



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

FELIPE DA SILVA AZEVEDO

O USO DO MDMA NO TRATAMENTO DO TEPT: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**Salvador
2021**

FELIPE DA SILVA AZEVEDO

O USO DO MDMA NO TRATAMENTO DO TEPT: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Prof.^a Marlene Miranda

**Salvador
2021**

Resumo:

Introdução: O transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é uma doença que gera repercussões no convívio social, sofrimento psíquico, podendo diminuir a qualidade de vida de seus portadores. O tratamento atual com o uso de psicofármacos convencionais, por vezes, pode apresentar pouca efetividade, além do paciente precisar usá-los por toda a vida. Diante desse cenário, se propõe a psicoterapia assistida com 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), que consiste em sessões preparatórias sem o uso da MDMA e sessões com a utilização do MDMA. **Objetivos:** Esta revisão se propôs a verificar a efetividade da utilização do MDMA no tratamento do TEPT. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com base no modelo PRISMA. Foram considerados (a) ensaio clínico randomizado; (b) estudos publicados a partir de 2010; (c) artigos em Português, Inglês e Espanhol. Foram buscados artigos em três bases de dados: PubMed PMC, sciELO e Cochrane Library. Redução dos sintomas do TEPT após a psicoterapia assistida com MDMA foi o principal aspecto de interesse. Para a avaliação metodológica foi utilizado a ferramenta CONSORT, selecionando artigos que atingiram 70% dos critérios do *checklist*. **Resultados:** Quatro ensaios clínicos randomizados atingiram os critérios de elegibilidade e apresentaram em suas amostras a maioria de pacientes do sexo feminino e caucasianos, sendo a comorbidade mais frequente neles a depressão maior, com a amostra podendo ser classificada como transtorno do estresse pós-traumático resistente ao tratamento, com valores na escala CAPS-IV, que mede os sintomas do TEPT, maiores ou igual a 50. **Conclusão:** A psicoterapia assistida com MDMA se apresentou efetiva e relativamente segura ao diminuir os sintomas do TEPT com poucas reações adversas, que foram de fácil controle. Porém mais estudos, com maior amostra de pacientes são necessários para comprovar a efetividade desse tratamento e a sua segurança.

Palavras-chave: MDMA. TEPT. Psicoterapia assistida.

Abstract:

Introduction: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a disease that generates repercussions on social life, psychological distress, and can decrease the quality of life of its patients. Current treatment with the use of conventional psychotropic drugs can sometimes be ineffective, and the patient needs to use them for life. In view of this scenario, psychotherapy assisted with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) is proposed, which consists of preparatory sessions without the use of MDMA and sessions with the use of MDMA. **Objectives:** This review aimed to verify the effectiveness of using MDMA in the treatment of PTSD. **Methodology:** This is a systematic review of the literature, based on the PRISMA model. We considered (a) randomized clinical trial; (b) studies published since 2010; (c) articles in Portuguese, English and Spanish. Articles were searched in three databases: PubMed PMC, sciELO and Cochrane Library. Reduction of PTSD symptoms after MDMA-assisted psychotherapy was the main aspect of interest. For the methodological evaluation, the CONSORT tool was used, selecting articles that reached 70% of the checklist criteria. **Results:** Four randomized clinical trials met the eligibility criteria and presented in their samples the majority of female and Caucasian patients, with the most common comorbidity being major depression, with the sample being classified as resistant post-traumatic stress disorder to treatment, with values on the CAPS-IV scale, which measures PTSD symptoms, greater than or equal to 50. **Conclusion:** MDMA-assisted psychotherapy was effective and relatively safe in decreasing PTSD symptoms with few adverse reactions, which were easy to control. However, more studies with a larger sample of patients are needed to prove the effectiveness of this treatment and its safety.

Keywords: MDMA. PTSD. Assisted psychotherapy.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 REVISÃO DE LITERATURA	9
3 OBJETIVOS	13
4 METODOLOGIA	14
4.1 Desenho do Estudo	14
4.2 Estratégias de Busca	14
4.3 Critérios de Elegibilidade	14
4.4 Identificação e Seleção dos Estudos	15
4.5 Variáveis do Estudo	15
4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica	15
5 RESULTADOS	16
5.1 Seleção dos Estudos	16
6 DISCUSSÃO	22
7 CONCLUSÃO	25
8 ANEXOS	26
9 REFERÊNCIAS	32

1. Introdução:

O uso de substâncias psicoativas (SPAs) pela humanidade ocorre desde, praticamente, a sua origem¹. São alguns exemplos de uso: o da cana de açúcar, há cerca de 10.000 anos², da cannabis, com 6.000 anos de registros históricos³ ou do café, há 1.500 anos⁴. É certo que na floresta não existia a substância MDMA, mas existiam outras substâncias alucinógenas como o DMT - um dos componentes da Ayahuasca, a Ibogaína – extraída das raízes da Iboga ou a mescalina – extraída do cacto Peiote^{5,6}.

A utilização de plantas psicodélicas possui registros em diversos momentos e em variadas regiões do planeta, como o uso no Egito antigo, no qual os Faraós utilizavam algumas espécies de cogumelos, principalmente a *Psilocibe cubensis*, para entrar em contato com os deuses⁷. Os cultos Bwiti, do povo Fangue, que utilizam a Iboga como planta “para se alcançar Deus”, no qual os jovens a utilizavam em rituais de amadurecimento, para se tornarem adultos⁸, além de rituais de cunho xamânico na Amazônia com a Ayahuasca ou rituais afro-Brasileiros da Jurema no nordeste brasileiro⁹. Etimologicamente, a palavra “psicodélico” deriva da junção das palavras gregas psykhe (ψυχή), que significa mente ou alma, e deloun (δηλοῦν), que vem de delos (δῆλος) e que significa “visível” ou “claro”¹⁰.

Na perspectiva das ciências, temos que a substância química +/-3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), foi sintetizada pelo químico Arthur Koellisch e patenteada pela empresa farmacêutica alemã Merck, em 1912¹¹. Mais conhecida como ‘Ecstasy’, termo cunhado em 1984 na Califórnia e sendo, um ano depois, classificada como substância controlada de lista 1(‘schedule I’), nos Estados Unidos da América (EUA) ^{11,12}.

O MDMA foi amplamente estudado e difundido por Alexander “Sasha” Shulgin (1925-2014), que ficou conhecido como “padrinho do ecstasy” por ter sido o primeiro a realizar testes com o MDMA e a difundir seus resultados na comunidade científica¹¹.

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é uma doença incapacitante social que pode se desenvolver após a exposição a situações traumáticas¹³ e se

caracteriza por quatro fatores gerais: exposição a fator traumático; presença de sintomas intrusivos após a ocorrência do fator traumático; evitação persistente a estímulos associados ao evento traumático e alterações negativas em cognições e no humor associados ao evento traumático¹⁴. Tem-se por evento traumático, desde exposição a episódio concreto ou ameaça de morte, o falecimento de alguém conhecido, além de abuso sexual, participação em guerras e a vivência em áreas de conflitos. Demonstrando prevalência entre 6,1% a 9,2% da população adulta geral nos EUA e Canadá, inclusive apresentando prevalência de 4,2% em um mês e 12,2% em quatro meses em soldados hospitalizados após se ferirem em combates¹⁵. O sexo feminino apresenta maior probabilidade de desenvolver o TEPT ao longo da vida¹⁶.

