratamento endovenoso depende da localização da oclusão (oclusões de grandes vasos têm uma resposta pior), das características do trombo (quanto mais antigo mais difícil a recanalização), da origem do trombo e do tempo de oclusão (melhores respostas quando tratados com menos de 90 minutos)¹¹. Na análise de subgrupos do estudo NINDS, 52% dos pacientes tratados com rt-PA endovenoso com NIHSS<10 evoluíram para NIHSS 0 ou 1, enquanto somente 8% dos pacientes com NIHSS>20 tiveram boa evolução¹². A explicação para a pior evolução nos pacientes com déficit neurológico moderado a grave é que, geralmente, estes pacientes têm oclusões de grandes artérias que, na maioria das vezes, não recanalizam com rt-PA endovenoso no tempo necessário para prevenir o infarto cerebral¹³. As taxas de recanalização parcial ou completa de oclusões da artéria carótida interna são de 10% e das oclusões proximais da artéria cerebral média 25%¹⁴⁻¹⁶.

Na tentativa de aumentar as taxas de recanalização e, conseqüentemente, melhorar a evolução dos pacientes, tem-se utilizado a trombólise intra-arterial. Embora não existam estudos que comparem diretamente a administração de trombolítico endovenoso e intra-arterial, as taxas de recanalização para oclusões proximais (tronco de artéria cerebral média e artéria basilar) são superiores com trombólise intra-arterial (até 70% intra-arterial x 34% com tratamento endovenoso)^{8, 17}. O PROACT¹⁸ foi um ensaio clínico randomizado de fase II controlado com placebo que avaliou o uso da pro-urokinase (r-pro-UK) em combinação com a heparina e demonstrou que a combinação recanalizou o vaso mais freqüentemente, mas aumentou o risco de sangramento intracraniano (nível I). O PROACT II¹⁹ demonstrou a eficácia do método em pacientes com AVC isquêmico com oclusão de artéria cerebral média em até 6 horas de evolução. Houve melhora clínica importante nos pacientes que receberam o tratamento (40% de 121 pacientes tratados com trombólise IA + doses baixas de heparina) em relação ao grupo controle (25% de 59 pacientes que receberam só doses baixas de heparina), $p=0,043$ (nível I) e a recanalização ocorreu em 66% contra 18%, respectivamente. Hemorragia intracraniana sintomática no grupo da pro-urokinase ocorreu em 10% x 2% dos controles ($p=0,06$) (nível I).

Não houve diferenças na mortalidade entre os dois grupos. Os resultados do PROACT II, embora encorajadores, não foram suficientes para a aprovação da r-pro-UK pelo FDA, que solicitou ensaios clínicos maiores de trombólise intra-arterial para aprovar o tratamento.

Uma metanálise²⁰ avaliou 27 estudos de tratamento intra-arterial de oclusão proximal da artéria cerebral média (570 pacientes) e vertebrobasilar (uroquinase, pro-uroquinase, estreptoquinase e rt-PA), num total de 852 pacientes e 100 controles. Em 90 dias 41,5% dos tratados tiveram boa evolução x 23% dos controles (razão de chance de 2,4, $p=0,02$), com taxa de recanalização de 72%. A taxa de hemorragia intracraniana foi de 9,5% x 3% nos controles e a mortalidade de 27,2% x 40% dos controles.

Um pequeno ensaio clínico randomizado multicêntrico comparou o uso endovenoso de uroquinase (900000 U) em 14 pacientes com o uso intra-arterial em 13 pacientes dentro de 6 horas do início dos sintomas²¹. O estudo foi interrompido porque morreram 4 pacientes no grupo endovenoso e 3 no grupo intra-arterial. Não houve diferença nos desfechos primários e secundários. Uma coorte japonesa publicada em 2005 demonstrou que independência funcional (escore de Rankin modificado entre 0 e 2) foi mais freqüentemente atingida no grupo de pacientes tratados com prouroquinase intra-arterial (51%) do que no grupo controle (34%), $p=0,01$.

