REVISTA TÓPICOS
ISSN 2965-6672 | Qualis A2

PSICODÉLICOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: EFICÁCIA, SEGURANÇA E LIMITAÇÕES DAS EVIDÊNCIAS

PSYCHEDELICS IN THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER: EFFICACY, SAFETY AND LIMITATIONS OF THE EVIDENCE

Ciências da Saúde • 27/11/2026

REGISTRO DOI: 10.70773/revistatopicos/795665320

Diogo Richier Pimentel Teixeira[1]

Túlio Marcus Ramos Silveira[2]

Paulo Roberto Tabosa[3]

Pedro Augusto Caixeta Silva[4]

Luiz Teixeira Pinto Neto[5]

Evellyn Cesar de Oliveira Costa[6]

João Pedro Oliveira Vinhaes[7]

Fernanda Ramos Vargas[8]

Catarina Fistarol[9]

Bruna Abreu Canola Moura[10]

Larissa Caixeta Sampaio

Anna Luiza Cândida Vieira Rossi

Miguel Gonzales Costa

RESUMO

Introdução: O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) constitui uma condição psiquiátrica potencialmente incapacitante, desencadeada pela exposição a eventos traumáticos que envolvem ameaça à vida, violência, abuso, acidentes graves, conflitos armados ou outras experiências de intenso sofrimento psicológico. Caracteriza-se pela presença persistente de sintomas como revivescência do evento traumático, pesadelos, lembranças intrusivas, comportamento de evitação, alterações negativas na cognição e no humor, hipervigilância e aumento da reatividade fisiológica. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, com abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da utilização de substâncias psicodélicas e compostos relacionados no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), com ênfase na eficácia clínica, nos mecanismos de ação neurobiológicos, no perfil de segurança, nos possíveis eventos adversos e nas limitações metodológicas das pesquisas disponíveis. Resultados: A análise dos seis estudos selecionados evidencia que o uso de substâncias psicodélicas e compostos relacionados no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) constitui uma área de investigação promissora, porém ainda em consolidação. De maneira geral, os resultados apontam para um possível benefício da psicoterapia assistida por MDMA e para efeitos terapêuticos variáveis da cetamina. Considerações Finais: Dessa forma, conclui-se que, embora essas intervenções apresentem potencial para ampliar as possibilidades de cuidado de indivíduos com TEPT, as evidências atuais ainda não permitem recomendar sua incorporação como tratamento de rotina. São necessários novos ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, acompanhamento

longitudinal e avaliação sistemática da eficácia e da segurança, especialmente para substâncias como psilocibina e LSD.
Palavras-chave: Transtorno de Estresse Pós-Traumático; Psicodélicos; MDMA; Cetamina; Psilocibina.

ABSTRACT

Introduction: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a potentially disabling psychiatric condition triggered by exposure to traumatic events involving life threat, violence, abuse, severe accidents, armed conflicts, or other experiences of intense psychological suffering. It is characterized by the persistent presence of symptoms such as re-experiencing the traumatic event, nightmares, intrusive memories, avoidance behavior, negative alterations in cognition and mood, hypervigilance, and increased physiological reactivity. Methodology: This is an integrative literature review, descriptive in nature, with a qualitative approach, developed with the objective of gathering, analyzing, and synthesizing the available scientific evidence regarding the use of psychedelic substances and related compounds in the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD), with emphasis on clinical efficacy, neurobiological mechanisms of action, safety profile, possible adverse events, and methodological limitations of the available research. Results: The analysis of the six selected studies shows that the use of psychedelic substances and related compounds in the treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD) constitutes a promising area of research, yet still in consolidation. Overall, the results point to a possible benefit of MDMA-assisted psychotherapy and to variable therapeutic effects of ketamine. Final Considerations: Thus, it is concluded that, although these interventions show potential to expand the possibilities of care for individuals with PTSD, current evidence does not yet allow recommending their incorporation as

routine treatment. New randomized clinical trials are needed, with larger samples, longitudinal follow-up, and systematic evaluation of efficacy and safety, especially for substances such as psilocybin and LSD.
Keywords: Post-Traumatic Stress Disorder; Psychedelics; MDMA; Ketamine; Psilocybin.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) constitui uma condição psiquiátrica potencialmente incapacitante, desencadeada pela exposição a eventos traumáticos que envolvem ameaça à vida, violência, abuso, acidentes graves, conflitos armados ou outras experiências de intenso sofrimento psicológico. Caracteriza-se pela presença persistente de sintomas como revivescência do evento traumático, pesadelos, lembranças intrusivas, comportamento de evitação, alterações negativas na cognição e no humor, hipervigilância e aumento da reatividade fisiológica. Essas manifestações podem comprometer significativamente o funcionamento social, acadêmico, profissional e familiar, além de estarem frequentemente associadas a outras condições psiquiátricas, especialmente depressão, transtornos de ansiedade e uso problemático de substâncias (American Psychiatric Association, 2022).

