



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO

PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

**MANEJO TERAPÊUTICO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EMBÓLICO
DE CAUSAS INDETERMINADAS (ESUS): UMA ABORDAGEM INTEGRADA
SOBRE A TERAPIA ADEQUADA A LONGO PRAZO**

ALUNO: PEDRO HENRIQUE SILVA RIBEIRO

ORIENTADORA: SAMILA MARISSA PINHEIRO GOMES

MOSSORÓ

ABRIL/2023

PEDRO HENRIQUE SILVA RIBEIRO

**MANEJO TERAPÊUTICO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EMBÓLICO
DE CAUSAS INDETERMINADAS (ESUS): UMA ABORDAGEM INTEGRADA
SOBRE A TERAPIA ADEQUADA A LONGO PRAZO**

Orientadora: Profa. Esp. Samila Marissa Pinheiro Gomes.

MOSSORÓ

2023

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

R484m RIBEIRO, PEDRO HENRIQUE SILVA.
Manejo terapêutico do acidente vascular cerebral embólico de causas inderteminadas (ESUS): uma abordagem integrada sobre a terapia adequada a longo prazo / PEDRO HENRIQUE SILVA RIBEIRO. - 2023.
40 f. : il.

Orientadora: Samila Marissa Pinheiro Gomes.
Monografia (graduação) - Universidade Federal Rural do Semi-árido, Curso de Medicina, 2023.

1. Acidente Vascular Cerebral Embólico de Causas Indeterminadas. 2. Recorrência. 3. Manejo terapêutico. I. Pinheiro Gomes, Samila Marissa, orient. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

PEDRO HENRIQUE SILVA RIBEIRO

**MANEJO TERAPÊUTICO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EMBÓLICO
DE CAUSAS INDETERMINADAS (ESUS): UMA ABORDAGEM INTEGRADA
SOBRE A TERAPIA ADEQUADA A LONGO PRAZO**

Monografia apresentada à
Universidade Federal Rural do
Semi-Árido como requisito para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Defendida em: 10 / 05 / 2023.

BANCA EXAMINADORA

Samila Marissa Pinheiro Gomes, Profa. Esp.
Presidente

Ahmad Ali El Majdoub
Hospital Paulistano- Rede Amil
Centro de referência do idoso - CRI Norte/ SBCD
Hospital Beneficência Portuguesa- projeto TeleNordeste/Proadi
Membro Examinador

Guilherme Coutinho de Oliveira
Hospital Santa Rita de Cássia de Vitória – ES
Membro Examinador

RESUMO

Os estudos acerca dos Acidentes Vasculares Cerebrais Embólicos de Causas Indeterminadas vêm aumentando com o passar dos anos, permitindo verificar adequadamente sua prevalência e recorrência e, assim, orientar um manejo terapêutico adequado. Após a definição da entidade em 2014, iniciaram-se diversos estudos para verificar o tratamento adequado a longo prazo, a fim de evitar sua recorrência. Neste estudo foi realizada uma revisão narrativa sistematizada, com levantamento bibliográfico pelas bases de dados Medline/PubMed e SciELO. Como principais achados desta pesquisa, identificou-se uma comunidade internacional bastante integrada, que diverge em perspectivas relacionadas ao tratamento adequado a longo prazo, no entanto, mantém um bom debate sobre o tema. Foram analisados dezenas de estudos sobre o manejo e sua recorrência, verificando a necessidade de ampliar o estudo sobre o tema para trazer condutas mais definitivas.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral Embólico de Causas Indeterminadas; Recorrência; Manejo terapêutico.

ABSTRACT

The studies about Embolic Stroke of Undetermined Sources have been increasing over the years, allowing to adequately verify their prevalence and recurrence and, thus, guide an adequate therapeutic management. After the definition of the entity in 2014, several studies were started to verify the adequate long-term treatment, in order to avoid its recurrence. In this study, a systematic narrative review was carried out, with a bibliographical survey using the Medline/PubMed and SciELO databases. As the main findings of this research, a very integrated international community was identified, which differs in perspectives related to adequate long-term treatment, however, maintains a good debate on the subject. We have analysed many researches about management and recurrence of ESUS, detecting that it is necessary to expand the studies to achieve better conducts.

Keywords: Embolic Stroke of Undetermined Sources; Recurrence; Therapeutic management.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	–	Classificação TOAST.....	11
Tabela 02	–	Escore CHA2DS2VASc.....	18
Tabela 03	–	Classificação PASCAL.....	19
Tabela 04	–	Pontuação de Risco de Embolia Paradoxal (RoPE).....	20
Tabela 05	–	Matriz dos artigos incluídos na revisão, com classificação quanto ao núcleo de sentido (categoria).....	26
Tabela 06	–	Matriz dos artigos excluídos da revisão e critério da exclusão aplicado para cada caso: idioma, fuga ao escopo, texto completo indisponível e tipo de literatura (livro).....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCc	Acidente Vascular Cerebral Criptogênico
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
DAP	Doença Arterial Periférica
DAPT	Terapia Antiplaquetária Dupla
DM	Diabete Mellitus
ESUS	<i>Embolic stroke of Undetermined Source</i> (Acidente Vascular Cerebral Embólico de Causas Indeterminadas)
ECO	Ecocardiograma
ETT	Ecocardiografia Transtorácica
ECG	Eletrocardiograma
FA	Fibrilação Atrial
FOP	Forame Oval Patente
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IC	Insuficiência Cardíaca
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IM	Infarto do miocárdio
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
DOACS	Anticoagulantes Orais Diretos
RNM	Ressonância Magnética
RoPE	Risco de Embolia Paradoxal
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tromboembolismo

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	–	Exemplos de imagens em RNM ponderada por difusão.....	16
Figura 02	–	Fluxograma de processamento da literatura recuperada nas bases de dados.....	25
Figura 03	–	Principais possíveis etiologias no ESUS.....	30
Figura 04	–	Fluxograma para avaliação inicial e avançada para pacientes com ESUS.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	11
3. JUSTIFICATIVA.....	21
4. OBJETIVOS.....	22
4.1. Objetivo Geral	22
4.2. Objetivos Específicos	22
4.3. Hipóteses.....	22
5. METODOLOGIA.....	23
5.1. Etapas da pesquisa.....	23
5.1.1. Questão central da investigação.....	23
5.1.2. Descritores e bancos de dados.....	23
5.1.3. Critérios de inclusão e de exclusão.....	23
5.1.4. Avaliação das produções.....	24
5.1.5. Resultados positivos e negativos.....	24
5.1.6. Produtos da pesquisa.....	24
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	30
6.1. Exposição das principais causas e fatores de risco no ESUS.....	30
6.2. Apresentação da avaliação adequada no ESUS.....	31
6.3. Comparação entre as principais terapias relacionadas à recorrência de ESUS.....	33
6.4. Exposição do manejo adequado a longo prazo.....	33
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
8. REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

Os casos de acidentes vasculares cerebrais (AVC) são, anualmente, extremamente elevados, acometendo cerca de 15 milhões de pessoas no mundo, gerando um grande impacto de saúde pública e econômica. Por volta de 25% dos casos de AVC não possuem etiologia determinada, sendo denominados Criptogênicos (AVCc), esses não apresentam causa definida. Os pacientes com AVCc frequentemente apresentam novos episódios isquêmicos no período de 10 anos, sendo que 63% são novamente classificados como criptogênicos (HENZ, 2018). Dependendo do grau de investigação diagnóstica, essas taxas variam substancialmente.

De acordo com Modolo et al. (2019), a maioria dos AVCc possuem origem embólica, o que permitiu o surgimento de uma nova terminologia para os AVCs isquêmicos criptogênicos não lacunares: “AVC Embólico de Origem Indeterminada” (ESUS, sigla do inglês *Embolic Stroke of Undetermined Source*).

As principais causas que podem estar associadas ao ESUS, segundo Ntaios (2020), são: cardiopatia atrial, fibrilação atrial, doença ventricular esquerda, placas ateroscleróticas, forame oval patente, valvopatias cardíacas e câncer. Tais causas podem ser descobertas e variam de porcentagem, dependendo de vários fatores analisados, como grau investigativo pela etiologia do AVC e idade da população estudada (SCHÄBITZ et al., 2020).

O diagnóstico de ESUS, de acordo com Schäbitz et al. (2020), é pensado quando ocorre um acidente vascular cerebral isquêmico agudo em pacientes com embolia ou padrão de infarto cerebral não-lacunar, com uma angiotomografia computadorizada (angio-TC) ou angioressonância magnética (angio-RNM) sem estenose extra ou intracraniana do vaso ipsilateral superior a 50%, ou sem identificação de fonte cardioembólica de alto risco, como fibrilação atrial.

Além disso, de acordo com Geisler et al. (2018), até o momento, a farmacoterapia padrão consiste em antiplaquetários e estatinas.

