



EFICÁCIA E SEGURANÇA DA BUTILFTALIDA EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÊMICO AGUDO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Efficacy and safety of butylphthalide in patients
with acute ischemic stroke: an integrative review

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 2 | Ano 2024

Camila Pereira Reis dos Santos¹, Ana Paula Alves de Andrade Ramos¹, Lucilene Rodrigues Dias²,
Isabela Wilxenski de Moraes³, Mikaela Maria de Carvalho Costa⁴, Hector Daniel Lobo Ferreira⁴,
Márcio Denes da Silva Cruz Júnior⁴, Rayane Batista Pinheiro⁴, Maria Elis Barreiros de Oliveira Costa⁴,
Isabelle de Miranda Corrêa⁴, Priscilla Dutra Lira⁴, Andrew Pereira da Silva⁵

RESUMO

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) agudo representa uma emergência médica crítica, o qual se caracteriza pelo início repentino de déficits neurológicos focais dentro de um território vascular, responsável por 1 em cada 6 mortes por doenças cardiovasculares no ano de 2021. A butilftalida é um composto que pode atuar de diferentes formas no processo de isquemia cerebral e desempenhar um papel protetor no infarto cerebral por meio de uma ação anti-inflamatória, antioxidante, anti-apoptose e proteção da microcirculação. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da butilftalida em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca do uso da butilftalida em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo. Ficou constatado que a administração de butilftalida resultou em uma maior diferença de fase no lado afetado em pacientes com AVEi, indicativa de uma melhoria na autorregulação cerebral, em comparação com o grupo placebo. Adicionalmente, observou-se uma melhora nas funções motoras e uma redução das pontuações de ansiedade e depressão nos pacientes que receberam butilftalida. Esses achados destacam a butilftalida como uma terapia promissora para melhorar não apenas a independência funcional, mas também aspectos comportamentais após um episódio de AVEi, sem evidências significativas de efeitos colaterais adversos.

Palavras-chave: Butilftalida; Acidente Vascular Encefálico Isquêmico; Ensaio Clínico.

ABSTRACT

Acute ischemic stroke (IS) represents a critical medical emergency, which is characterized by the sudden onset of focal neurological deficits within a vascular territory, responsible for 1 in 6 deaths from cardiovascular diseases in 2021. Butylphthalide is a compound that can act in different ways in the process of cerebral ischemia and play a protective role in cerebral infarction through anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptosis and microcirculation protection. This review study sought to evaluate new studies on the efficacy and safety of butylphthalide in patients with acute ischemic stroke, based on randomized clinical trials published in current medical literature. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: randomized clinical trials; articles published in the last 5 years (2019-2024); that had full text available in English, Portuguese or Spanish and that addressed the use of butylphthalide in patients with acute ischemic stroke. It was found that the administration of butylphthalide resulted in a greater phase difference on the affected side in patients with ischemic stroke, indicative of an improvement in cerebral autoregulation, compared to the placebo group. Additionally, an improvement in motor functions and a reduction in anxiety and depression scores were observed in patients who received butylphthalide. These findings highlight butylphthalide as a promising therapy to improve not only functional independence but also behavioral aspects after an episode of ischemic stroke, without significant evidence of adverse side effects.

Keywords: Butylphthalide; Ischemic Stroke; Clinical Trial.

- 1- Faculdade Nova Iguaçu - UNIG
- 2- Faculdade Unicesumar de Corumbá
- 3- Universidade de Franca - Unifran
- 4- Faculdade Metropolitana de Manaus - Fametro
- 5- Universidade Federal de Pernambuco

Autor de correspondência

Camila Pereira Reis dos Santos

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) agudo representa uma emergência médica crítica, o qual se caracteriza pelo início repentino de déficits neurológicos focais dentro de um território vascular e que decorre de patologias cerebrovasculares subjacentes. Sendo verificado como o tipo mais comum de AVE, o AVEi representa um desafio significativo para os sistemas de saúde pública em todo o mundo. Além disso, com seu impacto generalizado em diversas populações de pacientes, os AVEs constituem uma importante causa de morbidade e mortalidade.¹⁻⁴

