



UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE PALMAS
CURSO DE MEDICINA

DELYONE DE PAULA CANEDO FILHO

**O POTENCIAL DO MDMA COMO FERRAMENTA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

PALMAS - TO
2022

DELYONE DE PAULA CANEDO FILHO

**O POTENCIAL DO MDMA COMO FERRAMENTA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada à UFT – Universidade Federal do Tocantins como trabalho de conclusão de curso de medicina, sob orientação de Prof^a. Dr^a. Poliana Guerino Marson.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Poliana Guerino Marson

PALMAS – TO

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Tocantins

C221p Canedo Filho, Delyone de Paula.

O potencial do MDMA como ferramenta no tratamento do transtorno de estresse pós-traumático: uma revisão integrativa . / Delyone de Paula Canedo Filho. – Palmas, TO, 2022.
47 f.

Monografia Graduação - Universidade Federal do Tocantins – Câmpus Universitário de Palmas - Curso de Medicina, 2022.

Orientadora : Poliana Guerino Marson

1. MDMA. 2. Ecstasy. 3. Transtorno de Estresse Pós-Traumático.
4. Tratamento. I. Título

CDD 610

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS – A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio deste documento é autorizado desde que citada a fonte. A violação dos direitos do autor (Lei nº 9.610/98) é crime estabelecido pelo artigo 184 do Código Penal.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFT com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DELYONE DE PAULA CANEDO FILHO

**O POTENCIAL DO MDMA COMO FERRAMENTA NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

A monografia foi avaliada e apresentada à UFT – Universidade Federal do Tocantins, Campus Universitário de Palmas, Curso de Medicina e aprovado em sua forma final pelo Orientador e pela Banca Examinadora.

Data de Aprovação: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Poliana Guerino Marson. Orientador, UFT.

Prof. Ms. Pedro Manuel Gonzalez Cuellar. Examinador, UFT.

Esp. Verônica da Silveira Leite. Examinadora, UFT.

RESUMO

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um distúrbio de ansiedade que possui sintomatologia bastante debilitante, podendo acometer qualquer indivíduo previamente saudável após a exposição a um ou mais eventos traumáticos. O transtorno, devido à cronicidade e gravidade dos sintomas, faz com que os portadores possam ter redução substancial da qualidade de vida, assim como limitações no contexto laboral, social e familiar. A estratégia terapêutica atualmente adotada possui baixos índices de eficácia, alta taxa de abandono e altos índices de recidiva dos sintomas. Nesse contexto, estudos recentes vêm sendo realizados a fim de avaliar a eficácia de tratamentos alternativos para o TEPT. A psicoterapia assistida por 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) é o tratamento mais pesquisado nas últimas décadas e conta com os resultados mais promissores. Esta revisão integrativa de literatura foi realizada com o objetivo de sintetizar e discutir os resultados dos estudos mais atuais e relevantes acerca do potencial do tratamento utilizando MDMA em pacientes com transtorno do estresse pós-traumático. Este estudo é uma revisão integrativa realizada com base nas recomendações do protocolo PRISMA e do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention*. A pesquisa foi realizada nas plataformas PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS com os seguintes descritores: MDMA, PTSD e Treatment. Foram elegíveis para inclusão estudos clínicos primários, revisões sistemáticas com meta análise e modelagens analíticas; em língua inglesa, espanhola ou portuguesa publicados entre 2010 e 2022 que tinham como população: indivíduos diagnosticados com TEPT; como exposição: a psicoterapia associada ao MDMA e em que o desfecho estava vinculado à mudança na sintomatologia dos pacientes a curto e longo prazo. Com base nos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 estudos para compor a revisão. Além disso, os estudos selecionados foram avaliados quanto ao risco de viés. O presente estudo evidencia que a psicoterapia assistida por MDMA possui resultados muito mais expressivos no tratamento de pacientes com TEPT em comparação à psicoterapia isolada e à psicoterapia associada a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Mostra também que a terapia com MDMA possui capacidade superior de reduzir a sintomatologia do TEPT a curto e longo prazo, principalmente em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Ademais, também ressalta pontos em que a pesquisa científica sobre o tema poderia se concentrar, com o objetivo de produzir dados que

proporcionem mais segurança aos médicos psiquiatras no manejo de pacientes com comorbidades diversas e em uso de outras drogas. Por fim ressalta que não foi relatado risco significativo de eventos adversos graves durante os ensaios e o tratamento mostrou níveis satisfatórios de segurança em ambientes clínicos controlados.

