

EFICÁCIA DO USO DA 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Data de aceite: 01/11/2023

Davi Henrique Mendes Silva

Centro Universitário UNIFAVIP, Caruaru-
PE
<https://orcid.org/>

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de
Pernambuco – UFRPE, Recife-PE
<https://orcid.org/>

Cristiane Gomes Lima

Centro Universitário UNIFAVIP, Caruaru-
PE
<https://orcid.org/>

RESUMO: O Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma condição psicopatológica oriunda de uma ou várias experiências traumáticas vivenciadas, de alta incidência mundial e muito associada a outras comorbidades, e que carece de terapias com maior efetividade e eficácia. Dentre as recentes terapias inovadoras desenvolvidas para transtornos mentais que envolvem substâncias moduladoras do SNC está a psicoterapia assistida pela 3,4 – metilenodioximetanfetamina (MDMA), molécula mediadora de neurotransmissores e facilitadora de processos mentais essenciais para a

psicoterapia. O presente estudo buscou realizar uma revisão literária dos estudos de melhor nível de evidência abordando tal terapia. O estudo foi feito na forma de uma revisão integrativa na qual a pesquisa dos ensaios clínicos foi feita nas bases de dados PubMed, LILACS (via BVS), Scielo e EBSCO, onde dos 6923 artigos iniciais, 7 estudos foram selecionados. Os ensaios clínicos selecionados, randomizados duplo-cegos com grupos controle, utilizaram indicadores clínicos usuais para avaliar a presença e o grau da intensidade do TEPT e sintomatologias associadas, avaliando a eficácia do tratamento nos grupos que receberam MDMA em relação aos grupos com placebo. Desse modo, todos os estudos indicaram que houve redução da sintomatologia do TEPT em percentual maior nos grupos tratamento em relação aos grupos controle, corroborando para a viabilidade desta modalidade psicoterapêutica como alternativa na prática clínica.

PALAVRAS-CHAVE: MDMA, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, PTSD

EFFECTIVENESS OF USE OF 3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE IN THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS

ABSTRACT: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a psychopathological condition arising from one or several traumatic experiences, with a high worldwide incidence and closely associated with other comorbidities, which lacks more effective therapies. Among the recent innovative therapies developed for mental disorders that involve substances that modulate the CNS is psychotherapy assisted by 3,4 – methylenedioxyamphetamine (MDMA), a molecule that mediates neurotransmitters and facilitates mental processes essential for psychotherapy. The present study sought to carry out a literary review of studies with the best level of evidence addressing this therapy. The study was carried out in the form of an integrative review whose search for clinical trials was carried out in the databases PubMed, LILACS (via VHL), Scielo and EBSCO, where of the 6923 initial articles, 7 studies were selected. The selected clinical trials, randomized double-blind with control groups, used usual clinical indicators to assess the presence and degree of intensity of PTSD and associated symptoms, evaluating the effectiveness of treatment in groups that received MDMA in relation to groups with placebo. Thus, all studies indicated that there was a greater percentage reduction in PTSD symptoms in the treatment groups compared to the control groups, corroborating the viability of this psychotherapeutic modality as an alternative in clinical practice.

KEYWORDS: MDMA, 3,4-methylenedioxyamphetamine, PTSD

1 | INTRODUÇÃO

O Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma condição clínica altamente prevalente, afetando cerca de 4% da população global, e é categorizado como Desordem associada a Traumas e Estressores no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5.^a edição (DSM-5) (BIRD et al., 2021). Este transtorno representa um problema de saúde pública de grande relevância devido à sua alta incidência, com aproximadamente 70% da população enfrentando eventos traumáticos e 77,7% apresentando TEPT em algum momento de suas vidas, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) obtidos em Pesquisas de Saúde Mental Global (WMH Surveys) (KESSLER et al., 2017).

O TEPT pode se desenvolver após exposição a um único evento traumático ou a repetidas experiências estressantes, frequentemente de natureza aterrorizante e aversiva, resultando na persistência de sintomas que impactam significativamente o funcionamento diário dos indivíduos (FEDUCCIA; MITHOEFFER, 2018). Além disso, os pacientes com TEPT frequentemente experimentam reexperiências traumáticas, como memórias intrusivas perturbadoras, pesadelos e flashbacks, e tendem a evitar lembranças, pensamentos e estímulos relacionados ao evento traumático. A gravidade desses sintomas é tal que pode contribuir para um aumento no risco de suicídio (BIRD et al., 2021).

É importante destacar fatores agravantes para o prognóstico dos pacientes com TEPT, como a falta de consenso nos critérios de diagnóstico e tratamento, a alta taxa de comorbidade (62-92%), a elevada taxa de abandono e não-responsividade aos tratamentos

existentes, a recorrência dos sintomas (40-70%) independentemente da modalidade de tratamento escolhida e uma taxa moderada de remissão (28-40%) quando são aplicadas as psicoterapias consideradas de primeira linha (SOTTILE; VIDA., 2022).