Sabe-se que o AVE foi responsável por 1 em cada 6 mortes por doenças cardiovasculares no ano de 2021. Nos Estados Unidos, ocorreu um AVE a cada 40 segundos, resultando em uma morte relacionada ao AVE a cada 3 minutos no mesmo ano. Existem disparidades na incidência e nos resultados de AVE entre grupos raciais e étnicos, sendo que adultos negros não hispânicos enfrentam quase o dobro do risco de um primeiro AVE em comparação com adultos brancos, e tanto adultos negros não hispânicos quanto adultos das ilhas do Pacífico registram as maiores taxas de mortalidade relacionadas a AVE. Ademais, a taxa de mortalidade atribuída ao AVE aumentou de 38,8 por 100 mil habitantes em 2020 para 41,1 por 100 mil habitantes em 2021.⁵⁻⁸

Em relação ao manejo do AVEi, o objetivo da terapia no AVEi agudo é preservar

o tecido em áreas onde a perfusão encontra-se reduzida, porém em nível suficiente para evitar o infarto da região encefálica acometida. O tecido nessa área de oligoemia é preservado restaurando o fluxo sanguíneo para as regiões comprometidas e possibilitando melhorias no fluxo colateral. As estratégias de recanalização incluem ativador de plasminogênio tipo tecido recombinante IV e trombectomia mecânica. A restauração do fluxo sanguíneo pode reduzir os efeitos da isquemia caso seja realizada de forma rápida. O uso de técnicas endovasculares têm sido empregadas com sucesso em pacientes selecionados para tratar AVEi agudo.⁹⁻¹²

Nesse caso, a reperfusão é uma abordagem comprovada, e a neuroproteção se faz uma abordagem adicional promissora para tratar o AVEi. Por mais que a terapia de reperfusão tenha sido recomendada como uma estratégia de tratamento padrão para o AVEi, sabe-se que quase metade dos pacientes não se beneficia do início oportuno da terapia de reperfusão aguda. Assim, medicamentos neuroprotetores e estratégias de recuperação se tornam necessárias, com urgência, na prática clínica. A cerebroproteção, ou citoproteção cerebral, por exemplo, é uma abordagem terapêutica potencial para cessar o efeito teto da terapia de reperfusão por meio do salvamento, recuperação ou regeneração da estrutura e função dos neurônios e outras células que compõem o sistema neurológico central.¹³⁻¹⁵

A DL-3-n-butilftalida (NBP), nesse contexto, é um composto sintetizado que foi originalmente extraído de sementes de *Apium graveolens*, um tipo de aipo chinês. Por mais que o mecanismo molecular específico de ação do NBP ainda não seja totalmente conhecido, alguns dados pré-clínicos de diferentes modelos mostraram que o NBP poderia atuar de diferentes formas no processo de isquemia cerebral e desempenhar um papel protetor no infarto cerebral por meio de uma ação antiinflamatória, antioxidante, anti-apoptose e proteção da microcirculação.¹⁶⁻¹⁸ Diante disso, o presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança da butilftalida em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual.

METODOLOGIA

O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em julho de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Butylphthalide” e “Acute Ischemic Stroke”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Butilftalida” e “Acidente vascular