Palavras-chave: MDMA; TEPT; Tratamento.

ABSTRACT

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is an anxiety disorder that has very debilitating symptoms and can affect any previously healthy individual after exposure to one or more traumatic events. The disorder, due to the chronicity and severity of the symptoms, means that patients may have a substantial reduction in their quality of life, as well as limitations in the work, social and family context. The therapeutic strategy currently adopted has low rates of efficacy, high dropout rates and high rates of symptom recurrence. In this context, recent studies have been carried out to assess the effectiveness of alternative treatments for PTSD. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy is the most researched treatment in recent decades and has the most promising results. This integrative review was carried out with the aim of synthesizing and discussing the results of the most current and relevant studies on the potential of treatment using MDMA in patients with post-traumatic stress disorder. This study is an integrative review based on the recommendations of the PRISMA protocol and the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention. The search was carried out on the PubMed /MEDLINE, SciELO and LILACS platforms with the following descriptors: MDMA, PTSD and Treatment. Eligible for inclusion were: primary clinical studies, systematic reviews with meta-analysis and analytical modeling; in English, Spanish or Portuguese, published between 2010 and 2022, whose population was: individuals diagnosed with PTSD; as exposure: psychotherapy associated with MDMA and in which the outcome was linked to the change in the patients' symptoms in the short and long term. Based on the inclusion and exclusion criteria, 10 studies were selected to compose the review. In addition, selected studies were assessed for risk of bias. The present study shows that MDMA-assisted psychotherapy has much better results in the treatment of patients with PTSD compared to psychotherapy alone and psychotherapy associated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). It also shows that MDMA therapy has a superior ability to reduce PTSD symptoms in the short and long term, especially in patients refractory to conventional treatments. In addition, it also highlights points on which scientific research on the subject could focus, with the objective of producing data that provide more confidence to psychiatrists in the management of patients with different comorbidities and in use of other drugs. Finally, it emphasizes that no significant risk of serious adverse events was reported during

the trials and the treatment showed satisfactory levels of safety in controlled clinical settings.

Keywords: MDMA; PTSD; Treatment.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1	Transtorno do estresse pós traumático	12
2.1.1	Caracterização	12
2.1.2	Fisiopatologia	12
2.1.3	Terapêutica	13
2.2	MDMA.....	14
2.2.1	História e contexto atual	14
2.2.2	Apresentação química	15
2.2.3	Farmacocinética	15
2.2.4	Farmacodinâmica	16
3	OBJETIVOS.....	18
4	MÉTODOS.....	19
4.1	Fontes de informações e estratégias de busca	19
4.2	Critérios de elegibilidade	20
4.3	Seleção dos estudos.....	20
4.4	Avaliação da elegibilidade.....	21
4.5	Extração dos dados	21
4.6	Avaliação do risco de viés.....	21
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1	Resultados da busca.....	22
5.2	Resultados e discussão dos artigos selecionados.....	23
6	CONCLUSÃO	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE I - Checklist PRISMA.....	44
	APÊNDICE II – Referências da Revisão integrativa conforme PRISMA.....	46

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é um distúrbio de ansiedade muito debilitante caracterizado pelo desenvolvimento de sintomas característicos após a exposição a um ou mais eventos traumáticos. O distúrbio é frequente na prática médica e figura como um importante gasto de recursos em saúde pública. A apresentação clínica é vasta, com uma gama variada de sintomas. Sobressaem-se os sintomas de revivência do medo, alterações emocionais e comportamentais, estados de humor anedônicos ou disfóricos, assim como sintomas dissociativos (APA, 2013).