Portanto, fica evidente que o ESUS impacta na maioria dos AVCCs, tornando-se um tema de grande relevância ao estudo, sendo importante propor uma terapia a longo prazo adequada, evitando assim, maiores danos aos pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Acidente Vascular Cerebral Embólico de Fontes Indeterminadas (ESUS)

2.1.1. Conceitos Gerais

O ESUS consiste em uma isquemia cerebral de caráter não-lacunar que também não apresenta nenhuma etiologia identificada em avaliação inicial. Essa categoria de AVC, segundo Ntaios (2020), representa um grupo etiologicamente heterogêneo e pode ser causada por várias fontes potenciais de tromboembolismo, sendo essas somente identificadas com uma boa conduta investigativa. Segundo Schäbitz et al. (2020), pacientes acometidos por ESUS tendem a ser mais jovens do que pacientes acometidos com AVCs isquêmicos de causas determinadas. Além disso, tais pacientes também apresentam, normalmente, poucos fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), hipercolesterolemia, sedentarismo e tabagismo.

Classificação:

AVC embólico de origem indeterminada (ESUS) representa um subconjunto de AVC criptogênico e enfatiza a probabilidade de que a maioria dos AVCs de etiologia inexplicável sejam provavelmente embólicos de uma fonte não estabelecida. Apresenta-se na tabela abaixo:

TABELA 01 – Classificação TOAST

1. Aterosclerose de grandes artérias
2. Cardioembolia
3. Oclusão de pequenos vasos
4. AVC de outra etiologia determinada
5. AVC de etiologia indeterminada
Duas ou mais causas identificadas
Avaliação negativa
Avaliação incompleta

Fonte: Elaboração própria a partir de Phabhakaran; Ibeh, (2023).

Relacionado à fisiopatologia

A fisiopatologia do ESUS não é bem definida atualmente. No entanto, são propostos alguns possíveis mecanismos para sua origem:

- Embolia cardíaca secundária a fibrilação atrial (FA) paroxística oculta, doença aterosclerótica aórtica ou outras fontes cardíacas.
- Embolia paradoxal, que se origina na circulação venosa sistêmica e entra na circulação arterial sistêmica através de um forame oval patente (FOP), defeito do septo atrial, defeito do septo ventricular ou comunicação extracardíaca, como uma malformação arteriovenosa pulmonar.
- Trombofilia indefinida (ou seja, estados de hipercoagulabilidade, incluindo aqueles relacionados a anticorpos antifosfolípidos ou a câncer oculto com hipercoagulabilidade de malignidade).
- Doença cerebrovascular subestenótica (ou seja, doença aterosclerótica intracraniana e extracraniana causando menos de 50% de estenose) e outras vasculopatias (por exemplo, dissecção).

Relacionado à prevalência:

A prevalência do ESUS relatada em 112 estudos encontrados no PubMed varia de 7% a 42%, com prevalência média de 17%. De acordo com Navi et al. (2021), um quarto a um terço dos AVCs isquêmicos não têm mecanismos estabelecidos após avaliação diagnóstica padrão e são classificados como AVC embólico de origem indeterminada (ESUS). Segundo Yang et al. (2021), na China, a partir de um estudo com 8.528 AVCs isquêmicos com avaliação diagnóstica padrão, 2.415 (28,3%) pacientes foram diagnosticados com ESUS. Nesse estudo, a média de idade foi de 61 anos e 70% deles eram do sexo masculino. A probabilidade cumulativa de recorrência de AVC em pacientes com AVC embólico de origem indeterminada em três meses e um ano foi de 5,59% e 8,74%.

Por outro lado, foi registrado que o risco de reincidência em pacientes com ESUS, tratados em sua maioria com medicamentos antiplaquetários, variou entre 2,3% a 6,8% ao ano, com uma média ponderada combinada de 4,5%. Segundo Schabitz et al. (2020), nos 2 ensaios clínicos recentemente relatados de pacientes com ESUS comparando os DOACS rivaroxabana e dabigatrana à terapia antiplaquetária para prevenção de AVC, o risco de recorrência de AVC isquêmico nos braços antiplaquetários dos ensaios foi de 4,7% ao ano, o que é semelhante ao

risco de recorrência observado nos registros sobre ESUS. Este tipo de AVC é menos grave (pontuação NIHSS mediana de 5). De acordo com Hart et al. (2018), dos 7.213 participantes que foram inscritos, 3.609 pacientes foram aleatoriamente designados para receber rivaroxabana e 3.604 para receber aspirina. Após meses de estudo, notou-se que o risco de recorrência de ESUS no grupo tratado com rivaroxabana (dose de 15mg/dia) era de 5,1% (172 pacientes) e no grupo da aspirina (dose de 100mg/dia) era de 4,8% (160 pacientes). Segundo Diener et al. (2019), de 5.390 pacientes que foram inscritos, 2.695 foram designados aleatoriamente para receber dabigatrana (dose de 110mg ou 150mg duas vezes/dia) e 2.695 pacientes para receber aspirina (dose de 100mg/dia). Foi notado, após acompanhamento médio de 19 meses, um risco de recorrência no grupo dabigatrana de 6,6% (177 pacientes), equivalente a 4,1 % ao ano, e no grupo aspirana de 7,7% (207 pacientes), equivalente a 4,8% ao ano.

Fatores demográficos:

O risco de AVC criptogênico pode variar de acordo com a demografia, com taxas de incidência mais altas em populações negras e hispânicas em comparação com populações brancas, mas nenhuma associação clara foi encontrada para idade ou sexo.

Com exceção dos AVCs classificados no TOAST como "outra etiologia determinada" (que inclui dissecação), todos os subtipos de AVC são raros em jovens e as taxas de incidência aumentam dramaticamente com o aumento da idade. Alguns estudos relataram que o AVC criptogênico afeta desproporcionalmente indivíduos mais jovens, mas as evidências são inconsistentes.

- De acordo com Jacobs et al. (2002), no Northern Manhattan Stroke Study NOMASS (1993 a 1996), 55 por cento dos AVCs em adultos jovens (idade <45 anos) foram criptogênicos, contra 42 por cento no grupo mais velho (idade > 45 anos).
- De acordo com Schulz (2003), em uma meta-análise de 2003, a idade para adultos jovens (definida como <50 anos) foi inversamente associada ao AVC criptogênico com uma razão de chances total de 0,6 (95% CI 0,4-1,0, p = 0,05).
- Outros registros de AVC encontraram taxas mais baixas (23 a 34 por cento) em faixas etárias mais jovens, semelhantes às de faixas etárias mais avançadas.

Segundo Arauz et al. (2022), ESUS se apresenta em uma idade média de 65 anos, é mais comum em homens (60%) e menos frequente associados aos clássicos fatores de risco vascular como DM, HAS e dislipidemia. Na China, a média de idade de 2.415 pacientes diagnosticados com ESUS foi de 61 anos e 70% deles eram do sexo masculino.

Relacionado às manifestações clínicas:

Normalmente os ESUS se apresentam com início súbito de déficits neurológicos focais, sendo que a maioria apresenta uma topografia de infarto hemisférico superficial ("embólico") nas imagens do cérebro. Podem apresentar também síndromes indicativas de envolvimento cortical, como afasia, ou síndromes motoras faciobraquiais, em vez de síndromes envolvendo todo o hemicorpo. De acordo com Prabhakaran et al. (2020), a gravidade da apresentação inicial varia, mas, em média, tende a ser mais leve do que os AVCs cardioembólicos e pior do que os AVCs lacunares. Além disso, notou-se, em um estudo nacional de dados de registro dos Estados Unidos, que pacientes com ESUS tiveram apresentações mais leves com base na pontuação do National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) do que pacientes com AVC cardioembólico (mediana NIHSS 3 *versus* 5). Embora o ESUS seja associado, normalmente, a síndromes corticais e déficits mais leves, os subtipos de AVCs não podem ser distinguidos com base apenas nos sintomas clínicos.

Relacionado ao diagnóstico:

Segundo Schäbitz et al. (2020), só é possível realizar o diagnóstico adequadamente após uma avaliação clínica abrangente, incluindo imagens do cérebro e dos vasos com tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM), associada a uma boa avaliação cardíaca que geralmente deve abranger a monitorização do ritmo cardíaco durante a internação, um Holter de 24 ou 48 horas, uma ecocardiografia transtorácica (ETT) para procurar uma anormalidade estrutural e uma triagem sanguínea, incluindo hemograma e contagem de plaquetas, tempo de protrombina/relação normalizada internacional (TP/INR) e tempo de tromboplastina parcial.