A maioria dos centros com disponibilidade de laboratório de hemodinâmica e neurorradiologista intervencionista têm utilizado o rt-PA intra-arterial em pacientes com AVCi entre 3 e 6 horas, naqueles com oclusões de grandes artérias incluindo artéria carótida interna, artéria cerebral média e artéria basilar mesmo dentro da janela de 3 horas, pacientes com cirurgia recente (contra-indicação para tratamento endovenoso) e no AVCi que ocorre como complicação pós cateterismo cardíaco e arteriografia.

Dentre as recomendações da *American Stroke Association (ASA)*²² e da *European Stroke Organization (ESO)*²³, a utilização de trombólise intra-arterial está indicada como opção de tratamento de pacientes selecionados com AVC com oclusão de grandes vasos (cerebral média, artéria basilar) com até 6 horas de evolução (grau B), apesar do procedimento ainda não ter sido aprovado pelo FDA. A droga testada nos ensaios clínicos não está disponível para uso clínico (r-pro-UK) e, por isto, tem sido utilizado o rt-PA, considerando-se a única droga trombolítica aprovada para uso no sistema nervoso central. Esta conduta é baseada em consensos e suportada por dados de séries de casos. O tratamento necessita de um centro com experiência no tratamento do AVC. Uma recomendação importante é a de que a disponibilidade de trombólise intra-arterial não deve substituir a trombólise endovenosa com rtPA na maioria dos casos em que o paciente for elegível para tal (Classe III, nível de evidência C). Esta recomendação tenta alertar para o uso equivocado exclusivo de trombólise intra-arterial em alguns centros, como se este tratamento fosse o de maior benefício para todos os pacientes.



TROMBÓLISE ENDOVENOSA + INTRA - ARTERIAL

A recanalização precoce é provavelmente o principal fator para a evolução favorável pós AVC e quanto mais rápida e mais efetiva a recanalização maior a chance de boa evolução. A demora para iniciar a recanalização com a terapia intra-arterial limita a efetividade do método¹. O conceito de combinar as vantagens do rt-PA endovenoso(EV) (rapidez do início do tratamento e maior disponibilidade de uso) e da recanalização intra-arterial (doses menores até a recanalização, ajuda mecânica e taxas de recanalização superiores) levaram uma série de estudos a analisar o efeito da terapia combinada, utilizando a dose total de rt-PA preconizada pelo NINDS, dividida entre a administração EV e IA (intra - arterial).

O ensaio clínico *Emergency Management of Stroke* (EMS) publicado em 1999²⁴ randomizou 35 pacientes para receber rt-PA EV ou placebo EV seguidos imediatamente por arteriografia para administração local de rt-PA por microcateter. Embora os resultados demonstrem que a taxa de recanalização foi melhor com a terapia combinada, não houve nenhuma diferença na evolução neurológica em 2 meses. Em 2000, Ernst¹³ analisou retrospectivamente 20 pacientes consecutivos com AVCI em território carotídeo. Todos receberam tratamento endovenoso (19 pacientes iniciaram tratamento em menos de 3 horas) e todos foram submetidos a arteriografia. Dezesesseis dos 20 pacientes receberam também rt-PA intra-arterial. Após o tratamento, 10 pacientes (50%) ficaram com mínima ou nenhuma incapacidade e 3 (15%) ficaram com leve incapacidade. A terapia combinada resultou em melhor evolução clínica nos pacientes com AVC grave. Os resultados favoráveis foram atribuídos à rapidez de início da terapia trombolítica. O tempo médio entre o início do AVCI e o tratamento EV foi de 122 minutos, enquanto o tempo médio para iniciar a terapia intra-arterial foi de 210 minutos.