Diante deste cenário desafiador, a busca por novas abordagens terapêuticas que possam melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com TEPT, aumentando a eficácia e a segurança das psicoterapias existentes, levou ao desenvolvimento de uma linha de pesquisa centrada no uso da substância psicoativa 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) concomitante à psicoterapia no tratamento do TEPT. A MDMA é uma substância psicoativa que atua na liberação de serotonina, norepinefrina e dopamina, além de modular a sinalização neuro-hormonal de oxitocina e cortisol. Essa substância influencia regiões cerebrais relacionadas ao aprendizado, memória, emoção e atenção, facilitando a reconsolidação da memória e o aprendizado da resposta ao medo (FEDUCCIA; MITHOEFFER, 2018).

A MDMA pode reforçar aspectos importantes das terapias, aumentando a introspecção e mantendo a conexão entre pacientes e terapeutas. Além disso, ela facilita a ocorrência de experiências terapêuticas, como o reprocessamento de memórias traumáticas com maior clareza e equanimidade emocional. Os estudos com pacientes com TEPT demonstraram que a MDMA também proporciona insights valiosos sobre outros aspectos pessoais necessários para a recuperação (FEDUCCIA; MITHOEFFER, 2018).

Por fim, é relevante observar que a psicoterapia assistida por MDMA foi reconhecida como “terapia inovadora” pela Food and Drug Administration (FDA) em 2017, e ensaios clínicos de fase 3, conduzidos pela Associação Multidisciplinar para Estudos Psicodélicos (MAPS), estão em andamento para avaliar sua segurança e eficácia no tratamento do TEPT (BIRD et al., 2021). Nesse contexto, esta revisão integrativa da literatura busca compilar informações confiáveis sobre a terapia com MDMA no TEPT, com o objetivo de sintetizar dados relevantes que possam otimizar futuras pesquisas em busca de tratamentos mais efetivos e eficazes contra essa condição. Isso ocorre em um momento de crescente interesse em substâncias previamente proscritas, como a MDMA, como opções terapêuticas promissoras.

2 | METODOLOGIA

Este estudo consistiu em uma revisão integrativa da literatura visando sintetizar e organizar informações em várias etapas. Inicialmente, a pesquisa envolveu a formulação de uma pergunta orientadora, seguindo a estratégia PICO (Paciente ou Problema, Intervenção, Comparação e Outcome). O tema escolhido foi o Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e a intervenção de interesse foi o uso de MDMA em tratamento psicoterapêutico, comparado à psicoterapia sem fármacos, com a eficácia como desfecho.

A coleta de dados foi realizada por meio de pesquisa em diversas bases de dados

e bibliotecas virtuais na área da saúde, como PubMed, LILACS, Scielo e EBSCO. Foram utilizados os termos “MDMA” e “3,4-Methylenedioxymethamphetamine” combinados com “PTSD” (Post-Traumatic Stress Disorder) usando o operador “AND”.

Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos randomizados com grupo controle (fases 2 e 3), estudos observacionais em seres humanos com amostras maiores que 20, diversidade de gêneros, idades e etnias, e foco na relação entre MDMA e TEPT. Foram excluídos estudos duplicados, com amostras menores que 20 e que não respondiam diretamente à pergunta orientadora.

Durante a pesquisa, houve uma triagem inicial com base nos títulos e resumos dos artigos para determinar sua relevância. Os artigos selecionados foram então submetidos a critérios de inclusão/exclusão e avaliação crítica, considerando nível de evidência que variavam conforme a qualidade do estudo, de 1 (revisão sistemática ou metanálise) a 7 (opiniões de autoridades ou relatórios de comitês de especialistas) (GALVÃO, 2006).

Após esta etapa, foi realizada a extração dos dados obtidos em cada estudo selecionado por meio de um instrumento de coleta de dados (SOUZA et al., 2010), adaptado para este projeto, com a finalidade de selecionar os dados relevantes para a identificação dos estudos, como exposto no Quadro 1, como também para suas características metodológicas, segundo o Quadro 2, possibilitando assim a comparação e discussão dos resultados.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada nas 4 bases de dados virtuais apresentou, inicialmente, um total de 6923 artigos. Porém, conforme apresentado no fluxograma da Figura 1, um total de 7 artigos foram selecionados após triagem segundo os critérios de elegibilidade.

Dos 6923 artigos iniciais, 5191 foram excluídos após serem aplicados os critérios de idioma (inglês), temporalidade (últimos 13 anos), disponibilidade do texto integral e tipo de estudo executado (ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais). Em seguida, outros 1678 foram excluídos após leitura do título e consequente incompatibilidade com a pergunta norteadora. Dos 54 artigos restantes, foram eliminados aqueles em duplicata dentro de cada base de dados, deixando 30 artigos para leitura do resumo e avaliação dos níveis de evidência (GALVÃO, 2006). Por fim, após leitura e remoção de duplicatas entre as bases de dados, restaram os 7 artigos selecionados para esta revisão de literatura.