O evento traumático pode ser frequentemente revivenciado, na maioria das vezes evocando as mesmas sensações assombrosas do evento primário. É comum que a pessoa tenha lembranças recorrentes, involuntárias e intrusivas do evento. O portador pode sofrer estados dissociativos que duram desde alguns segundos até várias horas ou até mesmo dias, durante os quais a pessoa pode se comportar como se o evento estivesse ocorrendo naquele momento. A cronicidade e gravidade dos sintomas muitas vezes faz com que os portadores convivam com sofrimento prolongado, assim como redução da qualidade de vida e dificuldade de realizar diversas ações comum do cotidiano (MITHOEFER *et al.*, 2010; APA, 2013).

Nos Estados Unidos da América, o risco de um indivíduo desenvolver TEPT ao longo da vida é de 8,7%, já a prevalência em 12 meses entre adultos é de aproximadamente 3,5%. A condição é mais comum em pessoas que foram expostas a situações causadoras de alto nível de estresse agudo (como por exemplo: veteranos de guerra). Os dados são ainda mais alarmantes em países onde são frequentes conflitos armados internos (DE JONG, KOMPLOE, VAN OMNEREN, 2003; APA, 2013).

A terapêutica atualmente mais empregada consiste no uso de psicoterapias baseadas em exposição, como terapia cognitivo comportamental (TCC) ou terapia de exposição prolongada. Em alguns casos é recomendada a associação de medicamentos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) como adjuvantes. Contudo, essa estratégia terapêutica mostra altas taxas de abandono (20%) e baixa eficácia no controle dos sintomas do TEPT, apenas 40% dos pacientes reduzem o nível de sintomas (FOA *et al.*, 2009).

Nesse contexto, novos tratamentos vêm sendo estudados a fim de se obter melhores resultados nos pacientes com TEPT, principalmente pacientes refratários às terapias padrão ou com doença grave. O tratamento com resultados mais promissores consiste na utilização do 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) como um adjuvante farmacológico nas sessões de psicoterapia.

O MDMA é uma substância química derivada das anfetaminas, mais precisamente uma fenetilamina com anel substituído, que atua principalmente no sistema nervoso central como psicoestimulante. A droga possui um perfil psicofarmacológico único, o qual fez diversos pesquisadores suporem que ela poderia atuar de forma benéfica minimizando as principais características fisiopatológicas da doença (hipervigilância, revivências, desregulação do afeto, sintomas disfóricos) (SESSA, 2017).

Os efeitos agudos do MDMA incluem euforia, aumento da extroversão e da empatia, assim como aumento do desejo de interação social. Além disso, característica que chamou atenção para a substância foi sua capacidade de reduzir a sensação de medo associada ao resgate de memórias traumáticas, assim como sua capacidade de aumentar o vínculo terapeuta-paciente e diminuir comportamentos evitativos (LIECHTI, VOLLENWEIDER, 2001; DUMONT, VERKES, 2006).

O composto atua principalmente na liberação de serotonina mediada por transportadores pré-sinápticos e ativação dos receptores pós sinápticos. Atua também, em menor escala, na liberação de dopamina e norepinefrina. O conhecimento atual acerca da fisiopatologia do TEPT postula que existe uma resposta exagerada da amígdala aos pensamentos relativos ao trauma, assim como uma deficiência de inibição do órgão pelo córtex pré-frontal ventromedial (CPFvm). O MDMA tem a capacidade de aumentar a atividade no CPFvm e diminuir a atividade na amígdala, possivelmente revertendo algumas das anormalidades cerebrais do transtorno (FREWEN, LANIUS, 2006; GAMMA *et al.*, 2000).

