



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

FERNANDA FIGUEIRAS HASSELMANN

**EFICÁCIA DA TERAPIA ADJUVANTE COM 3,4-
METILENEDIOXIMETANFETANMENIA NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-
TRAUMÁTICO REFRACTÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador - Bahia

2022

FERNANDA FIGUEIRAS HASSELMANN

**EFICÁCIA DA TERAPIA ADJUVANTE COM 3,4-
METILENEDIOXIMETANFETANMENIA NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-
TRAUMÁTICO REFRACTÁRIO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de graduação em Medicina.

Orientador: Professor Doutor Antônio Carlos Cruz Freire

Salvador - Bahia

2022

RESUMO

INTRODUÇÃO: Tendo em vista a prevalência do TEPT e os índices de refratariedade ao tratamento atualmente oferecido, incita-se a busca por alternativas mais eficazes. O presente trabalho propõe revisar e descrever a literatura de estudos recentes realizados dentro desta temática, de forma a buscar evidências de melhora funcional através da administração de MDMA como droga integrada ao tratamento psicoterápico. **OBJETIVO:** Descrever a eficácia do tratamento de pacientes com transtorno do estresse pós-traumático refratário às terapias convencionais utilizando doses limitadas de 3,4-metilenedioximetanfetamina de forma controlada. **MÉTODOS:** O presente trabalho trata de uma revisão sistemática, de cunho descritivo e analítico, caracterizada pela busca de artigos em bases de dados através de uma metodologia sistematizada, que terá como base o protocolo PRISMA. Os artigos foram coletados através das plataformas MEDLINE/PUBMED, SCIELO e EMBASE. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados duplo-cego que utilizam o MDMA como terapia associada em indivíduos com TEPT refratário, realizados a partir de 2010. **RESULTADOS:** 5 estudos preencheram todos os critérios e puderam ser incluídos nesta revisão. Nos estudos analisados pudemos observar uma taxa de resposta (melhora clínica dos sintomas com diminuição do CAPS) ao tratamento com MDMA associado a psicoterapia que variou de 50%-83,3%, enquanto nos grupos controle essa resposta variou de 25-53%. Os parâmetros de resposta clínica, remissão ou perda dos critérios para TEPT foram observados com significativa diferença entre os grupos controle e intervenção, tendo os últimos índices melhores. Nos estudos que realizaram follow-up o bom resultado do MDMA como proposta terapêutica se manteve nos pacientes. **CONCLUSÃO:** A presente revisão sistemática evidenciou que em 4 dos 5 os estudos analisados, há uma concordância em relação a efetividade positiva do tratamento do TEPT refratário com MDMA.

Palavras-chave: TEPT refratário. MDMA. 3,4-metilenedioximetanfetamina. Ensaio Clínico Randomizado.

ABSTRACT

BACKGROUND: In view of the prevalence of PTSD and the refractoriness rates to the treatment currently offered, the search for more effective alternatives is encouraged. The present work proposes to review and describe the literature of recent studies carried out within this theme, in order to seek evidence of functional improvement through the administration of MDMA as an integrated drug to psychotherapeutic treatment. **AIM:** To describe the efficacy of treating patients with post-traumatic stress disorder refractory to conventional therapies using limited doses of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in a controlled manner. **METHODS:** The present work is a systematic review, of a descriptive and analytical nature, characterized by the search for articles in databases through a systematic methodology, which will be based on the PRISMA protocol. The articles were collected through MEDLINE/PUBMED, SCIELO and EMBASE platforms. Double-blind randomized clinical trials using MDMA as an associated therapy in subjects with refractory PTSD performed from 2010 onwards were selected. **RESULTS:** 5 studies met all criteria and could be included in this review. In the analyzed studies, we could observe a response rate (clinical improvement of symptoms with decreased CAPS) to treatment with MDMA associated with psychotherapy that ranged from 50%-83.3%, while in the control groups this response ranged from 25-53%. The parameters of clinical response, remission or loss of criteria for PTSD were observed with a significant difference between the control and intervention groups, with the latter indices being better. In studies that performed follow-up, the good result of MDMA as a therapeutic proposal was maintained in patients. **CONCLUSION:** The present systematic review showed that in 4 of the 5 studies analyzed, there is agreement regarding the positive effectiveness of the treatment of refractory PTSD with MDMA.

Keywords: persistent PTSD. MDMA. 3,4- methylenedioxymethamphetamine. Randomized clinical trial.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma com a síntese da busca e seleção de artigos.....	21
Figura 2 - Sumário do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática pela Cochrane Risk of Bias Tool.	31
Figura 3 - Gráfico do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia de busca dos artigos nas bases de dados.....	17
Tabela 2 - Características dos estudos excluídos.....	22
Tabela 3 - Características gerais dos estudos incluídos.....	23
Tabela 4 - Amostra populacional e critérios de elegibilidade.....	25
Tabela 5 - Desfechos clínicos dos Ensaio Clínicos Randomizados.....	29
Tabela 6 - Follow up de longo prazo dos estudos.....	30
Tabela 7 - Risco de viés para estudo de coorte a partir da escala NOS.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TEPT	Transtorno do Estresse Pós-Traumático
MDMA	3,4-metilenedioximetanfetamina
CAPS	Clinician-Administered PTSD Scale
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
LTFU	<i>Long Term Follow Up</i>
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
SNC	Sistema Nervoso Central
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
CENTRAL	Biblioteca Cochrane
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
NOS	Newcastle-Ottawa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVO	11
3	REVISÃO DE LITERATURA	12
3.1.	Transtorno do estresse pós-traumático	12
3.2.	Tratamento convencional do TEPT	13
3.3.	3,4-Metilenedioximetanfetamina	14
4	METODOLOGIA	17
4.1.	Estratégias de busca (instrumentos de coletas de dados)	17
4.2.	Crítérios de elegibilidade	18
4.3.	Seleção de estudos	18
4.4.	Extração de dados	19
4.5.	Avaliação de qualidade metodológica	20
5	RESULTADOS	21
5.1.	Busca e seleção de artigos	21
5.2.	Características dos estudos incluídos	22
5.3.	Risco de viés dos estudos incluído	30
6	DISCUSSÃO	33
7	CONCLUSÃO	36

REFERÊNCIAS

ANEXO

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma doença psiquiátrica comum que pode ser entendida como uma perturbação psíquica decorrente e condicionada a um evento fortemente ameaçador¹. De acordo com Almeida, (2012), o TEPT tem uma prevalência que varia desde 1-3% na população em geral, até 5-75% em grupos de risco. O transtorno pode acometer pessoas de qualquer faixa etária que tenham sido expostas a um ou mais eventos que provoquem medo intenso¹.

Atualmente a terapia da TEPT é composta basicamente de dois componentes: a farmacoterapia e a psicoterapia. Em relação ao primeiro, os medicamentos de escolha atual e que possuem uma eficácia razoável na maioria dos casos são os inibidores da recaptação de serotonina ou inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalia, sendo preferíveis os anteriores². Entretanto, apenas 60% dos pacientes respondem clinicamente a essa terapia e entre 20-30% atingem remissão². Como o TEPT é uma doença de extrema complexidade, é muito difícil que um medicamento que direcione sua ação em um específico neurotransmissor seja suficiente para a eficácia do tratamento³. A psicoterapia, por sua vez, é considerada como tratamento de primeira linha para o TEPT³, principalmente quando se fala de terapia de exposição. Contudo, mesmo após inúmeras técnicas psicoterápicas, o transtorno permanece como uma doença crônica com alto índice de morbidade^{4,5,6}. Diante do número de pacientes refratários ao tratamento farmacológico e psicoterápico convencional (cerca de 10-20%), alternativas de intervenções têm sido utilizadas, sendo uma delas o 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA)⁶.

Drogas alucinógenas já são utilizadas terapêuticamente em distúrbios psiquiátricos desde o século XX, tendo sido a primeira delas o Dietilamida do Ácido Lisérgico (LSD)⁷. Logo em seguida, surgiram os primeiros estudos com MDMA, que, entretanto, precisaram ser descontinuados devido a restrições quanto ao seu uso⁷. No século atual os estudos e ensaios clínicos com essa droga voltaram à tona e no tratamento de pacientes com TEPT refratário os resultados têm sido promissores⁸. O MDMA atualmente não é aprovado como tratamento pelas principais sociedades médicas mundiais, porém o aumento no número de ensaios clínicos e os seus

resultados positivos parecem mostrar um caminho animador para os pacientes nesse quadro da doença⁸.

Os estudiosos que defendem essa abordagem, como Michael Mithoefer, Jennifer Mitchell, Peter Oehen e Marcela Ot'alora, argumentam que o MDMA pode ter um papel significativo potencializando o processo psicoterapêutico, como por exemplo, aumentar a capacidade de processamento emocional e cognitivo, diminuindo conseqüentemente, a sensação de medo e excitação e, estreitando a relação de confiança e segurança do profissional com o paciente⁸. Como macroestrutura cerebral, de acordo com Mithoefer (2011), durante o uso do MDMA estruturas do SNC são mais ou menos ativadas e isso contribui tanto para os efeitos quanto para um potencial a ser explorado no tratamento do TEPT. Há evidências de aumento do fluxo sanguíneo para as regiões ventromedial e occipital do córtex e redução para a amígdala. Essas duas regiões são justamente estruturas que estão afetadas no TEPT⁹.

Tendo em vista a prevalência do TEPT e os índices de refratariedade, citados anteriormente, ao tratamento atualmente oferecido, alternativas têm sido utilizadas, dentre elas a D-cicloserina e o neuropeptídeo oxitocina⁶. O presente trabalho propõe revisar e descrever a literatura de estudos recentes realizados dentro desta temática, de forma a buscar evidências de melhora funcional através da administração de MDMA como droga integrada ao tratamento psicoterápico.