No tratamento do TEPT, atualmente, os medicamentos antidepressivos, da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são considerados os fármacos de primeira linha¹⁷. Sendo da classe dos ISRS, os medicamentos: Paroxetina, Escitalopram, Citalopram, Sertralina e Fluoxetina. Dados demonstram que mesmo sendo medicamentos de primeira linha, não são realmente efetivos, pois não tratam o TEPT, porém controlam os sintomas¹⁸. A partir dessa lacuna, se abre a possibilidade de novas terapias e a ciência psicodélica propõe como alternativa tratar o paciente com TEPT a partir da psicoterapia assistida com MDMA.

A psicoterapia assistida com MDMA pode não ser bem-vista devido ao preconceito que o Ecstasy sofre em relação a segurança de uso. O que se sabe é que muitas vezes o que é vendido como Ecstasy nas ruas, pode não conter a substância MDMA em sua composição, sendo substituída por outros componentes que podem ser danosos à saúde¹⁹. Essa psicoterapia se baseia em sessões preparatórias, com explicações sobre os efeitos da substância, em ambiente controlado, sob supervisão de profissionais capacitados e sessões pós-tratamento com a substância. Tem-se que essa psicoterapia assistida com o MDMA produz resultados positivos com apenas três sessões²⁰. A ideia central da terapia é o paciente poder reviver a experiência traumática sob uma nova ótica: a de compaixão e de perdão, não mais sob o medo²¹.

Quando os pacientes com transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) lembram os traumas sofridos, isso ativa áreas do cérebro relacionadas ao medo, causando efeitos como taquicardia, alterações cognitivas, pesadelos e flashbacks, por exemplo. Os especialistas propõem o uso do MDMA para aumentar o fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal, que é a área que freia as regiões neurais relacionadas ao medo.

Um dado importante a ser considerado é que essa nova psicoterapia, utilizando o MDMA, poderá encontrar na indústria farmacêutica, um obstáculo importante, uma vez que, caso os estudos comprovem a efetividade desse tratamento, em poucas sessões, os pacientes não necessitarão mais usar os medicamentos antidepressivos, da classe dos ISRS, o que levaria a um decréscimo na venda desses medicamentos.

Sendo assim, estudar a psicoterapia assistida com MDMA se faz importante na medida em que as taxas de TEPT são elevadas e que essa doença predispõe a ocorrência de suicídios¹⁵. No ano de 2010, ocorreram cerca de 22 suicídios por dia, por ex-combatentes militares, nos Estados Unidos da América²². Isso é um grave problema de saúde pública e impulsiona ainda mais a procura por novas possibilidades terapêuticas.

Além disso a 'The Food and Drug Administration' (FDA) – agência americana que controla alimentos, medicamentos e pesquisas nessas áreas – considerou a terapia com MDMA revolucionária no tratamento do TEPT e, atualmente, seus ensaios clínicos estão em Fase 3, com previsão de autorização do tratamento em 2022²³. Seguindo por essa linha de psicoterapia assistida com psicodélicos, o Johns Hopkins Hospital, fundou no final do ano de 2019 um centro de pesquisas nessa área, com foco em uma outra substância, a psilocibina, derivada do cogumelo *Psilocybe cubensis*²⁴.

Atualmente, com o isolamento social e os problemas emocionais causados pela pandemia de COVID-19, se justifica, mais enfaticamente, a realização desse estudo, visto que, o constante estado de apreensão, medo e ansiedade causados pela doença pode vir a desencadear formas de TEPT em uma parcela da população mundial^{25,26}, tornando essa patologia um importante problema de saúde.

2. Revisão de literatura

A história sobre o consumo das substâncias psicoativas – que são aquelas que interagem com o cérebro, alterando seu funcionamento – remonta do início da humanidade. O álcool, por exemplo, inicialmente ingerido de maneira não intencional a partir de frutas fermentadas, foi fabricado primeiramente há 12.000 anos, no Oriente médio¹. A cana de açúcar, um outro exemplo, nativa da Papua Nova Guiné, tem suas primeiras referências de uso há cerca de 10.000 anos, sendo depois difundida pelo planeta². A planta Cannabis, possui seus primeiros registros de uso na história há cerca de 6.000 anos, como alimento e como fonte de fibras para a fabricação de tecidos e papel, apresentando o primeiro uso medicinal no ano de 2.700 a.C.^{3,27}. Já o uso da planta Papaver somniferum, a papoula, da qual é extraída o ópio data de 5.000 anos, sendo posteriormente utilizada como medicamento anestésico²⁸.

De mesmo modo, plantas alucinógenas vêm sendo utilizadas há tempos pelos curandeiros das florestas, pelos nossos ancestrais nativos da América latina ou do Egito antigo. Sabendo-se que seu uso se deu com diversas finalidades, como método curativo ou como ritual de amadurecimento em certas culturas. Achados arqueológicos recentes comprovam que povos pré-colombianos faziam uso de plantas psicodélicas há mais de mil anos em rituais, uso social e práticas medicinais. O conhecimento sobre as plantas psicodélicas esteve presente em comunidades pré-Colombianas, que muitas vezes as utilizavam para ter contato com o divino, ter visões futuras ou como forma de amadurecimento pessoal²⁹.

O termo “psicodélico” foi criado pelo psiquiatra inglês Humphry Osmond, em 1957⁵. Os psicodélicos são substâncias que mimetizam a serotonina, se ligando aos receptores dela. O MDMA não se enquadra nessa classificação, pois sua ação é de estimular a liberação de serotonina e não de a mimetizar³⁰.

Antes de se fazer uso de substâncias psicodélicas, deve-se estar atento a alguns fatores que determinam seus efeitos, pois o que determina o efeito percebido são fatores externos à substância, trata-se da dimensão subjetiva do sujeito. É sobre isso que se trata a “Hipótese do Set e do Setting”, proposta por Timothy Leary e sua equipe de Harvard, em meados dos anos 1960³¹. Essa hipótese trata como influenciadores na ação do psicodélico o estado do indivíduo, suas expectativas e

intenções sobre o uso, denominando essa porção de influenciadores de *set* e o ambiente em que a substância será ingerida, bem como as pessoas que estarão no momento, essa outra parte foi denominada de *setting*³². Seguindo essa hipótese é que a psicoterapia assistida com MDMA segue um rito de sessões preparatórias ao uso, sessões durante o uso e posteriores ao uso.

O MDMA, foi criado em laboratório pelo químico Arthur Koellisch, nas dependências da Farmacêutica Merck, em 1912¹¹. Sendo primeiramente encontrada em tabletes nas ruas de Chicago, nos Estados Unidos da América, no início da década de 1970. Com o passar dos anos, as apreensões foram aumentando até que em 1985 ela foi banida nos EUA, pelo Drug Enforcement Administration' (DEA)³³. Apesar da proibição, seu uso se manteve em alta e diretamente relacionado a festas de música eletrônica³⁴.

Sasha Shulgin, o “padrinho do Ecstasy”, responsável pelo redescobrimento do MDMA, nasceu em 1925, obteve o bacharelado em 1949 e recebeu o título de doutor com 30 anos³⁵. Dois anos depois, em 1957, pela Dow Chemical Company, criou um dos primeiros inseticidas biodegradáveis do mundo e, após esse feito, a empresa o deu total liberdade para estudar o que quisesse. A partir daí, iniciou uma pesquisa por substâncias psicoativas, tendo criado mais de 200 substâncias potencialmente psicoativas. Depois disso e após sair da companhia, continuou estudando as substâncias psicoativas em seu laboratório, montado em sua garagem. A DEA, agência americana para controle de narcóticos no país, deu autorização para Shulgin realizar seus estudos, em meados de 1966. Sendo o primeiro pesquisador a realizar testes com o MDMA e a difundir seus resultados na comunidade científica, publicando juntamente com David Nichols da Universidade Purdue, em Indiana, EUA, um artigo sobre os efeitos psicofarmacológicos do uso de MDMA por humanos¹¹. Sasha Shulgin faleceu no ano de 2014, mas deixou um legado de pesquisas e conhecimentos para a área da saúde.