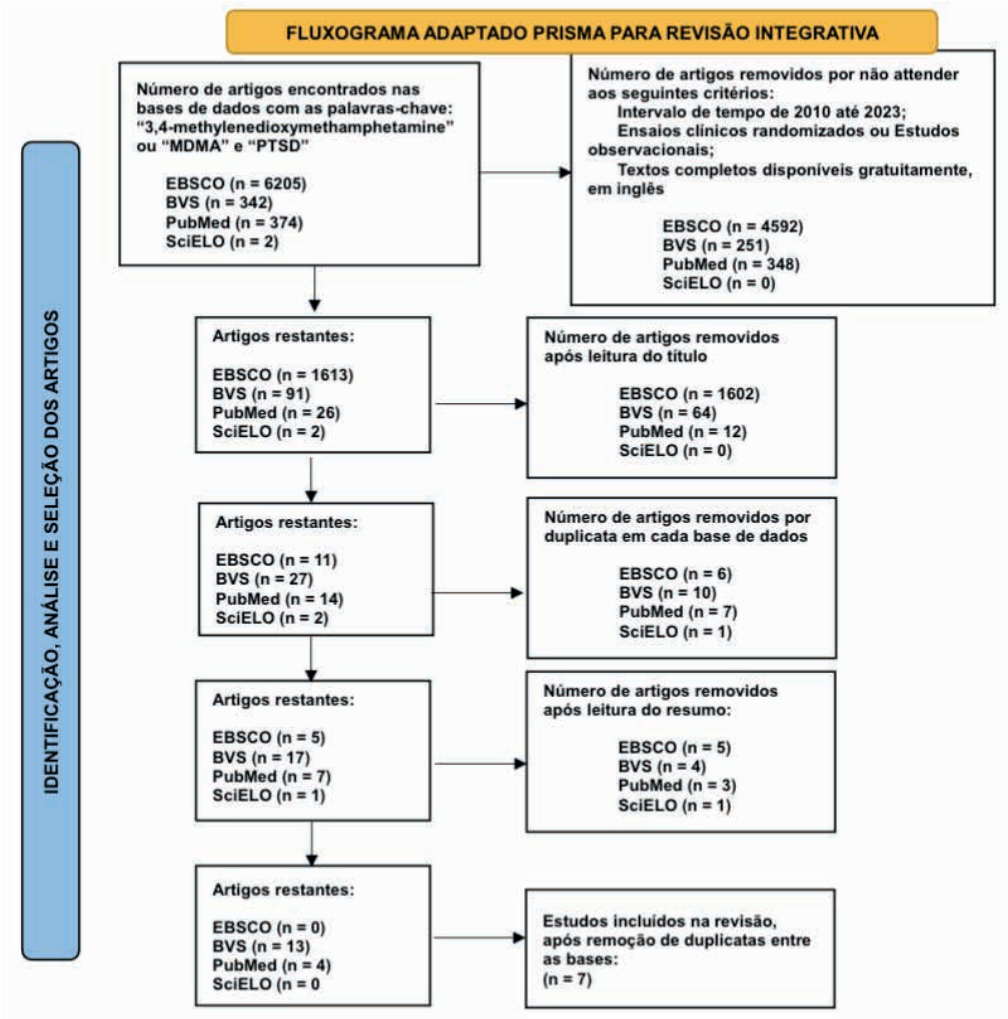


FIGURA 1. Fluxograma adaptado do método PRISMA para seleção dos artigos (PAGE et al., 2021).

Uma vez selecionados, foi utilizado o instrumento adaptado de coleta de dados (SOUZA et al., 2010) para extração dos dados dos estudos, ou seja, identificação, características metodológicas e resultados de cada um deles. O Quadro 1, a seguir, apresenta as informações dos estudos, a saber: os títulos dos artigos e periódicos onde foram publicados; os autores; os anos de publicação; os idiomas e os locais de execução dos estudos.

Todos os estudos foram realizados em língua inglesa nos Estados Unidos (100%), enquanto três deles (42%), também realizados no Canadá e em Israel e um deles somente nos EUA e Canadá. Foram publicados entre os anos 2010 e 2023, com sua totalidade sendo ensaios clínicos randomizados, os quais são dotados de maior qualidade de evidências

(GALVÃO, 2006). Em seguida, foram coletadas as características metodológicas, os resultados e os níveis de evidência de cada estudo (Quadro 2).

TÍTULO DO ARTIGO	PERIÓDICO	AUTORES	ANO	PAÍS	IDIOMA
The safety and efficacy of ± 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study	Journal of Psychopharmacology	Mithoefer et al.	2010	Estados Unidos	Inglês
3,4-Methylenedioxymethamphetamine assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial	Journal of Psychopharmacology	Ot'alora et al.	2018	Estados Unidos	Inglês
3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial	Lancet Psychiatry	Mithoefer et al.	2018	Estados Unidos	Inglês
MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study	Nature Medicine	Mitchell et al.	2021	Canadá, Estados Unidos, Israel	Inglês
Sleep Quality Improvements After MDMA-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder	Journal of Traumatic Stress	Ponte et al.	2021	Canadá, Estados Unidos, Israel	Inglês
MDMA-assisted therapy significantly reduces eating disorder symptoms in a randomized placebo-controlled trial of adults with severe PTSD	Journal of Psychiatric Research	Brewerton et al.	2022	Canadá, Estados Unidos, Israel	Inglês
MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial	Nature Medicine	Mitchell et al.	2023	Canadá e Estados Unidos	Inglês

QUADRO 1. Identificação dos estudos selecionados por título, periódico, autores, ano de publicação, país e idioma do estudo.