2 OBJETIVO

Descrever a eficácia do tratamento de pacientes com Transtorno do Estresse Pós-traumático refratário às terapias convencionais utilizando doses limitadas de 3,4-metilenedioximetanfetamina de forma controlada.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Transtorno do estresse pós-traumático

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é definido no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM5 – como um conjunto de sintomas de intrusão, hiperexcitação, evitação, alternâncias de humor e cognição, que são desenvolvidos após a exposição a um estressor traumático e que devem durar, no mínimo, 1 mês¹⁰. A pessoa que desenvolve TEPT reage à experiência com medo e impotência e, a partir disso, revive persistentemente o acontecido através de sonhos e flashbacks, e tenta evitar lembrar-se dele^{10,11}.

Eventos estressores podem surgir de diversas formas: experiências na guerra, catástrofes naturais, estupro, acidentes graves, tortura, entre outros. No entanto, o estressor isoladamente não é suficiente para causar o transtorno; a resposta ao evento traumático precisa envolver medo intenso ou terror¹¹. Dessa forma, entende-se que o desenvolvimento de TEPT depende também da subjetividade de um indivíduo: o significado de medo para cada pessoa influencia na probabilidade de responder com terror e, portanto, desenvolver o transtorno¹².

O TEPT pode ser abordado tanto em fatores psicodinâmicos, quanto em fatores cognitivo-comportamentais. Com relação ao primeiro, levanta-se a hipótese de que o trauma funciona como gatilho para despertar um conflito psicológico previamente adormecido, mas não resolvido¹¹. Já quando falamos do modelo comportamental, temos duas fases do desenvolvimento do TEPT: primeiro, o trauma, que produz uma resposta de medo intenso, é associado a um estímulo condicionado (visões, sons, cheiros, lugares); a partir disso, em segundo, temos que, por meio da aprendizagem instrumental, os estímulos condicionados despertam a resposta de medo independente do trauma original e, conseqüentemente, as pessoas criam um padrão de evitação de estímulos condicionados e não condicionados¹¹.

Na fisiopatologia do TEPT, é importante destacar o papel dos sistemas noradrenérgico e opioide. A fisiopatologia e os mecanismos envolvidos no TEPT ainda não estão completamente esclarecidos, porém hipóteses de que os sistemas noradrenérgico, opioide endógeno e o eixo HHS parecem estar envolvidos no

transtorno ganham cada vez mais força com os estudos realizados¹³. Sintomas associados ao TEPT são semelhantes àqueles causados por drogas adrenérgicas (nervosismo, aumento da pressão arterial, tremores, sudorese etc.) e pacientes com TEPT crônico exibem maior atividade noradrenérgica no sistema nervoso central quando comparados a pacientes saudáveis¹³. Além disso, pelo aumento crônico do nível desse neurotransmissor, ocorre um “down regulation” nos receptores como resposta. Em relação ao eixo HHS, há indicativos de uma hiper-regulação quando estimulado com dexametasona em baixa dose¹⁴. A desregulação desse eixo em situações de estresse leva a uma maior resposta de liberação de glicocorticoides que agem em feedback com o SNC condicionando estruturas que controlam emoção e cognição¹⁵. Por fim, alterações no sistema opioide em pacientes com TEPT são sugeridas devido a baixas concentrações plasmáticas de beta-endorfina, porém, entre os sistemas supracitados, esse é o que contém menos evidência¹¹.

Como características clínicas, indivíduos com TEPT apresentam sintomas em três domínios: sintomas intrusivos após o trauma, evitação de estímulos associados ao trauma e experiência de sintomas de aumento da excitação autonômica (refletindo em insônia, irritabilidade, hiper vigilância). Ademais, o paciente costuma apresentar flashbacks nos quais ele sente como se o trauma estivesse ocorrendo novamente e, conseqüentemente, reage para tal cenário¹¹.

Em se tratando de curso, geralmente o transtorno se desenvolve algum tempo depois do trauma, podendo variar de 1 semana a 30 dias. Os sintomas podem flutuar ao longo do tempo e são diretamente influenciados por situações de estresse. Início rápido dos sintomas, curta duração (menos de 6 meses), bom funcionamento pré-mórbido, suporte social e ausência de outros transtornos psiquiátricos são sinais indicativos de um bom prognóstico^{10,11}.

3.2. Tratamento convencional do TEPT

O tratamento consiste em dois pilares: farmacoterapia e psicoterapia. Os fármacos considerados de primeira linha para o TEPT são os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs) sertralina e paroxetina¹⁶, uma vez que eles têm bom índice de eficácia na redução de grupos de sintomas e na melhora de sintomas peculiares do transtorno, entretanto, alguns pacientes ainda não respondem ao tratamento clínico¹⁷. Mesmo com o tratamento de primeira linha sendo realizado de

forma correta, a taxa de resposta entre os paciente raramente excede os 60%, com apenas 20-30% do total atingindo remissão plena, números irrisórios para uma doença que causa alta morbidade¹⁸. A complexidade do transtorno faz com que o foco em um específico neurotransmissor, como é o caso dos ISRSs, seja insuficiente para o tratamento pleno dos pacientes¹⁶.

Intervenções psicoterápicas incluem terapia comportamental, terapia cognitiva e hipnose. De acordo com Moraes F 2012, a psicoterapia considerada como de primeira linha no tratamento do TEPT é a terapia cognitivo-comportamental (TCC) focada no trauma. Um aspecto chave do tratamento consiste em expor o indivíduo aos estímulos condicionados provocadores de ansiedade que em realidade não são perigosos, de modo que, haja habituação e cessação da ansiedade, prevenindo assim, que a evitação seja reforçada negativamente¹⁹.

De forma geral, a partir do momento que se desenvolve TEPT, existem dois caminhos que podem ser seguidos: o primeiro é a terapia de exposição e o segundo é ensinar ao paciente técnicas e abordagens cognitivas para o enfrentamento do estresse^{3, 11}. No entanto, é importante ressaltar que a psicoterapia deve ser individualizada para cada indivíduo, pois, algumas técnicas que podem ser úteis a um paciente podem ser prejudiciais a outro, como por exemplo, a técnica de reconstrução dos eventos traumáticos¹¹.

3.3. 3,4-Metilenedioximetanfetamina

O 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA), popularmente conhecido como “êxtase”, é uma droga sintética que surgiu com o objetivo de diminuição do apetite, no entanto, ganhou visibilidade a partir da descoberta dos seus efeitos psicoativos, em meados da década de 1970, o que mudou o rumo da sua utilização²⁰. Logo se percebeu que o MDMA possui efeitos como aumento da autoconfiança, da socialização, êxtase, sensação de bem-estar e entre outros; esses efeitos chamaram a atenção dos cientistas para o possível uso da droga em doenças psiquiátricas (Ferigolo et al 1998). Entretanto, outro grupo que passou a se interessar na droga devido aos mesmos efeitos foi o dos jovens. No fim do século XX a droga se popularizou nas “raves” e passou a ser amplamente consumida em vários lugares do mundo chegando a altos níveis de forma que 13% dos

universitários ingleses já haviam feito uso da substância²¹. O seu rápido crescimento e a sua propriedade aditiva ainda mais com o uso inseguro, o mais comum, fez com que a droga fosse rapidamente criminalizada. Dessa forma, a droga começou a ser criminalizada devido ao seu amplo e disseminado uso de forma recreativa, o que alertou para seus possíveis efeitos negativos^{21,22}.

O uso de drogas alucinógenas como psicoterapia já é estudado desde meados do século XX devido a seus efeitos psicotrópicos e a ausência de medicamentos com alta eficácia⁸. A partir do início do século XXI, novos estudos começaram a surgir, voltando a avaliar o MDMA como opção de tratamento psicoterápico, tendo seu primeiro ensaio clínico controlado publicado em 2010²³, este que, por sua vez, foi um marco para a retomada de estudos em torno da droga.

Com relação ao mecanismo de ação, o MDMA é um derivado anfetamínico que tem sua ação predominantemente nos neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC), por atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, através do aumento da liberação de serotonina (5-HT), dopamina e noradrenalina, causando efeitos estimulantes²⁰. Altos níveis de serotonina são responsáveis por uma redução da ansiedade e dos sintomas depressivos, e esses efeitos podem ser observados nos pacientes após a administração de doses entre 75-100mg do MDMA²¹.

Além disso, a ativação dos receptores serotoninérgicos leva a uma redução da atividade da amígdala, promovendo um estado de menos medo e mais autoconfiança²³. Entretanto, os receptores serotoninérgicos 5-HT1 e 5-HT2, apesar de serem responsáveis pelos efeitos positivos do MDMA, não parecem apresentar relação com os efeitos negativos de mudança de humor e impulsividade²⁴. Já os altos níveis de noradrenalina, provocados pela droga, têm tanto efeitos autonômicos coordenados pelos receptores alfa-1 (aumento da pressão arterial e do ritmo cardíaco), quanto neurológicos coordenados pelos receptores alfa-2 (estimulação e excitação emocional)¹¹.

Tratando-se da dopamina, assim como os outros neurotransmissores, tem um aumento da sua concentração na fenda pré-sináptica, levando a um estado de aumento de atenção e excitação¹¹. Além dos neurotransmissores, aumento nos níveis de neuro-hormônios também são observados em pacientes sujeitos ao uso do MDMA, sendo os principais deles a oxitocina, prolactina e cortisol. O primeiro deles

parece inclusive estar relacionado a uma menor atividade da amígdala quando é induzida a uma resposta por medo⁹.

Para entender os efeitos clínicos do MDMA, é necessário antes entender sua farmacocinética no organismo humano. A droga tem uma meia vida de aproximadamente 8 horas, e atinge sua concentração máxima no organismo após 2 horas da administração²⁰. Ademais, a principal via de metabolização do MDMA é hepática, no entanto, 65% da droga é eliminada por via renal sem metabolização²¹.