Os primeiros ensaios clínicos rigorosamente controlados com o MDMA, publicados em 2010 e 2013, mostraram resultados promissores na redução dos sintomas de TEPT, assim como no aumento do bem estar geral dos pacientes. Também evidenciaram que os resultados do tratamento perduram por longos períodos, na maioria das vezes perdurando por mais de 3 anos após a finalização das sessões assistidas (MITHOEFER *et al.*, 2010; MITHOEFER *et al.*, 2013).

A droga possui efeitos adversos que, em sua maioria, são dose-dependentes. Os mais graves são: hipertermia, síndrome serotoninérgica e hepatotoxicidade, contudo são eventos adversos raros. Os mais comuns são: insônia, bruxismo e distonia facial. A substância possui moderado potencial de abuso, porém menor que de outras anfetaminas e da cocaína. Os estudos clínicos descritos até o momento, com administração controlada da droga, em ambiente monitorado, não mostraram mortes ou taxas significativas de efeitos adversos moderados ou graves nos pacientes (SESSA, 2017). Portanto, a droga demonstra um perfil de segurança confiável para administração clínica supervisionada.

Atualmente, a psicoterapia associada ao MDMA está em fase 3 de ensaios clínicos. Na última década o número de pesquisas a respeito da terapia cresceu de forma exponencial, com desenhos de estudo cada vez mais robustos. O presente estudo contém uma revisão sistemática com análise integrativa dos principais e mais recentes estudos (2010-2022) avaliando os desfechos relacionados ao uso do MDMA como ferramenta no tratamento do TEPT.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Transtorno do estresse pós traumático

2.1.1 Caracterização

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um tipo de distúrbio de ansiedade comum em pessoas que foram expostas a um ou mais eventos traumáticos durante suas vidas, como exposição a guerra, violência sexual, desastres naturais ou tortura. Distingue-se por uma gama de sintomas bastante ampla, que varia entre os indivíduos. Uma parcela importante dos portadores de TEPT passam por episódios chamados de “revivência”. Esses episódios acontecem quando o paciente evoca lembranças do trauma, as quais geralmente são bastante vívidas. Nesse momento os pacientes acabam sentindo a dor e o sofrimento de outrora e consequentemente desencadeando diversos sintomas físicos e mentais (APA, 2013).

Estados de humor anedônicos ou disfóricos, assim como pensamentos negativos, podem ser mais predominantes em determinado subgrupo de pacientes. Além disso, os sintomas reativos externalizantes e a excitação podem também fazer parte do quadro de parte dos acometidos, enquanto os sintomas dissociativos podem predominar em outros. Finalmente, algumas pessoas exibem uma combinação desses padrões de sintomas. Além de reviver episódios, os portadores de TEPT têm altas taxas de automutilação e suicídio, bem como depressão, ansiedade e abuso de substâncias (APA, 2013).

2.1.2 Fisiopatologia

O TEPT é uma doença com um mecanismo fisiopatológico complexo. O entendimento desse mecanismo é imprescindível para a compreensão do motivo pelo qual o MDMA pode ser uma ferramenta tão poderosa para o tratamento da condição.

Estudos mostram que os pacientes portadores de TEPT possuem alterações em vários sistemas de biomarcadores cerebrais. Os principais sistemas envolvidos são: o serotoninérgico, o noradrenérgico, o dopaminérgico e o de liberação de ocitocina (BANDELOW, 2016). Pesquisas clínicas mostraram que nos portadores do transtorno há uma desregulação nos tratos serotoninérgicos, causando sintomas

como impulsividade, depressão, agressão e tendências suicidas (SOUTHWICK *et al.*, 1999). Ademais, os receptores 5HT1A e 5HT1c desempenham um importante papel no processamento central da ansiedade (AKIMOVA, LANZENBERGER, KASPER, 2009; CHAGRAOUI *et al.*, 2016), a qual é uma característica do humor intimamente ligada à sintomatologia do TEPT. Já a dopamina é um neurotransmissor que tem entre suas principais funções: o controle do comportamento motivado por recompensa e o controle motor. Em comparação com um grupo controle, os pacientes com TEPT mostraram uma diminuição significativa na concentração de ácido homovalnico (um metabólito da dopamina) no líquido cefalorraquidiano após assistir a um vídeo traumático (GERACIOTI JR. *et al.*, 2013).