Em abril de 2004 foram publicados os resultados do *Interventional Management of Stroke Study* – IMS²⁵ que incluiu pacientes com AVC isquêmico com NIH inicial e” 10. Estes pacientes receberam rt-PA 0,6 mg/kg EV (15% em bolus e o restante administrado em 30 minutos) seguido de arteriografia. Se ainda fosse detectada oclusão arterial, era iniciado 2 mg de rt-PA em bolus além e dentro do trombo, seguido de infusão contínua de rt-PA intra-arterial até 22mg por 2 horas ou até a recanalização completa. Estes pacientes foram comparados com casos (pacientes tratados com rt-PA IV) e com os controles do NINDS, ajustados para o NIH inicial. Dos 80 pacientes analisados, 62 receberam a terapia combinada. O tempo médio do início do rt-PA EV foi de 140 minutos, da arteriografia de 183 minutos e do rt-PA IA de 217 minutos. A mortalidade foi de 16% (estatisticamente semelhante aos grupos tratado e controle do NINDS) e a taxa de sangramento sintomático foi de 6,3%, semelhante ao grupo do rt-PA EV do NINDS. Dos pacientes tratados com rt-PA IV + IA, 56% tiveram recanalização parcial ou completa. Destes pacientes, 34% tiveram boa evolução em 3 meses (12% dos pacientes tratados).

Dos pacientes que receberam rt-PA IA dentro de 3 horas, 43% (7/16) tiveram boa evolução, comparados com 13% (3/24) dos que receberam entre 3 e 4 horas e com 27% (6/22) dos que receberam acima de 4 horas (p=0,095). Quando comparado ao NINDS, os pacientes tratados com IV+IA tiveram melhor evolução que o grupo placebo mas tiveram uma evolução semelhante aos tratados somente com rt-PA EV (ou uma evolução modestamente melhor). Os pacientes do IMS tinham oclusões vasculares persistentes maiores apesar do tratamento EV (apenas 5% teve recanalização parcial ou completa com a dose inicial de rt-PA IV) e provavelmente maiores trombos do que aqueles tratados pelo NINDS,

tinham mais fibrilação atrial e foram tratados mais tardiamente, mas ainda assim, tiveram uma tendência a uma melhor evolução.

Por isto, seus resultados são promissores e sugerem a possibilidade de maior eficácia que o tratamento endovenoso sozinho²⁶.

Em 2007, o IMS II avaliou a segurança do rt-PA endovenoso (0,6 mg/kg) seguido de rt-PA intra-arterial (d" 22mg) liberado por um cateter ultrassônico EKOS, utilizados em 81 pacientes com AVCi até 3 horas de evolução e com NIHSS e" 10²⁷. Recanalização completa em até 2 horas do procedimento ocorreu em 20/29 pacientes (68.9%) nos pacientes tratados com o cateter com ultrassom. Análises combinadas do IMS I-II demonstraram que recanalização parcial ou completa ocorreu em 56/75 (74.6%) e boa reperfusão ocorreu em 46/75 (61.3%) das oclusões do T carotídeo e oclusões da primeira porção da artéria cerebral média (M1). Revascularização correlacionou-se com boa evolução. A taxa de sangramento cerebral sintomático foi de 9,9%.

Com base nestes resultados, está em andamento o ensaio clínico IMS III, que randomizará 900 pacientes com AVC isquêmico com até 3 horas de evolução para receber tratamento com rt-PA endovenoso ou tratamento combinado de doses menores de rt-PA endovenoso (0,6 mg/kg) seguido de rt-PA intra-arterial liberado por um cateter ultrassônico EKOS, na tentativa de acelerar a trombólise.

