

# **Tratamento trombolítico do acidente vascular cerebral isquémico.**

**Novas perspectivas.**

**Autor: Nadine Correia Saraiva**  
**[nadsaraiva@gmail.com](mailto:nadsaraiva@gmail.com)**

**Orientadora: Dra Gabriela Lopes**  
Licenciatura em Medicina pela Faculdade Medicina do Porto  
Assistente Hospitalar Graduada de Neurologia

DISSERTAÇÃO - ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto, Junho de 2011

---

## RESUMO

---

**Introdução** O acidente vascular cerebral foi considerado uma fatalidade por muito tempo, sem qualquer tratamento, a não ser o controle das suas complicações. O primeiro tratamento que se provou eficaz foi a trombólise endovenosa utilizando o activador do plasminogénio tecidual recombinante, quando utilizado nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas, em doentes seleccionados. Apesar de aprovado em 2002 na Europa, este tratamento continua pouco implementado e beneficia apenas um pequeno subgrupo de doentes.

**Objectivo** Pretende-se elaborar uma revisão dos estudos que levaram às indicações actuais para o tratamento trombolítico do AVC isquémico, e dos estudos que pretendem alargar o seu uso para além delas, possibilitando o aumento do número de potenciais candidatos para o tratamento trombolítico.

**Desenvolvimento** O NINDS permitiu estabelecer a janela terapêutica nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas de AVC. O ECASS 3 verificou um benefício significativo na trombólise até às 4,5 horas, sem aumentar o risco de morbilidade ou mortalidade. Já outros estudos não verificaram um benefício significativo da trombólise em doentes tratados até às 6 horas. Estudos retrospectivos não mostraram pior prognóstico nos doentes mais velhos. O IST-3, ainda a decorrer, está desenhado para responder a várias questões como: qual a janela terapêutica ideal, doentes com idade superior a 80 anos poderão receber tratamento trombolítico? E diabéticos ou doentes com AVC recorrente?

**Conclusão** Apesar do ECASS 3 ter demonstrado benefícios claros em doentes tratados até às 4,5 horas e as *Guidelines* da European Stroke Organization terem sido reformuladas, ainda não há aprovação da *European Medicines Agency*. Os primeiros dados disponíveis sobre o IST-3 demonstram que os candidatos a trombólise aumentariam de 2% para 30%, se os critérios de inclusão fossem alterados. Assim, aguarda-se a reformulação da aprovação europeia no que diz respeito à janela terapêutica, como sugerido pelo ECASS 3. Após finalização do IST-3 uma nova reformulação dos *Guidelines* poderá ser realizada de acordo com os seus resultados. O alargamento da janela terapêutica não obsta a que o tratamento trombolítico, quando indicado, seja feito o mais rapidamente possível.

---

## SUMMARY

---

**Introduction** Stroke, for a long time, was considered a fatality, with no treatment, unless the control of its complications. The first proven treatment was intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator, when given in the first 3 hours after the onset of symptoms, in selected patients. Although approved in Europe since 2002, its implementation is still scarce and benefits a small subgroup of patients.

**Objective** To review the studies that led to the current indications for thrombolytic therapy in ischemic stroke, and studies seeking to broaden its use beyond them, and thereby to increase the number of potential candidates for thrombolytic therapy.

**Development** The NINDS allowed to establish the therapeutic window within 3 hours after onset of the first symptoms of stroke. The ECASS 3 found a significant benefit in the thrombolytic treatment up to 4,5 hours without increasing the risk of morbidity and mortality. However other studies found no significant benefits in thrombolysis in patients treated up to 6 hours. A worse prognosis in patients aged over 80 years, was not proven in retrospective studies. The ongoing IST-3, aims to answer several questions as: what is the optimal therapeutic window, patients aged over 80 years could they receive thrombolytic therapy? And diabetics or patients with recurrent stroke?

**Conclusion** ECASS 3 study showed a clear benefit in patients treated up to 4,5 hours and the European Stroke Organization guidelines were reformulated; the approval of the European Medicines Agency is still awaited. The first data available on the IST-3 showed that thrombolysis candidates rise from 2% to 30% if the inclusion criteria were changed. Thus, we suggest the rapid European approval regarding the therapeutic window, as suggested by ECASS 3. After completion of the IST-3 a new reformulation of Guidelines can be performed in accordance with their results. Enlarging the therapeutic window does not prevent that thrombolytic therapy should be done as quickly as possible, when indicated.

---

## **PALAVRAS CHAVE**

---

Acidente vascular cerebral, tratamento trombolítico, alteplase, mortalidade, primeiros sintomas, activador do plasminogénio tecidual recombinante, rt-PA

---

## **AGRADECIMENTOS**

---

À minha orientadora, pelo seu apoio incondicional, por toda a atenção e disponibilidade que demonstrou.

Aos meus Amigos, pelo incentivo e carinho prestado em todas as etapas deste trabalho.

---

# ÍNDICE

---

<b>Introdução</b> .....	1
<b>Métodos</b> .....	2
<b>Desenvolvimento</b> .....	3
<b>Conclusão</b> .....	16
<b>Referências</b> .....	17

---

## INTRODUÇÃO

---

O acidente vascular cerebral (AVC) foi, durante muito tempo, considerado uma fatalidade, não havendo para ele qualquer tipo de tratamento. A abordagem do doente com AVC consistia apenas no controlo das suas complicações, nomeadamente as decorrentes da imobilidade e da perda de funções específicas. O aparecimento de Unidades de AVC advém do facto de estas terem provado a sua eficácia, não só na rápida detecção e tratamento dessas complicações, mas também, e numa fase ainda mais precoce, na sua prevenção. Verificou-se que a preparação específica dos profissionais de saúde envolvidos e a aplicação de protocolos clínicos de actuação, melhorava o prognóstico destes doentes. Actualmente considera-se que a abordagem ideal do doente com AVC é realizado por uma equipa multidisciplinar treinada para actuar de maneira eficaz, o mais precocemente possível e de maneira adequada a cada doente.