A provável etiologia do AVC pode ser estabelecida em 80%-85%, caso a avaliação inicial seja feita corretamente, segundo Saver (2016). A partir disso, nota-se que é extremamente importante realizar inicialmente uma avaliação padrão, para assim poder diagnosticar corretamente. Após a avaliação padrão durante a internação, deve-se realizar uma investigação ambulatorial. De acordo com McMahon et al. (2020), é aceitável realizar monitoramento cardíaco prolongado em âmbito ambulatorial para pacientes nos quais FA paroxística é uma das principais hipóteses. Os principais fatores de risco são:

1. Idade de 50 anos ou mais.

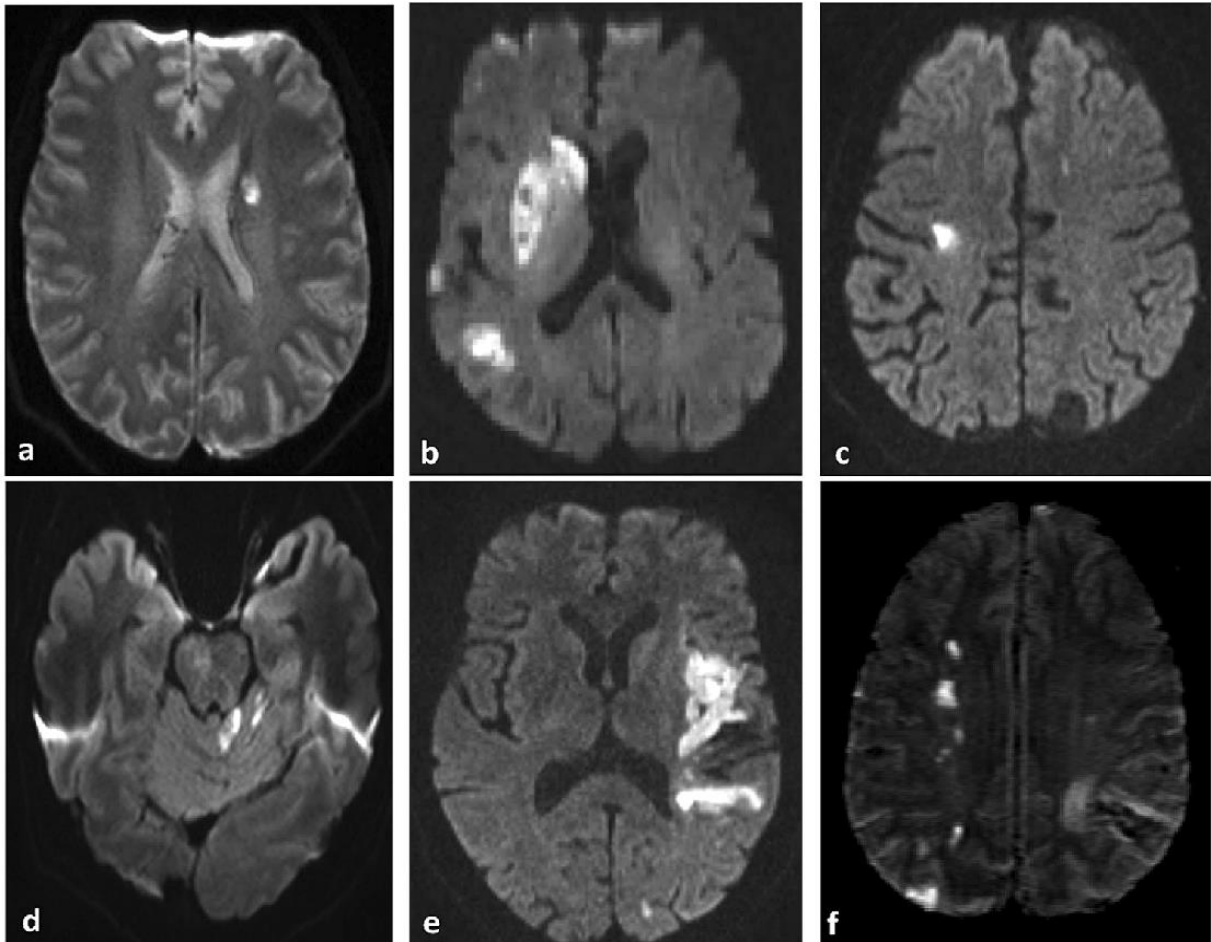
2. Morfologia anormal da onda P no ECG.
3. Ectopia frequente ou taquicardia paroxística no ECG ou monitoramento/telemetria de curto prazo.
4. Aumento atrial por ecocardiografia.
5. Biomarcadores cardíacos elevados, como peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) ou troponina T.
6. História familiar de fibrilação atrial.

Alguns métodos de monitoramento cardíaco promovem um bom rendimento diagnóstico, são eles: telemetria contínua, eletrocardiografia ambulatorial seriada, ECG seriado, monitoramento transtelefônico de ECG ou monitor cardíaco inserível, também chamado de monitor cardíaco implantável ou gravador de loop implantável. No entanto, seu custo-benefício é questionável.

Para realizar o diagnóstico correto do ESUS, devem ser respeitados alguns critérios, sendo eles os seguintes:

1. AVC detectado por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM) que não é lacunar (lacunar é definido como um infarto subcortical na distribuição das pequenas artérias cerebrais penetrantes, cuja maior dimensão é $\leq 1,5$ cm na TC ou $\leq 2,0$ cm em imagens de difusão de ressonância magnética).
2. Ausência de aterosclerose extracraniana ou intracraniana causando $\geq 50\%$ de estenose luminal da artéria que irriga a área de isquemia.
3. Nenhuma fonte cardioembólica de risco maior de embolia. Ou seja, sem fibrilação atrial permanente ou paroxística, flutter atrial sustentado, trombo intracardíaco, válvula cardíaca protética, mixoma atrial ou outros tumores cardíacos, estenose mitral, infarto do miocárdio recente (dentro de quatro semanas), ventrículo esquerdo com fração de ejeção $<30\%$, vegetações valvares ou endocardite infecciosa.
4. Nenhuma outra causa específica de AVC identificada (por exemplo, arterite, dissecção, enxaqueca, vasoespasma, abuso de drogas).

Figure 01 – Exemplos de imagens em RNM ponderada por difusão.



(A) Infarto lacunar; (B) ESUS: acometimento de ACM; (C) ESUS: múltiplos territórios, com infarto bilateral da ACM; (D) ESUS: embolia basilar; (E) infarto cardioembólico por fibrilação atrial; e (F) infarto arterial-embólico devido a estenose carotídea. Nota: O padrão de infarto em (B)-(D) é semelhante ao AVC cardioembólico (p.fibrilação atrial). Todas as imagens em ressonância magnética com difusão ponderada. Fonte: Schäbitz, 2020.

Relacionado ao manejo e à prevenção:

Em relação à terapia adequada para os casos de ESUS, a trombólise intravenosa com tPA (alteplase) é benéfica para pacientes elegíveis com AVC isquêmico que podem ser tratados dentro de 4,5 horas após o início do AVC, e a trombectomia mecânica usando um dispositivo de recuperação de stent de segunda geração é benéfica para pacientes com AVC isquêmico causado por uma oclusão de grandes artérias na circulação anterior proximal.

Para prevenção secundária, a maioria dos pacientes com AVC isquêmico devem ser tratados com todas as estratégias de redução de risco cardiovascular disponíveis. Estratégias atualmente viáveis incluem controle adequado da pressão arterial, terapia antitrombótica, terapia com estatina e modificação do estilo de vida.

A terapia antiplaquetária é recomendada para a maioria dos pacientes com AVC não cardioembólico, incluindo AIT criptogênico e AVC. No entanto, a escolha da terapia antitrombótica para prevenção de AVC secundário após ESUS é desafiadora porque nenhum alvo de tratamento claro pode ser identificado, com exceção de um forame oval patente (FOP) com *shunt* da direita para a esquerda. Portanto, a terapia antiplaquetária é geralmente recomendada para pacientes com ESUS, devido a falta de evidências em relação ao tratamento com anticoagulação.

Não há benefício comprovado da anticoagulação em comparação com a terapia antiplaquetária para prevenir AVC isquêmico recorrente em pacientes com ESUS.

Novos anticoagulantes orais diretos (NOACs), como rivaroxabana e dabigatrana, não devem ser usados como tratamento empírico para pacientes com ESUS. O estudo NAVIGATE-ESUS designou aleatoriamente mais de 7.200 pacientes com ESUS para tratamento com rivaroxabana ou aspirina, segundo Hart et al. (2018). O estudo foi interrompido precocemente depois que uma análise interna não mostrou nenhum benefício da rivaroxabana na taxa de AVC ou embolia sistêmica, mas um aumento no sangramento importante no braço da rivaroxabana. Da mesma forma, segundo Diener et al. (2019) o estudo RE-SPECT ESUS, com mais de 5.300 pacientes com ESUS, descobriu que a taxa de AVC (de qualquer tipo) em 19 meses foi semelhante nos grupos designados para dabigatrana ou aspirina (4,1 e 4,8 por cento ao ano, respectivamente).

No estudo multicêntrico e duplo-cego COMPASS, mais de 27.000 pacientes com doença vascular aterosclerótica estável foram aleatoriamente designados para utilizar rivaroxabana (2,5 mg duas vezes ao dia) mais aspirina (100 mg uma vez ao dia) ou aspirina (100 mg uma vez ao dia). Uma análise secundária dos subtipos de AVC isquêmico, segundo Perera et al. (2020), identificou 291 pacientes que tiveram AVC isquêmico durante o acompanhamento; entre este grupo, os critérios para ESUS foram atendidos em 42 (14 por cento). ESUS foi menos provável no grupo rivaroxabana mais aspirina em comparação com o grupo somente aspirina (HR 0,30, IC 95% 0,12-0,74). Além das limitações inerentes como análise secundária, este estudo não foi conduzido entre aqueles com histórico de ESUS e, portanto, não pode ser usado para determinar a terapia ideal para aqueles com AVC embólico de causas indeterminadas.