A faixa de concentração da toxicidade do MDMA é próxima a do seu uso recreativo de forma não controlada e isso pode levar aos efeitos adversos agudos da administração dessa droga. Segundo Kalant 2001, mesmo em doses moderadas o uso da droga já causa efeitos no seu pós-uso imediato como: insônia, dor de cabeça, dor nas costas, perda de apetite e sensação depressiva. Em casos mais graves, a intoxicação por MDMA pode levar a rabdomiólise, arritmia cardíaca, CIVD (coagulação intravascular disseminada), acidentes cerebrovasculares e até mesmo suicídio²⁵.

Justamente por conta dos perigos do uso descontrolado do MDMA, os ensaios clínicos e estudos com a droga são realizados em ambientes controlados seguindo rigorosos protocolos de administração. Nesse cenário, os participantes apresentam suas contraindicações médicas ao uso da droga, são orientados em relação a todo o processo, e recebem doses seguras de 75-150mg do MDMA em um ambiente no qual eles possam relaxar e se sentirem seguros durante o efeito da droga²⁶.

Por conta de efeitos positivos específicos encontrados no uso psicoterápico do MDMA (ação no sistema límbico levando a inibição do medo, aumento da autoconfiança, excitação, abertura para melhor comunicação com o terapeuta, maior tolerância a memórias desagradáveis)²⁷, essa passou a ser uma droga estudada para o tratamento adjuvante em pacientes com TEPT refratário. E vem alcançando resultados animadores²³.

4 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática, de cunho descritivo e analítico, caracterizada pela busca de artigos em bases de dados através de uma metodologia sistematizada, que terá como base o protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises).

4.1. Estratégias de busca (instrumentos de coletas de dados)

Os artigos foram coletados através das plataformas MEDLINE/PUBMED (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), SCIELO (*Scientific nários de descritores em saúde apropriados para cada plataforma de busca de dados. O Electronic Library Online*) e EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*). Foram utilizados dicionários de descritores em saúde adequados para cada plataforma de busca de dados. *Medical Subject Headings* (MeSH) foi usado para as plataformas MEDLINE/PUBMED e SCIELO; e o EMTREE para a base de dados EMBASE. Os termos selecionados nos dicionários de descritores em saúde foram utilizados para nortear a busca de dados, combinados com o auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR” (Tabela 1).

Tabela 1 - Estratégia de busca de artigos nas bases de dados

Plataforma	Dicionário	Estratégia de busca
EMBASE	EMTREE	('post traumatic stress disorder' OR 'stress disorder' OR 'post traumatic stress' OR 'PTSD' OR 'traumatic stress') AND ('3,4-methylenedioxymethamphetamine' OR 'MDMA' OR 'ecstasy' OR 'midomafetamine') AND ('treatment' OR 'drug therapy' OR 'administration' OR 'psychotherapy' OR 'cognitive behavioral therapy' OR 'adjuvant therapy')
MEDLINE/PUBMED; CENTRAL; SCIELO;	MESH	('post traumatic stress disorder' OR 'stress disorder' OR 'post traumatic stress' OR 'PTSD' OR 'traumatic stress') AND ('3,4-methylenedioxymethamphetamine' OR 'MDMA' OR 'ecstasy' OR 'midomafetamine') AND ('treatment' OR 'drug therapy' OR 'administration' OR 'psychotherapy' OR 'cognitive behavioral therapy' OR 'adjuvant therapy')

Para incrementar as estratégias de busca, foi realizada verificação das listas de referências de artigos considerados relevantes, minimizando a probabilidade de trabalhos interessantes não serem incluídos. Em adicional, também foi realizada

uma busca manual de artigos potencialmente relevantes. A “literatura cinzenta” não foi incluída como fonte de referência.

4.2. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos artigos que avaliaram o uso do 3,4-metilenedioximetanfetamina como terapia ao transtorno de estresse pós-traumático publicados na língua inglesa e portuguesa, realizado em seres humanos e de disponibilidade gratuita. Em situações, que houve um estudo de grande interesse para a pesquisa, porém que foi necessário pagamento para o acesso ao artigo, os pesquisadores discutiram a viabilidade da inclusão desse estudo, com custeio autoral. Outros critérios mais específicos consistiram em:

1. A população estudada engloba pacientes com transtorno do estresse pós-traumático refratário;
2. Ensaios clínicos randomizados duplo-cego;
3. Estudos que foram realizados a partir do ano de 2010.

Os critérios considerados para a exclusão de artigos encontrados com base na estratégia de busca consistem em:

1. Estudos que não apresentavam “ensaio clínico” no título ou resumo;
2. Revisões sistemáticas ou meta análises;
3. Estudos que avaliaram o uso de 3,4-metilenedioximetanfetamina não terapêutico como fator de risco ao desenvolvimento de transtorno de estresse pós-traumático.
4. Estudos que avaliaram o uso de 3,4-metilenedioximetanfetamina em pacientes com TEPT não refratário.

4.3. Seleção de estudos

Após a busca dos artigos seguindo a metodologia anteriormente citada, foram executadas as seguintes etapas para a seleção dos artigos inclusos na revisão sistemática:

1. Exclusão de estudos duplicados;
2. Avaliação dos títulos e resumos dos artigos restantes, eliminando aqueles que não são relação direta com temática deste trabalho;
3. Análise do texto completo dos trabalhos restantes.

A data de publicação dos artigos foi considerada para a determinação da relevância de cada estudo, sendo considerados estudos a partir de 2010. O programa Rayyan QCRI36, foi utilizado para a realização da revisão por pares. Dois revisores foram responsáveis pelo processo de seleção de artigos, para minimizar viés e garantir que nenhum estudo relevante seja excluído da análise. Em caso de discrepâncias de opiniões, os revisores, após quebrado o cegamento, discutiram entre si para entrar em um consenso e decidirem a inclusão ou exclusão do artigo no presente trabalho.

Em todo o momento, a exclusão de artigos foi realizada de acordo com os critérios de inclusão e exclusão supramencionados, tendo em vista a pergunta de investigação que norteia esta pesquisa. Ao fim do processo, as etapas foram sumarizadas através da confecção de um fluxograma abreviativo.

4.4. Extração de dados

Após a leitura integral dos estudos, os dados coletados foram extraídos através de um formulário eletrônico de confecção própria em *Microsoft Word*[®] (versão 16.9), que se encontra presente nos anexos deste documento. De um modo geral, os dados coletados se dividem em sete blocos principais: (1) identificação do estudo; (2) dados que confirmam a elegibilidade do estudo; (3) população e *setting*; (4) métodos do artigo; (5) intervenção realizada nos participantes da pesquisa; (6) teste adotado como padrão de referência; (7) resultados obtidos pelo estudo. A partir disso, foi feita uma sumarização dos tópicos seguintes de cada artigo: objetivos, metodologia, resultados e conclusão. Os dados extraídos foram distribuídos em tabelas, com auxílio do software Microsoft Office Excel [®] 2016, para posterior análise.

4.5. Avaliação de qualidade metodológica

A qualidade dos estudos do tipo randomizados controlados foi avaliada com base no Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT), exposto no Anexo B. Tal ferramenta é uma lista de verificação constituída por 25 itens distribuídos nas seguintes seções: título e resumo, introdução, métodos, resultados, discussão e outras informações. Com isso, é possível, através de um checklist, verificar se houve uma descrição precisa e completa dos ensaios clínicos randomizados com informações importantes que devem estar presentes em cada tópico.

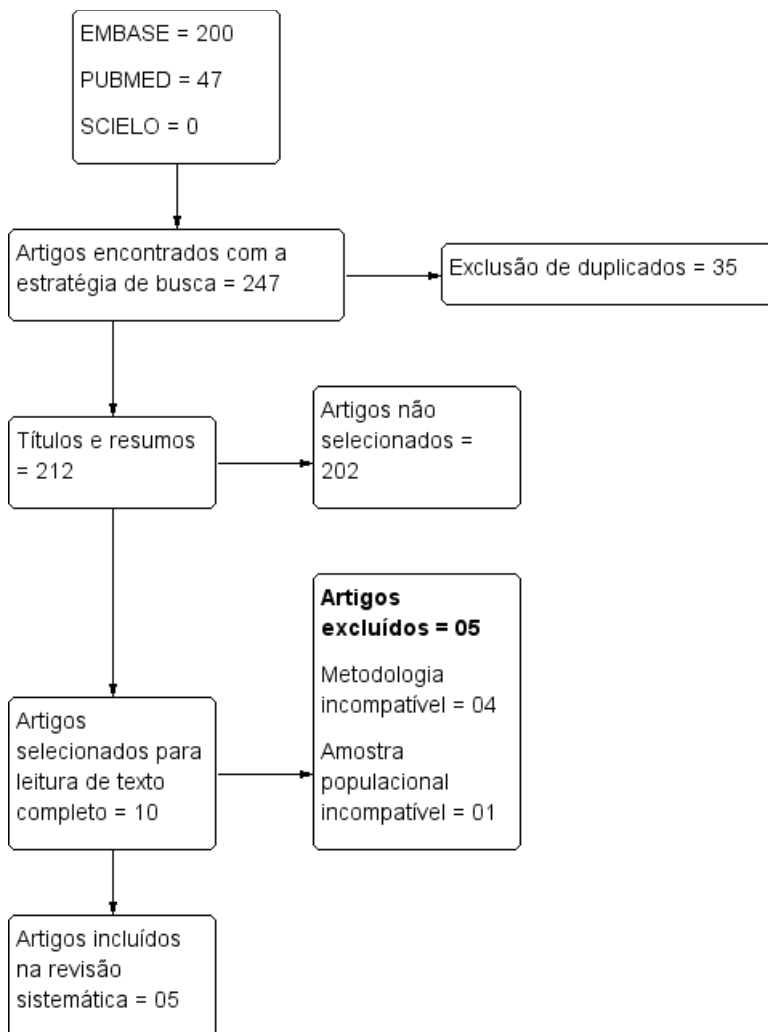
Na presente revisão, cada item recebeu uma pontuação de 0 ou 1 e os subitens receberam pontuações fracionadas proporcionais. Foi definido que os estudos incluídos seriam considerados de boa qualidade caso contemplassem pelo menos 70% do checklist do CONSORT.