OUTROS TIPOS DE TRATAMENTO DE REPERFUSÃO

Vários dispositivos têm sido propostos para a retirada mecânica do trombo sem a necessidade de trombolítico, podendo, dessa forma, estender a janela terapêutica (por não utilizar o trombolítico, teoricamente diminuindo o risco de transformação hemorrágica) e aumentar as taxas de recanalização de grandes vasos. A oclusão aguda da artéria carótida interna distal e da artéria cerebral média proximal normalmente apresentam uma resposta pobre ao tratamento endovenoso¹⁶. O dispositivo MERCI (*Mechanical Embolus Removal um Cerebral Ischemia*) foi aprovado pelo FDA e os resultados de 2 estudos demonstraram sucesso na recanalização. Nestes estudos (MERCI²⁸ e Multi-MERCI²⁹) os pacientes com AVC isquêmico tinham NIHSS basal médio de 20 e 19, foram tratados entre 3 e 8 horas do início dos sintomas e ocorreu recanalização de 53% das oclusões de artéria carótida interna utilizando apenas o dispositivo e 63% quando utilizado o dispositivo associado ao rtPA EV/IA. Hemorragia cerebral sintomática ocorreu em 9,8% dos pacientes, boa evolução clínica (score de Rankin modificado entre zero e 2 em 3 meses) ocorreu em 36% dos pacientes e a mortalidade foi de 30%. Os pacientes com oclusão da artéria basilar também apresentaram boas taxas de recanalização. O cateter mostrou-se seguro mas ainda é questionado o motivo da aprovação do FDA sem um ensaio clínico comprovando o benefício e permitindo controles históricos²².

Outro dispositivo que remove mecanicamente o trombo, neste caso por sucção, é o "Penumbra"³⁰. No estudo de fase 2, 125 pacientes com AVC isquêmico que não melhorassem com o tratamento trombolítico endovenoso ou que não fossem elegíveis para a trombólise EV eram submetidos a trombectomia com o Penumbra até 8 horas do início dos sintomas. Os pacientes tratados com o Penumbra tinham um NIHSS médio inicial de 17,5 e atingiram 82% de recanalização parcial ou completa comparados com 48% dos controles históricos. Hemorragia intracraniana sintomática ocorreu em 11% dos pacientes, a mortalidade foi de 33% em 3 meses e 25% dos pacientes atingiram score de Rankin modificado ≤ 2 em 3 meses.



Outra possibilidade naqueles pacientes que falham na trombectomia é a angioplastia de resgate³¹ ou a utilização de stents auto-expansíveis^{32,33}(nível V). As taxas de recanalização foram de até 89% com balões e 79% com stents (em um pequeno número de pacientes). Aproximadamente 50% dos pacientes obtiveram escore de Rankin 2. Alguns destes procedimentos estão sendo testados em ensaios clínicos. Ainda não existem evidências suficientes da eficácia e segurança destes métodos, por isto, ainda não são recomendados para a maioria dos pacientes^{22,23}.

Resgate Endovascular em Pacientes com Oclusões Proximais

Em pacientes com oclusão da artéria basilar, cerebral média e T carotídeo, especialmente com NIHSS > 10 que não melhorarem ou piorarem dentro da primeira hora do término da infusão do rtPA podem ser levados para hemodinâmica para trombólise intra-arterial e técnicas mecânicas agressivas de lise do trombo.

Consideram-se técnicas mecânicas agressivas de lise do trombo o emprego de uma ou mais:

- Lise mecânica com o cateter
- Angioplastia com balão
- Stents
- Uso de dispositivos para a remoção mecânica do trombo como o “laço”, o “*Catch*”, o “*MERCI*”, o “*Penumbra*”.