Todos os estudos selecionados foram pesquisas com delineamento experimental, onde um efeito causal entre duas variáveis foi testado por meio da manipulação ou controle de variáveis independentes com o intuito de avaliar seu efeito sobre as variáveis dependentes e, a partir daí, realizar as observações e extrair as conclusões possíveis. Os participantes desses estudos foram distribuídos aleatoriamente entre os grupos controle e tratamento. Em cinco desses estudos (MITHOEFER et al., 2010; OT'ALORA et al., 2018; MITHOEFER et al., 2018; MITCHELL et al., 2021 e MITCHELL et al., 2023) a questão investigada pelos pesquisadores foi a relação entre o uso de MDMA na psicoterapia para o TEPT e a melhora prognóstica dos pacientes após tal tratamento. Os dois estudos restantes (PONTE et al., 2021 e BREWERTON et al., 2022), por sua vez, testaram a relação da psicoterapia assistida pela MDMA em sintomatologias específicas presentes nos quadros

de TEPT, distúrbios do sono e transtornos alimentares, respectivamente. Estes dois últimos estudos foram incluídos devido à presença do diagnóstico para TEPT na totalidade dos grupos amostrais, configurando sintomatologia característica de tal transtorno.

As amostras dos estudos foram distribuídas de forma randomizada entre os grupos controle/placebo e tratamento. Os três estudos iniciais tiveram tamanho amostral no intervalo $20 \leq n < 30$, ao passo que os quatro mais recentes foram realizados com amostras maiores, no intervalo $60 < n \leq 104$. A idade média total de todas as amostras ficou em torno de 40,5 anos, variando entre 39,2 e 42 anos. Em todos os estudos participaram indivíduos de ambos os sexos, diagnosticados com TEPT moderado ou crônico resistente ao tratamento, onde em dois deles (MITHOEFER et al., 2018 e PONTE et al., 2021) o número de homens foi maior que o de mulheres e nos cinco restantes, o inverso. O diagnóstico dos indivíduos de todos os estudos foi realizado durante a triagem inicial das amostras por meio das pontuações utilizadas no diagnóstico clínico para TEPT (CAPS-IV, CAPS-V, DSM-IV-R e DSM-V) que serão explicadas mais adiante.

Todas as amostras foram randomizadas entre os grupos controle e tratamento respectivos de cada estudo, onde em ambos os grupos estiveram presentes os dois sexos. Em quatro dos estudos (MITHOEFER et al., 2010; MITCHELL et al., 2021; BREWERTON et al., 2022 e MITCHELL et al., 2023) os grupos controle receberam placebo com psicoterapia, ao passo que nos três restantes (OT'ALORA et al., 2018; MITHOEFER et al., 2018 e PONTE et al., 2021) os grupos controle receberam doses mínimas de MDMA, variando entre 0 a 40mg.

Os métodos terapêuticos empregados nos ensaios selecionados apresentaram similaridades nos seus designs, métodos e técnicas. As sessões com uso de MDMA foram precedidas por três sessões preparatórias de 90 minutos de duração e realizadas mensalmente com abordagem não-diretivas com coterapeutas homem e mulher criando um ambiente com suporte e segurança, encorajando os pacientes durante os períodos de reflexão interna e diálogo sobre pensamentos, emoções e memórias que surgem. As sessões experimentais, com MDMA ou placebo, foram sucedidas por três sessões de integração, também com duração de 90 minutos, divididas semanalmente entre as sessões experimentais. Nos estudos com sessão open-label, os participantes dos grupos controle receberam doses de MDMA, com os mesmos procedimentos seguidos na sessão precedente às cegas.

Os instrumentos utilizados para a medição dos efeitos dos experimentos foram sistemas de pontuações utilizados para o diagnóstico clínico de TEPT e de sintomatologias ou transtornos associados, a saber: CAPS (Clinician Administered PTSD Scale) versões IV e V; PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index); DES-II (Dissociative Experiences Scale – II); BDI-II (Beck Depression Inventory-II), SDS (Sheehan Disability Scale), IES-R (Impact of Events Scale - Revised) e o EAT-26 (Eating Attitudes Test 26). Embora dotados de escalas de pontuação distintas, tais sistemas de pontuação funcionam pelo mesmo princípio:

quanto maiores os valores obtidos, mais severos são os quadros analisados.

CAPS (Clinician Administered PTSD Scale), versões IV e V, foi o principal sistema de mensuração utilizado em seis dos sete estudos (exceto BREWERTON et al., 2022). Ele consiste numa entrevista estruturada diagnóstica do TEPT e da severidade dos seus sintomas, extensivamente validada e utilizada em ambientes clínicos, forenses e de pesquisa, devido ao seu status de critério de referência para o respectivo transtorno. Ele foi utilizado em duas versões, IV e V, pois em cada momento estava acompanhando as atualizações do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM), cuja V edição é a mais atualizada (WEATHERS et al., 2018).

O PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index), utilizado como medida de avaliação em dois estudos (MITHOEFER et al., 2018 e PONTE et al., 2021), é um questionário elaborado para avaliar a qualidade e distúrbios do sono presentes em especial nos pacientes com transtornos psiquiátricos em geral. É composto por sete critérios principais, desde a duração e latência do sono até o uso de medicamentos, sendo bastante utilizado na prática clínica e no campo de pesquisas (BUYSSE et al., 1989).

A escala DES-II (Dissociative Experiences Scale – II) mede a frequência de experiências dissociativas no dia a dia dos indivíduos a partir de um questionário com 28 itens, a partir do qual é contabilizada a escala e a intensidade de tais experiências dentro de um amplo espectro que vai de sintomas mais leves aos mais severos. Foi desenvolvida para ser um instrumento válido e confiável para mensurar a contribuição da dissociação em vários transtornos psiquiátricos, especialmente aqueles com um componente dissociativo significativo como o TEPT (CARLSON; PUTNAM, 1993). Nesta revisão, somente um estudo utilizou esta escala (OT'ALORA et al., 2018).

Em sequência, temos a escala BDI-II (Beck Depression Inventory-II), outro questionário, com 21 itens, que é amplamente utilizado para medir a severidade de depressão em adolescentes e adultos, não detendo, contudo, caráter de ferramenta diagnóstica. A literatura existente demonstra sua ampla confiabilidade e validade nos vários estudos feitos em diferentes grupos populacionais e culturais, bem como ampla utilização como medidor de resultados de tratamentos e de estudos com indivíduos expostos anteriormente a traumas (BECK et al., 1996). Três estudos dentre os selecionados desta revisão utilizaram esta escala (OT'ALORA et al., 2018; MITHOEFER et al., 2018 e MITCHELL et al., 2021).

Outra escala abordada é a SDS (Sheehan Disability Scale), uma medida patient-rated de incapacidade funcional na vida profissional, familiar e social, desenvolvida originalmente para mensurar tal comprometimento dos indivíduos em vários transtornos psiquiátricos, servindo como medida de eficácia em vários ensaios e práticas clínicas (SHEEHAN; SHEEHAN, 2008). Ela foi utilizada em um único estudo (MITCHELL et al., 2021).

AUTORES	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO OU QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	INTERVENÇÕES REALIZADAS	RESULTADOS	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
Mithoefer et al., 2010	Pesquisa com delineamento experimental	Avaliar a eficácia do uso de MDMA coadjuvante à psicoterapia em pacientes com TEPT crônico e resistente ao tratamento.	Amostra randomizada, com tamanho amostral n = 20, cujos participantes têm idade média de 40,4 anos, sendo 3 homens e 17 mulheres, e diagnosticados pelas pontuações CAPS e DSM-IV-R com TEPT crônico resistente ao tratamento.	Estudo com grupo controle (placebo) cujos instrumentos de medida foram as pontuações CAPS-IV e IES-R, analisadas com Análise de Variância (ANOVA).	Decréscimo nos indicadores de TEPT significativamente maior no grupo experimental (MDMA) (taxa de responsividade clínica de 83%) do que no grupo controle (placebo) (taxa de responsividade clínica de 25%)	Nível 2
Ot'alora et al., 2018	Pesquisa com delineamento experimental	Avaliar a eficácia do uso de MDMA coadjuvante à psicoterapia em pacientes com TEPT crônico e resistente ao tratamento.	Amostra randomizada, com tamanho amostral n = 28, cujos participantes têm idade média de 42 anos, sendo 9 homens e 19 mulheres, e diagnosticados pelo CAPS-IV com TEPT crônico resistente ao tratamento.	Estudo com grupo controle (MDMA 40mg) cujos instrumentos de medida foram as pontuações CAPS-IV, BDI-II, DES-II e PSQI, analisadas com Análise de Variância (ANOVA).	Houve redução na pontuação do CAPS-IV e dos sintomas do TEPT, juntamente com a manutenção de tais ganhos na redução após acompanhamento de 12 meses, onde 76% dos indivíduos não estavam atendendo aos critérios de diagnóstico de TEPT.	Nível 2
Mithoefer et al., 2018	Pesquisa com delineamento experimental	Avaliar a eficácia do uso de MDMA coadjuvante à psicoterapia em pacientes com TEPT crônico e resistente ao tratamento	Amostra randomizada, com tamanho amostral n = 26, cujos participantes têm idade média de 39,2 anos, sendo 19 homens e 7 mulheres, e diagnosticados pelo CAPS-IV com TEPT crônico resistente ao tratamento, resultante de traumas oriundos do serviço militar, polícia e corpo de bombeiros.	Estudo com grupo controle (MDMA 30 mg) cujos instrumentos de medida foram as pontuações CAPS-IV, BDI-II, e PSQI, analisadas com Análise de Variância (ANOVA).	Houve redução na pontuação do CAPS-IV e dos sintomas do TEPT, nas pontuações secundárias, naqueles pacientes que tomaram dosagens maiores de MDMA. Portanto, houve maior remissão dos sintomas.	Nível 2