5 RESULTADOS

5.1. Busca e seleção de artigos

Aplicando a estratégia de busca desta revisão sistemática nas bases de dados pré-definidas, 247 artigos foram identificados e redirecionados para o programa *Rayyan* (36). Após a exclusão de duplicatas e a leitura de título e resumo, 11 artigos foram selecionados para leitura do texto completo. Ao fim, 05 artigos foram selecionados para serem inclusos nesta revisão sistemática, conforme sintetiza a figura 1.

Figura 1 - Fluxograma com a síntese da busca e seleção de artigos.



Fonte: autoria própria

Na leitura do texto completo dos artigos, cinco artigos foram excluídos devido a uma amostra populacional ou metodologia incompatíveis. A tabela 2 sintetiza o processo de exclusão dos artigos nesta etapa.

Tabela 2 - Características dos estudos excluídos.

Título do estudo	Autoria	Motivo para exclusão
<i>3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil</i>	Jardim, 2021 ²⁸	Amostra populacional incompatível
<i>Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy</i>	Wagner, 2017 ²⁹	Metodologia incompatível
<i>Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder.</i>	Gorman, 2020 ³⁰	Metodologia incompatível
<i>MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials.</i>	Mithoefer, 2019 ³¹	Metodologia incompatível
<i>Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials.</i>	Jerome, 2020 ³²	Metodologia incompatível

O principal motivo para exclusão, com quatro artigos eliminados, consistiu em uma metodologia incompatível com a desta revisão sistemática. Todos os quatro estudos (Wagner, 2017²⁹; Gorman, 2020³⁰; Mithoefer, 2019³¹; e Jerome, 2020³²) apresentavam análises de estudos previamente realizados e que já estão sendo avaliados na presente revisão sistemática.

Apenas um estudo foi excluído por amostra populacional incompatível (Jardim, 2021²⁸), pois apesar de o estudo ter se iniciado com 24 voluntários interessados, após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, apenas 3 participantes permaneceram, configurando, portanto, uma amostra populacional incompatível com o objetivo da presente revisão.

5.2. Características dos estudos incluídos

Cinco estudos foram selecionados para inclusão nesta revisão sistemática, publicados entre os anos de 2011 e 2021, sendo quatro ensaios clínicos randomizados e um estudo “*follow up*”.

Apesar de ser um estudo de “*follow up*”, Mithoefer, 2013³³ foi selecionado para a presente revisão sistemática por se tratar de um complemento ao estudo Mithoefer, 2011⁹ no qual o autor avaliou as condições clínicas dos pacientes submetidos, no seu próprio estudo anterior, ao tratamento do TEPT resistente com MDMA alguns anos após a administração e realizou uma comparação de seus resultados.

Dessa forma, juntos, os outros quatro estudos totalizam 150 pacientes que participaram de ensaios clínicos randomizados duplo-cego, nos quais foram submetidos a administração de doses de MDMA ou placebo, associados a psicoterapia. Ao final de três dos quatro ensaios clínicos, os pacientes que receberam placebo (Mithoefer, 2011⁹; Oehen, 2012³⁴) ou sub-doses do tratamento (Ot’alora 2018³⁵) foram oferecidas doses complementares do tratamento investigado durante os estudos.

Conforme previsto na metodologia desta revisão sistemática, os artigos incluíram pacientes com TEPT refratário ao tratamento convencional e que foram submetidos ao tratamento psicoterápico com MDMA. A tabela 3 sumariza as características gerais dos estudos incluídos.

Tabela 3 - Características gerais dos estudos incluídos.

Autor	País	Tipo de estudo	Duração total	Objetivo principal
<i>Mitchell, 2021</i> ³⁶	Finlândia	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	18 semanas	Avaliar a eficácia e segurança da terapia assistida com 3,4-metilene-fioxi-metanfetamina para tratamento de TEPT, comparado com o tratamento com placebo e psicoterapia através da escala CAPS-5.
<i>Ot’alora, 2018</i> ³⁵	EUA	Ensaio clínico randomizado de fase 2	-	Avaliar a eficácia e segurança da psicoterapia de dose-resposta assistida com 3,4-metilene-fioxi-metanfetamina para tratamento de TEPT crônico.

Tabela 3 - Características gerais dos estudos incluídos.

<i>Mithoefer, 2011</i> ⁹	EUA	Ensaio clínico randomizado	2 meses	Avaliar a eficácia e segurança do uso da terapia assistida com 3,4-metilenedioximetanfetamina em pacientes com TEPT crônico resistente ao tratamento clínico.
<i>Mithoefer, 2012</i> ³³	EUA	Follow up	-	Avaliar a eficácia do uso da terapia assistida com 3,4-metilenedioximetanfetamina em pacientes com TEPT crônico resistente ao tratamento clínico 17-74 meses após o estudo original, para avaliar a permanência ou não da remissão/redução dos sintomas clínicos.
<i>Oehen, 2013</i> ³⁴	Suíça	Ensaio clínico randomizado	5 anos (2006-2011)	Testar a eficácia e segurança do uso de psicoterapia assistida de MDMA em pacientes com TEPT resistente ao tratamento.

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados.

Todos os artigos selecionados recrutaram pacientes adultos (maiores de 18 anos) que preencheram critérios diagnósticos para TEPT. A quantidade de participantes nos estudos incluídos variou de 12 a 90 pacientes. Como ferramenta diagnóstica, foi utilizado o DSM-IV nos três primeiros estudos, em ordem cronológica, e o DSM-V – a versão mais atual – nos dois estudos mais recentes. Além disso, todos os estudos utilizaram a escala CAPS com escore ≥ 50 , com exceção do Mitchell, 2021³⁶ que utilizou escore ≥ 35 como corte, para verificar sintomas resistentes ao tratamento convencional e a sua intensidade. Como método de segurança, todos os trabalhos utilizaram os mesmos processos de administração do MDMA: sessões iniciais com psicoterapeutas, uso assistido tanto da droga quanto do placebo durante todo o dia com controles hemodinâmicos, pernoite na clínica em observação, sessões extras psicoterapêuticas na manhã seguinte, contato telefônico diário na primeira semana, repetição dos escores de avaliação 4 dias após sessão experimental, sessões terapêuticas não associadas ao uso da medicação (9). Esse processo é repetido ciclicamente de acordo com critérios de cada estudo.

Tabela 4 - Amostra populacional e critérios de elegibilidade.

Autor	População e setting	Crítérios de elegibilidade	Tamanho amostral	Idade média (anos)	Sexo masculino
<i>Mitchell, 2021</i> ³⁶	Adultos consecutivos (pelo menos 18 anos) diagnosticados TEPT através do DSM-V.	Pacientes com sintomas de duração de pelo menos 6 meses, escore de CAPS-5 de ≥ 35 .	90 pacientes	41 ± 11.9	34,4%
<i>Ot'abora, 2018</i> ³⁵	Adultos consecutivos (pelo menos 18 anos) diagnosticados TEPT através do DSM-V.	Pacientes com sintomas de duração de pelo menos 6 meses, escore de CAPS-IV ≥ 50 . Foram incluídos pacientes fisicamente saudáveis que não tinham contraindicações médicas ou psiquiátricas para receber MDMA.	28 pacientes	42 ± 12.9	67.9%
<i>Mithoefer, 2011</i> ⁹	Pacientes com idade entre 21-70 anos que foram diagnosticados TEPT através do DSM-IV.	Pacientes com sintomas resistentes ao tratamento (CAPS ≥ 50), acompanhado do uso de SSRI ou SNRI por pelo menos 3 meses e de psicoterapia por pelo menos 6 meses antes do estudo. Pacientes deveriam ser liberados de qualquer condição médica significativa	20 pacientes	40.4 ± 7.2	15%
<i>Mithoefer, 2012</i> ³³	Pacientes que participaram do estudo Mithoefer, 2011.	Foram excluídos pacientes (1) que fizeram parte do grupo placebo e após a realização do estudo original não optaram pela terapia com MDMA, oferecida após 2 meses. Pacientes cujo contato foi perdido durante o estudo não foram incluídos na avaliação do CAPS e IES-R, porém o que foi obtido até o momento da perda de contato foi exposto no estudo.	16 pacientes	-	-

Tabela 4 - Amostra populacional e critérios de elegibilidade.

<i>Oehen, 2013³⁴</i>	Pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade e aceitaram participar do estudo após uma entrevista telefônica	Pacientes que preenchessem critério para diagnóstico pelo DSM-IV de TEPT crônico, e sintomas resistentes ao tratamento (escore CAPS \geq 50), acompanhado do uso de SSRI por pelo menos 3 meses e de psicoterapia por pelo menos 6 meses antes do estudo. Pacientes deveriam ser liberados de qualquer condição médica significativa, exceto hipotireoidismo sob controle hormonal, após realização de exames complementares.	12 pacientes	41.4	16.6%
---------------------------------	---	---	--------------	------	-------

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados.