O MDMA é uma substância composta pela junção da anfetamina com a mescalina, produzindo efeitos estimulantes e alucinógenos. Seus efeitos se iniciam em cerca de 20 a 60 minutos, duram por volta de 4 horas e ocorrem por estimulação de diversos neurônios, tendo como principais os serotoninérgicos – que liberam

serotonina (5-HT) e os dopaminérgicos – que liberam dopamina, além de inibir a recaptação da serotonina da fenda sináptica e bloquear a enzima Monoaminoxidase A (MAO A), responsável por metabolizar a serotonina³⁰. Com isso, os níveis de serotonina ficam aumentados logo após o uso, pela ação liberadora do MDMA, chegando a se exaurir depois de algumas horas, para somente depois retornar aos níveis basais³⁶. Por estar envolvida na regulação dos comportamentos, humor e memória³⁷, com a baixa de sua concentração, sintomas relacionados ao humor, podem estar presentes no dia seguinte. É uma substância que consegue facilmente transpor a barreira hematoencefálica e outras barreiras biológicas. Apresentando como efeitos neuropsiquiátricos agudos: alterações na percepção do tempo e na percepção visual, diminuição da defesa e agressão, seguida de aumento de interação social, além de aumento do desejo e excitação sexual^{30,38}.

A excreção do MDMA ocorre por duas vias: renal e hepática. A via renal compreende 65% do total e a excreção restante é por via hepática³⁰. No fígado, o MDMA é metabolizado pela enzima CYP450 e, portanto, medicamentos ou substâncias que inibem o funcionamento da via da CYP450, potencializa os efeitos do MDMA, por impedir sua metabolização. Do mesmo modo, utilização de pró-serotoninérgicos como a fluoxetina, anfetaminas, tramadol ou lítio podem influenciar no aumento dos efeitos do MDMA, se apresentando como um perigo³⁹.

Um dos efeitos adversos do uso do MDMA é o aumento de temperatura corporal. Esse aumento é dose-dependente, ou seja, quanto maior a dose, maior tende a ser o aumento de temperatura. Uma dose moderada pode gerar aumento de 0,4°C e uma elevada pode gerar cerca de 0,7°C de aumento⁴⁰.

Dados de 2015 indicam que 1.089.000 pessoas já fizeram uso de MDMA, no Brasil, sendo que 235.000 utilizaram no ano de 2014⁴¹. Dados de 2018 demonstraram que há 21 milhões de pessoas que faziam uso de ecstasy, naquele período, no mundo⁴².

O TEPT se caracteriza pelo surgimento de sintomas negativos após a vivência de eventos traumáticos, podendo esses, se apresentarem em até três meses após o evento traumático. Esses sintomas negativos podem variar entre os pacientes, mas em geral podem ser: intrusivos, de evitação a estímulos semelhantes,

dissociativos, com revivência do fato na imaginação, sofrimento psicológico caso seja exposto a situações semelhantes ao evento traumático, sonhos repetidos com o fato estressor, pensamentos negativos sobre si, além de ocorrência de ataques de raiva sem motivação aparente¹⁴. E os eventos traumáticos podem ser diversos, desde participação em guerras ou combates violentos, questões de violência sexual, sejam penetrações forçadas ou facilitadas por álcool, até ataque terrorista ou sequestro. Os pacientes, muitas vezes se tornam sensíveis aos seus estressores, como alguém que sofreu algum acidente ou ficou preso em elevadores, que se sente angustiado em relação a utilizar o elevador depois do ocorrido¹⁷.

O TEPT ocorre mais frequentemente no sexo feminino, chegando a taxas quatro vezes maiores entre mulheres do que em homens, com probabilidade de desenvolver o TEPT ao longo da vida¹⁶. No meio militar essa frequência muda, com cerca de 50% dos soldados que sofreram lesões graves podendo ser diagnosticados com TEPT. Um fato interessante é que quanto maior a patente do militar, menor é a probabilidade de apresentar TEPT, uma vez que os militares que se encontram na linha de frente, estão mais expostos aos eventos estressores e traumáticos¹⁵. No Brasil, observa-se taxas de prevalência de exposição a episódio traumático elevadas, atingindo 88,7% ao longo da vida e 35,1% no período de 12 meses⁴³.

A Associação Americana de Psicologia (APA) recomenda para o tratamento farmacológico do TEPT, o uso de medicamentos antidepressivos, da classe dos ISRS. Sendo dessa classe de medicamentos a Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina e a Venlafaxina⁴⁴. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada no ano de 2018, mostrou que esses medicamentos possuem eficácia se comparado ao placebo, porém a diferença entre esses grupos é pouco relevante. Apresentando valores de 'odds ratios' do grupo experimental – com intervalo de confiança de 95% – de 1,75 (1,61-1,90) no caso da Paroxetina; 1,67 (1,49-1,87) na Sertralina e 1,52 (1,40-1,66) na Fluoxetina¹⁸. Representando uma diferença pouco expressiva, podendo relacionar esse dado com a baixa efetividade desse tratamento.

A psicoterapia assistida com MDMA, inicialmente conduzida entre os anos de 1980 e 1985, por George Greer e Requa Tolbert, ambos profissionais da saúde, com 80

pacientes, tinha um método criterioso de condução. Inicialmente a seleção dos pacientes observava a presença de condições médicas que poderiam colocar a saúde deles em risco, pelo uso do MDMA, como gravidez, problemas cardíacos ou epilepsia, por exemplo. A preparação das sessões era fundamentada na “hipótese do *set* e do *setting*”, abarcando desde os pacientes, os terapeutas e o ambiente em que seriam realizadas essas sessões, além de sempre questionar as motivações e expectativas que os pacientes tinham em relação à psicoterapia. Após essa primeira preparação, o paciente era informado dos efeitos esperados da substância para que durante a sessão de psicoterapia com MDMA o foco do paciente não fosse perdido ao sentir os efeitos. A filosofia da psicoterapia era de um processo ativo de cura, sendo necessário a ação do paciente no momento do tratamento. As sessões de psicoterapia assistida com MDMA aconteciam com um casal de terapeutas, em um ambiente confortável, de modo que o paciente pudesse se sentir à vontade para explorar o interior da mente e se conhecer melhor, sem a interferência direta ou direcionamento dos terapeutas²¹.

Atualmente utiliza-se um método de condução de psicoterapia assistida com MDMA muito parecido com o da década de 1980, diferindo apenas pela definição do número de sessões totais e a quantidade de MDMA utilizada. Normalmente as sessões são conduzidas por um casal de terapeutas, porém já utiliza, em casos específicos, como os de violência contra mulher, dupla de mulheres terapeutas⁴⁵.

Dessa forma, torna-se imperioso ampliar a investigação sobre novas possibilidades terapêuticas para o tratamento do TEPT através do uso do MDMA, contribuindo assim, para alcançar uma abordagem clínica que minimize o sofrimento psíquico de tantas pessoas acometidas por essa patologia.

3. Objetivos:

- Verificar a efetividade da utilização do MDMA no tratamento do TEPT.