Relacionado ao monitoramento cardíaco

É recomendada a terapia antiplaquetária enquanto são aguardados os resultados do monitoramento cardíaco de longo prazo, ou no mínimo um Holter de 48h, para detectar fibrilação atrial em pacientes com ESUS e continuar a terapia antiplaquetária se nenhuma fibrilação atrial for detectada no monitoramento.

Por exemplo, segundo Saver (2016), enquanto se aguardam os resultados do monitoramento cardíaco de longo prazo, alguns especialistas iniciam anticoagulação oral empírica na alta hospitalar nos pacientes que, com a investigação inicial do ESUS, possuem múltiplos fatores de risco para FA paroxística. Estes incluem maior pontuação CHA₂DS₂-VASc (tabela 02), a presença de grandes infartos corticais ou subcorticais em múltiplos territórios vasculares e evidência de cardiopatia atrial esquerda (por exemplo, dilatação atrial esquerda, tensão, redução da fração de esvaziamento, tamanho do apêndice atrial esquerdo e morfologia de lobo único, entre outros). O tratamento antitrombótico definitivo é direcionado pela presença ou ausência de fibrilação atrial detectada no monitoramento cardíaco de 30 dias.

TABELA 02 – Escore CHA₂DS₂VASc

CHA₂DS₂-VASc	Pontuação
IC congestiva	1
Hipertensão	1
Idade ≥ 75 anos	2
Diabetes mellitus	1
AVC/TIA/TE	2
Doença vascular (IAM anterior, DAP ou placa aórtica)	1
Idade 65 a 74 anos	1
Categoria de sexo (ou seja, sexo feminino)	1
Pontuação máxima	9

Fonte: Elaboração própria a partir de Phabhakaran; Ibeh, (2023).

É sugerida terapia anticoagulante com varfarina ou um DOAC (anticoagulante oral direto) para pacientes inicialmente diagnosticados com ESUS que apresentam FA de qualquer duração detectada no monitoramento inicial ou de longo prazo, mesmo se detectada remotamente. A maioria dos especialistas concorda que a FA paroxística encontrada no monitoramento de longo prazo deve ser tratada com anticoagulantes. No entanto, não há

consenso sobre o uso de tratamento anticoagulante para pacientes quando o monitoramento detecta apenas episódios muito breves (por exemplo, ≤ 30 segundos).

Segundo Tobis et al. (2020), pacientes com ESUS, que na investigação apresentam um FOP de médio ou alto risco, identificado pelo ecocardiograma, são agora classificados como tendo um AVC associado ao FOP. Sugere-se o fechamento percutâneo do FOP em adição à terapia antiplaquetária para a maioria dos pacientes com idade ≤ 60 anos com um AVC isquêmico de aparência embólica que tenham um FOP e nenhuma outra fonte evidente de AVC apesar de uma avaliação abrangente. Utiliza-se para definir o fechamento nos AVCs embólicos sem causa evidente o sistema de classificação de probabilidade causal de AVC associado à FOP (PASCAL) (Tabela 03) e a pontuação de Risco de Embolia Paradoxal (RoPE) (Tabela 04).

Nos pacientes em terapia antiplaquetária que apresentam um ESUS recorrente e sem fibrilação atrial na reavaliação após monitoramento cardíaco de longo prazo, as opções incluem continuar o mesmo agente antiplaquetário, mudar para outro agente antiplaquetário ou mudar para terapia anticoagulante empírica.

TABELA 03 – Classificação PASCAL

Fonte de risco	Recursos	Pontuação RoPE	
		Baixo	Alto
Muito alto	Um FOP e um trombo	Definido	Definido
Alto	1) Embolia pulmonar concomitante ou trombose venosa profunda precedendo um infarto inicial combinado com (2a) FOP e aneurisma do septo atrial ou (2b) FOP com shunt grande	Provável	Muito provável
Médio	Ou (1) um FOP e um aneurisma do septo atrial ou (2) um FOP com grande shunt	Possível	Provável
Baixo	FOP de pequena derivação sem aneurisma do septo atrial	Improvável	Possível

Fonte: Elaboração própria a partir de Phabhakaran; Ibeh, (2023).

TABELA 04 - Pontuação de Risco de Embolia Paradoxal (RoPE)

Característica	Pontos
Sem história de hipertensão	1
Sem história de diabetes	1
Sem história de AVC ou AIT	1
Não fumante	1
Infarto cortical na imagem	1
18 a 29	5
30 a 39	4
40 a 49	3
50 a 59	2
60 a 69	1

Fonte: Elaboração própria a partir de Phabhakaran; Ibeh, (2023).

Diante disso, nota-se a necessidade de uma avaliação cuidadosa para que o manejo e a prevenção do paciente acometido com ESUS sejam realmente efetivos. É necessária uma avaliação multidisciplinar e dinâmica, buscando, de fato, o benefício para o paciente.

3. JUSTIFICATIVA

Em vista da alta recorrência de AVC e da grande necessidade de um diagnóstico e manejo terapêutico adequado nos pacientes acometidos com acidentes vasculares cerebrais (AVCs) embólicos de fontes indeterminadas (ESUS), faz-se importante sintetizar as informações provenientes dos estudos na forma de revisões objetivas e compreensíveis, tendo por finalidade a popularização e o entendimento no tocante ao diagnóstico e manejo entre os profissionais de saúde, promovendo a diminuição do risco de recorrência de tal enfermidade e melhorando o prognóstico dos pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral:

- ☐ Realizar uma revisão narrativa sobre o manejo terapêutico adequado, a longo prazo, do paciente diagnosticado com AVC embólico de causas indeterminadas (ESUS).

4.2. Objetivos específicos:

- ☐ Definir possíveis fatores contribuintes para o manejo do AVC (ESUS);
- ☐ Realizar um levantamento das publicações relativas aos exames propostos para a melhor investigação do ESUS, levando em conta o conceito de custo-efetividade;
- ☐ Analisar a prevalência de AVC Embólico de Origem Indeterminada (ESUS);
- ☐ Selecionar publicações pertinentes à investigação, seguindo os critérios de inclusão e exclusão;
- ☐ Produzir um fluxograma que represente o manejo e avaliação do paciente acometido com ESUS;
- ☐ Analisar a frequência da ocorrência de ESUS decorrente de fibrilação atrial paroxística não diagnosticada na avaliação inicial.

4.3. Hipóteses

- ☐ A terapia feita a longo prazo no ESUS com antiplaquetários não altera a recorrência de AVC;
- ☐ A prevalência do diagnóstico de FA paroxística aumenta no ESUS quando bem investigado.

5. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, modalidade de pesquisa abrangente em que se analisa e interpreta a produção científica existente sobre um assunto. Produz-se por meio dela uma síntese que serve à aquisição de conceitos, atualização e orientação de novas pesquisas ao identificar lacunas de conhecimento, especialmente em tópicos de atualização constante, como o aqui abordado.

Para este efeito, foram organizadas as seguintes etapas: 1) definição de questão central da investigação; 2) busca por evidências em bancos de dados digitais, por meio de estratégia com termos específicos (Mesh/DeCS); 3) revisão e seleção de estudos, aplicando-se critérios de inclusão e exclusão; 4) avaliação da qualidade metodológica das produções recuperadas; e 5) apresentação dos resultados positivos.

5.1 Etapas da pesquisa

5.1.1 Questão central da investigação

A pesquisa foi norteadada pela questão “Como a literatura médica especializada sugere que a equipe de saúde deva manejar os pacientes com AVCs embólicos de causas indeterminadas, de modo a aumentar a sensibilidade diagnóstica na definição etiológica e reduzir a recorrência desses AVCs”?

5.1.2 Descritores e bancos de dados

Até o presente momento, foram consultadas as bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed (via National Library of Medicine) e SciELO (Scientific Electronic Library Online) retrospectivamente até a primeira publicação disponível, utilizando-se os seguintes descritores: "Embolic stroke of undetermined source" AND "Management". Os idiomas selecionados foram inglês, português e espanhol.

5.1.3 Critérios de inclusão e de exclusão

Os artigos selecionados pela estratégia de busca foram avaliados pelo autor e pela orientadora, conforme os critérios de inclusão: 1) estudos originais que se apresentassem úteis; e 2) escritos em inglês, português ou espanhol. Aplicaram-se também os seguintes critérios de exclusão: 1) foram desconsiderados livros, capítulos de livros, editoriais, entre outros formatos

de textos, por não estarem sujeitos ao crivo da revisão por pares; 2) artigos que não abordam especificamente "AVC embólico de causa indeterminada" (ESUS); 3) artigos cujos textos completos não estavam disponíveis; e 4) artigos que abordam somente AVC criptogênico sem discorrer especificamente sobre o ESUS.