No entanto, o tratamento de complicações não é o mesmo que tratamento da doença. A primeira perspectiva de tratamento surge em 1995, quando o estudo NINDS provou que o tratamento intravenoso com o activador do plasminogénio tecidual recombinante (rt-PA), realizado nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas, era benéfico para um subgrupo de doentes. Porém, 15 anos após a sua publicação, a trombólise não se encontra implementada como seria de esperar. Assim, apesar da Terapêutica com rt-PA estar aprovada nos EUA desde 1996, no Canadá desde 1999 e usada desde 2002 na Europa, o AVC continua uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. Entre 2004 e 2008 a mortalidade intra-hospitalar por AVC em Portugal Continental era de 14,8%.<sup>1</sup>

Após o estudo ECASS 3, a eficácia e segurança do rt-PA já está estabelecida nas primeiras 4,5 horas e meia desde o início dos sintomas, mas apenas em doentes que reúnam determinadas características clínicas e imagiológicas, pelo que, actualmente, apenas cerca de 5% dos doentes são elegíveis para este tratamento.<sup>1</sup> São numerosos os doentes que chegam tardiamente aos serviços de urgência. Isto reflecte a dificuldade na identificação de sinais e sintomas do AVC e reconhecimento deste como uma emergência médica, quer pelo doente, familiares ou testemunhas. Assim sendo, o intervalo de tempo entre a instalação de sintomas e a entrada no serviço de urgência constitui a principal causa de atraso na instituição do tratamento trombolítico. Por outro lado, os atrasos intra-hospitalares podem ser responsáveis por até 16% do tempo total perdido entre a instalação do AVC e a realização da tomografia computadorizada (TC), sendo uma das razões para este atraso a incerteza quanto à indicação para

a administração de rtPA em determinados subgrupos de doentes.<sup>1</sup> O rt-PA não está indicado em doentes com AVC ligeiro ou grave ( $6 \leq \text{NIHSS} \leq 25$ ), alterações isquémicas precoces extensas em TC, outros territórios vasculares para além das artérias cerebrais médias, com AVC prévio, com Diabetes Mellitus ou idade superior a 80 anos.<sup>2</sup> No entanto, o grau de evidência para os vários tipos de contra-indicação não é homogéneo. Assim, tornou-se urgente investigar outras perspectivas de tratamento trombolítico para diminuir a morbilidade e mortalidade do AVC. Todavia, existe pouca evidência para responder a várias perguntas. Quão grande é o benefício? Quantas horas após os primeiros sintomas a trombólise é favorável? Quais os AVC mais propensos a reagir favoravelmente? Podem ser tratados os doentes com mais de 80 anos, os diabéticos e os que já tiveram um AVC prévio?<sup>2</sup> A resposta a estas questões ajudaria a encontrar mais subgrupos de bom prognóstico, a individualizar o tratamento para cada doente, abrindo novas perspectivas para o tratamento trombolítico.

---

## MÉTODOS

---

Foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura no *PubMed* (1998 a 2010) e no *The Cochrane review*, para identificar os estudos disponíveis sobre o tratamento trombolítico no AVC isquémico. Identificaram-se os estudos clínicos randomizados de tratamento trombolítico comparado com placebo em doentes com AVC isquémico agudo. Estudos não randomizados foram excluídos.



---

## DESENVOLVIMENTO

---

O tratamento agudo do AVC isquémico continua actualmente insatisfatório e é particularmente importante tendo em conta um estudo que constatou que mais de 15% dos doentes que recebem trombólise estão realmente a ser tratados após 3 horas do início dos sintomas.<sup>3</sup> Por outro lado o número de doentes tratados é reduzido e existe uma variação enorme na prática clínica do tratamento do AVC isquémico, o que dificulta a observação de conclusões. Apesar do tratamento trombolítico ser eficaz, este está apenas aprovado para doentes altamente seleccionados, apresentando 10-15% de benefício absoluto, porém, com poucos benefícios para a saúde pública, sendo mínimo o número de doentes tratados.<sup>4</sup>

### Apresentação dos vários estudos

#### NINDS

Um dos primeiros estudos randomizados sobre o tratamento trombolítico a ser efectuado foi o estudo *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS). Este verificou um benefício absoluto de 11-13% (mRS $\leq$  1 aos 90 dias) no grupo de doentes tratados com trombólise comparado com o grupo de doentes tratados com placebo. De facto, os doentes tratados com trombólise tinham mais 30% de probabilidade de ter uma deficiência mínima ou de recuperar totalmente 3 meses após o tratamento. Apesar do aumento significativo dos casos sintomáticos de hemorragia intracraniana às 36 horas no grupo de doentes tratados com trombólise (6,4% vs 0,6%; P, 001), não se verificou neste grupo um aumento na mortalidade, mas aos 3 meses 61% destes doentes faleceram.<sup>5</sup>

Uma vez que apenas 2 % dos doentes do grupo controlo recuperaram favoravelmente, é improvável que o benefício da trombólise demonstrado neste estudo se deva a um efeito do acaso. Assim, com base nestes resultados favoráveis, o tratamento trombolítico com rt-PA foi aprovado para uso até às 3 horas após o início dos sintomas em doentes seleccionados.<sup>5</sup> Assim, com base nestes resultados a European Stroke Organization (ESO) elaborou as primeiras Guidelines do tratamento trombolítico no AVC isquémico.<sup>6</sup>

## **ECASS 1**

Este estudo avaliou a eficácia e segurança do tratamento trombolítico com rt-PA até às 6 horas. A mRS melhorou significativamente no grupo tratado em relação ao grupo placebo e verificou-se uma melhoria significativa na escala de AVC escandinava, às 8 horas, ao 1º e ao 7º dia, no grupo de rt-PA, observando-se assim, uma melhoria mais rápida nos doentes tratados com trombólise.