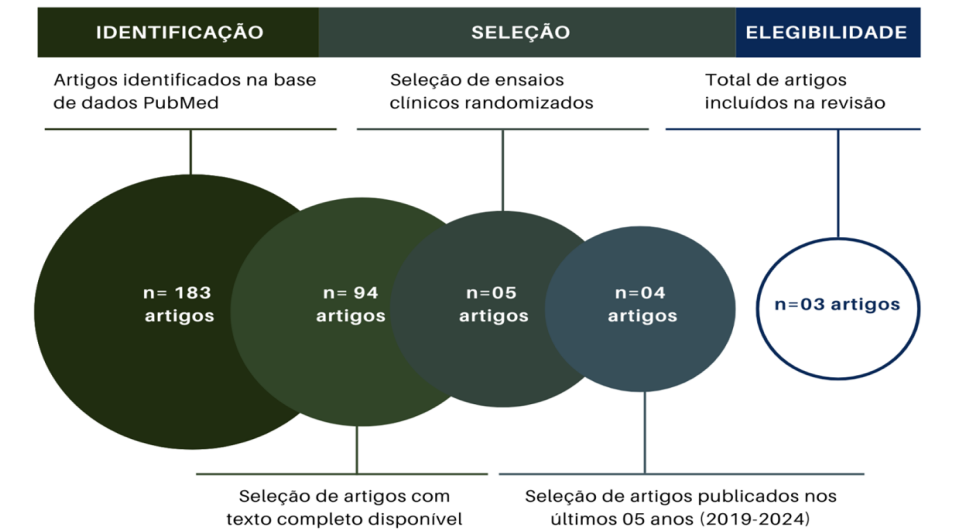
cerebral isquêmico agudo”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso da butilftalida em pacientes com acidente vascular encefálico isquêmico agudo. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 183 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 94 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 05 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024), foram encontrados 04 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Guo et al., 2023	Wang et al., 2023	Yang et al., 2021
Título	<i>Effectiveness of butylphthalide on cerebral autoregulation in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis (EBCAS study)</i>	<i>Efficacy and Safety of Butylphthalide in Patients With Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial</i>	<i>Efficacy of sequential N-butyphthalide therapy on psychiatric and behavioral functions in acute ischemic stroke</i>
Objetivos	Investigar o efeito da butilftalida na autorregulação cerebral (AC) em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo.	Avaliar a eficácia e a segurança da 3-n-butilftalida (NBP) em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo recebendo terapia de reperfusão de trombólise intravenosa e/ou tratamento endovascular.	Examinar como a terapia sequencial de N-butilftalida (NBP) pode melhorar o movimento físico, as atividades da vida e os distúrbios psicológicos em pacientes com AVC.
Tipo de Estudo	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado, cego, de fase 4.	Ensaio clínico randomizado paralelo, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo.	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado.
Método/Amostr a	99 pacientes foram randomizados 2:1 para o grupo butilftalida ou placebo. O grupo butilftalida recebeu infusão intravenosa com uma solução pré-configurada de butilftalida-cloreto de sódio por 14 dias e uma cápsula oral de butilftalida por mais 76 dias.	De 1236 pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo, 1216 pacientes com 18 anos ou mais diagnosticados com acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Dentro de 6 horas após o início dos sintomas, os pacientes foram randomizados para receber NBP ou placebo na proporção de 1:1.	O grupo experimental recebeu injeções de 100 mL de NBP duas vezes ao dia nos primeiros 14 dias e uma cápsula mole sequencial de 200 mg de NBP 3 vezes ao dia pelos próximos 76 dias. O grupo controle recebeu injeções de 100 mL de NBP placebo duas vezes ao dia nos primeiros 14 dias.
Principais Resultados	A diferença de fase do lado afetado em 14 dias ou alta e em 90 dias foi maior no grupo butilftalida do que no grupo placebo. Portanto, o tratamento com butilftalida por 90 dias pode melhorar significativamente a AC em pacientes com AVC.	Entre pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo que receberam trombólise intravenosa e/ou tratamento endovascular, a NBP foi associada a uma maior proporção de pacientes que alcançaram um resultado funcional favorável em 90 dias em comparação com o placebo.	A terapia sequencial de 90 dias com NBP como terapia adicional no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico pode melhorar melhor as funções psicológicas e comportamentais dos pacientes sem efeitos colaterais significativos.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

DISCUSSÃO

A estratégia de tratamento padrão recomendada diante de um quadro de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) consiste na terapia de reperfusão. Contudo, metade dos pacientes com esse quadro não se beneficiam do início oportuno dessa terapia ou não têm a oportunidade de receber a trombólise venosa ou qualquer intervenção intravascular. Nesse sentido, pesquisas envolvendo autorregulação cerebral utilizando medicamentos específicos avançam para melhorar o prognóstico desses pacientes.¹⁹⁻²¹

A autorregulação cerebral, mecanismo que em estudos clínicos e animais se mostrou essencial para manter a estabilidade do fluxo sanguíneo cerebral apesar das alterações vasculares intrínsecas à ocorrência do AVEi, está intimamente relacionada ao prognóstico dessa condição. Uma das medicações com descrição em modelos animais de AVCi capaz de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral é a butilftalida, um composto sintético extraído de sementes do aipo chinês (*Apium graveolens*) e que teve o seu uso aprovado pela China Food and Drug Administration (CFDA) para o tratamento de pacientes com esse diagnóstico.^{19,20}