Mithoefer 2011⁹ foi o primeiro estudo randomizado controlado publicado que utilizou o MDMA como terapia para pacientes com diagnóstico de TEPT resistente ao tratamento clínico. Nele foram selecionados 20 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade (tabela 4) e esses foram divididos em dois grupos: MDMA (12 participantes) e controle (8 participantes). O grupo em uso de MDMA teve um total de 20 sessões psicoterápicas extras, enquanto o grupo placebo teve apenas uma. A resposta clínica ao tratamento foi definida como uma redução de pelo menos 30% no valor do CAPS. Então, 2 meses após a segunda sessão experimental do MDMA foram colhidos os resultados: 25% (2/8) dos pacientes no grupo placebo apresentaram melhora clínica, enquanto 83,3% (10/12) do grupo MDMA apresentaram tal melhora. Ao fim dos dois meses os pacientes do grupo placebo foram convidados a participar do tratamento com MDMA, e 7 aceitaram. No fim, a resposta clínica nesse grupo foi de 100% (7/7).

Mithoefer 2012³³ é um estudo complementar ao ensaio clínico realizado em 2011. Dos 20 participantes do estudo original, apenas 16 realizaram o “follow up” completo respondendo o questionário. Os resultados desse trabalho mostraram que a média do escore CAPS no LTFU (Long Term Follow Up) não teve diferenças estatisticamente significativa quando comparada à do estudo original. Entretanto, 2 dos 16 pacientes apresentaram uma nota de CAPS maior do que 50 no LTFU, o que representa um TEPT resistente ao tratamento clínico com sintomas médio-graves.

Apesar desta estatística, o LTFU mostra uma durabilidade convincente do tratamento com MDMA com números entre 73,6% (14/19) e 87,5% (14/16) de sucesso, tendo o primeiro número incluído os participantes que falharam o tratamento clínico e não participaram do LTFU.

Mitchell 2021³⁶ avaliou 90 pacientes de ambos os sexos que preencheram os critérios de elegibilidade em um período de 18 semanas (tabela 4). Desses 90 pacientes, 46 foram randomizados para a terapia assistida com MDMA e 44 foram randomizados para uso do placebo com a psicoterapia. Após o tratamento, foram avaliados os resultados: o MDMA atenuou significativamente a sintomatologia do TEPT, de acordo com a mudança observada no escore de CAPS-5, enquanto no grupo MDMA houve uma redução de 24.4, o grupo placebo teve uma redução de apenas 13.9. Quando o tratamento entre grupos foi comparado, o grupo MDMA apresentou uma redução média de 11.9, (IC 95%) = 6.3–17.4, d.f. = 71) no escore de gravidade CAPS-5 em relação ao grupo controle. Ainda foram relatados os dados correspondentes à resposta dos pacientes, nos quais foi mostrado que do grupo controle: 25% dos pacientes responderam ao tratamento, 20% passaram a não preencher mais critério, 5% atingiram parâmetros de remissão, 15% desistiram e 30% não responderam. Já no grupo intervenção após as mesmas 3 sessões: 20% dos pacientes responderam ao tratamento, 27% passaram a não preencher mais critério, 33% atingiram parâmetros de remissão, 10% desistiram e 10% não responderam. Por fim, após 18 meses do início do estudo foi feita uma nova análise, na qual 67% dos participantes do grupo intervenção não mais preenchiam critérios para TEPT, enquanto apenas 32% do grupo placebo também não preenchiam mais critério.

Ot'adora 2018³⁵ selecionou 28 participantes adultos com TEPT crônico que foram randomizados em uma comparação de dose-resposta duplo-cega entre duas doses ativas (100 e 125 mg) e uma dose baixa (40mg) de MDMA administradas durante sessões psicoterápicas de 8 horas de duração. Foram observadas mudanças no escore CAPS-5 após 1 mês e duas sessões de terapia assistida com MDMA. O grupo com doses ativas obtiveram uma sessão adicional, enquanto o grupo com doses baixas obtiveram 3 sessões adicionais. Após o "follow up" de 12 meses, observou-se que os grupos ativos tiveram uma maior redução no escore de CAPS-5 no desfecho primário, com alterações médias (desvio padrão) de -26.3 (29,5) para

125mg, -24,4 (24,2) para 100mg e -11,5 (21,2) para 40mg, embora a significância estatística tenha sido alcançada apenas no conjunto por protocolo ($p = 0,03$). Os sintomas de TEPT permaneceram mais baixos do que a linha de base no acompanhamento de 12 meses ($p < 0,001$) com 76% ($n = 25$) não atendendo aos critérios de TEPT. Não houve eventos adversos graves relacionados ao medicamento e o tratamento foi bem tolerado.

Oehen 2013³⁶ é um ensaio clínico randomizado duplo-cego que selecionou 12 pacientes a partir dos critérios de elegibilidade (tabela 4) e dividiu em dois grupos (estágio 1): 8 participantes receberam a dose completa do MDMA e 4 participantes receberam uma dose mínima (“placebo ativo”). No estágio 2 o cegamento foi quebrado e o grupo submetido a dose mínima foi ofertado um estudo aberto no qual todos participariam com a mesma dose do grupo MDMA do estágio 1, e os 4 participantes aceitaram. Devido a resposta clínica insuficiente, um estágio 3 foi implementado no qual os participantes que não apresentaram tal resposta (3) foram submetidos a uma nova administração de MDMA. Entretanto, não houve mudança no escore CAPS desses pacientes, e não mais participantes foram submetidos ao estágio 3. Os resultados do estágio 1 mostraram uma redução estatisticamente não significativa na média do escore CAPS do grupo da dose completa e um aumento desse escore no grupo da dose mínima. Entretanto, 4 pacientes do grupo de dosagem completa apresentaram melhora clínica com a condição passando de severa a leve ou moderada. Por fim, o estágio 2 apresentou bons resultados com 50% (2/4) não preenchendo mais critérios para TEPT e 50% (2/4) apresentando melhora clínica para TEPT moderado. Após um ano foi realizado um LTFU, entretanto, o resultado não pode ser comparado pelo fato de todos os participantes, no estágio 1 ou no estágio 2, receberam a dose completa do MDMA. Vale ressaltar que alguns desses pacientes mantiveram o uso de outras medicações previamente utilizadas e da psicoterapia durante esse período de um ano.

A tabela 5 expõe a incidência dos desfechos clínicos avaliados pelos ensaios clínicos randomizados, através da comparação de resultados entre grupo controle (grupos de baixa dose ou de placebo) e grupo intervencionista (grupos de doses ativas do MDMA). Todos os estudos incluídos na revisão avaliaram a melhora clínica dos pacientes através da diferença média do escore CAPS antes e depois da realização da experiência.

Tabela 5 - Desfechos clínicos dos Ensaio Clínicos Randomizados

Autor	Número de participantes	Grupo controle	Grupo intervencionista	(p) valor	Follow-up após última sessão experimental	Diferença média do escore CAPS - controle	Diferença média do escore CAPS - intervencionista	Dose de MDMA (mg)
<i>Mithoefer 2011</i> ⁹	20	8	12	P = 0.015	2 meses	20.5	53.7	125 + 67,5
<i>Oehen 2013</i> ³⁴	12	8	4	P = 0.066	3 semanas	-3.1	15.6	25 + 12,5– 125 + 67,5
<i>Ot'alar 2018</i> ³⁵	28	6	9 - 13	P < 0.001	1 mês	11.5	24.4 – 26.3	40 – 125
<i>Mitchell 2021</i> ³⁶	90	44	46	P < 0.001	2 meses	13.9	24.4	80 + 40 – 120

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados.

Todos os estudos realizaram um “*follow-up*” de longo prazo, com exceção de Mitchell, 2021³⁶ que, por ser um estudo mais recente, ainda não está em tempo de realizar outro “*follow-up*”. Nem todos os participantes tiveram interesse de voltar para essa evolução, mas esta foi avaliada não somente pela diferença média do escore de CAPS, mas também por uma porcentagem de pacientes que não mais preenchiam os critérios diagnósticos de TEPT. Vale ressaltar que, nesta tabela, o estudo Mithoefer, 2012³³ está incluso, pois, como discutido anteriormente, trata-se de um “*follow-up*” de Mithoefer, 2011⁹. (Tabela 6).

Tabela 6 - Follow up de longo prazo dos estudos.

Autor	Número de participantes	Long term follow-up após última sessão experimental	Diferença média do escore CAPS (TI-TF) - intervencionista	Taxa que não preencheu mais critério para TEPT
<i>Mithoefer, 2012</i> ³³	16	17 - 74 meses	0.9	-
<i>Oehen, 2013</i> ³⁴	12	12 meses	24	41,7%
<i>Ot'abora, 2018</i> ³⁵	25	12 meses	9.6	76%
<i>Mitchell, 2021</i> ³⁶	90	Não realizado	-	-

TI: Tempo Inicial (final da experiência)

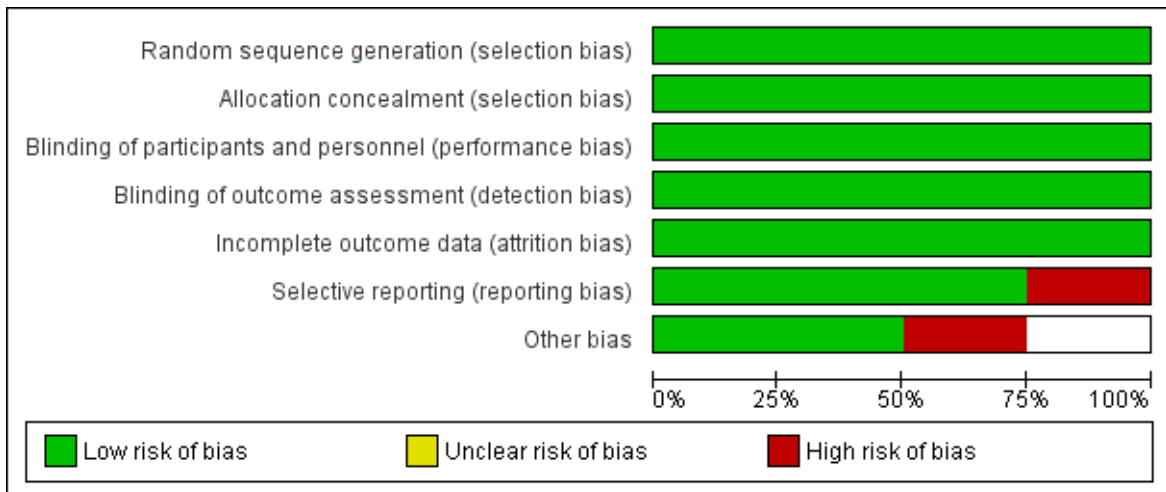
TF: Tempo Final (follow-up)

Fonte: dados extraídos dos artigos selecionados.