4. Metodologia:

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, de cunho quantitativo, caracterizada pela busca de artigos na literatura científica, aplicando uma metodologia sistematizada.

4.2 Estratégias de busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scientific Electronic Library Online (sciELO) e Cochrane Library. As buscas foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Medical Subject Headings (MeSH), dos Descritores em Ciência da Saúde (DECs) e contrações de descritores. Os termos utilizados para a busca no MeSH estavam relacionados a patologia e ao tratamento analisado, pesquisados sozinho e em pares com os operadores lógicos booleanos “and” e “or”. Os termos utilizados para a busca no MeSH estavam relacionados à patologia Posttraumatic Stress Disorder OR PTSD AND associado ao tratamento assistido com 3,4-Methylenedioxymetamphetamine OR MDMA. Os termos utilizados para a busca no DECs estavam relacionados a Transtorno do Estresse Pós-Traumático.

As referências utilizadas nos artigos encontrados pela estratégia de busca definida também foram pesquisadas manualmente com o objetivo de serem, quando possível, acrescentadas ao trabalho. O modelo PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (ANEXO A) foi escolhido para guiar essa revisão⁴⁶.

4.3 Critérios de Elegibilidade

A busca dos artigos ocorreu no mês de Outubro de 2020. Foram considerados (a) artigos com metodologia de ensaio clínico randomizado; (b) estudos publicados a partir de 2010; (c) artigos em Português, Inglês e Espanhol.

Foram excluídos (a) artigos duplicados; (b) estudos que utilizam outros tratamentos que não com MDMA para tratamento do TEPT; (c) estudos que analisaram pacientes com outras comorbidades, além do TEPT; (d) estudos realizados em animais.

4.4 Identificação e Seleção dos Estudos

A identificação e seleção dos estudos seguiram quatro etapas: 1 – Foram utilizadas as ferramentas dos bancos de dados procurando estudos que se encaixem nos critérios de inclusão; 2 – posteriormente foram analisados os títulos dos artigos; 3 – logo após, foram analisados os resumos dos estudos encontrados, identificando quais preenchiam os critérios de inclusão; 4 – por fim, foi realizada a leitura completa dos artigos pré-selecionados, a fim de analisar a adequação metodológica segundo os critérios definidos no protocolo CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trials (ANEXO B)⁴⁷.

4.5 Variáveis do Estudo

Principal: Redução dos sintomas do TEPT após a psicoterapia assistida com MDMA.

Secundarias: Alteração do uso de terapias medicamentosas convencionais e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Além destas variáveis também foram extraídas informações sobre o local de realização do estudo, o tamanho da amostra, idade dos participantes do estudo, distribuição por sexo e ano de publicação.

4.6 Avaliação da Qualidade Metodológica

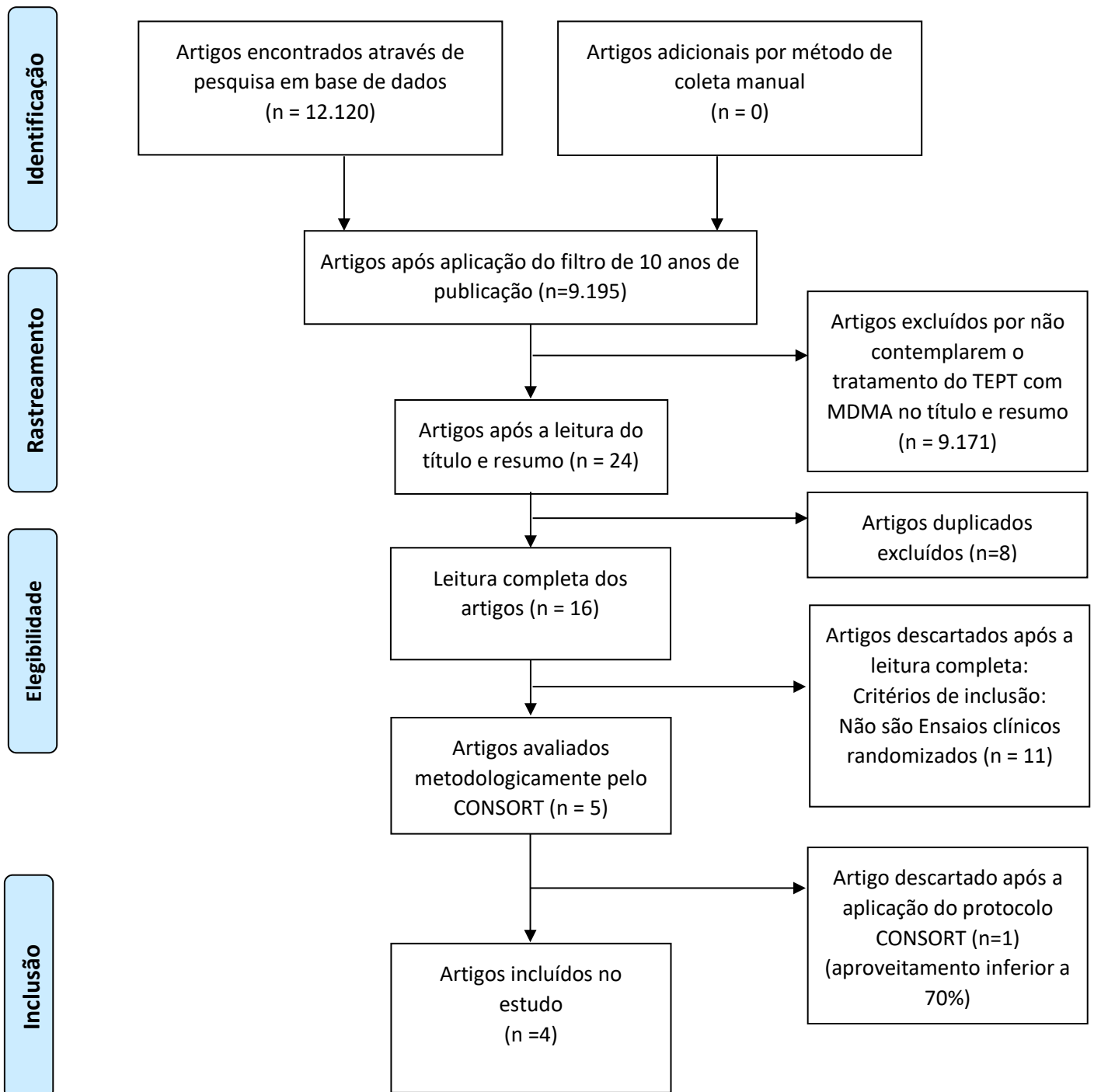
A ferramenta CONSORT permite ao leitor, através de um *checklist* com 25 tópicos, atentar-se para descrições mais adequadas e completas no Título, Resumo, Introdução, Metodologia, Resultados, Discussão e Outras Informações como: registro, protocolo e fomento de ensaios clínicos randomizados. Na presente revisão, foram incluídos apenas estudos que contemplaram acima de 18 pontos (70%) do *checklist* proposto pelo CONSORT⁴⁷.

5. Resultados

5.1 Seleção dos estudos

Na busca inicial nas bases de dados encontrou-se 12.120 artigos (PubMed PMC, n=6.230; Cochrane Library, n=5.546; Scielo, n=344). Após a aplicação de filtro de tempo de publicação de 10 anos, o número de artigos foi reduzido para 9.195 (Pubmed PMC, n=4.747; Cochrane Library, n=4.195; Scielo, n=253). Após a leitura do título foram selecionados 85 artigos das bases de dados, e então, depois da leitura dos resumos foram excluídos do estudo 61 artigos, restando 24 artigos, sendo que destes, oito eram repetidos, restando, portanto, 16 artigos para a leitura completa. Após a leitura completa destes artigos, foram excluídos 11 por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos (figura 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos.