A fisiopatologia do TEPT envolve alterações complexas nos sistemas neurobiológicos responsáveis pelo processamento emocional, pela memória e pela resposta ao estresse. Estudos apontam a participação de estruturas como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal medial, relacionadas à identificação de ameaças, à consolidação das memórias traumáticas e à regulação das respostas

emocionais. Além disso, alterações nos sistemas de neurotransmissão serotoninérgico, glutamatérgico e noradrenérgico podem contribuir para a manutenção dos sintomas. Nesse contexto, a dificuldade de extinguir ou ressignificar as memórias traumáticas representa um dos mecanismos envolvidos na persistência da condição, justificando a investigação de intervenções capazes de modificar os processos de aprendizagem emocional e processamento da memória (Koenen *et al.*, 2017).

Tradicionalmente, o tratamento do TEPT envolve intervenções psicoterapêuticas e farmacológicas, com destaque para as terapias focadas no trauma, como a terapia de exposição prolongada, a terapia de processamento cognitivo e a terapia cognitivo-comportamental. Entre as opções medicamentosas, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como sertralina e paroxetina, apresentam evidências de eficácia na redução de determinados sintomas. Entretanto, uma parcela dos pacientes apresenta resposta terapêutica insuficiente, remissão incompleta, dificuldades de adesão ou persistência de manifestações clínicas mesmo após diferentes intervenções. Essas limitações têm estimulado a busca por novas estratégias terapêuticas, especialmente para indivíduos com quadros graves ou resistentes aos tratamentos convencionais (VA/DoD, 2023).

Nesse cenário, a terapia assistida por psicodélicos tem despertado crescente interesse científico, principalmente pela possibilidade de atuar sobre mecanismos neurobiológicos e psicológicos envolvidos na manutenção das memórias traumáticas. Essa abordagem consiste na utilização de substâncias psicoativas em ambientes clínicos controlados, associadas a acompanhamento psicoterapêutico e protocolos estruturados de preparação e

integração das experiências. Entre as substâncias mais investigadas destaca-se a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), frequentemente incluída nas pesquisas sobre terapias assistidas por psicodélicos, embora apresente características farmacológicas próprias e seja classificada predominantemente como entactógeno ou empatógeno, e não como psicodélico clássico. Seu mecanismo de ação envolve principalmente o aumento da disponibilidade de serotonina, noradrenalina e dopamina, além de possíveis alterações na percepção emocional, na sensação de segurança e na capacidade de processamento de experiências traumáticas. Os resultados dos ensaios clínicos envolvendo MDMA associado à psicoterapia demonstraram reduções importantes na gravidade dos sintomas do TEPT em determinados grupos de pacientes. Mitchell *et al.* (2021), em ensaio clínico de fase 3, identificaram melhora significativa dos sintomas e do comprometimento funcional entre participantes submetidos à psicoterapia assistida por MDMA, em comparação ao grupo controle que recebeu psicoterapia associada a placebo. Posteriormente, outros estudos apresentaram resultados adicionais de fase 3, reforçando o potencial terapêutico dessa intervenção. Entretanto, apesar dos resultados promissores, a interpretação dessas evidências exige cautela diante de questões relacionadas ao mascaramento dos participantes, à seleção das amostras, à influência das expectativas terapêuticas e à necessidade de acompanhamento prolongado.

Outra substância investigada nesse campo é a cetamina, antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que atua sobre a neurotransmissão glutamatérgica e apresenta propriedades dissociativas. Diferentemente da MDMA, a cetamina possui mecanismos farmacológicos distintos e não é classificada como psicodélico clássico, sendo frequentemente estudada no contexto

das terapias psicodélicas ou de intervenções com substâncias de ação psicoplastogênica. Sua utilização tem sido investigada devido à possibilidade de promover alterações rápidas na conectividade neuronal, na plasticidade sináptica e no processamento emocional. Alguns estudos apontam redução dos sintomas do TEPT após sua administração, embora os resultados ainda sejam heterogêneos quanto à magnitude, à duração dos efeitos e à necessidade de intervenções complementares (Feder *et al.*, 2021).

Além da MDMA e da cetamina, substâncias como psilocibina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e dimetiltriptamina (DMT), presente em preparações como a ayahuasca, também despertam interesse na investigação de transtornos relacionados ao trauma. Essas substâncias apresentam mecanismos de ação predominantemente associados à modulação de receptores serotoninérgicos, especialmente os receptores 5-HT2A, podendo produzir alterações na percepção, na cognição e na experiência emocional. Entretanto, diferentemente do que ocorre em pesquisas sobre depressão, a quantidade de estudos clínicos controlados que investigam diretamente a eficácia dessas substâncias no tratamento do TEPT ainda é limitada. Assim, seus possíveis benefícios permanecem predominantemente no campo experimental, não sendo possível estabelecer recomendações terapêuticas consolidadas para essa finalidade (VA/DoD, 2023).

Apesar dos resultados iniciais favoráveis, a segurança das intervenções assistidas por psicodélicos constitui um aspecto fundamental para sua avaliação clínica. Entre os possíveis eventos adversos associados à MDMA destacam-se elevação transitória da pressão arterial e da frequência cardíaca, tensão muscular, insônia, ansiedade e alterações do humor. A cetamina, por sua vez, pode

provocar dissociação, alterações perceptivas, elevação da pressão arterial, tontura e náuseas. Também devem ser considerados os riscos relacionados à vulnerabilidade psicológica dos pacientes, à possibilidade de exacerbação de sintomas psiquiátricos e à ocorrência de experiências emocionalmente intensas durante as sessões.