Por fim, estudos mostraram que a resposta amigdaliana a estímulos aversivos pode ser fortemente modulada a partir de mudanças nos níveis cerebrais de ocitocina. O aumento dos níveis cerebrais de ocitocina pode diminuir significativamente a ansiedade e aumentar os níveis de confiança interpessoal (KIRSCH *et al.*, 2005; ZAK, KUZBAN, MATZNER, 2005; BANDELOW, 2016).

2.1.3 Terapêutica

Existem diversas terapias atualmente usadas para tratar TEPT. Os principais protocolos terapêuticos têm como base a utilização de psicoterapia isolada ou associada a antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Contudo, a eficácia desses métodos ainda é baixa. A resistência ao tratamento ainda é alta, sendo que aproximadamente metade dos pacientes não mostra melhora dos sintomas após o tratamento. Além disso, todos esses tratamentos são meramente sintomáticos, tratando as consequências físicas e psicológicas decorrentes do TEPT, mas não a raiz do problema. A falta de eficácia dos métodos atualmente utilizados está relacionada com a dificuldade dos pacientes em acessar e conversar sobre as memórias do trauma, devido à sobrecarga mental à qual são submetidos ao tentar fazê-lo. Esse fato dificulta muito a atuação dos terapeutas e diminui drasticamente as taxas de sucesso da psicoterapia (SESSA, 2017).

2.2 MDMA

2.2.1 História e contexto atual

O MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) é um composto químico derivado das anfetaminas que ficou conhecido popularmente como “ecstasy”. Tal denominação se deve ao fato de ser o principal componente da droga recreativa homônima. A síntese da substância foi realizada pela primeira vez no laboratório alemão Merck, sendo inicialmente patenteada como um medicamento supressor do apetite, porém a empresa nunca conseguiu comercializá-lo com esse fim (SHULGIN, 1986).

Após 41 anos de sua síntese, em 1953, a Universidade de Michigan conduziu estudos com animais, sob um contrato com o exército dos Estados Unidos da América, a fim de esclarecer a toxicologia do MDMA (SHULGIN, 1986). Já em 1965, o bioquímico Alexander Sasha Shulgin relatou ter produzido e consumido o composto durante suas pesquisas. O pesquisador, que acabou ficando conhecido como “o pai do ecstasy” afirma ter sentido o efeito de “uma leveza de espírito bastante prazerosa” logo após a ingestão da droga. Shulgin e Nichols publicaram um artigo em 1978 demonstrando os efeitos do MDMA em humanos, sugerindo que o MDMA pode ser usado como uma ferramenta de auxílio em tratamentos psiquiátricos. Nesse contexto, no final da década de 1970 e início da década de 1980, essa substância foi utilizada em psicoterapias com o objetivo de aumentar a autoestima e a empatia do paciente, bem como sua confiança no terapeuta, facilitando a comunicação durante a sessão (GRINSPOON, BAKALAR, 1986; GREER, TOLBERT, 1989).

No entanto, apesar de seu uso terapêutico, em 1985 o MDMA foi considerado ilegal nos Estados Unidos. A proibição incluía o uso para qualquer finalidade, mesmo que clínica. A decisão foi tomada devido a estudos que demonstraram sua toxicidade para neurônios serotoninérgicos após uso crônico (SHULGIN, 1986). Esses estudos descobriram que o uso de altas concentrações de MDMA causou depleção de serotonina no cérebro dos animais por até uma semana após uma única administração (SAUNDERS, 1993). Após 13 anos, em 1998, o ecstasy também foi adicionado à lista de substâncias proibidas no Brasil, sob a portaria SVS/MS nº344 em 12 de maio de 1998 (BRASIL, 1998). Atualmente, o MDMA figura no cenário mundial como a 4ª droga ilícita mais consumida (GDS, 2019) e é um tema emergente

na Ciência brasileira, sendo revisado em obras recentes (FAVARETTO, MARSON, 2021), embora sem aprofundamento em aplicações terapêuticas.