Ainda, um artigo foi excluído por não atingir a pontuação mínima do CONSORT⁴⁷. Ao final quatro artigos foram selecionados para a construção da revisão sistemática (tabela 1).

Tabela 1: Pontuação dos artigos após aplicação do CONSORT

Identificação	Ano de publicação	Pontuação CONSORT
Mithoefer et al ⁴⁸	2010	26/37 (70%)
Ot'altura G et al ⁴⁹	2018	26/37 (70%)
Mithoefer et al ⁵⁰	2018	28/37 (75%)
Oehen et al ⁵¹	2013	27/37 (73%)

O estudo de Oehen et al⁵¹ foi realizado na Suíça e os outros três trabalhos selecionados para a realização dessa revisão sistemática foram realizados nos Estados Unidos. De acordo com os critérios de inclusão, todos os artigos selecionados foram publicados a partir de 2010. O tamanho amostral dos estudos variou de 12 pacientes com TEPT refratária, realizado por Oehen et al⁵¹, até 28 pacientes, realizado por Ot'altura et al⁴⁹. Mithoefer et al (2018)⁵⁰ conseguiram um número amostral de 26 pacientes e Mithoefer et al (2010)⁴⁸ conseguiram 20 pacientes para o estudo (tabela 2).

Tabela 2: Características dos artigos selecionados

Identificação	Ano de publicação	Localidade	Número amostral
Mithoefer et al ⁴⁸	2010	Estados Unidos	20
Ot'altura G et al ⁴⁹	2018	Estados Unidos	28
Mithoefer et al ⁵⁰	2018	Estados Unidos	26
Oehen et al ⁵¹	2013	Suíça	12

Tabela 3: Características sociodemográficas das amostras dos estudos selecionados

Referência	Número amostral	Sexo	Idade	Etnia	Duração dos sintomas de TEPT	Desordens psiquiátricas
Ot'alora G et al ⁴⁹	28	Feminino:19 (67,9%) Masculino: 9 (32,1)	Média: 42 anos	Caucasiano:26 (92,9%) Latino/Hispanico: 1 (3,6%) Nativo americano: 1 (3,6%)	Média: 353 meses	Abuso de álcool: 2 (7,1%) TDAH: 6 (21,4%) Desordens de alimentação: 2 (7,1%) Depressão: 7 (25%) Transtorno dissociativo: 2 (7,1%) Depressão maior: 12 (42,9%) Ataque de pânico: 3 (10,7%) Comportamento de automutilação: 10 (35,7%) Abuso de substâncias: 3 (10,7%)
Mithoefer et al (2010) ⁴⁸	20	Feminino: 17 (85%) Masculino: 3 (15%)	Média: 40,4 anos	Caucasiano: 20 (100%)	Média: 248 meses	Abuso/dependência de álcool: 2 (10%) Abuso/dependências de substâncias: 1 (5%) Depressão maior: 16 (80%) Transtorno de ansiedade: 3 (15%)
Mithoefer et al (2018) ⁵⁰	26	Feminino: 7 (27%) Masculino: 19 (73%)	Média: 37,2 anos	Caucasiano: 22 (85%) Latino/Hispanico: 2 (8%) Nativo americano: 1 (4%) Nativo americano e branco: 1 (4%)	Média: 85,4 meses	Depressão maior: 20 (77%) Transtorno do pânico: 9 (35%) Transtorno da ansiedade generalizada: 2 (8%)
Oehen et al ⁵¹	12	Feminino: 10 (83%) Masculino: 2 (16%)	Média: 41,4 anos	Suíço: 11 (91%) francês: 1 (9%)	Média: 220 meses	Depressão maior: 10 (83%) Ataque de pânico: 1 (8%) Desordens de alimentação: 1 (8%) Transtorno afetivo sazonal: 2 (17%) Distímia: 1 (8%)

- **Sexo e idade:**

Houve uma predominância de participantes do sexo feminino em três dos quatro estudos analisados – 67,9% para Ot'altura G et al⁴⁹, 83% para Oehen et al⁵¹ e 85% para Mithoefer et al (2010)⁴⁸. Já Mithoefer et al (2018)⁵⁰ relataram a predominância de indivíduos do sexo masculino sendo esses, 73% dos participantes.

Nos quatro estudos analisados, Ot'altura G et al⁴⁹, Mithoefer et al (2010)⁴⁸, Mithoefer et al (2018)⁵⁰ e Oehen et al⁵¹ expuseram a idade de suas amostras por meio de uma média entre a idade de todos os participantes da pesquisa, sendo 42 anos; 40,4 anos; 37,2 anos e 41,4 anos; respectivamente.

- **Etnia**

Houve em três estudos dos quatro estudos selecionados uma predominância de caucasianos nas amostras. Ot'altura et al⁴⁹ obteve 92% de caucasianos, 3,6% de latinos/hispânicos e 3,6% de nativo americanos. No estudo de Mithoefer et al (2018)⁵⁰ a amostra foi composta por 85% de caucasianos, 8% de latinos/hispânicos, 4% de nativo americanos e 4% de nativo americano e branco. No estudo de Oehen et al⁵¹ não foi utilizado a classificação por etnia, mas sim por país de origem, sendo 91% de suíços e 9% de franceses.

- **Duração dos sintomas de TEPT**

Três dos quatro estudos optaram por demonstrar a duração média dos sintomas de TEPT em meses. Ot'altura et al⁴⁹ obtiveram em sua amostra uma média de 353 meses de sintomas. Mithoefer et al (2010)⁴⁸ obtiveram uma média de 248 meses em sua amostra de estudo. Mithoefer et al (2018)⁵⁰ apresentam em sua amostra uma média de 85,4 meses de duração dos sintomas. Já Oehen et al⁵¹ optou por demonstrar em anos, sendo 18,3 anos de duração, podendo ser transformado em meses, obtendo-se 220 meses de duração.

- **Desordens psiquiátricas**

Ot'altura et al⁴⁹ reportaram em sua amostra a ocorrência de 7,1% de uso abusivo de álcool, 6% de TDAH, 7,1% de desordens alimentares, 25% de depressão, 7,1% de transtorno dissociativo, 42,9% de depressão maior, 10,7% de ataques de pânico, 35,7% de comportamento de automutilação e 10,7% de abuso de substâncias. Enquanto que no estudo de Mithoefer et al (2010)⁴⁸ apresentou ocorrência em sua amostra de estudo de 10% de abuso/dependência de álcool,

5% de abuso/dependência de substâncias, 80% de depressão maior e 15% de transtorno de ansiedade. Já na amostra do estudo de Mithoefer et al (2018)⁵⁰ a ocorrência foi de 77% de depressão maior, 35% de transtorno do pânico e 8% de transtorno da ansiedade generalizada. Oehen et al⁵¹ relataram 83% de depressão maior, 8% de ataques de pânico, 8% de desordens de alimentação, 17% de transtorno afetivo sazonal e 8% de distímia.