As percentagens de mortalidade foram maiores nos doentes sob rt-PA em comparação com o grupo placebo, porém, esta diferença não foi significativa. Assim, as taxas de fatalidade foram sempre superiores nos doentes tratados com trombólise. Em relação às taxas de hemorragia intracraniana, estas não diferem muito entre os dois grupos. Todavia, observou-se que a incidência de hemorragias intracranianas major clinicamente relevantes era maior que a observada em outros estudos.<sup>7</sup> Esta observação, pode dever-se ao facto do ECASS 1 ter utilizado doses maiores de agente trombolítico, uma vez que em estudos de trombólise nos enfartes do miocárdio sugerem que o aparecimento de hemorragias é dose-dependente.<sup>8</sup>

Assim, apesar da trombólise melhorar mais rapidamente a função neurológica, os casos de hemorragia e a mortalidade revelaram-se muito elevados neste grupo. Logo, o estudo ECASS 1 sugere que o tratamento trombolítico é eficaz em doentes com défice neurológico moderado a severo e sem sinais imagiológicos de enfarte cerebral extenso na TC.<sup>7</sup>

## **ECASS 2**

Neste estudo foi avaliada a segurança e a eficácia da trombólise intravenosa com rt-PA nas primeiras 6 horas após os primeiros sintomas.

Comparando com o estudo ECASS 1, a dose de rt-PA é menor, é administrada até às 6 horas após o início dos sintomas, há uma aplicação mais rigorosa dos critérios de elegibilidade da TC, e diretrizes mais rígidas no controle da pressão arterial. Porém, também não se verificou diferença significativa entre o grupo de doentes tratados com rt-PA e o grupo placebo na escala modificada de Rankin. No entanto, no que se refere à percentagem de morte ou dependência nas actividades da vida diária (mRS 3-6), houve um efeito significativo a favor da trombólise. De facto, constataram-se menos 8,3% de mortos ou doentes dependentes após o tratamento com rt-PA.<sup>9</sup> Por outro lado, a taxa de mortalidade aos 90 dias foi muito menor no estudo ECASS 2 do que no estudo ECASS 1 (rt-PA 22,4%; placebo 15,8%) e no estudo

NINDS (rt-PA 17%; placebo 21%). Porém, verificou-se que a taxa de mortalidade foi maior no grupo de doentes tratados com rt-PA nas primeiras 3 horas, provavelmente devido à amostra reduzida deste grupo. Contudo esta diferença não se verificou no grupo de doentes tratados entre as 3 e 6 horas após o início dos sintomas.

Assim, concluiu-se que a rt-PA, na dose de 0,9 mg/kg, não aumenta nem a morbidade nem a mortalidade, apesar do ligeiro aumento nos casos de hemorragia intracraniana sintomática.<sup>9</sup> Assim, os dados são compatíveis com os do estudo NINDS e suportam a visão de que a trombólise deve fazer parte do tratamento de rotina do AVC isquémico agudo até às 3 horas após os primeiros sintomas, e provavelmente além deste tempo, em doentes seleccionados e em centros experientes.

### **ECASS 3**

Este estudo incluiu doentes até às 4,5 horas e analisou se esta nova janela resulta num atraso entre a admissão hospitalar e o tratamento trombolítico.

Verificou-se que os doentes que receberam tratamento trombolítico tinham maior probabilidade de obter um resultado funcional favorável ( $mRS \leq 1$ ) do que os doentes do grupo placebo.<sup>10,12</sup> O *Number Needed to Treat* (NNT) é um indicador estatisticamente válido e clinicamente útil para objectivar a magnitude do efeito terapêutico. No ECASS 3, verifica-se um NNT de 14, para obter um benefício favorável ( $mRS 0-1$ ) aos 3 meses.<sup>10</sup> A taxa de hemorragia intracraniana sintomática foi maior no grupo de doentes tratados com rt-PA, comparado com o grupo placebo, porém a mortalidade não foi afectada.<sup>10</sup> Todavia, comparando as taxas de hemorragia intracraniana de acordo com as definições de outros estudos, concluiu-se que esta não difere muito de outros estudos, apesar do alargamento da janela terapêutica, o que está de acordo com o estudo observacional SITS-MOST.<sup>11,12</sup>

Estes resultados reforçam a ideia que todos os doentes devem ser tratados o mais precocemente possível. No entanto, concluiu-se que independentemente da gravidade do AVC, neste estudo os doentes beneficiaram de trombólise.<sup>12</sup> Assim, a razão risco/benefício sugere que, para aqueles doentes que inevitavelmente já se encontram na janela terapêutica de 3 a 4,5 horas, a trombólise deve ser efectuada.<sup>10</sup>

## **EPITHET**

Uma vez que os objectivos da terapia trombolítica são a recanalização arterial e a recuperação da penumbra isquémica, uma região de tecido cerebral criticamente hipoperfundido, mas ainda viável, na periferia do enfarte cerebral, o EPITHET pretendeu analisar o efeito do tratamento trombolítico no crescimento das lesões, na reperfusão, assim como no resultado clínico da penumbra, em doentes tratados entre as 3-6 horas após o início da doença e com compatibilidade na Ressonância Magnética (RM) ponderada em perfusão e difusão.

Verificou-se que a administração de rt-PA entre as 3-6 horas do início dos sintomas aumentou a reperfusão arterial e foi fortemente associada a um menor crescimento do enfarte cerebral, a uma melhor evolução neurológica e resultado funcional favorável. Os doentes tratados com rt-PA obtiveram melhores resultados do que os doentes pertencendo ao grupo placebo, no entanto os resultados obtidos não foram estatisticamente significativos.<sup>14</sup> De facto, este estudo é um ensaio clínico em fase II, que apresenta um tamanho de amostra relativamente pequeno, podendo explicar o sucedido. A taxa de hemorragias intracranianas sintomáticas foi comparável aos estudos de tratamento trombolítico intravenoso entre as 3-6 horas diagnosticados por TC.

Assim, estes resultados apoiam o uso do tratamento de trombólise para além das 3 horas do início dos sintomas em doentes com compatibilidade nos estudos de RM. Assim, o EPITHET fornece uma evidência adicional de que a janela terapêutica do tratamento trombolítico pode ser prolongada por uma duração superior a 3 horas em doentes seleccionados.<sup>14</sup>

## **ATLANTIS A**

O ATLANTIS A começou em Agosto de 1991 e foi inicialmente concebido para avaliar a eficácia e segurança do rt-PA intravenoso, administrado entre as 0 e as 6 horas após início dos sintomas em doentes com AVC isquémico agudo. No entanto, em outubro de 1993 o ensaio foi interrompido na sequência de um análise preliminar que constatava maus resultados nos doentes tratados entre as 5 e as 6 horas.