2.2.2 Apresentação química

O MDMA é membro da família dos benzodioxóis e atua como psicoestimulante, causando um aumento rápido e abrupto na liberação de serotonina e inibindo sua recaptura via receptores 5HT no cérebro (PUBCHEM, 2020). Apesar de já ter sido relatado seu uso na forma de pó e cristais, na maioria das vezes é consumido na forma de comprimido. É frequentemente administrado por via oral, embora também possa ser administrado por via retal, sublingual ou por aspiração (EDU, 2019).

2.2.3 Farmacocinética

Após a ingestão de um comprimido de MDMA por via oral a concentração plasmática máxima é atingida em 2 horas, quando apresenta biodisponibilidade em torno de 0,1% (200g/L para 100mg ingerido). O volume de distribuição aparente é calculado em cerca de 453 L. A farmacocinética não linear do MDMA foi proposta com base nos achados de vários estudos nos quais doses seguras foram administradas a voluntários saudáveis. Provavelmente, é mediada pela formação de um complexo enzima-metabólito com a CYP2D6 (enzima largamente utilizada pelo corpo humano para metabolizar compostos). Supõe-se que o grupo "metilenodioxí" encontrado na estrutura química do MDMA seja responsável pela inibição de seu próprio eixo metabólico, resultando em uma saturação dos mecanismos de metabolização do fármaco. Os grupos "metilenodioxí" formam complexos metabólito-enzima que inativam de forma praticamente irreversível o citocromo P450 (DE LA TORRE *et al.*, 2004).

O curso de tempo das concentrações sanguíneas de MDMA e seus efeitos farmacêuticos seguem um padrão semelhante. Tanto o pico de concentração sanguínea quanto o pico de efeito são obtidos entre 1 e 2 horas após a administração do fármaco, e declinam gradativamente até que os valores basais sejam restaurados 4 a 6 horas depois (DE LA TORRE *et al.*, 2004).

A eliminação do MDMA ocorre com um tempo de meia vida de 8 a 9 horas, aproximadamente. O composto pode ser detectado facilmente em várias matrizes biológicas, incluindo a urina e o plasma (DE LA TORRE *et al.*, 2004). Estudos mostram

que 25 minutos após a ingestão de uma alta dose de MDMA, 65% da substância é eliminada sem metabolização, através de excreção renal (ABRAHAM *et al.*, 2009), podendo ser detectada em saliva, suor e cabelos (DE LA TORRE *et al.*, 2004).

2.2.4 Farmacodinâmica

O MDMA tem como principal mecanismo de ação a inibição dos transportadores de monoaminas, principalmente os transportadores de serotonina (5-HT). Além disso, também atua na liberação de 5-HT nas fendas sinápticas, sendo o efeito final um grande aumento de 5-HT livre em certas regiões cerebrais. Após o aumento agudo da concentração da substância ocorre uma janela de depleção, onde os níveis de serotonina estão anormalmente baixos. Mudanças, semelhantes, porém menores, ocorrem em relação à liberação de catecolaminas (RITTER, 2020).

Os efeitos desejáveis do MDMA, assim como os efeitos adversos, aparecem após a administração de cerca de 1mg/kg de peso corporal. Apesar de a dosagem letal ainda não ter sido claramente especificada e poder variar de acordo com sexo, idade e condição cardiovascular do indivíduo, há um relato de que a dose mais baixa foi de 150 mg de MDMA e foi associada ao uso de álcool (COVISA, 2017; PAPASEIT *et al.*, 2018).