Mitchell et al., 2021	Pesquisa com delineamento experimental	Avaliar a eficácia do uso de MDMA coadjuvante à psicoterapia em pacientes com TEPT crônico e resistente ao tratamento	Amostra randomizada, com tamanho amostral n = 90, cujos participantes têm idade média de 41 anos, sendo 31 homens e 59 mulheres, e diagnosticados pelo CAPS-V com TEPT crônico resistente ao tratamento.	Estudo com grupo controle (placebo) e instrumentos de medida sendo as pontuações CAPS-V e SDS, analisados com o Modelo Misto para Medidas Repetidas (análise MMRM).	Houve redução robusta e significativa na pontuação do CAPS-V e do SDS nos pacientes que concluíram o tratamento, demonstrada pela atenuação significativa na sintomatologia associada ao TEPT	Nível 2
Ponte et al., 2021	Pesquisa com delineamento experimental	Avaliar a eficácia do uso de MDMA coadjuvante à psicoterapia na qualidade do sono em pacientes com TEPT crônico e resistente ao tratamento.	Amostra randomizada, com tamanho amostral n = 63, cujos participantes têm idade média de 40,8 anos, sendo 34 homens e 29 mulheres, e diagnosticados pelo CAPS-IV com TEPT crônico resistente ao tratamento.	Estudo com grupo controle (MDMA 0-40mg) cujos instrumentos de medida foram as pontuações CAPS-IV e PSQI, analisados com o Modelo Misto para Medidas Repetidas (análise MMRM).	Houve significativa redução na pontuação do CAPS-IV e melhora na qualidade do sono, no grupo com MDMA (53,2% com melhora clinicamente relevante no PSQI) em relação ao grupo controle, juntamente com a manutenção da redução após acompanhamento de 12 meses, onde 1/3 dos indivíduos não estavam atendendo aos critérios de diagnóstico de TEPT.	Nível 2
Brewerton et al., 2022	Pesquisa com delineamento experimental	Avaliar a eficácia do tratamento com MDMA para distúrbio alimentar concomitante ao TEPT.	Amostra randomizada, com tamanho amostral n = 89, cujos participantes têm idade média de 41 anos, sendo 31 homens e 58 mulheres, e diagnosticados pelo DSM-V com TEPT crônico resistente ao tratamento.	Estudo com grupo controle (placebo) e instrumentos de medida sendo a pontuação EAT-26, analisado com Análise de Variância (ANOVA).	Houve redução significativa nos valores do indicador de Transtorno Alimentar nos participantes após terapia assistida com MDMA, em relação ao grupo placebo.	Nível 2
Mitchel et al., 2023	Pesquisa com delineamento experimental	Avaliar a eficácia do uso de MDMA coadjuvante à psicoterapia em pacientes com TEPT crônico e resistente ao tratamento	Amostra randomizada, com tamanho amostral n = 104, cujos participantes têm idade média de 39,1 anos, sendo 30 homens e 74 mulheres, e diagnosticados pelo DSM-V com TEPT moderado e severo.	Estudo com grupo controle (placebo) e instrumentos de medida sendo as pontuações CAPS-V e SDS, analisados com o Modelo Misto para Medidas Repetidas (análise MMRM).	Houve redução robusta e significativa na pontuação do CAPS-V e do SDS nos pacientes que concluíram o tratamento, demonstrada pela atenuação significativa na sintomatologia associada ao TEPT	Nível 2

QUADRO 2 – Características metodológicas dos estudos por autores, tipo de estudo, objetivo, amostra, tipo de intervenção, resultado e nível de evidência.

A penúltima escala abordada é a IES-R (Impact of Events Scale – Revised). Ela é

uma medida do estresse subjetivo relacionado a vários eventos da vida, especialmente os traumáticos, focando nas características particulares de tais eventos. Possui 15 itens e é amplamente utilizada em pesquisas e práticas clínicas, sendo um dos instrumentos mais utilizados para a avaliação do TEPT (SILVA et al., 2010). Somente um estudo incluído neste artigo utilizou tal escala (MITHOEFER et al., 2010)

A última escala, por fim, é o EAT-26 (Eating Attitudes Test 26), utilizada somente num único estudo (BREWERTON et al., 2022). Este teste psicométrico consiste num questionário com 26 componentes que mensuram a presença e intensidade de sintomas de transtornos alimentares, como anorexia nervosa e bulimia, favorecendo seu diagnóstico e tratamento. A versão com 26 componentes veio substituir uma anterior com 40 itens, mantendo, contudo, a correlação clínica e psicométrica. A pontuação de corte, na qual a partir dela pode ser atestada a presença de um transtorno alimentar, é ≥ 20 (GARNER et al., 1982).

TEPT e os transtornos alimentares são condições psiquiátricas com taxas significativamente altas de associação entre seus sintomas, e cujos fatores de risco estão inter-relacionados, como histórico familiar ou pessoal de outros transtornos psiquiátricos, histórico de maus tratos na infância, altas doses de traumas severos sofridos, fatores de personalidade e ausência de apoio social (BREWERTON et al., 2022).