5.1.4 Avaliação das produções

Inicialmente, foi feita uma pré-análise do material selecionado. A partir disso, foi executada uma exploração do material, tentando estabelecer categorias. Por fim, foi feito o processamento e interpretação das informações geradas pelos dados apreendidos, com o intuito de alcançar as respostas da pesquisa.

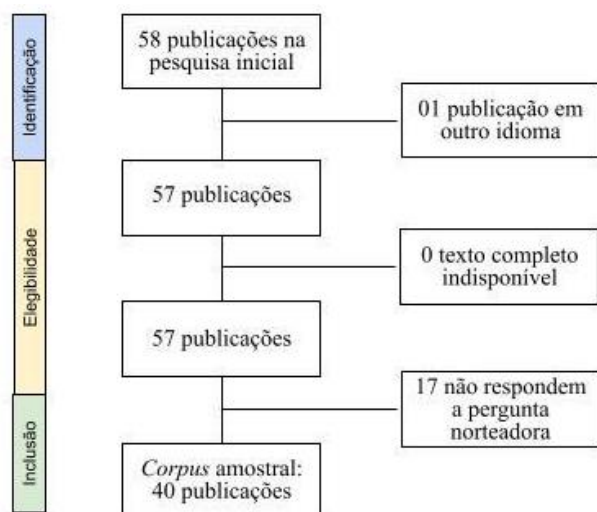
5.1.5 Resultados positivos e negativos

Os resultados dos estudos, segundo sua pertinência ao enfoque do manejo e prevenção nos pacientes acometidos com ESUS, foram organizados em tabela e sintetizados em textos.

5.1.6 Produtos da pesquisa

Foram obtidas 58 publicações científicas, somados os resultados das duas bases de dados. Dessas, foram selecionadas 57 produções após aplicação do critério de idioma (inglês, português e espanhol). Foram removidos capítulos de livros previamente, visando atender ao critério do tipo de produção bibliográfica. Aplicando o critério da disponibilidade do texto integral, não foi removida nenhuma publicação. Por fim, outras 17 foram removidas por não responderem à questão norteadora, resultando em 40 produções, que compõem o *corpus* de análise deste estudo de revisão narrativa (Figura 02). Em relação ao ano de publicação, houve variação de 2002 a 2023.

Figura 02 - Fluxograma de processamento da literatura recuperada nas bases de dados.



Fonte: elaboração própria.

Realizou-se leitura flutuante das produções, que foram categorizadas de acordo com os sete núcleos de sentido identificados: Apresentação; Aplicação; Avaliação; Comparação; Revisão e Modificações Propostas. A partir da seleção inicial, os artigos incluídos e os excluídos na revisão foram organizados, respectivamente, nas Tabelas 05 e 06.

TABELA 05 - Matriz dos artigos incluídos na revisão, com classificação quanto ao núcleo de sentido (categoria)

Ano	Autor	Título	Periódico	Categoria
2002	Jacobs, B. S. et al.	Stroke in the Young in the Northern Manhattan...	Stroke	Revisão
2003	Schulz, U. G. R. et al.	Differences in Vascular Risk Factors Between...	Stroke	Comparação
2015	Diener, H. S. et al.	Design of Randomized, double-blind...	I J of Stroke	Validação
2015	Ntaios, G. et al.	Embolic Strokes of Undetermined Source in ...	Stroke	Revisão
2016	Eckerle, B. et al.	[Lumpers or splitters]	Neurology	Modificações
2016	Saver, J. L. et al.	[Cryptogenic Stroke]	N E J of Medicine	Revisão
2017	Hart, R. G.	[Embolic Stroke of Undetermined Source.]	Stroke	Revisão
2018	Sanna, T. et al.	Detection and management of atrial fibrillation ...	C Cardiology	Aplicação
2018	Geisler T. et al.	[Management of Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)]	Drugs	Aplicação
2018	Hart, R. G. et al.	Rivaroxaban for Stroke Prevention after...	N E J of Medicine	Validação
2018	Kiyuna, F. et al.	Association of Embolic Sources With Cause...	Jama N Open	Comparação
2018	Henz, B. D. et al.	[Atrial Fibrillation and Cryptogenic Thromboembolic Events]	A B de Cardiologia	Revisão
2019	Auruz, A. et al.	Infarto cerebral embólico de origen no determinado...	Neurologia	Revisão
2019	Prabhakara, S. et al.	[Cryptogenic stroke]	Neurology	Revisão
2019	Modolo, G. P. et al.	Embolic stroke of undetermined source (ESUS) ...	A de Neuro-Psiquiatria	Revisão
2019	Kamel, H. et al.	Tailoring the Approach to Embolic Stroke of...	J Neurology	Revisão
2019	Diener, H. C. et al.	Dabigatran for Prevention of Stroke after...	N E J of Medicine	Validação
2020	Sato, N. et al.	Anticoagulation and Risk of Stroke Recurrence...	C Diseases	Comparação
2020	Schabitz, W. R. et al.	Embolic Stroke of Undetermined Source: ...	T A J Medicine	Modificações

2020	Ntaios, G. et al.	Expert consensus statement for the management...	H J of Cardiology	Aplicação
2020	Ntaios, G. et al.	[Embolic Stroke of Undetermined Source]	J A C of Cardiology	Revisão
2020	Perera, K. S. et al.	Association Between Low-Dose Rivaroxaban...	J Neurology	Comparação
2020	Kim, A. S. et al.	Medical Management for Secondary Stroke...	L L in Neurology	Revisão
2020	Kamel, H. et al.	[The Evolving Concept of Cryptogenic Stroke]	Continuum	Modificações
2020	Katsanos, A. H. et al.	[Stroke Prevention in Atrial Fibrillation]	Circulation	Revisão
2020	Stone, D. K. et al.	Updates in the Management of Cryptogenic...	J Neuro-Ophthalmology	Comparação
2021	Poli, S. et al.	Closure or medical therapy of patent foramen...	N R and Practice	Revisão
2021	Scavasine, V. C. et al.	Embolic Stroke of Undetermined Source and Stroke...	I J of C Sciences	Comparação
2021	Navi, B. B. et al.	[Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source]	Stroke	Revisão
2021	Sagris, D et al	Statin treatment and outcomes after embolic stroke of...	I E Medicine	Aplicação
2021	Yang, X. et al	Characteristics and prognosis of patients with...	I J of Stroke	Revisão
2021	Scavasine, V. C. et al.	Embolic Stroke of Undetermined Source...	I J of C Sciences	Revisão
2021	Liu, M. et al.	The Utility of the Markers of Coagulation and...	J of S and C Diseases	Validação
2021	Ning, Y. et al.	Atrial Cardiomyopathy: an emerging cause of...	F in C Medicine	Revisão
2021	Camm, A. J. et al.	Use of Non-vitamin K Antagonist Oral...	T and Haemostasis	Revisão
2022	Mizuma, K. et al.	A case report of platypnea-orthodeoxia...	Eneurologicalsci	Revisão
2022	Heslin, M. E. et al.	Utility of transesophageal echocardiography in...	J of C Neuroscience	Validação
2022	Pikija, S. et al.	Neurologist-Led Management of Implantable...	F in Neurology	Revisão
2022	Hoshino, T. et al.	Reclassification and risk stratification of...	I J of Stroke	Modificações
2023	Field, T. S. et al.	Embolic Stroke of Undetermined Source: current...	C J of Cardiology	Revisão

Fonte: elaboração própria.

TABELA 06 - Matriz dos artigos excluídos da revisão e critério da exclusão aplicado para cada caso: idioma, fuga ao escopo, texto completo indisponível e tipo de literatura (livro).