5.3. Risco de viés dos estudos incluído

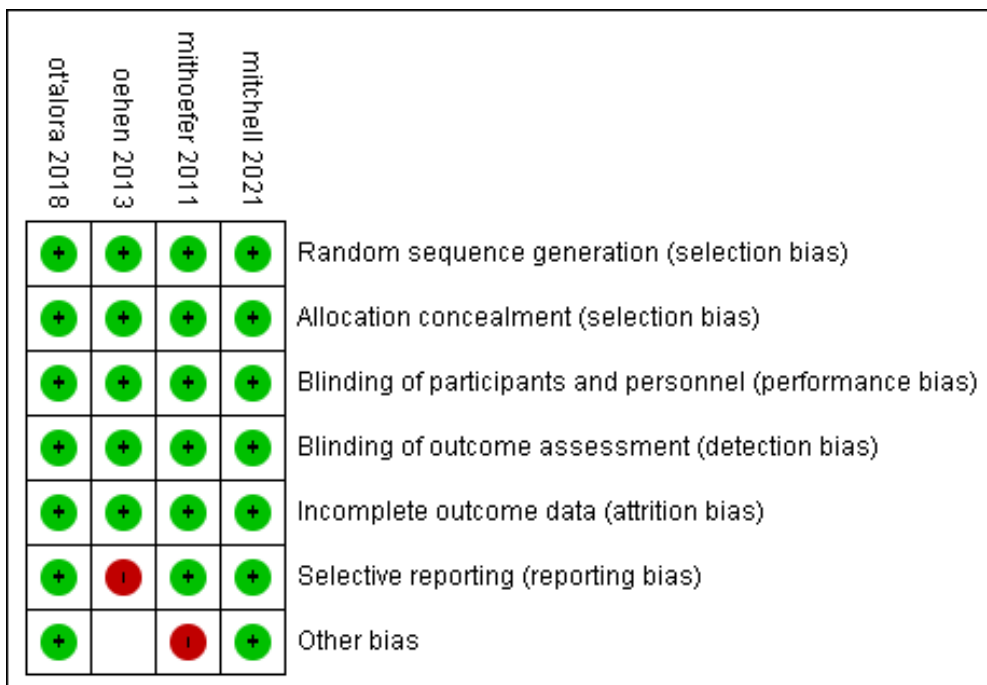
Os estudos caracterizados como análises de ensaios clínicos randomizados (ECR) apresentaram fraquezas metodológicas referentes à reportagem seletiva dos dados e a outros vieses, observado nas Figuras 2 e 3. Em Oehen, 2013³⁴, houve uma fase adicional que não estava prevista inicialmente nos métodos de estudo, tal fase buscou aumentar as sessões de uso de MDMA para que participantes do grupo intervenção que não responderam bem ao tratamento, pudessem obter melhores resultados; apesar de ter sido citado que tal fase não foi eficaz, os resultados obtidos nela não foram apresentados. Logo, por conta dessa reportagem seletiva, o estudo se enquadra como risco incerto para outros vieses. Em Mithoefer, 2011⁹, houve conflito de interesses por parte de autores do estudo que receberam pagamento da empresa que patrocinou a pesquisa, apresentando, portanto, um alto risco de viés para o estudo.

Figura 2 - Sumário do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática pela Cochrane Risk of Bias Tool.



Fonte: autoria própria

Figura 3 - Gráfico do risco de viés dos diferentes ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.



Fonte: autoria própria

O estudo Mithoefer, 2012³³ foi avaliado através da escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (anexo B) para estudos de coorte, de acordo com as categorias propostas pela ferramenta. O estudo foi classificado com boa qualidade metodológica, apresentando apenas algumas falhas no quesito de comparabilidade de coortes com base no projeto ou análise controlada para fatores de confusão (tabela 7).

Tabela 7 - Risco de viés para estudo de coorte a partir da escala NOS

AUTOR/AN O	SELEÇÃO	COMPARABILIDADE	RESULTADO	TOTAL	QUALIDADE
Mithoefer, 2012 ³³	3	1	3	7	Boa

Fonte: autoria própria

6 DISCUSSÃO

A presente revisão incluiu cinco estudos e 150 participantes, buscando verificar evidências de melhora funcional através da administração de MDMA como droga integrada ao tratamento psicoterápico em pacientes com TEPT refratário. Esta terapêutica vem sendo adotada como alternativa ao tratamento convencional, constituído pela TCC associada ao uso de ISRS, para pacientes que não respondem satisfatoriamente a esta modalidade, que apesar de ter uma resposta significativa é, ainda, insuficiente por razão de menos de 60% dos pacientes desenvolverem resposta plena ao tratamento e menos de 30% apresentarem remissão¹⁸. Por esta razão, os estudos selecionados acompanharam pacientes que já utilizaram pelo menos uma forma de tratamento anterior e não responderam.

Nos trabalhos analisados observou-se uma taxa de resposta (melhora clínica dos sintomas com diminuição do CAPS) ao tratamento com MDMA associado à psicoterapia que variou de 50%-83,3%, enquanto nos grupos controle essa resposta variou de 25-53%^{9, 33, 34, 35, 36}.

Os estudos Mithoefer 2011⁹ e Mitchell 2021³⁶ esclareceram que os grupos tratados com MDMA apresentaram melhor resposta ao tratamento e taxa de remissão do que os grupos controle (tratados com placebo). Em concordância, os estudos Mithoefer 2012³³ e Ot'alora 2018³⁵ mostraram uma durabilidade convincente do tratamento com MDMA, com pacientes permanecendo com sintomas abaixo da linha de base de acompanhamento, ou até não mais atendendo aos critérios diagnósticos de TEPT.

Em contrapartida, o estudo Oehen 2013³⁴ não demonstrou respostas estatisticamente significativas quando foi comparado a dose mínima (controle) com a dose completa (intervenção) do MDMA. Enquanto 50% do grupo intervenção obteve uma piora do escore CAPS, os outros 50% responderam bem a terapia, sendo possível observar a diminuição do escore.

Em relação à taxa de recidiva, apenas Mithoefer 2012³³ analisou esse critério e mostrou resultados de 12,5% de recidiva do TEPT no tratamento com MDMA, um número baixo quando comparado aos 50% de recidiva no tratamento convencional com ISRS¹⁸.

Apesar de bons resultados nos estudos apresentados no presente trabalho, apenas 5 alcançaram os critérios de inclusão. Diante disso, pode-se constatar que há uma pequena amostra de estudos que exploram o MDMA como opção de tratamento. Isso se deu devido à baixa taxa de estudos duplo cego randomizados realizados sobre esse tema. Além disso, a maioria dos estudos é de pequeno tamanho amostral, o que acaba limitando a progressão uso terapêutico de MDMA. Logo, embora os resultados até então tenham sido animadores, há uma necessidade de ampliar a quantidade de estudos mais robustos.

Todos os estudos incluídos realizaram a administração do MDMA seguindo medidas de seguranças já citadas anteriormente, como doses controladas, uso assistido, sessões psicoterapêuticas regulares e ainda acompanhamento frequente da responsividade ao tratamento. Diante disso, seguindo essa padronização, os possíveis riscos de efeitos colaterais durante o uso foram: trismo, náuseas, cefaleia, anorexia, tontura, fadiga, insônia^{9, 34, 35, 36}. Todos esses efeitos colaterais citados foram leves e não necessitaram de intervenção terapêutica e se resolveram espontaneamente num período de horas ou dias⁹.

Efeitos colaterais graves relacionados ao uso do MDMA não foram reportados em nenhum dos estudos realizados. No entanto, pacientes de grupo placebo chegaram a apresentar efeitos graves de ideação suicida, o que pode representar um problema relacionado ao preconceito dos pacientes com a droga³⁶.

Vale ressaltar que o MDMA é uma droga que quando usada de forma não controlada pode trazer sérios danos à saúde¹⁹. A sua administração nos estudos ocorreu de forma segura e com objetivo terapêutico para um distúrbio cujas repercussões na vida do indivíduo são prejudiciais. Essa revisão busca apenas analisar o uso dessa droga nesse contexto específico.

Em caso de não respostas à terapia convencional o paciente pode sofrer com os sintomas do TEPT por tempo indeterminado, culminando numa perda de qualidade de vida, além de ser fator de risco importante para desencadear outros distúrbios psiquiátricos como depressão e ansiedade³⁸. O MDMA surge como uma opção de tratamento adjuvante com capacidade de levar a diminuição dos sintomas ou até mesmo à remissão para esses pacientes²⁷. Dessa forma, o tratamento feito com MDMA surge como uma alternativa para diminuir os sintomas ou até tratar

completamente os pacientes, entretanto, o custo financeiro do processo e o preconceito existente com o uso de uma droga “recreativa” são barreiras a serem transpostas³⁹.

Um dos estudos incluídos nesta revisão recebeu financiamento de empresas do ramo farmacêutico e relataram conflito de interesse em seus trabalhos⁹. Esse é um fator que limita a análise completa do estudo.