No grupo dos doentes tratados, 18,2% apresentavam hemorragia intracraniana ao 10º dia, contra nenhum doente do grupo placebo, assim como taxas de mortalidade ao 30º dia de

27,3% no grupo em estudo versus 4,2% no grupo controlo.<sup>4</sup> Assim, em dezembro de 1993 foi decidido parar este estudo e reiniciar um segundo estudo, o ATLANTIS B, que apresentava uma janela terapêutica menor, das 0 às 5 horas.

Os dados dos doentes inscritos no ATLANTIS A foram analisados posteriormente à análise do ATLANTIS B, em 2000, e não se encontrou benefício na terapia com rt-PA intravenoso após as 3 horas do início dos sintomas de AVC isquémico.<sup>4</sup>

### **ATLANTIS B**

Depois do insucesso do ATLANTIS A, este estudo foi reiniciado sob o nome de ATLANTIS B com uma janela terapêutica limitada até às 5 horas. No entanto, em 1996 após a publicação do estudo NINDS, a janela terapêutica foi novamente alterada, sendo que apenas os doentes assistidos entre as 3 e as 5 horas após o início dos sintomas, foram randomizados com o intuito de testar a eficácia e a segurança do rt-PA quando administrada neste intervalo.

Após análise dos dados, não se observou nenhum efeito benéfico da trombólise na recuperação precoce (primeiros 7 dias), e verificou-se um maior risco de hemorragia intracraniana com rt-PA. Porém, houve uma maior recuperação nos doentes com sequelas neurológicas graves após trombólise, definida como uma melhoria de 11 pontos ou a recuperação completa no NIHSS aos 30 e 90 dias (dia 30: placebo, 31%; rt-PA, 40% [P = 0,02], dia 90: placebo, 36%; rt-PA, 45% [P = 0,03]).<sup>15</sup> No entanto, numa avaliação posterior constatou-se que a melhoria dos doentes com evolução favorável (mRS 0-2) não foi atribuída ao efeito benéfico do tratamento trombolítico (placebo, 56%; rt-PA, 54%, P = 0,75).<sup>15</sup> A melhoria em 11 pontos da escala de NIHSS foi significativamente maior ao 30º dia nos doentes tratados com trombólise, porém este resultado não se traduziu numa diferença significativa na recuperação total, comparando os dois grupos em estudo. Além disso, uma vez que este foi o único resultado positivo verificado entre 25 variáveis de eficácia, o aparente benefício pode dever-se simplesmente a um efeito do acaso. No entanto, uma comparação na taxa de hemorragias intracranianas sintomáticas neste estudo, 7%, com o estudo NINDS, 6%, sugere que uma terapia tardia com rt-PA, entre as 3 e as 5 horas após os primeiros sintomas, não aumenta significativamente a taxa de hemorragia intracraniana. Por outro lado, não se verificou uma diferença significativa na mortalidade.<sup>15</sup>

Portanto, embora o aumento da taxa de hemorragia intracraniana sintomática se mantivesse estável quando a trombólise foi efectuada entre as 3 e as 5 horas após os primeiros

sintomas, os efeitos clínicos benéficos foram inferiores ao verificados em doentes tratados com menos de 3 horas, e não compensam o risco hemorrágico. Assim, o estudo ATLANTIS B não verificou um benefício no tratamento intravenoso do rt-PA em doentes com AVC isquémico agudo tratados entre as 3 e as 5 horas e não aconselha o seu uso neste intervalo.<sup>15</sup>

### **Estudos retrospectivos sobre trombólise em doentes com idade superior a 80 anos**

A grande maioria dos doentes que se apresenta no Serviço de Urgência com sintomas de AVC isquémico são idosos, muitos com uma idade superior a 80 anos, com várias comorbilidades ou mesmo sob tratamento antiplaquetário. Porém, os estudos randomizados realizados até hoje sobre o tratamento trombolítico excluem estes doentes, não existindo desta forma recomendações consistentes do tratamento trombolítico nestes casos. Assim, apesar do nosso estudo inicialmente incluir apenas estudos randomizados, achamos pertinente comentar os poucos estudos retrospectivos que existem sobre tratamento trombolítico em idosos com idade superior a 80 anos ou sob tratamento antiplaquetário.<sup>16,17,18,19,20,21</sup>

Foram analisados cinco estudos que comparam o efeito da trombólise nos doentes com idade inferior e superior a 80 anos. Os cinco estudos incluíram doentes fumadores, diabéticos, hipertensos, doentes com fibrilação auricular, doenças cardiovasculares e dois estudos também incluíram doentes idosos sob tratamento antiplaquetário. Porém, apenas quatro dos cinco estudos referem explicitamente que os doentes incluídos no estudo foram tratados até às 3 horas após os primeiros sintomas de AVC isquémico, o que pode provocar um viés de confundimento. Os estudos não observaram nenhum aumento nos casos de hemorragia intracraniana, tanto sintomática quanto assintomática, nos indivíduos com idade superior a 80 anos comparativamente aos indivíduos com idade inferior a 80 anos.<sup>16,17,18,19,20</sup> No entanto, observou-se que a recuperação era mais difícil nos doentes mais idosos, e em vários casos incompleta, verificando-se um menor número de doentes com resultado favorável (mRS 0-1), traduzindo que estes têm realmente um pior prognóstico.<sup>16,17,18,19,20</sup> Provavelmente deve-se ao facto de os doentes mais idosos frequentemente apresentarem várias comorbilidades, que podem só por si contribuir para um desfecho desfavorável. Assim sendo, mesmo sem tratamento trombolítico estes doentes já apresentam taxas elevadíssimas de morbidade e mortalidade, devendo a trombólise ser ponderada em casos seleccionados.