Buscando investigar o papel que a butilftalida apresenta nos níveis de autorregulação cerebral em pacientes com AVEi, um recente ensaio clínico randomizado controlado comparou os níveis de autorregulação cerebral

utilizando butilftalida injetável e em cápsula. Para isso, 99 pacientes diagnosticados com AVEi foram randomizados na proporção de 2:1 para receber uma infusão intravenosa de cloreto de sódio com butilftalida durante 14 dias, além de butilftalida oral por mais 76 dias (n = 66) ou placebo (n = 33).¹⁹

A avaliação da autorregulação cerebral dos participantes se deu nos dias 14 e 90 do estudo utilizando as pontuações de Barthel, de NIHSS (NIH Stroke Scale/Score) e das diferenças de fase de autorregulação no lado afetado. Os resultados desse estudo evidenciaram que a diferença de fase do lado afetado em 14 ou 90 dias foi maior no grupo que recebeu butilftalida em comparação com o grupo que recebeu o placebo, evidenciando que o tratamento com butilftalida aumentou a autorregulação cerebral nos tempos avaliados. Esse achado, de acordo com os autores do estudo, demonstra a eficácia que a butilftalida apresenta em pacientes com AVEi ao se fazer o seu uso durante 90 dias.¹⁹

Paralelamente, uma outra estratégia promissora de tratamento para pacientes acometidos com AVCi envolve a neuroproteção, terapia que busca quebrar o efeito teto de reperfusão através da recuperação ou regeneração de estruturas neuronais no sistema nervoso central. Nesse sentido, medicamentos como edaravona, nerinetida e butilftalida já sugeriram neuroproteção em ensaios clínicos anteriores. A butilftalida, em especial, apesar de não apresentar mecanismo molecular específico, mostrou-se desempenhar um papel na neuroproteção através de sua ação antinflamatória,

antioxidante e protetora da microcirculação.²⁰

Desse modo, recente estudo avaliou a eficácia e a segurança que a butilftalida apresenta em pacientes com AVEi que receberam a terapia de reperfusão de trombólise intravenosa ou tratamento endovascular, algo inédito tendo em vista que nenhum estudo até então havia sido feito sobre a ação sinérgica entre a butilftalida e a terapia de reperfusão. Nesse ensaio clínico conduzido em 59 centros na China, 1.216 pacientes diagnosticados com AVEi, que receberam ativador do plasminogênio tecidual recombinante intravenoso (rt-PA) ou tratamento endovascular e que puderam iniciar o medicamento dentro de até 6 horas do início dos sintomas foram randomizados em grupos que receberam butilftalida (n = 607) em diferentes formulações ou placebo (n = 609) ao longo de 90 dias.²⁰

Após esse tempo foram observados resultados funcionais favoráveis, avaliados através da mudança da pontuação da Escala de Rankin modificada, em 344 pacientes do grupo que recebeu butilftalida em comparação com 268 pacientes do grupo placebo. Além disso, eventos adversos sérios que ocorreram dentro dos 90 dias avaliados, como hemorragia intracraniana sintomática, foram mais prevalentes no grupo que recebeu placebo em comparação com o grupo que recebeu butilftalida.

²⁰

Ademais, a prevalência de distúrbios psiquiátricos após AVEi, como depressão, pode chegar até 65%, o que motivou um recente estudo a avaliar o uso da butilftalida na melhora dos movimento físicos e dos distúrbios psicológicos em pacientes que tiveram AVEi baseado em resultados

anteriores que mostraram efeitos significativos desse fármaco na reabilitação das funções motoras e comportamentais após AVEi.²¹

Para isso, 182 pacientes com diagnóstico de AVEi, com início dos sintomas até às 48 horas anteriores à inscrição no estudo, foram randomizados para receber terapia com butilftalida 100 ml injetável 2 vezes ao dia nos primeiros 14 dias seguido de butilftalida 200 mg oral 3 vezes ao dia durante 76 dias (n = 99) ou placebo (n = 83). Os pacientes foram avaliados no dia 0 em até 6 meses após o início do estudo e foram avaliados quanto às escalas de Barthel, de Rankin modificada, de Ansiedade e de Depressão de Hamilton.²¹