Outro desafio importante refere-se às limitações metodológicas das pesquisas disponíveis. Entre os principais problemas identificados estão o número reduzido de participantes, a dificuldade de estabelecer grupos de controle adequados, a impossibilidade de garantir o mascaramento completo das intervenções, a heterogeneidade dos protocolos psicoterapêuticos e a insuficiência de dados sobre os efeitos em longo prazo. Além disso, questões éticas e regulatórias relacionadas à utilização de substâncias controladas, à capacitação dos profissionais e à padronização dos procedimentos dificultam a incorporação dessas intervenções à prática clínica. A avaliação dessas limitações é essencial para evitar interpretações excessivamente otimistas e distinguir resultados preliminares de evidências suficientemente robustas para fundamentar recomendações terapêuticas (Smith *et al.*, 2022; VA/DoD, 2023).

Diante dessas questões, torna-se relevante realizar uma análise crítica das evidências disponíveis, considerando não apenas os resultados de eficácia, mas também os aspectos relacionados à segurança, à qualidade metodológica dos ensaios clínicos e às implicações éticas e regulatórias dessas intervenções. A distinção entre substâncias com diferentes mecanismos farmacológicos também é fundamental para evitar generalizações sobre os efeitos

terapêuticos dos psicodélicos e compreender quais compostos apresentam resultados mais consistentes na literatura científica.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências científicas acerca da utilização de substâncias psicodélicas e compostos relacionados no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático, com ênfase na eficácia clínica, nos mecanismos de ação, no perfil de segurança, nos possíveis eventos adversos e nas limitações metodológicas das pesquisas disponíveis, buscando identificar as perspectivas e os desafios para sua futura aplicação terapêutica.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo, com abordagem qualitativa, desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da utilização de substâncias psicodélicas e compostos relacionados no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), com ênfase na eficácia clínica, nos mecanismos de ação neurobiológicos, no perfil de segurança, nos possíveis eventos adversos e nas limitações metodológicas das pesquisas disponíveis.

A elaboração da revisão foi orientada pelas seguintes etapas: definição da questão norteadora; estabelecimento dos critérios de elegibilidade; realização da busca bibliográfica; seleção e avaliação dos estudos encontrados; extração e organização das informações; análise crítica dos resultados; e síntese das evidências identificadas. A questão norteadora foi formulada a partir da estratégia PICo,

considerando-se como população (P) os indivíduos adultos diagnosticados com transtorno de estresse pós-traumático; como fenômeno de interesse (I) a utilização de substâncias psicodélicas e compostos relacionados como alternativas terapêuticas, considerando sua eficácia e segurança; e como contexto (Co) os ambientes clínicos e de pesquisa destinados ao tratamento de transtornos relacionados ao trauma. Dessa forma, estabeleceu-se a seguinte questão: quais são as evidências científicas disponíveis acerca da eficácia e da segurança das substâncias psicodélicas e compostos relacionados no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático, e quais são as principais limitações metodológicas e clínicas que dificultam sua incorporação à prática terapêutica?

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados ao tema: “post-traumatic stress disorder”, “PTSD”, “psychedelic therapy”, “psychedelic-assisted psychotherapy”, “hallucinogens”, “MDMA”, “methylenedioxymethamphetamine”, “ketamine”, “psilocybin”, “lysergic acid diethylamide”, “LSD”, “dimethyltryptamine”, “ayahuasca”, “treatment outcome”, “therapeutic efficacy”, “safety” e “adverse effects”, bem como seus correspondentes em português e espanhol. Os termos foram combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, de acordo com as especificidades de cada base de dados, buscando ampliar a sensibilidade da estratégia de busca e contemplar diferentes substâncias investigadas, modalidades de intervenção e desfechos clínicos relacionados ao tratamento do TEPT.

Foram considerados elegíveis estudos publicados entre 2019 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem a

utilização de substâncias psicodélicas ou compostos relacionados no tratamento de indivíduos adultos com transtorno de estresse pós-traumático. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de coorte, estudos caso-controle, estudos piloto, estudos de fase II e III e revisões sistemáticas ou metanálises pertinentes à questão investigada. Também foram considerados estudos que analisassem intervenções envolvendo 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), cetamina, psilocibina, dietilamida do ácido lisérgico (LSD), dimetiltriptamina (DMT) e outras substâncias com potencial de aplicação terapêutica, desde que apresentassem resultados relacionados à sintomatologia do TEPT, à resposta clínica, à remissão dos sintomas ou à segurança das intervenções.

Foram excluídos estudos duplicados, editoriais, cartas ao editor, publicações sem acesso ao texto completo e trabalhos que abordassem exclusivamente a utilização recreativa de substâncias psicoativas, sem finalidade terapêutica ou relação direta com o TEPT. Também foram excluídos estudos experimentais realizados exclusivamente em animais, pesquisas que investigassem transtornos psiquiátricos sem apresentar resultados específicos para o transtorno de estresse pós-traumático e publicações que não disponibilizassem informações relevantes sobre eficácia ou segurança. Relatos de caso isolados foram excluídos da síntese principal, priorizando-se estudos com maior capacidade de contribuir para a compreensão dos resultados clínicos e dos riscos associados às intervenções investigadas.