7 CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática evidenciou que em 4 dos 5 os estudos analisados, há uma concordância em relação a efetividade do tratamento do TEPT refratário com MDMA. Mais de 50% dos pacientes nos estudos trazidos apresentaram melhora clínica, remissão ou passaram a não preencher mais critérios para TEPT, número significativamente superior aos pacientes tratados com placebo. Ademais, a realização de um *“follow up”* foi essencial para constatar a manutenção da resposta ao tratamento a médio prazo, reassegurando a eficácia do MDMA. O uso se mostrou seguro dentro de um ambiente controlado, em doses prescritas com apoio de profissionais da saúde, não tendo sido relatados efeitos colaterais graves.

O uso terapêutico controlado do MDMA foi eficaz para o tratamento do TEPT refratário. Entretanto, o número de ECR feitos no espaço de tempo de 10 anos ainda é reduzido, o que indica a necessidade de ampliação de investigações futuras por meio de ECR e também das populações a serem estudadas.

REFERÊNCIAS

1. Almeida, Cláudia Wanderley da Nóbrega Cabral de Lira, Thalysa Lorena Barbosa Galdino de, Vitório L, Souza, Mônica Rodrigues de Araújo. Transtorno por estresse pós-traumático como causa de acidente de trabalho. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho* [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 2];10(1):100–5. Available from: <https://www.rbmt.org.br/details/81/pt-BR/transtorno-por-estresse-pos-traumatico-como-causa-de-acidente-de-trabalho>
2. Akiki TJ, Abdallah CG. Are There Effective Psychopharmacologic Treatments for PTSD? *The Journal of Clinical Psychiatry* [Internet]. 2018 Dec 18 [cited 2021 Dec 2];80(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436624/>
3. NICE. Post-traumatic stress disorder NICE guideline [Internet]. 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116/resources/posttraumatic-stress-disorder-pdf-66141601777861>
4. Kitchiner NJ, Lewis C, Roberts NP, Bisson JI. Active duty and ex-serving military personnel with post-traumatic stress disorder treated with psychological therapies: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Psychotraumatology* [Internet]. 2019 Nov 8 [cited 2021 Dec 2];10(1):1684226. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6853217/>
5. Steenkamp MM, Litz BT, Hoge CW, Marmar CR. Psychotherapy for Military-Related PTSD. *JAMA* [Internet]. 2015 Aug 4 [cited 2021 Dec 2];314(5):489. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2422548>
6. Watkins LE, Sprang KR, Rothbaum BO. Treating PTSD: A Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* [Internet]. 2018 Nov 2 [cited 2021 Dec 2];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6224348/>
7. Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology* [Internet]. 2005 Oct 12 [cited 2021 Dec 2];189(4):489–503. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-005-0174-5>
8. Krediet E, Bostoen T, Breeksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *International Journal of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 Mar 14 [cited 2021 Dec 2];23(6):385–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32170326/>

9. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. 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*. 2010 Jul 19;25(4):439–52.
10. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION DSM-5 ® [Internet]. Available from: <http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnosticoe-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf>
11. Sadock BJ. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 11th ed. Artmed; 2017.
12. Kirkpatrick HA, Heller GM. Post-Traumatic Stress Disorder: Theory and Treatment Update. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* [Internet]. 2014 May [cited 2021 Dec 2];47(4):337–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25084856/>
13. Geraciotti TD, Baker DG, Ekhaton NN, West SA, Hill KK, Bruce AB, et al. CSF Norepinephrine Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 2001 Aug [cited 2021 Dec 2];158(8):1227–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11481155/>
- de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg HGM. Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: Pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 2006 Sep [cited 2021 Dec 2];40(6):550–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16214171/>
14. Rodrigues SM, LeDoux JE, Sapolsky RM. The Influence of Stress Hormones on Fear Circuitry. *Annual Review of Neuroscience* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2021 Dec 2];32(1):289–313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19400714/>
15. Foa EB. *Treatment of posttraumatic stress disorder*. Memphis, Tenn.: Physicians Postgraduate Press; 1999.
16. Koek RJ, Schwartz HN, Scully S, Langevin J-P, Spangler S, Korotinsky A, et al. Treatment-refractory posttraumatic stress disorder (TRPTSD): a review and framework for the future. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2016 Oct;70:170–218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26854815/>
17. Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portella C, Kinrys G, Fontenelle LF, Marmar CR, et al. Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Dec 2];33(2):169–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720612/>

18. Moraes F. A Terapia de Exposição com Realidade Virtual para pacientes com TEPT controlada por um Sistema de Lógica Fuzzy. Uerjbr [Internet]. 2012 [cited 2021 Dec 2]; Available from: <https://www.bdttd.uerj.br:8443/handle/1/7688>
19. Ferigolo M, Medeiros FB, Barros HMT. “Êxtase”: revisão farmacológica. Revista de Saúde Pública [Internet]. 1998 Oct 1 [cited 2021 Aug 30];32:487–95. Available from: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/hTrdgbpbhwSbYzpwQPdgjyN/?lang=pt>
20. Xavier CAC, Lobo PLD, Fonteles MM de F, Vasconcelos SMM de, Viana GS de B, Sousa FCF de. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) [Internet]. 2008 [cited 2020 Nov 20];35(3):96–103. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832008000300002
21. Almeida SP de, Silva MTA. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenedioximetanfetamina): revisão da literatura. Revista Panamericana de Salud Pública. 2000 Dec;8(6):393–402.
22. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. Frontiers in Psychiatry [Internet]. 2019 Mar 20;10(138). Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2019.00138/full>
23. van Wel JHP, Kuypers KPC, Theunissen EL, Bosker WM, Bakker K, Ramaekers JG. Effects of Acute MDMA Intoxication on Mood and Impulsivity: Role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ Receptors. Mendelson JE, editor. PLoS ONE [Internet]. 2012 Jul 10 [cited 2021 Dec 2];7(7):e40187. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3393729/>
24. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l’Association medicale canadienne [Internet]. 2001 [cited 2021 Dec 2];165(7):917–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC81503/>
25. Greer GR, Tolbert R. A Method of Conducting Therapeutic Sessions with MDMA. Journal of Psychoactive Drugs [Internet]. 1998 Dec [cited 2021 Dec 2];30(4):371–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9924843/>
26. Sessa B, Nutt D. Making a medicine out of MDMA. British Journal of Psychiatry [Internet]. 2015 Jan;206(1):4–6. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/making-a-medicine-out-of-mdma/C731B7DC0DFDD1C4379C075B65E408E2>

27. Jardim AV, Jardim DV, Chaves BR, Steglich M, Ot'alara G. M, Mithoefer MC, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2021 Apr [cited 2021 Dec 2];43(2):181–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638920/>
28. Wagner MT, Mithoefer MC, Mithoefer AT, MacAulay RK, Jerome L, Yazar-Klosinski B, et al. Therapeutic effect of increased openness: Investigating mechanism of action in MDMA-assisted psychotherapy. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2021 Dec 2];31(8):967–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635375/>
29. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology* [Internet]. 2019 May 7 [cited 2021 Dec 2];236(9):2735–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31065731/>
30. Gorman I, Belser AB, Jerome L, Hennigan C, Shechet B, Hamilton S, et al. Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Traumatic Stress* [Internet]. 2020 Feb 19 [cited 2021 Dec 2];33(2):161–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073177/>
31. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology* [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2021 Dec 2];237(8):2485–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500209/>
32. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2012 Nov 20 [cited 2021 Dec 2];27(1):28–39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573678/>
33. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2012 Oct 31 [cited 2021 Dec 2];27(1):40–52. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881112464827?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

34. Ot'alora G M, Grigsby J, Poulter B, Van Derveer JW, Giron SG, Jerome L, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2021 Dec 2];32(12):1295–307. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247454/>
35. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine* [Internet]. 2021 May 10 [cited 2021 Dec 2];27(6):1025–33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205851/>
36. Zohar J, Amital D, Miodownik C, Kotler M, Bleich A, Lane RM, et al. Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study of Sertraline in Military Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2002 Apr;22(2):190–5.
37. Cabizuca M, Mendlowicz M, Marques-Portela C, et al. Os pacientes invisíveis: transtorno de estresse pós-traumático em pais de pacientes com fibrose cística. *Revista Psiquiatria Clínica*. 2010;37(1):6-11
38. Sessa B. MDMA and PTSD treatment. *Neuroscience Letters* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Aug 8];649:176–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394016304906>

ANEXOS

APÊNDICE A – Formulário de extração de dados

FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

1. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO

Título: _____

Sobrenome do autor principal e ano de publicação do estudo: _____

País de origem: _____

Nome do pesquisador fazendo a coleta de dados: _____

Data da coleta de dados: __/__/____ Tipo de publicação: _____

Fonte de financiamento da pesquisa: _____

Conflitos de interesse: _____

OBS.:

2. ELEGIBILIDADE DO ESTUDO

Características do estudo	Critério estabelecido	Sim	Não	Incerto	Local do texto (pág.)
População	Pacientes com transtorno do estresse pós traumático refratário				
Intervenção	terapia a partir de doses de 3,4-metilenedioximetanfetamina				
Desfecho	redução dos sintomas do transtorno de estresse pós-traumático				
Tipo de estudo	Estudos transversais ou ensaios clínicos				
INCLUIR ()		EXCLUIR ()			
RAZÕES PARA EXCLUSÃO:					

EM CASO DE EXCLUSÃO DO ESTUDO, NÃO RESPONDER AS PRÓXIMAS PERGUNTAS

3. POPULAÇÃO E SETTING

	Descrição	Local do texto (pág.)
Descrição da população		
Tempo de acompanhamento dos pacientes		
Método de seleção dos pacientes		
Critérios de seleção dos pacientes		
Nº de pacientes recrutados		
Nº de pacientes que desistiram		
Nº de pacientes que foram excluídos (incluindo motivos)		
Nº de pacientes que vieram a óbito		
Foi obtido consentimento?	Sim () Não () Incerto ()	
NOTAS ADICIONAIS:		