Ano	Autor	Título	Periódico	Exclusão
2015	Bang, OY et al.	[Patent Foramen Ovale and Stroke–Current Status.]	J of Stroke	Escopo
2016	Montanaro, V. V. et al.	Ischemic stroke classification and risk of embolism in patients ...	J of Neurology	Escopo
2016	Cappato, R et al.	Exploring unmet needs in venous and arterial thromboembolism ...	T and Haemostasis	Escopo
2016	Toyoda, K et al.	Identification of Covert Atrial Fibrillation in Cryptogenic ...	J of S and C Diseases	Escopo
2017	Kamel, H et al.	[Cardioembolic Stroke]	A H Association	Escopo
2019	Osteraas, N. D. et al.	[Role of PFO Closure in Ischemic Stroke Prevention]	C T O In C Medicine	Escopo
2019	Grory, B. M. et al.	Cryptogenic Stroke: diagnostic workup and...	C T O in C Medicine	Escopo
2020	McMahon, N E et al.	[Etiologic Workup in Cases of Cryptogenic Stroke]	Stroke	Escopo
2020	Elgendy, A Y et al.	Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential ...	J Neurology	Escopo
2021	Aubry, P et al.	[Prise en charge de l'AVC cryptogénique : où en sommes-nous ?.]	A de C Et D'Angéiologie	Idioma
2021	Siegal, DM et al.	Considerations for use of direct oral anticoagulants in arterial...	T and Haemostasis	Escopo
2021	May, JE et al.	Unexplained arterial thrombosis: approach to diagnosis and...	Hematology	Escopo
2022	Sehrawat, O et al.	[Artificial intelligence and atrial fibrillation]	J of C Electrophysiology	Escopo
2022	Zadok, OIB et al.	[Cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis]	T Research	Escopo
2022	Shutt, CD et al	Web Browsing: High-Speed Diagnosis and Treatment of ...	T Neurohospitalist	Escopo
2022	Patel, SD et al.	Interventional compared with medical management of ...	J of S and C Diseases	Escopo

2022	Kreimer, F et al.	[Left Atrial Cardiomyopathy - A Challenging Diagnosis]	F C Medicine	Escopo
2023	Yuan, F et al.	A hybrid automated event adjudication system for clinical ...	C Trials	Escopo

Fonte: elaboração própria

6. RESULTADO E DISCUSSÕES

6.1. Exposição das principais causas e fatores de risco no ESUS

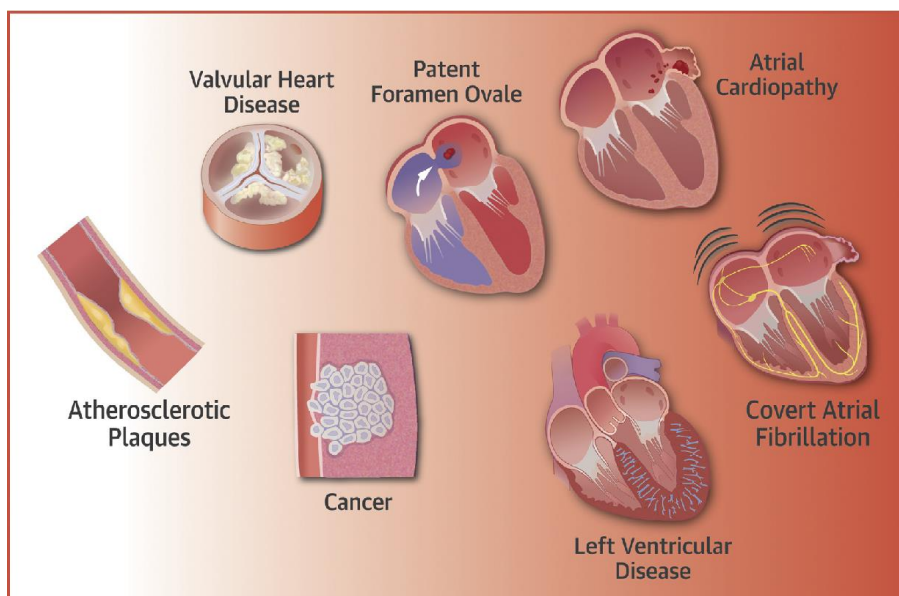
As principais patologias que podem estar etiologicamente associadas ao AVC embólico de fonte indeterminada (ESUS) podem ser amplamente categorizadas em 7 fontes embólicas: cardiopatia atrial, fibrilação atrial paroxística, doença ventricular esquerda, placas ateroscleróticas, forame oval patente, doença valvular cardíaca e câncer.

De acordo com Ntaios et al. (2020), para certas fontes embólicas como cardiopatia e fibrilação atrial, doença ventricular esquerda, FOP e câncer, presume-se que o principal estímulo fisiopatológico para a trombogênese seja o baixo fluxo sanguíneo, que predispõe à formação de trombos que podem responder melhor à anticoagulação. Segundo Kamel et al. (2018), o estudo ARCADIA (Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke) atualmente investiga se pacientes ESUS com cardiopatia atrial respondem melhor a apixabana em comparação com aspirina para a prevenção da recorrência do AVC.

Ao contrário, no caso de placas ateroscleróticas, seja no arco aórtico ou intracranianas, o principal gatilho fisiopatológico é a ruptura da placa e subsequente ativação e agregação plaquetária local levando à formação de trombos brancos, que podem responder melhor aos antiplaquetários. Segundo Ning et al. (2021), deve-se atentar que a cardiomiopatia atrial predispõe à formação de trombos e, portanto, AVC embólico, mesmo na ausência de fibrilação atrial (FA).

Além disso, espera-se que a prevalência de ESUS relacionada ao câncer aumente à medida que os pacientes com câncer, mesmo aqueles com metástases distantes, sobrevivem por mais tempo devido a melhorias nos tratamentos contra a neoplasia. Dados emergentes sugerem que o câncer ativo, que está presente em 5% a 10% dos pacientes com ESUS, é um subgrupo distinto e importante de ESUS com características clínicas únicas, fisiopatologia subjacente e considerações de tratamento e prognóstico.

Figura 04 – Principais possíveis etiologias no ESUS



Fonte: Ntaios, 2020.

A maioria dos AVCs são evitáveis quando seus principais fatores de risco modificáveis são evitados e controlados. Os fatores de risco podem ser classificados como não modificáveis, sendo os principais: idade, raça, sexo, hereditariedade e localização geográfica. A intervenção se dá principalmente nos fatores modificáveis do AVCi, sendo os principais: FA, DM, HAS, dislipidemia e tabagismo. O conhecimento dos fatores de risco permite que se elaborem estratégias de prevenção primária e secundária.

6.2. Apresentação da avaliação adequada no ESUS

De acordo com Schabitz et. al. (2020), a introdução do conceito ESUS foi importante pois chamou a atenção para o anteriormente bastante negligenciado subtipo de AVC criptogênico. Um diagnóstico ESUS tem o potencial de fazer uma avaliação etiológica mais precisa e reduzir os efeitos deletérios à qualidade de vida do paciente.

Diante disso, deve-se entender que a gestão da avaliação no ESUS deve se basear nos fatores de risco individuais do paciente, almejando sempre garantir a prevenção secundária ideal, especialmente nos casos em que uma etiologia subjacente não é identificada na investigação inicial. De acordo com Saver et al. (2016) na avaliação padrão deve ser colhida uma boa história clínica associada ao exame físico. Deve-se notar as mínimas alterações neurológicas: força, reflexos, alteração de marcha, entre outros. Após, deve-se realizar a abordagem complementar com os exames apresentados na Figura 03. A avaliação deve passar por quatro principais análises: topográfica, vascular, cardíaca e sanguínea, visando abordar as principais fontes relacionadas.

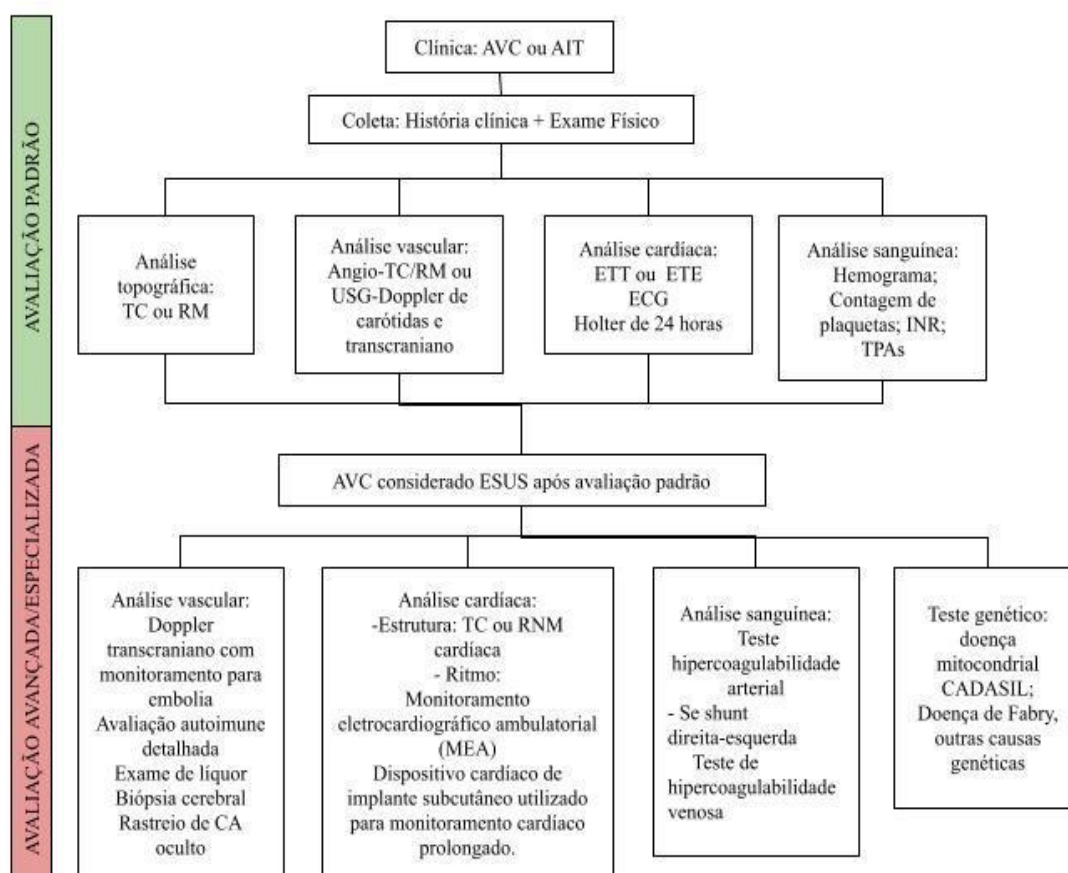
Na análise topográfica pode-se utilizar dois principais exames para investigação: TC e RM. Tais exames permitem avaliar o sítio de acometimento neurológico e sua localização. Esses exames são imprescindíveis na abordagem diagnóstica de qualquer tipo de AVC.