A seleção dos estudos ocorreu inicialmente mediante análise dos títulos e resumos, seguida da leitura integral das publicações potencialmente elegíveis. Os registros duplicados foram

identificados e removidos antes da avaliação de elegibilidade. A seleção foi conduzida de forma sistematizada, considerando-se os critérios previamente estabelecidos, e o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi organizado conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), com utilização de fluxograma para demonstrar as etapas de seleção das publicações. Os quantitativos de registros identificados, excluídos e incluídos foram definidos com base nos resultados efetivamente obtidos durante a busca bibliográfica.

Para a extração dos dados, foi elaborado um instrumento contendo informações referentes ao autor e ano de publicação, país de realização, desenho metodológico, tamanho da amostra, características sociodemográficas dos participantes, critérios diagnósticos utilizados, substância investigada, mecanismo de ação farmacológico, dose e forma de administração, associação com intervenções psicoterapêuticas, grupo de comparação e principais resultados clínicos. Também foram investigados os instrumentos utilizados para mensuração da gravidade dos sintomas, a duração do acompanhamento, as taxas de resposta e remissão, a persistência dos efeitos terapêuticos e a ocorrência de eventos adversos durante e após as intervenções.

Entre os desfechos de interesse, foram considerados a redução da intensidade dos sintomas do TEPT, a melhora do funcionamento psicossocial, a diminuição de sintomas associados, a qualidade de vida, a duração da resposta terapêutica e a ocorrência de remissão diagnóstica. Em relação à segurança, foram analisados os eventos adversos cardiovasculares, neurológicos e psiquiátricos, as alterações perceptivas, os sintomas dissociativos, a ansiedade, as possíveis

reações psicológicas adversas e os episódios de descontinuação do tratamento. Buscou-se, ainda, identificar fatores que pudessem interferir nos resultados, como comorbidades psiquiátricas, uso concomitante de medicamentos, características individuais dos participantes e diferenças entre os protocolos psicoterapêuticos empregados.

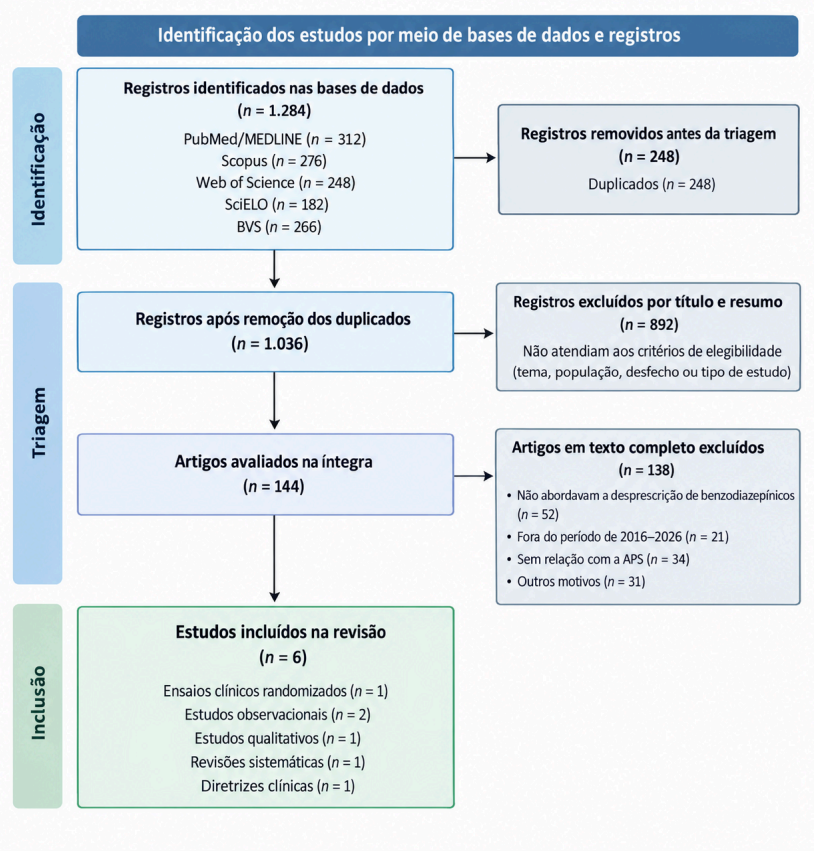
Também foram investigadas as limitações metodológicas dos estudos, considerando o tamanho das amostras, a duração do acompanhamento, a presença de grupos controle adequados, a possibilidade de quebra do mascaramento, os efeitos das expectativas dos participantes e a influência da associação entre a substância investigada e a psicoterapia. Além disso, foram consideradas as questões éticas e regulatórias relacionadas à utilização dessas substâncias, bem como os desafios referentes à padronização dos protocolos, à capacitação profissional e à possibilidade de generalização dos resultados para diferentes populações clínicas.