Deste modo, todos os estudos concluem que a idade, só por si, não aumenta o risco de hemorragia intracraniana.<sup>16,17,18,19,20</sup> No entanto, os mais idosos apresentam um maior risco de

mortalidade, assim como menor probabilidade de recuperação favorável. Deste modo, verificou-se que a idade não é um preditor de hemorragia intracraniana, porém é um preditor de mortalidade.<sup>16,17,18,19,20</sup> Todavia, concluiu-se que a idade não pode, só por si, impedir o tratamento trombolítico nos doentes clinicamente seleccionados e com idade superior a 80 anos, assim como devem, futuramente, ser incluídos nos estudos sobre esta matéria.<sup>16,17,18,19,20</sup>

### **Estudo retrospectivo sobre trombólise em doentes antiagregados**

Foram analisados retrospectivamente doentes registados no SITS que receberam trombólise nas primeiras 3 horas após AVC, com idades entre os 18 e os 80 anos, antiagregados. Foram definidos 7 subgrupos de doentes consoante o fármaco que tomavam: (1) apenas ácido acetilsalicílico, (2) apenas clopidogrel, (3) associação de ácido acetilsalicílico e dipiridamol, (4) associação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel, (5) outros antiplaquetários, (6) outras associações de antiplaquetários, (7) sem tratamento antiplaquetário prévio.<sup>21</sup>

Neste estudo, verificou-se que o tratamento antiplaquetário não aumenta significativamente o risco de hemorragia intracraniana. Porém, nos doentes com associação de ácido acetilsalicílico e clopidogrel, alguma prudência é exigida devido a um maior risco de hemorragia intracraniana observado. De facto, nenhum tipo de terapia antiplaquetária foi identificada como um factor de risco independente de mortalidade ou de pior resultado funcional, uma vez que se concluiu que a terapia antiplaquetária estava associada a idade mais avançada, presença de factores de risco vasculares e eventos vasculares prévios.<sup>21</sup> Um outro estudo observacional verificou que o tratamento antiplaquetário não está associado a um mau prognóstico, pelo contrário, este correlaciona-se independentemente a um resultado favorável aos 3 meses, evitando provavelmente a reoclusão precoce dos vasos.<sup>22</sup> Todavia, o primeiro estudo não verificou este resultado favorável, podendo isto ter sido provocado por um viés de confundimento devido à pequena amostra do segundo estudo observacional. O grupo de doentes com melhor recuperação funcional e com a menor taxa de mortalidade foi o grupo (3), apesar de um ligeiro aumento na taxa de hemorragia intracraniana (8,5% versus 10,6%).<sup>21</sup> No entanto, não se verificou que o tratamento antiplaquetário, só por si, seja um preditor significativo de hemorragia intracraniana. Assim, concluiu-se que o tratamento antiplaquetário não impede o uso de trombólise.<sup>21</sup>

### **IST-3**

Este estudo, que se encontra ainda a decorrer, pretende incluir doentes para os quais há incerteza relativamente ao benefício do tratamento trombolítico, nomeadamente doentes que podem ser tratados até às 3 horas, mas que não reúnem as características para as quais este tratamento está autorizado, tais como idade superior a 80 anos, doentes que já sofreram um AVC prévio, diabéticos, antiagregados, com AVC afectando outros territórios vasculares para além da artéria cerebral média, AVC ligeiros ou graves ( $6 \leq \text{NIHSS} \leq 25$ ), bem como os que podem ser tratados até às 6 horas.<sup>23</sup>

A análise preliminar será uma comparação entre a proporção de doentes que se encontra vivo e independente para as actividades da vida diária seis meses após o AVC (mRS 0-2).<sup>24</sup> Com base nos dados disponíveis dos primeiros 342 doentes randomizados neste estudo, verifica-se que a maioria deles é tratada entre as 3 e as 4 horas após o início dos sintomas, e o segundo maior grupo é tratado entre as 4 e as 5 horas. A grande maioria dos doentes apresenta uma idade superior a 85 anos, 51% destes estavam antiagregados nas 48 horas que precederam os sintomas, 22% tinham uma história de AIT ou AVC prévio e 11% faziam tratamento para a diabetes.<sup>23</sup>

### **Comentários**

Assim, foram incluídos 9 estudos, NINDS parte 1 e parte 2 com 291 e 333 doentes randomizados respectivamente, ECASS 1 que incluiu 620 doentes, ECASS 2 com 800 doentes e ECASS 3 com 821 doentes. O estudo ATLANTIS A e B contou com respectivamente 142 e 613 doentes, EPITHET 101 doentes e IST-3 está a contar com a participação de 3000 doentes. Assim, esta revisão conta no total com 6721 doentes randomizados. O estudo NINDS foi elaborado entre 1991 e 1994, o ECASS 1 em 1994, ECASS 2 entre 1996 e 1998 e o ECASS 3 entre 2003 e 2007. O ATLANTIS A foi realizado entre 1991 e 1993, o ATLANTIS B entre 1993 e 1998 e o EPITHET entre 2001 e 2007. Já o IST-3, ainda a decorrer, foi iniciado em 2005. Todos os dados analisados são provenientes de estudos clínicos randomizados, que utilizaram o rt-PA numa dose de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg), tendo sido 10% administrado em bolus e os restantes 90% infundidos nos 60 minutos seguintes. No entanto, o estudo ECASS1 usou as mesmas características de administração, porém alterou a dose do fármaco para 1,1 mg/kg, sendo a dose máxima neste caso de 100 mg. A administração de heparina, anticoagulantes orais, antiplaquetários, ou outras agentes hemorrágicos foram



proibidos durante as primeiras 24 horas após o tratamento trombolítico. Porém, o ECASS 1, ECASS 2 e ECASS 3 permitiram doses baixas de heparina subcutânea para a profilaxia de trombose venosa profunda.

A janela terapêutica também difere de estudo para estudo. O NINDS incluiu na sua análise apenas os doentes tratados nas primeiras 3 horas após o início dos sintomas, o ECASS 3 randomizou apenas os doentes tratados entre as 3 e as 4,5 horas e o ATLANTIS B os doentes tratados entre as 3 e as 5 horas. Já a janela terapêutica dos estudos ECASS 1, ECASS 2, ATLANTIS A e IST-3 estendeu-se até as 6 horas após os primeiros sintomas de AVC. O EPITHET incluiu apenas os doentes tratados entre as 3 e as 6 horas após os primeiros sintomas ( ver Quadro 1).