Na análise cardíaca, deve-se realizar, na avaliação inicial, um ecocardiograma transtorácico ou transesofágico a depender da disponibilidade do serviço. Tais exames permitem verificar a presença de várias possíveis etiologias de origem cardioembólica. Além disso, deve-se realizar avaliação do ritmo cardíaco, inicialmente com utilização de ECG e um holter de 24 horas.

Na análise vascular, realiza-se algum dos seguintes exames: USG com doppler de carótidas e USG transcraniano, angio-TC ou angio-RM extra e intracraniana. Tais exames permitem que sejam identificadas alterações na arquitetura vascular do encéfalo, permitindo identificar obstruções, formações de placas ateroscleróticas e outras alterações.

Na análise sanguínea, deve-se avaliar a possibilidade de coagulopatias e outras doenças sanguíneas com os seguintes exames: hemograma, contagem de plaquetas, INR/TP e TTPAs. Permitem, assim, diagnosticar algum problema sanguíneo que possa ter gerado o evento trombótico.

Figura 03 - Fluxograma para avaliação inicial e avançada para pacientes com ESUS.



Fonte: Elaboração própria a partir de Saver et al. (2016).

6.3. Comparação entres as principais terapias relacionadas à recorrência de ESUS.

De acordo com Kim et al. (2020), no que concerne à prevenção secundária de AVC, são apresentadas evidências para apoiar o uso de terapia antiplaquetária dupla de curto prazo após AVC menor e ataque isquêmico transitório, anticoagulantes orais diretos para fibrilação atrial não valvular e aspirina (em vez de anticoagulação presuntiva com um anticoagulante oral direto) para ESUS.

As principais terapias estudadas até o momento para prevenção secundária em casos de ESUS são os medicamentos antiplaquetários, representados principalmente pela aspirina, e DOACs, sendo os principais medicamentos: dabigatrana; rivaroxabana e apixabana.

De acordo com os registros dos principais estudos, o risco de reincidência de AVC em pacientes com ESUS, em sua maioria tratados com medicamentos antiplaquetários, variou de 2,3% a 6,8% ao ano, com uma média ponderada de 4,5% ao ano. De acordo com Hart et al. (2018), dos 7.213 participantes que foram inscritos, 3.609 pacientes foram aleatoriamente designados para receber rivaroxabana e 3.604 para receber aspirina. Após 11 meses de estudo, notou-se que o risco de recorrência de ESUS no grupo tratado com rivaroxabana (dose de 15mg/dia) era de 5,1% (172 pacientes) e no grupo da aspirina (dose de 100mg/dia) era de 4,8% (160 pacientes). Segundo Diener et al. (2019), de 5.390 pacientes que foram inscritos, 2695 foram designados aleatoriamente para receber dabigatrana (dose de 110mg ou 150mg duas vezes/dia) e 2.695 pacientes para receber aspirina (dose de 100mg/dia). Foi notado, após acompanhamento médio de 19 meses, um risco de recorrência no grupo dabigatrana de 6,6% (177 pacientes), equivalente a 4,1 % ao ano, e no grupo aspirana de 7,7% (207 pacientes), equivalente a 4,8% ao ano. Tal resultado não foi considerado estatisticamente significativo.

Nos pacientes com ESUS, a dabigatrana e a rivaroxabana não foram superiores à aspirina na prevenção da recorrência de ESUS. A incidência de sangramento foi maior no grupo dos DOACs do que no grupo da aspirina, no entanto, os eventos hemorrágicos não foram relevantes clinicamente.

6.4. Exposição do manejo adequado a longo prazo

No paciente acometido com ESUS a escolha da terapia antitrombótica para prevenção secundária é desafiadora pois nenhum alvo de tratamento claro pode ser identificado. No entanto, o tratamento ideal para pacientes com ESUS pode variar dependendo da avaliação

individual do paciente, incluindo a gravidade do AVC, fatores de risco, condições médicas subjacentes e outras considerações.

Deve se atentar para as principais medidas:

1. Estilo de vida saudável: manter um estilo de vida saudável com uma dieta equilibrada, atividade física regular e controle da pressão arterial, colesterol e açúcar no sangue pode ajudar a prevenir futuros episódios de AVC em pacientes com ESUS.
2. Tratamento de condições médicas subjacentes: a identificação e tratamento de condições médicas subjacentes, como arritmias cardíacas, doenças vasculares ou diabetes, podem ajudar a reduzir o risco de recorrência de AVC em pacientes com ESUS.
3. Antiplaquetários orais: o uso de antiplaquetários orais pode reduzir o risco de recorrência de AVC em pacientes com ESUS. Normalmente a aspirina é o medicamento de escolha devido a maioria dos estudos estarem voltadas para esse medicamento, a dosagem deve ser cuidadosamente avaliada pelo médico, levando em consideração os riscos e benefícios do tratamento.
4. Endarterectomia carotídea: Em alguns casos, a endarterectomia carotídea pode ser recomendada para remover placas de colesterol das artérias carótidas e reduzir o risco de recorrência de AVC em pacientes com ESUS.

Nos pacientes que apresentam ESUS um único fármaco antiplaquetário continua sendo o tratamento antitrombótico de longo prazo recomendado para prevenção de ESUS. No entanto, para aqueles com déficit leve a moderado (NIHSS < 15) que se apresentam logo após o início devem receber no mínimo 3 semanas de DAPT (terapia de dupla antiagregação plaquetária), com início nas primeiras 24 horas, podendo se estender até por não mais que 3 meses (BHATIA, K. et al., 2021).

A DAPT nos pacientes com ESUS deve ser realizada com aspirina associada ao clopidogrel como preconizado nas literaturas. Após o período de 21 dias, o ácido acetilsalicílico, na dose de 50 a 100mg por dia, deve ser o antitrombótico administrado aos pacientes com ESUS para reduzir o risco de recorrência.

Sobre o uso de anticoagulação com DAOCS e outros anticoagulantes nos pacientes acometidos com ESUS, no atual cenário, foi concluído que seu uso não é benéfico em relação à aspirina, sendo necessário de mais validação na literatura.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como principais achados dessa pesquisa, identificou-se uma discussão na literatura bastante coerente e integrada, que diverge em perspectivas, mas se mantém aberta ao diálogo. Foram analisados dezenas de estudos sobre as principais terapias para manejo a longo prazo nos pacientes com ESUS, sendo identificados os pontos críticos de melhoramento e incentivados futuros estudos, a fim de diminuir a recorrência dessa entidade de AVC e melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

8. REFERÊNCIAS:

- DIENER, H.-C. et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 20, p. 1906–1917, 16 maio 2019.
- GEISLER, T. et al. **Management of Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)**. Drugs Springer International Publishing, , 1 jun. 2018.
- HART, R. G. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 23, p. 2191–2201, 7 jun. 2018.
- HENZ, B. D.; LEITE, L. R. **Atrial fibrillation and cryptogenic thromboembolic events**. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, , 1 ago. 2018.
- JACOBS, B. S. et al. **Stroke in the young in the Northern Manhattan stroke study**. *Stroke*, v. 33, n. 12, p. 2789–2793, 1 dez. 2002.
- MCMAHON, N. E. et al. **Etiologic Workup in Cases of Cryptogenic Stroke: A Systematic Review of International Clinical Practice Guidelines**. *Stroke*, p. 1419–1427, 2020.
- MODOLO, G. P. et al. **Embolic stroke of undetermined source (ESUS) cohort of Brazilian patients in a university hospital**. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 77, n. 5, p. 315–320, 1 maio 2019.
- NTAIOS, G. **Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week**. **Journal of the American College of Cardiology** Elsevier USA, , 28 jan. 2020.
- PERERA, K. S. et al. Association between Low-Dose Rivaroxaban with or Without Aspirin and Ischemic Stroke Subtypes: A Secondary Analysis of the COMPASS Trial. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 1, p. 43–48, 1 jan. 2020.
- PRABHAKARAN, S. et al. Cryptogenic stroke. **Neurology: Clinical Practice**, v. 10, n. 5, p. 396–405, out. 2020.
- SAVER, J. L. CLINICAL PRACTICE. Cryptogenic Stroke. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 21, p. 2065–74, 26 maio 2016.
- SCHÄBITZ, W. R. et al. **Embolic Stroke of Undetermined Source: Gateway to a New Stroke Entity? American Journal of Medicine** Elsevier Inc., , 1 jul. 2020.
- SCHULZ, U. G. R.; ROTHWELL, P. M. **Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke: Importance of population-based studies**. *Stroke*, 1 ago. 2003.
- TOBIS, J. M. et al. **Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke**. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 7, p. 878–886, 1 jul. 2020.
- KAMEL, H.; HEALEY, J. S. **Cardioembolic Stroke**. *Circulation Research*, [S.L.], v. 120, n. 3, p. 514–526, 3 fev. 2017.