Após a extração, os dados foram organizados de forma descritiva e submetidos à análise crítica e comparativa dos resultados. A síntese qualitativa foi estruturada em eixos temáticos, contemplando os mecanismos neurobiológicos das substâncias investigadas, as evidências de eficácia da MDMA e da cetamina, os resultados disponíveis sobre psicodélicos clássicos, o perfil de segurança e os eventos adversos, as limitações metodológicas dos ensaios clínicos e as perspectivas para futuras aplicações terapêuticas. Foram analisadas as convergências e divergências entre os estudos, considerando suas características metodológicas, populações investigadas, substâncias utilizadas e principais desfechos clínicos, com o propósito de identificar a consistência das evidências

disponíveis e suas implicações para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no tratamento do TEPT.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em dados secundários provenientes de publicações científicas, sem participação direta de seres humanos ou acesso a informações individuais identificáveis, não houve intervenção sobre participantes. A pesquisa foi conduzida com atenção ao rigor metodológico, à transparência na seleção e interpretação dos estudos e à adequada apresentação das evidências identificadas.

Figura 1. Fluxograma PRISMA na identificação dos estudos selecionados.



Fonte: Autores, 2026.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com a finalidade de instrumento de coleta, foi formulado uma matriz de síntese, com as seguintes variáveis: autor, título, tipo de estudo, e considerações clínicas dos respectivos estudos (Quadro 1).

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados conforme autores, tipo de estudo, título e considerações clínicas dos respectivos estudos.

Autor/Ano	Título	Tipo de Estudo	Considerações clínicas
Mitchell *et al.* (2021)	MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, fase III; 90 participantes	A associação de MDMA à psicoterapia apresentou redução significativamente maior dos sintomas de TEPT em comparação à psicoterapia associada ao placebo. A diferença foi observada na escala CAPS-5, com tamanho de efeito elevado (d = 0,91). Também houve melhora da incapacidade funcional. Os resultados sugerem potencial terapêutico, embora devam ser interpretados considerando as limitações do cegamento e a influência das expectativas dos participantes.
Abdallah *et al.* (2022)	Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	O estudo investigou os efeitos de diferentes doses de cetamina intravenosa em veteranos e militares com TEPT resistente ao tratamento.

	posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial	e multicêntrico, com 158 participantes	Os resultados não demonstraram superioridade significativa da cetamina em relação ao placebo na redução dos sintomas centrais do TEPT. Entretanto, foram observados efeitos sobre sintomas depressivos em determinados grupos. Os achados demonstram que os resultados da cetamina ainda são inconsistentes e que sua eficácia para o TEPT necessita de investigação adicional.
Feder *et al.* (2021)	A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por midazolam; 30 participantes	A administração de seis infusões intravenosas de cetamina, na dose de 0,5 mg/kg, durante duas semanas, promoveu redução significativamente superior dos sintomas de TEPT em comparação ao midazolam. A taxa de resposta foi de 67% no grupo cetamina e 20% no controle. Entretanto, a duração mediana da resposta entre os participantes responsivos foi de 27,5 dias após o ciclo de infusões, indicando a necessidade de investigar a manutenção dos benefícios.
Shahrour *et al.*	MDMA-assisted psychotherapy	Revisão sistemática e	A revisão reuniu ensaios clínicos sobre

(2024)	for the treatment of PTSD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs)	metanálise de ensaios clínicos randomizados	psicoterapia assistida por MDMA e identificou resultados favoráveis na redução da gravidade dos sintomas de TEPT. Os achados reforçam o potencial da intervenção, mas os autores destacam limitações relacionadas ao tamanho das amostras, à heterogeneidade dos protocolos e à dificuldade de manter o cegamento em estudos com substâncias psicoativas.
Yong, *et al.* (2026)	Safety and efficacy of methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in post-traumatic stress disorder: an overview of systematic reviews and meta-analyses	Revisão sistemática de 13 ensaios clínicos randomizados: seis sobre MDMA e sete sobre cetamina intravenosa	A revisão identificou resultados heterogêneos: quatro dos seis estudos com MDMA e três dos sete estudos com cetamina demonstraram melhora estatisticamente significativa dos sintomas de TEPT. Ambas as intervenções foram geralmente bem toleradas nos estudos avaliados. Entretanto, os autores ressaltam a influência das expectativas terapêuticas e as dificuldades de cegamento. Também apontam a escassez de ensaios clínicos randomizados sobre substâncias como psilocibina e LSD especificamente para TEPT.

McGowan *et al.* (2025)	Investigating the safety and tolerability of single-dose psilocybin for post-traumatic stress disorder: A nonrandomized open-label clinical trial	Ensaio clínico de fase II, multicêntrico, não randomizado e aberto, com 22 participantes	O estudo investigou a segurança e a tolerabilidade de uma dose única de 25 mg de psilocibina, associada a suporte psicológico, em adultos com TEPT. Foram observadas reduções clinicamente relevantes dos sintomas, avaliadas pelas escalas CAPS-5 e PCL-5, mantidas até a 12ª semana. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, náuseas, choro e fadiga, sem registro de eventos adversos graves ou interrupções decorrentes do tratamento. Apesar dos resultados preliminares promissores, a ausência de grupo-controle, o pequeno número de participantes e o curto acompanhamento impedem conclusões definitivas sobre eficácia.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2026.

Discussão

A análise dos seis estudos selecionados evidencia que o uso de substâncias psicodélicas e compostos relacionados no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) constitui uma área de investigação promissora, porém ainda em consolidação. De maneira geral, os resultados apontam para um possível benefício da

psicoterapia assistida por MDMA e para efeitos terapêuticos variáveis da cetamina. Em relação à psilocibina, as evidências permanecem preliminares, principalmente em razão do número reduzido de participantes e da ausência de ensaios clínicos controlados específicos para essa população.