Os estudos são similares nos objectivos propostos, graças ao uso das seguintes escalas: NIHSS, escala modificada de Rankin e Barthel Index, excepto o EPITHET que não usou esta última. A taxa de mortalidade e de hemorragias intracranianas também foram calculadas em todos os estudos. Apenas os estudos ECASS 1 e ECASS 2 usaram a escala de AVC escandinava e não fizeram uso da escala de Glasgow. Em relação ao objectivo principal todos procuravam um bom resultado funcional, isto é, se o doente recuperou completamente ou quase completamente das suas sequelas, porém, os estudos diferem na sua definição. No NINDS parte 1, o bom resultado funcional foi definido como a proporção de doentes que melhoraram em 4 pontos ou mais na escala de NIHSS desde o início da trombólise. No NINDS parte 2, os investigadores definiram um bom prognóstico como nenhum ou pouco défice aos 90 dias com base nas escalas de Barthel, Rankin, Glasgow e NIHSS.<sup>5</sup> O ECASS 1 comparou a actividade na vida diária, definida como uma diferença de 15 pontos no Index de Barthel no 90º dia, entre os doentes tratados com rt-PA e o grupo controle.<sup>7</sup> O ECASS 2 e ECASS 3 definiram o objectivo principal como a proporção de doentes com recuperação favorável, tendo um score de 0-1 na escala modificada de Rankin ao 90º dia.<sup>9,10</sup> Apesar do EPITHET definir um resultado funcional favorável como uma escala de mRS entre 0-2, sua análise primária concentra-se na comparação do tamanho do enfarte cerebral entre os doentes tratados com rt-PA e o grupo placebo.<sup>14</sup> O estudo ATLANTIS A usou a mesma definição do NINDS parte 1, assim como o volume do enfarte cerebral avaliado por TC ao 30º dia<sup>4</sup> e o ATLANTIS B definiu o seu objectivo principal como sendo a percentagem de doentes com uma recuperação neurológica excelente, definida como um score de 0-1 na escala de NIHSS, ao 90º dia ( Quadro 1).<sup>15</sup> Por fim, O IST-3 definiu o seu resultado principal como proporção de doentes que

se encontra vivo e independente para as actividades da vida diária seis meses após o AVC, escala modificada de Rankin 0,1 e 2.<sup>24</sup>

	NINDS	ECASS 1	ECASS 2	ECASS 3	EPITHET	ATLANTIS A	ATLANTIS B	IST- 3
<b>Nº de doentes</b>	624	620	800	821	101	142	613	3000
<b>Janela terapêutica(Horas)</b>	0 - 3	0 - 6	0 - 6	3 - 4,5	3 - 6	0 - 6	3 - 5	0 - 6
<b>Hemorragia 36horas, rtPA/placebo (%)</b>	6,4 / 0,6	54 / 46	8,8 / 3,4	27 / 17,6	7,7 / 0,0	11,3 / 0,0 10º dia	7,0 / 1,1 10º dia	/
<b>Resultado favorável, 90ºdia, rtPA/placebo (%)</b>	40 / 28	40,9/29,2	40,3/36,6	52,4/45,2	36 / 21	64 / 76	34 / 32	/
<b>Mortalidade 90ºdia, rtPA/placebo (%)</b>	17 / 21	22,4 / 5,2	10,6/10,6	7,7 / 8,4	25 / 14	22,5 / 7,0	11,0 / 6,9	/

*Quadro 1: Características basais, mortalidade, hemorragia intracraniana e resultado favorável.*

A tomografia computadorizada (TC), era obrigatória em todos os estudos, com o intuito de excluir hemorragia intracraniana e era efectuada antes de qualquer tratamento e randomização. Em todos os estudos foi realizado uma TC cerebral entre as 18 e as 36 horas após o tratamento trombolítico para despiste de hemorragia intracraniana. O NINDS, ECASS 1 e ECASS 2 efectou ainda uma TC entre o 6º e o 10º dia, e o ATLANTIS A e B entre o 23º e 37º dia. O estudo ECASS 3 realizou uma TC cerebral apenas se indicado. No caso do EPITHET, uma RM era efectuada 3-5 dias após o tratamento e ao 90º dia.

Todos os estudos incluíram os doentes com um diagnóstico clínico de AVC isquémico, tendo um défice neurológico focal ao exame físico ou verificado pela escala de NIHSS ou pela escala de AVC escandinava. O NINDS, no final da parte 1 e durante a totalidade da parte 2, assim como o EPITHET e o IST-3 não definiram uma idade limite. Porém, ATLANTIS A e B definiram a idade máxima nos 79 anos e nos estudos ECASS 1, 2 e 3 a idade máxima foi estipulada nos 80 anos. Tanto o NINDS, o ECASS 2, ECASS 3, como o ATLANTIS A e B excluíram da sua amostra os doentes com os seguintes critérios: história de AVC ou traumatismo cerebral grave recente; cirurgia major nos 14 dias prévios; história de hemorragia intracraniana ou sintomas actuais sugestivos de hemorragia subaracnoideia; tensão

arterial sistólica superior a 185 mmHg ou diastólica superior a 100 mmHg. Os doentes sob tratamento anticoagulante ou heparina nas últimas 48 horas e com um tempo de protrombina superior a 15 s ou uma contagem de plaquetas inferior a  $100 \times 10^9/L$ , também eram excluídos. O estudo ECASS 1 excluiu os doentes com AVC isquémico grave, doentes com défices neurológicos prévios, varizes esofágicas, úlceras gastrointestinais, colite, aneurisma da aorta e traumatismos ou cirurgias recentes (1-3 meses). Os estudos ECASS 1 e ECASS 2, assim como ATLANTIS B também excluíram da amostra os casos de enfarte extenso na TC de base, tal como edema difuso ou hipodensidade parenquimatosa superior a 33% do território da artéria cerebral média. O EPITHET excluiu os doentes com as habituais contra-indicações ao tratamento com rt-PA e os doentes com contra-indicação para RM. No ECASS 2 um pré-tratamento com aspirina era permitido. O IST-3 inclui todos os doentes que foram excluídos dos estudos realizados até hoje, ou seja, doentes que se apresentam nas primeiras 6 horas desde o início dos sintomas, doentes com idade superior a 80 anos, doentes diabéticos, doentes com história prévia de AVC, doentes sob aspirina doentes com AVC severos ou ligeiros, assim como AVC com imagem na TC envolvendo área superior a um terço do território da artéria cerebral média ou mesmo AVC noutros territórios cerebrais.<sup>25</sup> Com o intuito de excluir qualquer doença que possa imitar um AVC, todos os estudos excluíram os doentes com AVC associado a convulsões, hipoglicemias (500mg/L) ou hiperglicemias (4000mg/L).