Os resultados desse estudo evidenciou o papel que a terapia com butilftalida apresenta na melhora da independência funcional ao aumentar significativamente o índice de Barthel no grupo controle. Além disso, nesse mesmo grupo houve redução das pontuações da escala de Rankin modificada, de ansiedade e de depressão. Esses resultados, de acordo com os autores, mostram que a terapia sequencial com butilftalida, atuando como terapia adicional no tratamento do AVEi, pode melhorar funções motoras e comportamentais sem demonstrar efeitos colaterais significativos.²¹

CONCLUSÃO

Este estudo proporcionou evidências robustas do potencial terapêutico da butilftalida no tratamento do acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi). Os resultados demonstraram que a administração de butilftalida resultou em uma maior diferença de fase no lado afetado em

pacientes com AVEi, indicativa de uma melhoria na autorregulação cerebral, em comparação com o grupo placebo. Além disso, os pacientes tratados com butilftalida apresentaram resultados funcionais significativamente melhores, conforme avaliado pela Escala de Rankin modificada, em comparação aos controles. Adicionalmente, observou-se uma melhora nas funções motoras e uma redução das pontuações de ansiedade e depressão nos pacientes que receberam butilftalida. Esses achados destacam a butilftalida como uma terapia promissora para melhorar não apenas a independência funcional, mas também aspectos comportamentais após um episódio de AVEi, sem evidências significativas de efeitos colaterais adversos.

REFERÊNCIAS

1. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(3):333-340.
2. Pierik R, Algra A, van Dijk E, et al. On behalf of the Parelsoer Institute-Cerebrovascular Accident Study Group. Distribution of Cardioembolic Stroke: A Cohort Study. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(1):97-104.
3. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(2):76-83.
4. Cole JW. Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(1):133-157.
5. Tsao CW, Aday AW, Almarazooq ZI, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(8):93-621.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):146-603.
7. Jackson G, Chari K. National Hospital Care Survey Demonstration Projects: Stroke Inpatient Hospitalizations. *Natl Health Stat Report*. 2019;(132):1-11.
8. Jaiswal V, Hanif M, Ang SP, et al. The Racial Disparity Among the Clinical Outcomes Post Stroke and its Intervention Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(9):101753.
9. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):314-370.
10. Zhang J, Ta N, Fu M, et al. Use of DWI-FLAIR Mismatch to Estimate the Onset Time in Wake-Up Strokes. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022;18:355-361.
11. Kvistad CE, Naess H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jun;21(6):511-519.
12. Rehman AU, Mohsin A, Cheema HA, et al. Comparative efficacy and safety of tenecteplase and alteplase in acute ischemic stroke: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol Sci*. 2023;445:120537.
13. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-1731.
14. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. American Heart Association Stroke Council . 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49(3):46-110.
15. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):344-418.
16. Bi M, Zhang M, Guo D, et al. N-butylphthalide alleviates blood-brain barrier impairment in rats exposed to carbon monoxide. *Front Pharmacol*. 2016;7:394.
17. Zhang C, Cui L, He W, Zhang X, Liu H. DL-3-n-butylphthalide promotes neurite outgrowth of primary cortical neurons by Sonic Hedgehog signaling via upregulating Gap43. *Exp Cell Res*. 2021;398(2):112420.
18. Liu X, Liu R, Fu D, et al. DL-3-n-butylphthalide inhibits neuroinflammation by stimulating foxp3 and Ki-67 in an ischemic stroke model. *Aging*. 2021;13(3):3763-3778.
19. Guo ZN, Yue BH, Fan L, et al. Effectiveness of butylphthalide on cerebral autoregulation in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis (EBCAS study): A randomized, controlled, multicenter trial. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2023;43(10):1702-1712.
20. Wang A, Jia B, Zhang X, et al. Efficacy and safety of butylphthalide in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*. 2023;80(8):851-859.
21. Yang L, Li H, Wu Y, et al. Efficacy of sequential N-butylphthalide therapy on psychiatric and behavioral functions in acute ischemic stroke. *Medicine*. 2021;100(46):e27860.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.