Um dos principais achados da literatura refere-se aos resultados favoráveis da terapia assistida por MDMA. Mitchell *et al.* (2021), em ensaio clínico randomizado de fase III, demonstraram redução significativamente maior dos sintomas de TEPT entre os participantes submetidos à psicoterapia associada ao MDMA, quando comparados àqueles que receberam psicoterapia com placebo. Além da redução da gravidade dos sintomas, os pesquisadores observaram melhora da funcionalidade, aspecto clinicamente relevante, considerando que o TEPT frequentemente compromete as relações interpessoais, a capacidade laboral e a participação social. Esses resultados sugerem que o MDMA pode atuar como facilitador do processo psicoterapêutico, favorecendo condições emocionais que permitam ao paciente abordar experiências traumáticas com menor sofrimento durante as sessões.

Em contrapartida, é importante considerar que os resultados desse estudo não permitem atribuir todo o benefício exclusivamente à ação farmacológica do MDMA. A intervenção foi estruturada como um tratamento combinado, envolvendo preparação psicológica, sessões supervisionadas e acompanhamento posterior. Dessa forma, a contribuição específica da substância e a interação com os componentes psicoterapêuticos precisam ser analisadas com cautela. Outro aspecto relevante é a dificuldade de manter o cegamento em pesquisas com substâncias psicoativas, uma vez que os efeitos subjetivos podem permitir que participantes e

profissionais identifiquem o grupo de tratamento, aumentando a possibilidade de influência das expectativas sobre os resultados.

Os achados de Mitchell *et al.* (2021) ampliam essa discussão ao avaliar a intervenção em indivíduos com TEPT moderado a grave. Os autores também identificaram redução significativa dos sintomas e melhora da funcionalidade no grupo que recebeu MDMA associado à psicoterapia. A concordância entre os resultados dos ensaios de fase III fortalece a hipótese de benefício clínico dessa abordagem e demonstra a relevância de investigar intervenções que integrem mecanismos farmacológicos e estratégias psicoterapêuticas. Entretanto, a semelhança dos resultados não elimina as limitações metodológicas compartilhadas, especialmente a dificuldade de cegamento, a influência das expectativas terapêuticas e a necessidade de estudos independentes que avaliem a manutenção dos benefícios em períodos mais prolongados.

No que diz respeito à cetamina, os estudos selecionados apresentam resultados menos uniformes. Feder *et al.* (2021) observaram que a administração repetida de cetamina intravenosa promoveu redução significativa dos sintomas de TEPT em comparação ao midazolam, com maior proporção de resposta clínica no grupo submetido à intervenção. Esse resultado sugere que a modulação da neurotransmissão glutamatérgica, especialmente por meio do antagonismo dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), pode contribuir para alterações nos processos relacionados à memória emocional, à aprendizagem e à resposta ao estresse. A rapidez do efeito também representa um aspecto de interesse, sobretudo diante da necessidade de alternativas terapêuticas para pacientes que não apresentam resposta satisfatória aos tratamentos convencionais.

Entretanto, a duração limitada dos benefícios observados por Feder *et al.* (2021) constitui uma importante restrição para a aplicação clínica da cetamina no TEPT. Embora a redução dos sintomas tenha sido expressiva durante o período inicial de acompanhamento, a manutenção da resposta após o término das infusões não foi uniforme. Esse achado demonstra que a melhora rápida não necessariamente corresponde à remissão sustentada do transtorno. Assim, torna-se necessário investigar estratégias de manutenção, possíveis associações com psicoterapia e critérios adequados para seleção dos pacientes, além de avaliar os riscos relacionados à administração repetida.

Essa interpretação é complementada pelo estudo de Abdallah *et al.* (2022), que apresentou resultados divergentes ao não demonstrar superioridade significativa da cetamina em relação ao placebo na redução dos sintomas centrais do TEPT. A diferença entre os resultados dos dois ensaios evidencia a heterogeneidade das respostas terapêuticas e demonstra que os efeitos observados em determinadas populações não podem ser generalizados automaticamente. Características dos participantes, gravidade e cronicidade do transtorno, histórico de tratamentos anteriores, comorbidades psiquiátricas, esquemas de administração e instrumentos de avaliação podem influenciar os resultados. Além disso, a resposta placebo e as particularidades metodológicas dos ensaios clínicos dificultam a comparação direta entre as pesquisas.

A divergência entre Feder *et al.* (2021) e Abdallah *et al.* (2022) possui relevância clínica porque impede que a cetamina seja considerada uma intervenção de eficácia estabelecida para o TEPT. Embora seu mecanismo de ação apresente interesse científico, principalmente pela possibilidade de modular processos de neuroplasticidade e

aprendizagem, ainda não existe uniformidade quanto à magnitude, à duração e à consistência de seus efeitos sobre os sintomas traumáticos. Portanto, sua utilização nessa indicação deve permanecer restrita a contextos de investigação e avaliação especializada, sem substituir as intervenções com eficácia mais consolidada.