Nos diferentes estudos a idade média dos doentes randomizados para tratamento trombolítico variam entre os 69 e os 71,6 anos, não se verificando uma diferença significativa entre estes e os doentes do grupo placebo. No que diz respeito à média da escala NIHSS, também não se verificou diferença significativa entre os dois grupos, variando entre os 14 e 15 no grupo de trombólise e o grupo placebo, respectivamente, no NINDS e os 10,7 e 11,6 respectivamente no ECASS 3.<sup>5,10</sup> Em relação à mortalidade aos 90 dias, pode-se verificar que a mortalidade é sempre maior no grupo de tratamento em relação ao grupo controle (Quadro 1). A diferença na taxa de mortalidade é especialmente grande no estudo ECASS 1 assim como no ATLANTIS A, que provocou neste último caso o seu final precoce. Também se pode observar que as percentagens de hemorragia intracraniana nos vários estudos são sempre maiores no grupo dos doentes tratados com trombólise comparativamente ao grupo controle. O ECASS 1, 2, 3, e o EPITHET, definiram um resultado favorável como um mRS entre 0-1 aos 90 dias. Assim, no ECASS 1, 40,9% dos doentes tratados com rt-PA e 29,2% do grupo placebo tiveram um resultado favorável.<sup>6</sup> Já no ECASS 2, 40,3% dos doentes com trombólise e 36,6% dos não tratados receberam uma avaliação positiva, enquanto a mesma evolução se verificou no

ECASS 3, com respectivamente 52,4% e 45,2%.<sup>9,10</sup> No EPITHET, 36,0% dos doentes tratados com trombólise e apenas 21,0% dos doentes não tratados obtiveram um resultado favorável.<sup>14</sup> O NINDS verificou que o grupo de doentes tratados com rt-PA tinham 30% mais probabilidade de vir a ter nenhuma ou pouca deficiência aos 90 dias.<sup>5</sup> Já no ATLANTIS A, o grupo placebo obteve um prognóstico melhor (76%) comparado com os doentes que receberam tratamento trombolítico (64%).<sup>4</sup> No entanto, esta evolução já não se verificou no ATLANTIS B, onde os doentes tratados obtiveram um resultado ligeiramente mais favorável (34%) do que os doentes não tratados (32%).<sup>15</sup>

A maioria dos estudos concluiu que os benefícios da trombólise diminuem à medida que o intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento aumentam,<sup>26</sup> acentuando-se o risco de mortalidade a partir das 4,5 horas. Durante muito tempo acreditou-se que o risco de hemorragia intracraniana fatal aumentava significativamente com o atraso da instituição terapêutica, porém, não existem evidências consistentes que comprovem esta hipótese.<sup>26</sup> A diminuição dos benefícios da trombólise no período mais tardio não parecem ser explicadas por aumento das taxas de hemorragia intracraniana.<sup>27</sup> No entanto, verificou-se que o NNT aumenta à medida que o intervalo entre o início dos sintomas e trombólise também aumenta (5 das 0-1,5h ; 9 das 1,5-3h; 15 das 3- 4,5h)<sup>26</sup>, sublinhando a importância de iniciar o tratamento trombolítico o mais rapidamente possível.

Por outro lado, podemos verificar que os estudos mais antigos, como por exemplo o NINDS, o ECASS 1 ou mesmo o ATLANTIS A, apresentam as taxas de mortalidade mais elevadas. Há que ter algum cuidado ao comparar estes estudos mais antigos com estudo mais recentes, tais como o ECASS 3, uma vez que podemos criar um viés de confundimento. De facto, os meios disponíveis há mais de 15 anos não são comparáveis aos meios disponíveis actualmente. Assim, hoje em dia é muito mais fácil, com os recursos tanto médicos como tecnológicos disponíveis, diagnosticar e tratar possíveis complicações de forma mais eficiente. Assim sendo, mesmo que apenas 6,4% dos doentes tratados com trombólise e 0,6% dos doentes pertencendo ao grupo placebo no NINDS foram diagnosticados com hemorragia intracraniana, mais de metade destes doentes acabaram por morrer desta complicação.<sup>4</sup> Comparando estes resultados com o ECASS 3 que obteve percentagens de hemorragia muito elevadas (27,0% dos doentes do grupo de trombólise e 17,6% grupo placebo), a taxa de mortalidade observada foi bastante menor.<sup>10</sup> No entanto, este factor tempo não explica só por si, todas as variações. No ECASS 1, pode-se verificar que a mortalidade assim como a taxa de

hemorragia foram muito elevadas. Contudo, apenas uma minoria dos doentes falecidos tiveram como causa de morte a hemorragia intracraniana.<sup>7</sup> Assim, outros factores contribuem para estas complicações, tais como a janela terapêutica ou a dose do fármaco de trombólise, que pode ser o caso no estudo ECASS 1, uma vez que este utilizou uma dosagem mais elevada do que os outros estudos. A actualização do conhecimento médico é outro grande factor a ter em conta. De facto, após as publicações dos estudos ECASS 3 e do estudo observacional SITS-ISTR em Setembro de 2008, verificou-se que a proporção de doentes tratados entre as 3 e 4.5 horas foi duas vezes maior no último trimestre de 2008 e três vezes maior durante o último trimestre de 2009 comparado com os primeiros três quartos de 2008.<sup>28</sup> Porém, o número de doentes tratados nas primeiras 3 horas não diminuiu, pelo contrário, após as publicações houve também um aumento desse número, verificando-se que o aumento da janela terapêutica não resultou num atraso da instituição da trombólise.<sup>28</sup> Todavia, as comorbilidades do próprio doente, tais como a idade, diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial ou mesmo terapia anticoagulante ou antiplaquetária podem contribuir para um pior prognóstico.