Os efeitos do MDMA no sistema nervoso central (SNC) podem ser classificados em quatro categorias: efeitos de humor, efeitos estimulantes, efeitos alucinógenos e efeitos de hiperatividade (LIECHTI, VOLLENWEIDER, 2001). Entre os efeitos do humor estão: aumento da autoconfiança; empatia; um aumento no desejo de interações sociais, de criar conexão com o próximo, uma sensação de harmonia e uma maior compreensão do ambiente ao redor do indivíduo (LIECHTI, VOLLENWEIDER, 2001; XAVIER *et al.*, 2008). Outrossim, há também os efeitos alucinógenos, grupo no qual estão inclusas ilusões visuais e auditivas, bem como mudanças na percepção do tempo. Alucinações causadas pelo uso de MDMA podem ocorrer em casos de intoxicação com altas dosagens (acima de 300mg). Doses abaixo disso não são muito alucinógenas. Inicialmente, essas alucinações visuais se apresentam como visões em preto e branco, mas depois se tornam coloridas (SIEGEL, 1986; LIECHTI, VOLLENWEIDER, 2001;).

Além disso, podem ocorrer mudanças na percepção do próprio corpo, como sensação de despersonalização, estado confuso-onírico, confusão, sensação de

leveza ou flutuação, dificuldade para falar e ilusões (SIEGEL, 1986; LIECHTI, VOLLENWEIDER, 2001). O grupo de sintomas referente à hiperatividade se distingue pelo aumento da ansiedade e dos sintomas disfóricos. Os efeitos estimulantes são caracterizados por euforia, aumento do bem-estar e aumento do prazer associado às sensações físicas (LIECHTI, VOLLENWEIDER, 2001).

Os efeitos adversos variam dependendo da quantidade consumida e da frequência com que a droga é usada. Os efeitos podem ser classificados como agudos (dentro de 24 horas após a ingestão), subagudos (de 24 horas até um mês após a ingestão) ou crônicos (se estendem por mais de 1 mês após a ingestão). Dentre os agudos, os efeitos adversos mais comuns incluem ansiedade, insônia, *flashbacks*, ataques de pânico e psicose. Em relação aos subagudos, notam-se depressão, dores de cabeça, ansiedade e irritabilidade. Os crônicos, por outro lado, podem ser a perpetuação de agudos e subagudos, associados com distúrbios de memória (MCCANN, RICAURTE, 1991; MCGUIRE, FAHY, 1991).

Por fim, muitos usuários relatam efeitos adversos que podem ser considerados uma extensão direta dos efeitos ditos “desejáveis” da droga no SNC. Boa parte desses efeitos adversos ocorre devido a um aumento exagerado no nível de estimulação dos receptores serotoninérgicos no cérebro (síndrome serotoninérgica), como confusão, ansiedade, depressão e sudorese. Outro efeito adverso comum é a perda de memória de curto prazo, cujo fator causal é um aumento agudo nos níveis de cortisol e ocitocina após a ingestão da substância (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012; WHITE, 2014).

3 OBJETIVOS

Esta revisão integrativa de literatura foi realizada com o objetivo de elencar, sintetizar e discutir os resultados dos estudos mais atuais e relevantes que investigam o potencial do MDMA como ferramenta no tratamento de pacientes com transtorno do estresse pós-traumático.

4 MÉTODOS

Este estudo é uma revisão integrativa da literatura, a qual utilizou de recomendações do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – Apêndice I) e do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* a fim de proporcionar confiabilidade científica a partir do rigor metodológico.

Para a criação da pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia PICO:

- População: Indivíduos portadores de transtorno do estresse pós traumático.
- Intervenção: Uso da psicoterapia assistida por MDMA.
- Comparação: Psicoterapia isolada ou associada a ISRSs.
- Desfecho: Melhora sintomática a curto e longo prazo.

4.1 Fontes de informações e estratégias de busca

Para realizar a revisão foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS – Biblioteca Virtual em Saúde) e SciELO (*Scientific Eletronic Library Online*) Brasil, utilizando-se Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e operadores booleanos (AND e OR) (Tabela 1). Também foi utilizada pesquisa em referências bibliográficas nos materiais selecionados.