4. MÉTODOS

	Descrição	Local do texto (pág.)
Objetivo do estudo		
Tipo de estudo		
Data de início	__/__/__	
Data de término	__/__/__	
Duração total do estudo		
Foi necessária/obtida aprovação ética?	Sim () Não () Incerto ()	
Intervalo de tempo entre a aplicação da intervenção e do teste de referência		
Foi realizada alguma intervenção entre a aplicação da intervenção e do teste de referência (se sim, qual?)		
NOTAS ADICIONAIS:		

5. INTERVENÇÃO

	Descrição	Local do texto (pág.)
Variáveis das características dos sintomas de transtorno de estresse pós-traumático		
Aplicador da intervenção (avaliador das sintomas do TEPT)		
O aplicador da intervenção tinha conhecimento sobre os resultados do teste de referência?	Sim () Não () Incerto ()	
A mesma intervenção foi aplicada em todos os pacientes?	Sim () Não () Incerto ()	
NOTAS ADICIONAIS:		

6. TESTE PADRÃO DE REFERÊNCIA

	Descrição	Local do texto (pág.)
Exame usado para confirmar o diagnóstico		
Aplicador teste de referência		
O aplicador do teste de referência tinha conhecimento sobre os resultados de intervenção?	Sim () Não () Incerto ()	
Limiar de positividade para o teste		
Todos os pacientes receberam o mesmo padrão de referência, com um mesmo limiar de positividade?	Sim () Não () Incerto ()	
Algum paciente não foi incluído na análise (se sim, quantos e por quê?)	Sim () Não () Incerto ()	
NOTAS ADICIONAIS:		

7. RESULTADOS

	Descrição	Local do texto (pág.)
Verdadeiros positivos		
Verdadeiros negativos		
Falsos positivos		
Falsos negativos		
Sensibilidade		
Especificidade		
Razão de probabilidade (<u>likelihood ratio</u>)		
Conclusões estabelecidas pelos autores		
NOTAS ADICIONAIS:		

ANEXO A – Checklist CONSORT



Lista de informações CONSORT 2010 para incluir no relatório de um estudo randomizado

Seção/Tópico	Item No	Itens da Lista	Relatado na pg No
Título e Resumo	1a	Identificar no título como um estudo clínico randomizado	_____
	1b	Resumo estruturado de um desenho de estudo, métodos, resultados e conclusões para orientação específica, consulte CONSORT para resumos	_____
Introdução Fundamentação e objetivos	2a	Fundamentação científica e explicação do raciocínio	_____
	2b	Objetivos específicos ou hipóteses	_____
Métodos Desenho do estudo	3a	Descrição do estudo clínico (como paralelo, factorial) incluindo a taxa de alocação	_____
	3b	Alterações importantes nos métodos após ter iniciado o estudo clínico (como critérios de elegibilidade), com as razões	_____
Participantes	4a	Crerios de elegibilidade para participantes	_____
	4b	Informações e locais de onde foram coletados os dados	_____
Intervenções	5	As intervenções de cada grupo com detalhes suficientes que permitam a replicação, incluindo como e quando eles foram realmente administrados	_____
Desfechos	6a	Medidas completamente pré-especificadas definidas de desfechos primários e secundários, incluindo como e quando elas foram avaliadas	_____
	6b	Quaisquer alterações nos desfechos após o estudo clínico ter sido iniciado, com as razões	_____
Tamanho da amostra	7a	Como foi determinado o tamanho da amostra	_____
	7b	Quando aplicável, deve haver uma explicação de qualquer análise de interim e diretrizes de encerramento	_____
Randomização: Seqüência geração	8a	Método utilizado para geração de seqüência randomizada de alocação	_____
	8b	Tipos de randomização, detalhes de qualquer restrição (tais como randomização por blocos e tamanho do bloco)	_____
Alocação mecanismo de ocultação	9	Mecanismo utilizado para implementar a seqüência de alocação randomizada (como recipientes numerados seqüencialmente), descrevendo os passos seguidos para a ocultação da seqüência até as intervenções serem atribuídas	_____
Implementação	10	Quem gerou a seqüência de alocação randomizada, quem inscreveu os participantes e quem atribuiu as intervenções aos participantes	_____
Cegamento	11a	Se realizado, quem foi cegado após as intervenções serem atribuídas (ex. Participantes, cuidadores, assessores de resultado) e como	_____
	11b	Se relevante, descrever a semelhança das intervenções	_____
Métodos estatísticos	12a	Métodos estatísticos utilizados para comparar os grupos para desfechos primários e secundários	_____
	12b	Métodos para análises adicionais, como análises de subgrupo e análises ajustadas	_____
Resultados Fluxo de participantes (e fortemente recomendado a utilização de um diagrama)	13a	Para cada grupo, o número de participantes que foram randomicamente atribuídos, que receberam o tratamento pretendido e que foram analisados para o desfecho primário	_____
	13b	Para cada grupo, perdas e exclusões após a randomização, junto com as razões	_____
Recrutamento	14a	Definição das datas de recrutamento e períodos de acompanhamento	_____
	14b	Dizer os motivos de o estudo ter sido finalizado ou interrompido	_____
Dados de Base	15	Tabela apresentando os dados de base demográficos e características clínicas de cada grupo	_____
Números analisados	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluídos em cada análise e se a análise foi realizada pela atribuição original dos grupos	_____
Desfechos e estimativa	17a	Para cada desfecho primário e secundário, resultados de cada grupo e o tamanho efetivo estimado e sua precisão (como intervalo de confiança de 95%)	_____
	17b	Para desfechos binários, é recomendada a apresentação de ambos os tamanhos de efeito, absolutos e relativos	_____
Análises auxiliares	18	Resultados de quaisquer análises realizadas, incluindo análises de subgrupos e análises ajustadas, distinguindo-se as pré-especificadas das exploratórias	_____
Danos	19	Todos os importantes danos ou efeitos indesejados em cada grupo (observar a orientação específica CONSORT para danos)	_____
Discussão Limitações	20	Limitações do estudo clínico, abordando as fontes dos potenciais vieses, imprecisão, e, se relevante, relevância das análises	_____
	21	Generalização (validade externa, aplicabilidade) dos achados do estudo clínico	_____
Interpretação	22	Interpretação consistente dos resultados, balanço dos benefícios e danos, considerando outras evidências relevantes	_____

Outras informações

Registro	23	Número de inscrição e nome do estudo clínico registrado	_____
Protocolo	24	Onde o protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado, se disponível	_____
Fomento	25	Fontes de financiamento e outros apoios (como abastecimento de drogas), papel dos financiadores	_____

* Recomendamos fortemente a leitura desta norma em conjunto com o CONSORT 2010. Explicação e Elaboração de esclarecimentos importantes de todos os itens. Se relevante, também recomendamos a leitura das extensões do CONSORT para estudos cluster randomizados, estudos de não-inferioridade e de equivalência, tratamentos não-farmacológicos, intervenções de ervas e estudos pragmáticos. Extensões adicionais estão por vir: para aquelas e até dados de referências relevantes a esta lista de informações, ver www.consort-statement.org.

ANEXO B – Checklist NOS

 Traduzido do Inglês para o Português - www.onlinedoctranslator.com

Formulário de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa para Estudos de Coorte

Nota: Um estudo pode receber no máximo uma estrela para cada item numerado nas categorias Seleção e Resultado. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para comparabilidade.

Seleção

- 1) Representatividade da coorte exposta
 - a) Verdadeiramente representativo *(uma estrela)*
 - b) Um pouco representativo *(uma estrela)*
 - c) Grupo selecionado
 - d) Sem descrição da derivação da coorte
- 2) Seleção da coorte não exposta
 - a) Extraído da mesma comunidade da coorte exposta *(uma estrela)*
 - b) Extraído de uma fonte diferente
 - c) Sem descrição da derivação da coorte não exposta
- 3) Verificação da exposição
 - a) Registro seguro (por exemplo, registro cirúrgico) *(uma estrela)*
 - b) Entrevista estruturada *(uma estrela)*
 - c) Autorrelato escrito
 - d) Sem descrição
 - e) Outro
- 4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo
 - a) sim *(uma estrela)*
 - b) não

Comparabilidade

- 1) Comparabilidade de coortes com base no projeto ou análise controlada para fatores de confusão
 - a) O estudo controla por idade, sexo e estado civil *(uma estrela)*
 - b) Controles de estudo para outros fatores (lista) _____ *(uma estrela)*
 - c) As coortes não são comparáveis com base no projeto ou análise controlada para fatores de confusão

Resultado

- 1) Avaliação do resultado
 - a) Avaliação cega independente *(uma estrela)*
 - b) Ligação de registro *(uma estrela)*
 - c) Autorrelato
 - d) Sem descrição
 - e) Outro
- 2) O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem
 - a) sim *(uma estrela)*
 - b) não

Indique a duração média do acompanhamento e uma breve justificativa para a avaliação acima: _____
- 3) Adequação do acompanhamento das coortes
 - a) Acompanhamento completo - todos os assuntos considerados *(uma estrela)*
 - b) Indivíduos perdidos no acompanhamento provavelmente não apresentarão viés - número perdido menor ou igual a 20% ou a descrição dos perdidos sugeriu não ser diferente dos acompanhados. *(uma estrela)*
 - c) Taxa de acompanhamento inferior a 80% e nenhuma descrição dos perdidos
 - d) Sem declaração

Limitares para converter as escalas de Newcastle-Ottawa para os padrões AHRQ (bom, razoável e ruim):

Boa qualidade: 3 ou 4 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de resultado / exposição

Qualidade justa: 2 estrelas no domínio de seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio de comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio de resultado / exposição

Má qualidade: 0 ou 1 estrela no domínio de seleção OU 0 estrelas no domínio de comparabilidade OU 0 ou 1 estrela no domínio de resultado / exposição