Como se pode constatar, os estudos randomizados disponíveis foram sempre excluindo um grande grupo de doentes, sobretudo portadores de comorbilidades que agravam o prognóstico de um AVC, assim como doentes que apesar da maior ou menor gravidade do AVC poderiam, ainda assim, beneficiar de trombólise. Desta forma, tornou-se urgente o desenvolvimento de um estudo randomizado que incluísse uma grande parte destes doentes, tal como o IST-3, uma vez que estudos retrospectivos concluíram que poderá ainda ser benéfico tratar alguns destes doentes, se bem seleccionados.

---

## CONCLUSÃO

---

Comparando os estudos anteriores, verificou-se que a trombólise deve ser administrada como um tratamento intravenoso, com o activador do plasminogénio tecidual recombinante (rt-PA), numa dose de 0,9 mg/kg de peso corporal (máximo de 90 mg), com 10% administrado em bolus e os restantes 90% infundidos nos 60 minutos seguintes, dado que o estudo ECASS 1, que utilizou uma dosagem diferente, obteve resultados piores. É necessária a realização de uma TC antes de efectuar este tratamento, assim como a realização de uma segunda imagem de TC após a trombólise. Em relação à janela terapêutica, o tratamento trombolítico deve ser instituído o mais precocemente possível, permitindo aumentar as hipóteses de um melhor prognóstico. Porém, a definição do limite máxima da janela terapêutica assim como das características dos possíveis candidatos para trombólise, continua em aberto. De facto, apesar da janela terapêutica sugerida pelo NINDS ter sido de 3 horas, o estudo ECASS 3 demonstrou benefícios claros nos doentes tratados até às 4,5 horas, levando à alteração das *Guidelines* da ESO.<sup>6</sup> Constatou-se também, que o alargamento da janela terapêutica não tem provocado um atraso na instituição do tratamento trombolítico.<sup>28</sup>

Até recentemente apenas 1 a 3% dos doentes com AVC eram realmente candidatos para o tratamento trombolítico. Os resultados do estudo ECASS 3 permitiram o aumento da janela terapêutica, mas contemplando apenas os doentes com as mesmas características definidas pelas anteriores *Guidelines* europeias, continuando a excluir um grande grupo de doentes, e por isso sem grande repercussão para a saúde pública. Os primeiros dados disponíveis sobre o estudo IST-3, salvaguardando as diferenças que possam existir entre a população britânica e a população portuguesa, demonstram que os doentes actualmente candidatos a trombólise aumentariam de 2% para 30%, se os critérios fossem alterados.

Após finalização do IST-3 uma nova reformulação das *Guidelines* poderá ser realizada de acordo com os seus resultados. O alargamento da janela terapêutica não obsta a que o tratamento trombolítico, quando indicado, seja feito o mais rapidamente possível.

---

## REFERÊNCIAS

---

1. ACSS, Dezembro de 2009. Website [<http://www.acss.min-saude.pt>].
2. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ (2009) Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Syst Rev* (in press).
3. Albers G. The STARS Investigators Prospective, monitored, multicenter, post-approval experience with intravenous rt-PA for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Activase to Reverse Stroke (STARS) Study. *Stroke* 1999;30:244.
4. Clark WM, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. The rtPA (Alteplase) 0- to 6-Hour Acute Stroke Trial, Part A. Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Stroke* 2000;31:811-816.
5. 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.
6. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008, [<http://www.eso.org/>]
7. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ESCASS). *Jama* 1995;274:1017-1025
8. Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study. *Circulation* 1991;83:448-459.
9. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352:1245-51.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4,5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317-1329.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grund M, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke – Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369: 275-282.
12. Bluhmki E, Chamorro A, Dávalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, et al. Stroke treatment with alteplase given 3,0–4,5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;8:1095-1102.

13. Saver JL, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, et al. Number Needed to Treat to benefit and to harm for IV TPA Therapy in the 3-4.5 hour window: joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke* 2009;40:2433-2437.
14. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurology* 2008;7:299-309.
15. Clark WM, Wissoman S, Hamandas JH, Albers GW, Madden KP, Hamilton S. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2019-26.
16. Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, et al. Stroke in the Very Old Clinical. Presentation and Determinants of 3-Month Functional Outcome: A European Perspective. *Stroke* 1999;30:2313-2319.
17. Tanne D, Gorman MJ, Bates VE, Kasner SE, Scott P, Verro P, et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke in Patients Aged 80 Years and Older. The tPA Stroke Survey Experience. *Stroke* 2000;31:370-375.
18. Berrouschot J, Röther J, Glahn J, Kucinski T, Fiehler J, Thomalla G. Outcome and Severe Hemorrhagic Complications of Intravenous Thrombolysis With Tissue Plasminogen Activator in Very Old ( $\geq 80$  Years) Stroke Patients. *Stroke* 2005;36:2421-2425.
19. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of  $\geq 80$  versus  $< 80$  years of age - a systematic review across cohort studies. *Age and Ageing* 2006;35:572-580.
20. Sylaja PN, Cote R, Buchan AM, Hill MD. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2006;77:826-829.
21. Diedler J, Ahmed N, Sykora M, Uyttenboogaart M, Overgaard K, Luijckx G, et al. Safety of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Receiving Antiplatelet Therapy at Stroke Onset. *Stroke* 2010;41:288-294.
22. Uyttenboogaart M, Koch MW, Koopman K, Vroomen PC, De Keyser J, Luijckx GJ. Safety of antiplatelet therapy prior to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2008;65:607– 611.
23. The Third International Stroke Trial (IST-3) website [<http://www.ist3.com>].
24. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, Dennis M, Lewis S, Venables G, et al. The third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Trials* 2008;9:37.
25. Whiteley W, Lindley R, Wardlaw J, Sandercock P. The Third International Stroke Trial. *International Journal of Stroke* 2006;1:172–176.



26. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brott T, Toni D, Grotta JC, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
27. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768-74.
28. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet* 2010; 9:866-874.