NAVI, B. B. et al. **Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source.** *Stroke*. [S.L.], v. 52, n. 3, p. 1121-1130, mar. 2021.

ARAUZ, A. et al. **Infarto cerebral embólico de origen no determinado: más allá de la fibrilación auricular.** *Neurología*, [S.L.], v. 37, n. 5, p. 362-370, jun. 2022

YANG, X. et al. **Characteristics and prognosis of patients with embolic stroke of undetermined source in China.** *International Journal Of Stroke*, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 526-535, 2 jul. 2021

HOSHINO, T. et al. **Reclassification and risk stratification of embolic stroke of undetermined source by ASCOD phenotyping.** *International Journal Of Stroke*, [S.L.], p. 174749302210969, 11 maio 2022.

SCAVASINE, V. C. et al. **Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) and Stroke in Atrial Fibrillation Patients: not so different after all?.** *International Journal Of Cardiovascular Sciences*, 28 abr. 2021.

KAMEL, H. et al. **The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: rationale and methods.** *International Journal Of Stroke*, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 207-214, 10 set. 2018.

KIM, A. S. **Medical Management for Secondary Stroke Prevention.** *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 435-456, abr. 2020.

ECKERLE, B.; MASSARO, A.. **Lumpers or splitters.** *Neurology*, [S.L.], v. 87, n. 10, p. 972-973, 3 ago. 2016.

PIKIJIA, S. et al. **Neurologist-Led Management of Implantable Loop-Recorders After Embolic Stroke of Undetermined Source.** *Frontiers In Neurology*, [S.L.], v. 12, 28 jan. 2022.

GRORY, B. M. et al. **Cryptogenic Stroke: diagnostic workup and management.** *Current Treatment Options In Cardiovascular Medicine*, [S.L.], v. 21, n. 11, nov. 2019.

SIEPEN, B. M.; SEIFFGE, D. J.; FISCHER, Urs. **Anticoagulation after stroke: persistent uncertainties.** *Current Opinion In Neurology*, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 55-61, 22 nov. 2021.

LIU, M. et al. **The Utility of the Markers of Coagulation and Hemostatic Activation Profile in the Management of Embolic Strokes of Undetermined Source.** *Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 105592, mar. 2021.

KATSANOS, A. H. et al. **Stroke Prevention in Atrial Fibrillation.** *Circulation*, [S.L.], v. 142, n. 24, p. 2371-2388, 15 dez. 2020.

STONE, D. K. et al. **Updates in the Management of Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale.** *Journal Of Neuro-Ophthalmology*, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 60-66, mar. 2020.

NING, Y. et al. **Atrial Cardiomyopathy: an emerging cause of the embolic stroke of undetermined source.** *Frontiers In Cardiovascular Medicine*, [S.L.], v. 8, 9 ago. 2021

SATO, N. et al. **Anticoagulation and Risk of Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source Having No Potential Source of Embolism.** *Cerebrovascular Diseases*, [S.L.], v. 49, n. 6, p. 601-608, 2020.

DAWSON, J. et al. **European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack.** European Stroke Journal, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 1-1, 3 jun. 2022

NTAIOS, G. et al. **Expert consensus statement for the management of patients with embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: a clinical guide by the working group for stroke of the hellenic society of cardiology and the hellenic stroke organization.** Hellenic Journal Of Cardiology, [S.L.], v. 61, n. 6, p. 435-441, nov. 2020.

YAN, Y. et al. **Adenomyosis-Associated Ischemic Stroke: pathophysiology, detection and management.** Brain Sciences, [S.L.], v. 12, n. 10, p. 1410, 20 out. 2022.

DIENER, H-C. et al. **Design of Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate vs. Acetylsalicylic Acid in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (Re-Spect Esus).** International Journal Of Stroke, [S.L.], v. 10, n. 8, p. 1309-1312, 30 set. 2015

SEHRAWAT, O.; KASHOU, A. H.; NOSEWORTHY, P. A. **Artificial intelligence and atrial fibrillation.** Journal Of Cardiovascular Electrophysiology, [S.L.], v. 33, n. 8, p. 1932-1943, 15 mar. 2022.

ZADOK, O. I. B.; SPECTRE, G.; LEADER, A. **Cancer-associated non-bacterial thrombotic endocarditis.** Thrombosis Research, [S.L.], v. 213, n. 1, p. 127-132, maio 2022

KREIMER, F.; GOTZMANN, M. **Left Atrial Cardiomyopathy – A Challenging Diagnosis.** Frontiers In Cardiovascular Medicine, [S.L.], v. 9, 30 jun. 2022.

MIZUMA, K. et al. **A case report of platypnea-orthodeoxia syndrome: a rare condition found during diagnostic workup of a patient with embolic stroke of undetermined sources.** Eneurologicalsci, [S.L.], v. 26, p. 100393, mar. 2022.

HESLIN, M. E. et al. **Utility of transesophageal echocardiography in the identification and treatment of occult mechanisms of cerebral infarction.** Journal Of Clinical Neuroscience, [S.L.], v. 95, p. 31-37, jan. 2022.

SCHUTT, C. D. et al. **Web Browsing: high-speed diagnosis and treatment of carotid artery web.** The Neurohospitalist, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 498-503, 5 maio 2022.

OSTERAAS, N. D et al. **Role of PFO Closure in Ischemic Stroke Prevention.** Current Treatment Options In Cardiovascular Medicine, [S.L.], v. 21, n. 11, nov. 2019.

CAMM, A. J.; ATAR, D. **Use of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Stroke Prevention across the Stroke Spectrum: progress and prospects.** Thrombosis And Haemostasis, [S.L.], v. 121, n. 06, p. 716-730, 7 jan. 2021.

BANG, O. Y. et al. **Patent Foramen Ovale and Stroke–Current Status.** Journal Of Stroke, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 229-237, 30 set. 2015.

MONTANARO, V. V. A. et al. **Ischemic stroke classification and risk of embolism in patients with Chagas disease.** Journal Of Neurology, [S.L.], v. 263, n. 12, p. 2411-2415, 13 set. 2016.

PATEL, S. D. et al. **Interventional compared with medical management of symptomatic carotid web: a systematic review.** Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases, [S.L.], v. 31, n. 10, p. 106682, out. 2022.

TOYODA, K. et al. **Identification of Covert Atrial Fibrillation in Cryptogenic Ischemic Stroke: current clinical practice in japan.** Journal Of Stroke And Cerebrovascular Diseases, [S.L.], v. 25, n. 8, p. 1829-1837, ago. 2016.

KIYUNA, F. et al. **Association of Embolic Sources With Cause-Specific Functional Outcomes Among Adults With Cryptogenic Stroke.** Jama Network Open, [S.L.], v. 1, n. 5, p. 182953, 28 set. 2018.

SIEGAL, D. M.; ANAND, S. S. **Considerations for use of direct oral anticoagulants in arterial disease.** Research And Practice In Thrombosis And Haemostasis, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 12502, maio 2021.

POLI, S. et al. **Closure or medical therapy of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: prospective case series.** Neurological Research And Practice, [S.L.], v. 3, n. 1, 1 abr. 2021.

MAY, J. E.; MOLL, S. **Unexplained arterial thrombosis: approach to diagnosis and treatment.** Hematology, [S.L.], v. 2021, n. 1, p. 76-84, 10 dez. 2021.

CAPPATO, R.; WELSH, R. **Exploring unmet needs in venous and arterial thromboembolism with rivaroxaban.** Thrombosis And Haemostasis, [S.L.], v. 116, n. 02, p. 2-12, 2016.

YUAN, F. et al. **A hybrid automated event adjudication system for clinical trials.** Clinical Trials, [S.L.], p. 174077452211492, 3 fev. 2023.

BHATIA, K. et al. **Dual Antiplatelet Therapy Versus Aspirin in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.** Stroke, v. 52, n. 6, p. e217–e223, jun. 2021.

RODRIGUES, M. de S.; SANTANA, L. F. e; GALVÃO, I. M. **Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do AVC isquêmico: uma abordagem descritiva.** Revista de Medicina, [S. l.], v. 96, n. 3, p. 187-192, 2017.

PRABHAKARAN, Shyam; IBEH, Chinwe. **Cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS).** 2023. UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cryptogenic-stroke-and-embolic-stroke-of-undetermined-source-esus?source=bookmarks_widget#. Acesso em: 10 mar. 2023.