A revisão sistemática e metanálise de Shahrour *et al.* (2024) contribui para ampliar a interpretação dos resultados relacionados ao MDMA, reunindo evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados. De modo geral, os autores identificaram resultados favoráveis à psicoterapia assistida por MDMA na redução dos sintomas de TEPT, reforçando os achados dos estudos clínicos individuais. A síntese das evidências é particularmente relevante porque permite avaliar os resultados de diferentes pesquisas de forma conjunta, oferecendo uma perspectiva mais abrangente sobre o potencial terapêutico da intervenção. Contudo, a revisão também evidencia limitações importantes, como o número ainda restrito de ensaios, a heterogeneidade dos protocolos e a dificuldade de controlar adequadamente os efeitos das expectativas dos participantes.

Outro aspecto que merece destaque é a necessidade de compreender o MDMA como parte de uma intervenção psicoterapêutica estruturada. Diferentemente de uma abordagem exclusivamente farmacológica, a terapia assistida por MDMA envolve acompanhamento profissional antes, durante e após a administração da substância. A preparação, o ambiente controlado, a supervisão e a integração das experiências são componentes relevantes do modelo terapêutico. Consequentemente, a reprodução dos resultados observados nos ensaios depende não apenas da substância utilizada, mas também da capacitação dos

profissionais, da padronização dos protocolos e da disponibilidade de condições adequadas de segurança.

Em relação à psilocibina, o estudo de McGowan *et al.* (2025), publicado on-line em 2025, acrescenta uma perspectiva importante à literatura ao investigar a segurança e a tolerabilidade de uma dose única da substância em indivíduos com TEPT. Os resultados preliminares apontaram redução dos sintomas durante o acompanhamento, sugerindo que a psilocibina pode representar uma possibilidade de investigação para transtornos relacionados a experiências traumáticas. Do ponto de vista neurobiológico, sua ação sobre os receptores serotoninérgicos 5-HT2A pode estar relacionada a alterações na flexibilidade cognitiva, na percepção emocional e nos padrões de processamento psicológico. Essas propriedades despertam interesse quanto à possibilidade de facilitar a elaboração de conteúdos traumáticos em contexto psicoterapêutico.

Apesar disso, o estudo de McGowan *et al.* (2025) apresenta limitações que exigem interpretação cuidadosa. Por se tratar de uma investigação aberta e não randomizada, sem grupo-controle, não é possível determinar com segurança se as mudanças observadas decorreram da ação da psilocibina, do suporte psicológico oferecido, das expectativas dos participantes ou da evolução natural dos sintomas. O tamanho reduzido da amostra também limita a capacidade de identificar eventos adversos menos frequentes e de generalizar os resultados para diferentes perfis clínicos. Assim, embora os achados sejam relevantes para a segurança e a viabilidade da intervenção, ainda não constituem evidência suficiente de eficácia terapêutica.

Quando os estudos são analisados conjuntamente, observa-se que o MDMA apresenta o conjunto de evidências clínicas mais consistente entre as substâncias selecionadas, especialmente em razão dos ensaios de fase III e das revisões sistemáticas disponíveis. A cetamina apresenta resultados heterogêneos, com evidências de melhora rápida em determinados ensaios, mas sem demonstração uniforme de benefício. Já a psilocibina permanece em uma etapa inicial de investigação específica para o TEPT. É fundamental ressaltar que MDMA, cetamina e psilocibina possuem mecanismos farmacológicos distintos e não devem ser tratados como uma classe terapêutica homogênea. O MDMA é frequentemente classificado como entactógeno, a cetamina é um antagonista dos receptores NMDA com propriedades dissociativas e a psilocibina é considerada um psicodélico clássico.

Além da eficácia, a segurança representa um aspecto indispensável na avaliação dessas intervenções. Nos estudos com MDMA, foram monitorados eventos adversos, alterações cardiovasculares, sintomas psiquiátricos e possíveis manifestações relacionadas ao uso da substância. Embora os ensaios selecionados tenham apresentado resultados considerados favoráveis quanto à tolerabilidade em ambiente clínico supervisionado, isso não significa ausência de riscos. A administração exige avaliação prévia, seleção criteriosa dos participantes, monitoramento durante as sessões e acompanhamento posterior. Portanto, os resultados obtidos em protocolos de pesquisa não devem ser extrapolados para o uso recreativo ou para a administração sem supervisão especializada.

A cetamina, por sua vez, apresenta efeitos dissociativos e psicotomiméticos que precisam ser considerados na avaliação de sua segurança. No estudo de Abdallah *et al.* (2022), esses efeitos

foram relacionados à dose, embora tenham diminuído após a administração repetida e retornado aos níveis basais em curto período. Já Feder *et al.* (2021) relataram boa tolerabilidade geral, sem eventos adversos graves. Entretanto, a amostra reduzida desse último estudo e o acompanhamento relativamente curto limitam a avaliação de efeitos menos frequentes e das consequências da exposição repetida.

Quanto à psilocibina, McGowan *et al.* (2025) identificaram eventos adversos predominantemente transitórios, como cefaleia, náuseas, choro e fadiga. Embora não tenham sido registrados eventos adversos graves ou interrupções do tratamento por esse motivo, a amostra de apenas 22 participantes não permite estabelecer conclusões definitivas sobre segurança. Além disso, a intensidade das experiências subjetivas produzidas pela substância reforça a necessidade de ambiente terapêutico estruturado, preparação psicológica e acompanhamento profissional.