Tabela 4: Desfechos primários

Referência	Desfecho primário	Referência	Desfecho primário
Mithoefer et al (2010) ⁴⁸	Escore do CAPS-IV Placebo com psicoterapia: Linha de base: 79,6 Após duas sessões: 66,8 Variação: -12,8 Valor de P: Não informado 125mg de MDMA com psicoterapia: Linha de base: 79,2 Após duas sessões: 29,3 Variação: -49,9 Valor de P: Não informado	Mithoefer et al (2018) ⁵⁰	Escore do CAPS-IV 30mg de MDMA com psicoterapia Linha de base: 87,4 Após duas sessões: 76,0 Variação: -11,4 Valor de P: Não informado 75 mg de MDMA com psicoterapia Linha de base: 82,4 Após duas sessões: 24,1 Variação: -58,3 Valor de P: 0,0005 125mg de MDMA com psicoterapia Linha de base: 89,7 Após duas sessões: 45,3 Variação: -44,4 Valor de P: 0,004
Ot'alora G et al ⁴⁹	Escore do CAPS-IV 40 mg de MDMA com psicoterapia: Linha de base: 84,8 Após duas sessões: 73,3 Variação: -11,5 Valor de P: Não informado 100 mg de MDMA com psicoterapia: Linha de base: 94,4 Após duas sessões: 70,0 Variação: -24,4 Valor de P: 0,36 125 mg de MDMA com psicoterapia: Linha de base: 93,5 Após duas sessões: 64,3 Variação: -29,2 Valor de P: 0,27	Oehen et al ⁵¹	Escore do CAPS-IV 25mg de MDMA com psicoterapia Linha de base: 63,4 Após duas sessões: 60,0 Variação: -3,4 Valor de P: Não informado Após três sessões: 66,5 Variação: +3,1 Valor de P: 0,475 125mg de MDMA com psicoterapia Linha de base: 66,4 Após duas sessões: 63,0 Variação: -3,4 Valor de P: Não informado Após três sessões: 50,8 Variação: -15,6 Valor de P: 0,002

Os quatro estudos selecionados utilizaram os valores do índice CAPS-IV (A Clinician Rating Scale for Assessing Current and Lifetime PTSD) para representar os resultados. No estudo de Mithoefer et al (2010)⁴⁸ os resultados dos índices antes e depois da psicoterapia assistida com MDMA foram, no grupo placebo 79,6 e 66,8, respectivamente, o que significou uma redução de 16%. Já no grupo que recebeu a dose de 125mg de MDMA junto com a psicoterapia, os valores antes e depois foram, respectivamente, 79,2 e 29,3; significando uma redução de 63%. No estudo de Ot'alora G et al⁴⁹, os resultados dos índices antes e depois no grupo controle (40mg de MDMA com psicoterapia) foram, respectivamente, 84,8 e 73,3; significando 13,5% de redução. No grupo que recebeu doses de 100mg de MDMA com psicoterapia, os valores passaram de 94,4 para 70,0; obtendo uma redução de 25,8%. Enquanto o grupo que recebeu a dose de 125mg de MDMA os valores passaram de 93,5 para 64,3; gerando uma redução de 31,2%. Mithoefer et al (2018)⁵⁰ obtiveram em seu estudo os seguintes valores: grupo controle (30mg de MDMA com psicoterapia), os valores saíram de 87,4 para 76,0; reduzindo em 13%. Já no grupo que recebeu a dose de 75mg de MDMA, os valores reduziram de 82,4 para 24,1; significando uma redução de 70,7% nos valores do CAPS-IV. O grupo que recebeu a dose de 125mg com psicoterapia, teve seus valores reduzidos de 89,7 para 45,3; reduzindo 49,5%. No estudo de Oehen et al⁵¹ os valores do grupo placebo ativo (25mg de MDMA com psicoterapia) passaram de 63,4 para 66,5, gerando um aumento de 4%, ao final de três sessões. Já no grupo da dose de MDMA completa (125mg de MDMA com psicoterapia) os valores partiram de 66,4 para 50,8, representando uma redução de 23,5% (tabela 4).

6. Discussão

Houve um predomínio de pacientes do sexo feminino nos estudos de Mithoefer et al (2010)⁴⁸, Oehen et al⁵¹ e Ot'alora et al⁴⁹, estando de acordo com o conhecimento de que mulheres possuem maior probabilidade de desenvolver TEPT ao longo da vida, por estarem mais expostas a episódios traumáticos, como estupro ou outros tipos de violência, além de apresentarem maior duração dos sintomas de TEPT em comparação ao sexo masculino¹⁴. O estudo de Mithoefer et al (2018)⁵⁰ demonstrou uma predominância de indivíduos do sexo masculino, o que possivelmente tenha

ocorrido em função de viés de seleção da amostra, por selecionar mais pacientes do sexo masculino, porém tal fato é justificável, pois a sua amostra foi selecionada entre militares, área em que é histórico o predomínio de indivíduos do sexo masculino^{52,53}.

Nos quatro estudos dessa revisão foi observado alta taxa de prevalência de depressão maior com TEPT, este é um fato que pode ser explicado pela similaridade de alguns critérios diagnósticos presentes no DSM-5¹⁴ entre as duas doenças, fazendo com que a diferenciação entre elas se torne mais difícil⁵⁴. Outra possível explicação para esse fato é a de que pessoas mais introvertidas, que apresentam neuroticismo, possuem maior chance de desenvolver depressão maior caso sofra de TEPT⁵⁵. O que se observa é que a ocorrência de transtornos depressivos é, cerca de, duas a quatro vezes mais frequentes em pacientes que sofrem de TEPT¹⁵.

Na seleção dos estudos dessa revisão, todos os pesquisadores especificaram a necessidade de os participantes serem classificados como transtorno de estresse pós-traumático resistente ao tratamento (TEPT-RT), devendo todos obterem o valor mínimo de 50 pontos no índice CAPS e terem, pelo menos, seis meses de sintomas de TEPT. Os estudos de Mithoefer et al (2010)⁴⁸ e o de Oehen et al⁵¹ ainda colocaram a necessidade de os participantes terem participado de seis meses de psicoterapia, no mínimo, e três meses de tratamento com ISRS, sem sucesso. Não há uma definição clara de como classificar o TEPT-RT⁵⁶.

Mithoefer et al (2010)⁴⁸, Ot'alora et al⁴⁹ e Oehen et al⁵¹ demonstraram em suas amostras, a média de duração dos sintomas de TEPT de 248 meses, 353 meses e 220 meses, respectivamente, o que vai ao encontro de dados que relatam a permanência de sintomas de TEPT em alguns pacientes, podendo chegar a até 10 anos após o evento desencadeador do TEPT¹⁵. Esses dados podem explicar, também, a média de 40 anos de idade, aproximadamente, nos grupos amostrais dos estudos.

Os estudos de Mithoefer et al (2010)⁴⁸, Ot'alora et al⁴⁹ e Mithoefer et al (2018)⁵⁰ apresentaram em suas amostras um predomínio de caucasianos. Esses dados vão de encontro com o conhecimento acerca da predominância de TEPT em populações não caucasianas, como os nativos americanos nos EUA, local de realização desses estudos. Esse fato se comprova no contraste dos valores de prevalência de TEPT, sendo de 6,1 a 9,2% na população geral norte americana, enquanto que a prevalência

na população nativa americana chega a 16,1%, atingindo 5,8% de prevalência em 12 meses^{15,57}.