O Quadro 3, a seguir, relaciona os resultados das pontuações médias, e reduções percentuais, de cada indicador com os respectivos estudos. As médias registradas com TODOS OS GRUPOS foram calculadas após o grupo controle na primeira etapa do estudo receber a dose tratamento de MDMA.

INDICADOR ESTUDO	CAPS (IV e V)	PSQI	DES-II	BDI-II	SDS	IES-R
MITHOEFER et al., 2010	CAPS - IV			TRATAMENTO 44,9 – 15 (-66%)		CONTROLE 45,1 – 32,6 (-27%)
	CONTROLE 79,6 – 59,1 (-25%)					
	TRATAMENTO 79,2 – 25,5 (-67%)					
OT'ALORA et al., 2018	CAPS - IV	TODOS OS GRUPOS 12,2 – 5,4 (-55%)	TODOS OS GRUPOS 22,2 – 5,5 (-75%)	TODOS OS GRUPOS 27,8 – 7,3 (-73%)		
	TODOS OS GRUPOS 92 – 31 (-66%)					
MITHOEFER et al., 2018	CAPS - IV	CONTROLE 10,8 – 9,8 (-9%)		CONTROLE 30,4 – 15,2 (-50%)		
	CONTROLE 87,4 – 52,7 (-39%)					
	TRATAMENTO Com MDMA 75mg 82,4 – 28,3 (-65%)	TRATAMENTO Com MDMA 75mg 13,6 – 7,4 (-45%)		TRATAMENTO Com MDMA 75mg 24,7 – 11 (-55%)		
	TRATAMENTO Com MDMA 125mg 89,7 – 37,8 (-57%)	TRATAMENTO Com MDMA 125mg 14,6 – 8,4 (-42%)		TRATAMENTO Com MDMA 125mg 36,6 – 10,5 (-71%)		
PONTE et al., 2021	CAPS - IV	TODOS OS GRUPOS 12,65 – 7,34 (-41%)				
	TODOS OS GRUPOS 88,5 – 36,43 (-58%)					
MITCHELL et al., 2021	CAPS - V			CONTROLE 30,5 – 19,7 (-35%)		CONTROLE 6,8 – 4,8 (-29%)
	CONTROLE 44 – 30,1 (-31%)					
	TRATAMENTO 44,2 – 19,8 (-55%)					
MITCHELL et al., 2023	CAPS -V					CONTROLE Redução de 2,1 pontos em média
	CONTROLE 38,7 – 23,9 (-38%)					
	TRATAMENTO 39,4 – 15,7 (-60%)					
PONTUAÇÃO EAT 26						

BREWERTON et al., 2022		CONTROLE 9,28 – 8,6 (-7%)	TRATAMENTO 8,86 – 5,81 (-34%)
---------------------------	--	------------------------------	----------------------------------

QUADRO 3 – Resultados dos indicadores em cada estudo selecionado.

4 | CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos mediante as escalas supracitadas, os pesquisadores de todos os estudos corroboraram para a diminuição da sintomatologia do TEPT e condições clínicas vinculadas em todas as pontuações utilizadas, onde as taxas de redução e remissão do prognóstico foram maiores nos grupos tratamento em comparação ao grupo controle. Tendo em vista o quadro apresentado, é necessário que mais estudos sejam realizados com grupos de tamanho amostral maiores e com maior diversidade de contextos sociais. Os resultados obtidos oferecem embasamento e evidências preliminares para que mais investimentos e adaptações na legislação sejam realizados para dar continuidade aos estudos com essa psicoterapia.

REFERÊNCIAS

BECK, Aaron T.; STEER, R. A.; BROWN, G. Beck Depression Inventory–II. PsycTests Dataset, [S.L.], 1996. American Psychological Association (APA).

BIRD, Catherine I. V.; MODLIN, Nadav L.; RUCKER, James J. H.. Psilocybin and MDMA for the treatment of trauma-related psychopathology. *International Review Of Psychiatry*, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 229-249, 3 abr. 2021. Informa UK Limited.

BREWERTON, Timothy D.; WANG, Julie B.; LAFRANCE, Adele; PAMPLIN, Chelsea; MITHOEFER, Michael; YAZAR-KLOSINKI, Berra; EMERSON, Amy; DOBLIN, Rick. MDMA-assisted therapy significantly reduces eating disorder symptoms in a randomized placebo-controlled trial of adults with severe PTSD. *Journal Of Psychiatric Research*, [S.L.], v. 149, p. 128-135, maio 2022. Elsevier BV.

BUYSSE, Daniel J.; REYNOLDS, Charles F.; MONK, Timothy H.; BERMAN, Susan R.; KUPFER, David J. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 193-213, maio 1989. Elsevier BV.

CARLSON, Eve Bernstein; PUTNAM, Frank W. An update on the Dissociative Experiences Scale. *Dissociation: Progress in the Dissociative Disorder*, v. 6, n. 1, p. 16-27, março 1993.