Estes casos são considerados situações nos quais o risco de morte ou graves seqüelas é elevado. Nestas situações justifica-se o emprego de técnicas mais agressivas com níveis de evidência menor, carreando maior risco, mas traduzindo-se na única chance de recuperação. Importante comentar que estes casos mais graves, especialmente os casos em pacientes com NIHSS >22 e pacientes idosos são de alto risco para evolução desfavorável independente da terapêutica utilizada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The atlantis, ecass, and ninds rt-pa study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774
2. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317-1329
3. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (sits-istr): An observational study. *Lancet*. 2008;372:1303-1309
4. Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, Bluhmki E, Fiebich JB, Fiehler J, Zarow Weber O, Kucinski T, Juettler E, Ringel PA, Zeumer H, Weiller C, Hacke W, Schellinger PD, Rother J. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in mri-selected stroke patients: Comparison of a german multicenter study with the pooled data of atlantis, ecass, and ninds tpa trials. *Stroke*. 2006;37:852-858
5. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, Ribo M, Singer OC, Zarow Weber O, Sobesky J. Mri-based and ct-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: An analysis of 1210 patients. *Stroke*. 2007;38:2640-2645
6. Serena J, Davalos A, Segura T, Mostacero E, Castillo J. Stroke on awakening: Looking for a more rational management. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16:128-133
7. Iosif C, Oppenheim C, Trystram D, Domingo V, Meder JF. Mr imaging-based decision in thrombolytic therapy for stroke on awakening: Report of 2 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1314-1316
8. del Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS, al. e. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol*. 1992;32:78-86
9. Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology*. 2002; 59:862-867
10. Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis for stroke: Clinical significance. *Eur J Ultrasound*. 2002;16:131-140
11. Grotta JC, Welch KM, Fagan SC, Lu M, Frankel MR, Brott T, Levine SR, Lyden PD. Clinical deterioration following improvement in the ninds rt-pa stroke trial. *Stroke*. 2001;32:661-668
12. The national institute of neurological disorders and stroke rt-pa stroke study group (ninds). Generalized efficacy of t-pa for acute stroke: Subgroup analysis of the ninds t-pa stroke trial. *Stroke*. 1997;28:2119-2125
13. Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, al. e. Combined intravenous and intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:2552-2557
14. Wolpert S, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin M, del Zoppo G, Group. r-PASS. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Am J Neuro Radiol*. 1993;14:3-13
15. Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, Yochida T, Ohkawa S, Ohsumi Y, Kitano K, Tsutsumi A, Yamadori A. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke. *Neurology*. 1992;1992:976-982
16. Yamaguchi T, Hayakawa T, Kiuchi H, Group. ftJTS. Intravenous tissue plasminogen activator ameliorates the outcome of hyperacute embolic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1993;3:269-272
17. Qureshi AI. Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms. *Lancet*. 2004;363:804-813
18. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. 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
19. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, al. e. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: The proact ii study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;282:2003-2011
20. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:2866-2871
21. Ducrocq XB, S.; Taillandier, L.; Anxionnat, R.; Lacour, J. C.; Guillemin, F.; Debouverie, M.; Bollaert, P.E. . Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neuroradiol*. 2005;32:26-32.



22. Adams HP, Jr., del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: A guideline from the american heart association/american stroke association stroke council, clinical cardiology council, cardiovascular radiology and intervention council, and the atherosclerotic peripheral vascular disease and quality of care outcomes in research interdisciplinary working groups: The american academy of neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*.2007;38:16551-711
23. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507
24. Lewandowski C, Frankel M, Tomsick T, al. e. Combined intravenous and intra-arterial rt-pa versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke: Emergency management of stroke (ems) bridging trial. *Stroke*. 1999;30:2598-2605
25. The ims investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: The interventional management of stroke study. . *Stroke*. 2004;35:904-912
26. Kasner SE. More than one way to lyse a clot. *Stroke*. 2004;35:911-912
27. The interventional management of stroke (ims) ii study. *Stroke*. 2007;38:2127-2135
28. Kim D, Jahan R, Starkman S, Abolian A, Kidwell CS, Vinuela F, Duckwiler GR, Ovbiagele B, Vespa PM, Selco S, Rajajee V, Saver JL. Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:2048-2052
29. Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: Pooled results of the merci and multi merci part i trials. *Stroke*. 2007;38:1274-1280
30. Clinical data from the pivotal penumbra stroke trial. *International Stroke Conference*. 2008
31. Lum C, Stys PK, Hogan MJ, Nguyen TB, Srinivasan A, Goyal M. Acute anterior circulation stroke: Recanalization using clot angioplasty. *Can J Neurol Sci*. 2006;33:217-222
32. Sauvageau E, Samuelson RM, Levy EI, Jeziorski AM, Mehta RA, Hopkins LN. Middle cerebral artery stenting for acute ischemic stroke after unsuccessful merci retrieval. *Neurosurgery*. 2007;60:701-706; discussion 706
33. Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ, Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, Jovin TG, Horowitz MB, Hopkins LN. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:816-822.