Foi demonstrado a redução dos valores do índice CAPS nos quatro estudos dessa revisão, porém nem todos alcançaram a significância estatística. Além de apresentarem diferenças de dosagens de MDMA com a psicoterapia e diferenças no número de sessões de psicoterapia assistida com MDMA. Isso pode gerar um viés de confusão, por exemplo, no estudo de Oehen et al⁵¹, informou apenas o valor de p para o número de três sessões, enquanto os outros três estudos apresentaram apenas duas sessões. Tendo alcançado a significância estatística os estudos de Mithoefer et al (2018)⁵⁰ e o de Oehen et al⁵¹. A redução dos valores CAPS observada pode estar relacionada ao mecanismo de ação do MDMA, que reduz o sentimento de evitação, diminui o neuroticismo e aumenta a abertura para a mudança de pensamento⁵⁸, o que pode levar o paciente a repensar sobre o evento traumático de uma nova maneira, com menos medo e angústia, ressignificando o trauma.

O presente estudo apresenta algumas limitações, como, por exemplo, o número reduzido de artigos que integraram a revisão sistemática, além de que esses estudos que integraram, possuem pequeno tamanho amostral com subgrupos de populações restritos. Além de que, estudos da natureza desses são impossíveis de serem duplo-cegos, pois os placebos não produzem alguns efeitos psicoativos, o que os torna incapazes de realizar o cegamento com eficiência.

O TEPT pode matar e quando o acometimento perdura, pode deixar sequelas psicossociais naqueles acometidos pelo transtorno. Com base nas pesquisas, os tratamentos atuais que utilizaram apenas os medicamentos antidepressivos – ISRS – houve pouca diferença daqueles que usaram os placebos, dessa forma, a utilização do MDMA se apresenta como uma nova possibilidade terapêutica.

Toda a sociedade, atualmente, se encontra exposta a muitos fatores estressores e eventos traumáticos – violência de todas as ordens nos centros urbanos, impacto da COVID-19, aumento do número de casos de transtornos mentais – consequentemente, é possível que algumas pessoas venham a desenvolver o TEPT. Além disso, as pessoas que trabalham diretamente com situações de grande estresse, como policiais, bombeiros, socorristas e profissionais de saúde, possuem um risco de desenvolver o TEPT ainda maior. Sendo assim, se faz necessário buscar, não apenas

a medicalização, mas alternativas e novas estratégias para lidar com as diversas situações que levam à um transtorno, ocasionado pelo trauma, e a psicoterapia assistida com MDMA, se mostra como uma alternativa que deve ser investida e investigada com atenção.

Reafirma-se que a utilização do MDMA defendido por este trabalho, é em ambiente controlado e supervisionado por profissionais capacitados para lidarem com possíveis e esperados efeitos colaterais.

7. Conclusão

Esta revisão sistemática procurou verificar a efetividade do tratamento do TEPT por psicoterapia assistida com MDMA e o que se obteve nos estudos, foi a redução dos valores do índice CAPS, significando que, os sintomas do TEPT nesses pacientes, diminuíram em relação aos grupos controle, sem efeitos colaterais muito significativos sendo esses de fácil manejo e resolução. Os estudos abarcados demonstraram que há uma correlação clínica entre o uso do MDMA em psicoterapias e a redução dos sintomas do TEPT. Embora novos estudos sejam importantes para confirmar a eficácia e segurança do tratamento, a curto e a longo prazo, torna-se importante que os profissionais da área da saúde busquem informações científicas a respeito da temática, para que esse tratamento se torne viável e possa ser incorporado às práticas em saúde, ajudando assim a diminuir o número de pacientes acometidos pelo TEPT, promovendo uma melhor qualidade de vida para as pessoas.

8. Anexos

ANEXO A: Checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)

PRISMA 2009 Checklist			
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	

Page 1 of 2

PRISMA 2009 Checklist			
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

ANEXO B: Checklist CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	_____
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	_____
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	_____
	2b	Specific objectives or hypotheses	_____
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	_____
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	_____
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	_____
	4b	Settings and locations where the data were collected	_____
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	_____
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	_____
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	_____
Sample size	7a	How sample size was determined	_____
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	_____
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	_____
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	_____
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	_____
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	_____
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those	_____
		assessing outcomes) and how	_____
Statistical methods	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	_____
	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	_____
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	_____
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	_____
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	_____
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	_____
	14b	Why the trial ended or was stopped	_____
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	_____
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	_____
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	_____
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	_____
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	_____
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	_____
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	_____
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	_____
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	_____
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	_____
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	_____
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	_____

*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials, non-inferiority and equivalence trials, non-pharmacological treatments, herbal interventions, and pragmatic trials. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see www.consort-statement.org.

ANEXO C-Pontuações obtidas no protocolo CONSORT

3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial			
Item número	Página(s)	Item número	Página(s)
1A	1295	12B	1298
1B	1295	13A	1297;1298
2A	1295	13B	1297
2B	1296	14A	1296
3A		14B	
3B		15	1299
4A	1296	16	
4B	1296	17A	1300;1301
5	1296;1298	17B	1301
6A	1296;1297	18	1303
6B		19	1300;1305
7A		20	1304;1305
7B		21	1304
8A	1296	22	1302
8B		23	1296
9		24	
10		25	1306
11A	1296		
11B	1296		
12A	1298	TOTAL	26/37 (70%)

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

Item número	Página	Item	Página
1A	01	12B	04
1B	01	13A	04
2A	02	13B	04;05
2B	01	14A	04
3A	02;03	14B	
3B		15	06
4A	03	16	
4B	02	17A	05;07
5	03	17B	07;08
6A	03	18	07
6B		19	07
7A		20	11
7B		21	11
8A	03	22	10
8B	03	23	04
9		24	02;04
10		25	01
11A	03		
11B			
12A	04	TOTAL:	28/37 (75%)

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

Item número	Página	Item	Página
1A	439	12B	445
1B	439	13A	442
2A	439;440	13B	445
2B	440	14A	441
3A	441;443	14B	
3B		15	445
4A	441;442	16	
4B		17A	446
5	443;444;445	17B	
6A	442;443	18	449
6B	441	19	447
7A	441	20	449
7B		21	449
8A		22	449
8B		23	450
9	443	24	
10		25	441;450
11A	443		
11B			
12A	445	TOTAL:	26/37 (70%)

A randomized, controlled pilot study of MDMA ($\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)

Item número	Página	Item	Página
1A	40	12B	45
1B	40	13A	43
2A	40	13B	42
2B	41;42	14A	42
3A	42	14B	
3B		15	44
4A	42	16	
4B	42	17A	46
5	42	17B	
6A	43	18	42
6B	44;45	19	48
7A		20	50
7B		21	49
8A		22	50
8B	42	23	50
9		24	
10	42	25	45;50
11A	49		
11B			
12A	45	TOTAL	27/37 (73%)

REFERÊNCIAS:

1. Wadley G. How psychoactive drugs shape human culture: A multi-disciplinary perspective. *Brain Res Bull.* 2016;126:138–51.
2. Mucci K. The Illustrated History of How Sugar Conquered the World [Internet]. 2017 [cited 2021 Feb 25]. Available from: <https://www.saveur.com/sugar-history-of-the-world/>
3. Li HL. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot.* 1974;28(4):437–48.
4. Teketay D. History, botany and ecological requirements of coffee. *Walia.* 1999;20(janeiro):28–50.
5. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):264–355.
6. Brown TK. Ibogaine in the treatment of substance dependence. *Curr Drug Abuse Rev.* 2013;6(1):3–16.
7. Berlant SR. The entheomycological origin of Egyptian crowns and the esoteric underpinnings of Egyptian religion. *J Ethnopharmacol.* 2005;102(2):275–88.
8. Binet J. Drugs and Mysticism: The Bwiti Cult of the Fang. *Diogenes.* 1974;22(86):31–54.
9. Araújo Silva T, Dos Santos V, Vasconcelos De Almeida A. Etnobotânica Histórica da Jurema no Nordeste Brasileiro. *Etnobiología.* 2010;8(1):1–10.
10. Online Etymology Dictionary [Internet]. 2020 [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.etymonline.com/search?q=psychedelic>
11. Benzenhöfer U, Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): The role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction.* 2010;105(8):1355–61.
12. Freudenmann RW, Öxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: The true story reconstructed from the original documents. *Addiction.* 2006;101(9):1241–5.
13. Bisson JI, Cosgrove S, Lewis C, Roberts NP. Post-traumatic stress disorder. *BMJ.* 2015;351:1–7.
14. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. Vol. 5, American Psychiatric Association. 2014. 948 p.
15. Posttraumatic stress disorder in adults: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/posttraumatic-stress-disorder-in-adults-epidemiology-pathophysiology-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis/print>
16. Vieweg WVR, Julius DA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hettema JM, Pandurangi AK. Posttraumatic Stress Disorder: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. *Am J Med.* 2006;119(5):383–90.

17. Martins-Monte Verde CMS, Padovan T, Juruena MF. Transtornos relacionados a traumas e a estressores. *Med.* 2017;50:37–50.
18. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet [Internet]*. 2018;391(10128):1357–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
19. Tanner-Smith EE. Pharmacological content of tablets sold as “ecstasy”: Results from an online testing service. *Drug Alcohol Depend.* 2006;83(3):247–54.
20. Schenberg EE. Psychedelic-assisted psychotherapy: A paradigm shift in psychiatric research and development. *Front Pharmacol.* 2018;9(JUL):1–11.
21. Greer GR, Tolbert R. A method of conducting therapeutic sessions with MDMA. *J Psychoactive Drugs.* 1998;30(4):371–9.
22. Kemp J, Bosarte R. U.S. Department of Veterans Affairs Mental Health Services Suicide Prevention Program. Suicide Data Report, 2012. US Dep Veterans Aff Ment Heal Serv Suicide Prev Program [Internet]. 2012;1–59. Available from: <http://www.va.gov/opa/docs/suicide-data-report-2012-final.pdf>
23. MDMA-Assisted Psychotherapy Study Protocols Phase 3 Trials : FDA Grants Breakthrough Therapy Designation for MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD , Agrees on Special Protocol Assessment (/ phase3) FDA Agrees to Expanded Access Program for MDMA- Assisted [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://maps.org/research/mdma>
24. Jones H. Johns Hopkins launches center for psychedelic research OF RESEARCH IN THERAPEUTICS AND THE MIND [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://hub.jhu.edu/2019/09/04/hopkins-launches-psychedelic-center/>
25. Tang W, Hu T, Hu B, Jin C, Wang G, Xie C, et al. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students. *J Affect Disord [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.009>
26. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L, et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res [Internet]*. 2020;287:112921. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112921>
27. Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs.* 1981;13(1):23–34.
28. Freire Duarte D. Uma breve História do ópio e dos opióides. Vol. 55, *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2005. p. 135–46.
29. Miller MJ, Albarracin-Jordan J, Moore C, Capriles JM. Chemical evidence for the use of multiple psychotropic plants in a 1,000-year-old ritual bundle from South America. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;166(23):11207–12.

30. Xavier CAC, Lobo PLD, Fonteles MMDF, De Vasconcelos SMM, Viana GSDB, De Sousa FCF. Êxtase (MDMA): Efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. *Rev Psiquiatr Clin*. 2008;35(3):96–103.
31. Hartogsohn I. Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Sci Policy Law*. 2017;3:1–17.
32. Hartogsohn I. The american trip: set, setting, and psychedelics in 20th century psychology. *MAPS Bull Spec Ed*. 2013;6–9.
33. Passie T, Benzenhöfer U. The history of MDMA as an underground drug in the United States, 1960–1979. *J Psychoactive Drugs*. 2016;48(2):67–75.
34. Jenkins JP. Ecstasy [Internet]. 2014 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.britannica.com/science/Ecstasy-drug>
35. Presti DE. Too Big for a Nobel Prize : Remembering Sasha Shulgin. *MAPS Bull Annu Rep*. 2014;46–9.
36. Green A, Mechan O, Elliott J, O'shea E, Colado M. The Pharmacology and Clinical Pharmacology of 3,4- Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"). *Pharmacol Rev*. 2003;55:463–508.
37. Bamalan OA, Khalili Y Al. Physiology , Serotonin. 2019;1–8.
38. Dolder PC, Müller F, Schmid Y, Borgwardt SJ, Liechti ME. Direct comparison of the acute subjective, emotional, autonomic, and endocrine effects of MDMA, methylphenidate, and modafinil in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(2):467–79.
39. Oesterheld JR, Armstrong SC, Cozza KL. Ecstasy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions. *Psychosomatics*. 2004;45(1):84–7.
40. Parrott AC. MDMA and temperature: A review of the thermal effects of "Ecstasy" in humans. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012;121(1–2):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.08.012>
41. Ministerio da Saúde. III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira. 2017;
42. Nations U. WORLD DRUG REPORT 2020. 2020. 39–66 p.
43. Ribeiro WS, Mari J de J, Quintana MI, Dewey ME, Evans-Lacko S, Vilete LMP, et al. The Impact of Epidemic Violence on the Prevalence of Psychiatric Disorders in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS One*. 2013;8(5).
44. Hamblen JL, Norman SB, Sonis JH, Phelps AJ, Bisson JI, Nunes VD, et al. A guide to guidelines for the treatment of posttraumatic stress disorder in adults: An update. *Psychotherapy*. 2019;56(3):359–73.
45. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy. *Front Psychiatry*. 2019;10(MAR):1–7.
46. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).

47. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340.
48. 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. *J Psychopharmacol*. 2010;25(4):439–52.
49. 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. *J Psychopharmacol*. 2018;32(12):1295–307.
50. Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, Jerome L, Wagner M, Wymer J, et al. 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* [Internet]. 2018;5(6):486–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30135-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30135-4)
51. 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). *J Psychopharmacol* [Internet]. 2013;27(1):40-52. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00872407/full>
52. Demographics of the U . S . Military [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 16]. p. 1–14. Available from: <https://www.cfr.org/backgroundunder/demographics-us-military>
53. Rocha S. A PRESENÇA DAS MULHERES NAS FORÇAS ARMADAS BRASILEIRAS: UMA ANÁLISE DA SUA INSERÇÃO E OS DESAFIOS ATUAIS. *Rev Iniciação Científica em Relações Int*. 2018;6(11):109–25.
54. Flory JD, Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: Alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):141–50.
55. Spinhoven P, Penninx BW, van Hemert AM, de Rooij M, Elzinga BM. Comorbidity of PTSD in anxiety and depressive disorders: Prevalence and shared risk factors. *Child Abus Negl* [Internet]. 2014;38(8):1320–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chiabu.2014.01.017>
56. Sippel LM, Holtzheimer PE, Friedman MJ, Schnurr PP. Defining Treatment-Resistant Posttraumatic Stress Disorder: A Framework for Future Research. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;84(5):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.03.011>
57. Beals J, Manson SM, Whitesell NR, Spicer P, Novins DK, Mitchell CM. Prevalence of DSM-IV disorders and attendant help-seeking in 2 American Indian reservation populations. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):99–108.
58. 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. *J Psychopharmacol.* 2017;31(8):967–74.