FEDUCCIA, Allison A.; MITHOEFER, Michael C. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms?. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, [S.L.], v. 84, p. 221-228, jun. 2018. Elsevier BV.

GALVÃO, Cristina Maria. Níveis de evidência. *Acta Paulista de Enfermagem*, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 5-5, jun. 2006. FapUNIFESP (SciELO).

GARNER, David M.; OLMSTED, Marion P.; BOHR, Yvonne; GARFINKEL, Paul E. The Eating Attitudes Test: psychometric features and clinical correlates. *Psychological Medicine*, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 871-878, nov. 1982. Cambridge University Press (CUP).

KESSLER, Ronald C.; AGUILAR-GAXIOLA, Sergio; ALONSO, Jordi; BENJET, Corina; BROMET, Evelyn J.; CARDOSO, Graça; DEGENHARDT, Louisa; GIROLAMO, Giovanni de; DINOLOVA, Romyana V.; FERRY, Finola. Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European Journal Of Psychotraumatology*, [S.L.], v. 8, n. 5, 31 jul. 2017. Informa UK Limited.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 758-764, dez. 2008. Fap UNIFESP (SciELO).

MITCHELL, Jennifer M.; BOGENSCHUTZ, Michael; LILIENSTEIN, Alia; HARRISON, Charlotte; KLEIMAN, Sarah; PARKER-GUILBERT, Kelly; G., Marcela Ot'alora; GARAS, Wael; PALEOS, Casey; GORMAN, Ingmar. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 1025-1033, 10 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC.

MITCHELL, Jennifer M.; OT'ALORA G., Marcela; KOLK, Bessel van Der; SHANNON, Scott; BOGENSCHUTZ, Michael; GELFAND, Yevgeniy; PALEOS, Casey; NICHOLAS, Christopher R.; QUEVEDO, Sylvestre; BALLIETT, Brooke. MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 29, n. 9, 14 set. 2023. Springer Science and Business Media LLC.

MITHOEFER, Michael C; WAGNER, Mark T; MITHOEFER, Ann T; JEROME, Lisa; DOBLIN, Rick. The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal Of Psychopharmacology*, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 439-452, 19 jul. 2010. SAGE Publications.

MITHOEFER, Michael C; MITHOEFER, Ann T; A FEDUCCIA, Allison; JEROME, Lisa; WAGNER, Mark; WYMER, Joy; HOLLAND, Julie; HAMILTON, Scott; YAZAR-KLOSINSKI, Berra; EMERSON, Amy. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) - assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 486-497, jun. 2018. Elsevier BV.

OT'ALORA, Marcela G; GRIGSBY, Jim; POULTER, Bruce; VAN DERVEER, Joseph W; GIRON, Sara Gael; JEROME, Lisa; A FEDUCCIA, Allison; HAMILTON, Scott; YAZAR-KLOSINSKI, Berra; EMERSON, Amy. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized phase 2 controlled trial. *Journal Of Psychopharmacology*, [S.L.], v. 32, n. 12, p. 1295-1307, 29 out. 2018. SAGE Publications.

PAGE, Matthew J; MCKENZIE, Joanne e; BOSSUYT, Patrick M; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C; MULROW, Cynthia D; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer M; A AKL, Elie; BRENNAN, Sue e. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, [S.L.], p. 71, 29 mar. 2021. BMJ.

PONTE, Linnae; JEROME, Lisa; HAMILTON, Scott; MITHOEFER, Michael C.; YAZAR-KLOSINSKI, Berra B.; VERMETTEN, Eric; FEDUCCIA, Allison A. Sleep Quality Improvements After MDMA-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Journal Of Traumatic Stress*, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 851-863, 10 jun. 2021. Wiley.

SANTOS, Cristina Mamédio da Costa; PIMENTA, Cibele Andrucicoli de Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 508-511, jun. 2007. Fap UNIFESP (SciELO).

SHEEHAN, Kathy Harnett; SHEEHAN, David V. Assessing treatment effects in clinical trials with the Discan metric of the Sheehan Disability Scale. *International Clinical Psychopharmacology*, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 70-83, mar. 2008. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).

SILVA, Adriana Cardoso de Oliveira e; NARDI, Antonio Egidio; HOROWITZ, Mardi. Versão brasileira da Impact of Event Scale (IES): tradução e adaptação transcultural. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 86-93, 2010. FapUNIFESP (SciELO).

SOTTILE, Robert J.; VIDA, Thomas. A proposed mechanism for the MDMA-mediated extinction of traumatic memories in PTSD patients treated with MDMA-assisted therapy. *Frontiers In Psychiatry*, [S.L.], v. 13, 12 out. 2022. Frontiers Media SA.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? how to do it?. *Einstein (São Paulo)*, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO).

WEATHERS, Frank W.; BOVIN, Michelle J.; LEE, Daniel J.; SLOAN, Denise M.; SCHNURR, Paula P.; KALOUPEK, Danny G.; KEANE, Terence M.; MARX, Brian P. The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychological Assessment*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 383-395, mar. 2018. American Psychological Association (APA).