Outro ponto importante diz respeito às limitações metodológicas da literatura. Os ensaios clínicos envolvendo substâncias psicoativas enfrentam dificuldades particulares para manter o cegamento, pois os efeitos perceptivos, emocionais e fisiológicos podem revelar aos participantes qual intervenção receberam. Essa situação pode favorecer o viés de expectativa e influenciar tanto a percepção individual dos sintomas quanto sua avaliação pelos pesquisadores. Além disso, os estudos apresentam diferenças nos protocolos de administração, na duração do acompanhamento, nas intervenções psicoterapêuticas associadas e nas características clínicas das populações investigadas. Tais fatores dificultam a comparação direta dos resultados e a generalização dos achados para diferentes contextos assistenciais.

A revisão sistemática de Shahrour *et al.* (2024) reforça a importância de interpretar os resultados favoráveis ao MDMA considerando a qualidade e a quantidade das evidências disponíveis. Embora a síntese dos ensaios randomizados indique potencial redução da sintomatologia, a heterogeneidade dos estudos e as limitações relacionadas ao cegamento impedem que os resultados sejam considerados conclusivos. Diante desse cenário, futuras pesquisas devem priorizar ensaios clínicos com amostras maiores, grupos-controle adequados, acompanhamento prolongado e avaliação sistemática de eventos adversos. Também é necessário investigar quais características clínicas podem predizer melhor resposta terapêutica, incluindo gravidade do TEPT, presença de comorbidades, histórico de resistência ao tratamento e perfil de sintomas predominantes. Outro aspecto relevante consiste na padronização dos protocolos psicoterapêuticos, uma vez que a preparação e a integração das experiências constituem componentes importantes das intervenções assistidas por substâncias psicoativas.

4. CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu identificar que o uso de substâncias psicodélicas e compostos relacionados representa uma perspectiva promissora para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Os estudos analisados demonstraram resultados favoráveis principalmente em relação à psicoterapia assistida por MDMA, que apresentou redução significativa dos sintomas traumáticos e melhora da funcionalidade dos pacientes. A cetamina também demonstrou potencial terapêutico, especialmente pela possibilidade de promover respostas clínicas

rápidas, embora os resultados ainda sejam inconsistentes entre os ensaios avaliados. Em relação à psilocibina, as evidências disponíveis permanecem preliminares, indicando a necessidade de investigações mais robustas.

Dessa forma, conclui-se que, embora essas intervenções apresentem potencial para ampliar as possibilidades de cuidado de indivíduos com TEPT, as evidências atuais ainda não permitem recomendar sua incorporação como tratamento de rotina. São necessários novos ensaios clínicos randomizados, com amostras maiores, acompanhamento longitudinal e avaliação sistemática da eficácia e da segurança, especialmente para substâncias como psilocibina e LSD. Portanto, o avanço das pesquisas nessa área poderá contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas, seguras e eficazes, ampliando as perspectivas de tratamento para pacientes que apresentam resposta insuficiente às abordagens convencionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDALLAH, C. G. *et al.* Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial. Neuropsychopharmacology, v. 47, n. 8, p. 1574–1581, 2022.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5. ed., text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

FEDER, A. *et al.* A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. The

American Journal of Psychiatry, v. 178, n. 2, p. 193–202, 2021.

KOENEN, K. C. *et al.* Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychological Medicine, v. 47, n. 13, p. 2260–2274, 2017.

McGOWAN, N. M. *et al.* Investigating the safety and tolerability of single-dose psilocybin for post-traumatic stress disorder: a nonrandomized open-label clinical trial. Journal of Psychopharmacology, v. 40, n. 1, p. 139–148, 2025.

MITCHELL, J. M. *et al.* MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Nature Medicine, v. 27, n. 6, p. 1025–1033, 2021.

SHAHROUR, G. *et al.* MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). Neuropsychopharmacology Reports, v. 44, n. 4, p. 672–681, 2024.

U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS; DEPARTMENT OF DEFENSE. VA/DoD clinical practice guideline for management of posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. Version 4.0. Washington, DC, 2023.

YONG, A. S. J. *et al.* Safety and efficacy of methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in post-traumatic stress disorder: an overview of systematic reviews and meta-analyses. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, v. 59, n. 4, p. 339–360, 2025.

[1] Psicologia. ESMAC. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-4012-468X. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[2] Médico ortopedista. Lattes: http://lattes.cnpq.br/0951942608535605. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[3] Médico. Ortopedia e Traumatologia. Formação no Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[4] Medicina. UFG - Universidade Federal de Goiás. Lattes: 6060225381088919. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[5] Médico ortopedista. Lattes: http://lattes.cnpq.br/6667323118411188. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[6] Medicina. UNIFAA. Lattes: https://lattes.cnpq.br/1075735324158298. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[7] Graduando em Medicina. Unifimes Mineiros - UNIFIMES. Mineiros, Goiás, Brasil. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[8] Medicina - Unisul Pedra Branca (Palhoça SC). E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[9] Medicina. UCS - Universidade de Caxias do Sul. E-mail: acesse o artigo original para visualizar o e-mail

[10] Medicina - Universidade Estadual do Centro-Oeste (Unicentro). Lattes: http://lattes.cnpq.br/1159446345288017. E-mail: acesse o artigo

original para visualizar o e-mail