Além disso, exclusivamente para a confecção do referencial teórico, foram utilizadas tanto pesquisas nas plataformas de buscas já citadas, quanto pesquisas em referências bibliográficas de livros didáticos sobre o tema.

Tabela 1 – Estratégia de busca nas bases de dados.

Bases de dados	Blocos de pesquisa		
	<i>Pubmed</i> (n=76)	SciELO (n= 1)	<i>LILACS</i> (n= 3)
Descritor 1: MDMA AND	"MDMA" OR " N-metil-3,4-metilenodioxianfetamina"	"MDMA" OR " N-metil-3,4-metilenodioxianfetamina"	"MDMA" OR " N-metil-3,4-metilenodioxianfetamina"
Descritor 2: PTSD AND	"Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos" OR "PTSD"	"Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos" OR "PTSD"	"Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos" OR "PTSD"
Descritor 2: Treatment	Treatment	Treatment	Treatment

Fonte: próprio autor (2022).

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis para inclusão estudos clínicos primários, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa publicados entre 2010 e 2022 que tinham como população indivíduos diagnosticados com TEPT, a psicoterapia associada ao MDMA como exposição e em que o desfecho estava vinculado à mudança na sintomatologia dos pacientes a curto e longo prazo. Além disso, foram incluídos estudos estatísticos que tinham como exposição a psicoterapia associada ao MDMA e como desfecho seu potencial de impacto a nível individual e comunitário. Para minimizar o risco de viés, apenas a revisão sistemática com meta-análise que tinha o maior nível de evidência foi considerada elegível. Foram excluídos: as demais revisões de literatura, relatos de caso, série de casos e quaisquer estudos que não possuíam intervenções relacionadas ao uso clínico do MDMA aliado à psicoterapia.

4.3 Seleção dos estudos

Foi realizada a leitura dos títulos e dos resumos dos artigos encontrados na estratégia de busca, selecionando aqueles que possuíam critérios de inclusão. Nessa etapa, foram filtrados os artigos duplicados. Os estudos com títulos sugestivos de inclusão foram analisados por completo na próxima etapa.

4.4 Avaliação da elegibilidade

Os artigos previamente selecionados foram lidos por completo seguindo os critérios de exclusão. A avaliação da elegibilidade de cada estudo foi realizada seguindo os critérios de inclusão e exclusão.

4.5 Extração dos dados

As características extraídas dos estudos foram: título, nome do primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, objetivos, tamanho da amostra, característica da população selecionada, exposições, desfechos, resultados, conclusões e risco de viés. A extração dos dados seguiu o *checklist* proposto pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

4.6 Avaliação do risco de viés

Devido à não uniformidade de desenhos de estudo dos artigos incluídos nessa revisão, não foi utilizado um protocolo único para avaliação do risco de viés. Para os ensaios clínicos foi utilizado o Manual Cochrane para Desenvolvimento de Revisões Sistemáticas de Intervenção, versão 5.1.0. e a ferramenta utilizada para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados em revisões sistemáticas Cochrane. Serão apresentados em tabela específica os domínios de viés que receberam classificação “alto risco de viés” em cada estudo.

Tabela 2 – Tabela de vieses de alto risco nos ensaios clínicos incluídos na revisão integrativa.

Primeiro autor, (ano)	Alto Risco de viés
MITHOEFER <i>et al.</i> , 2010	Sem domínios com alto risco de viés.
MITHOEFER <i>et al.</i> , 2018	Viés de performance
JARDIM <i>et al.</i> , 2021	Viés de seleção.
MITCHELL <i>et al.</i> , 2021	Viés de performance
OEHEN <i>et al.</i> , 2012	Viés de confirmação.
MONSON <i>et al.</i> , 2020	Sem domínios com alto risco de viés.
	Viés de seleção
	Viés de performance
BORISSOVA <i>et al.</i> , 2021	Sem domínios com alto risco de viés.

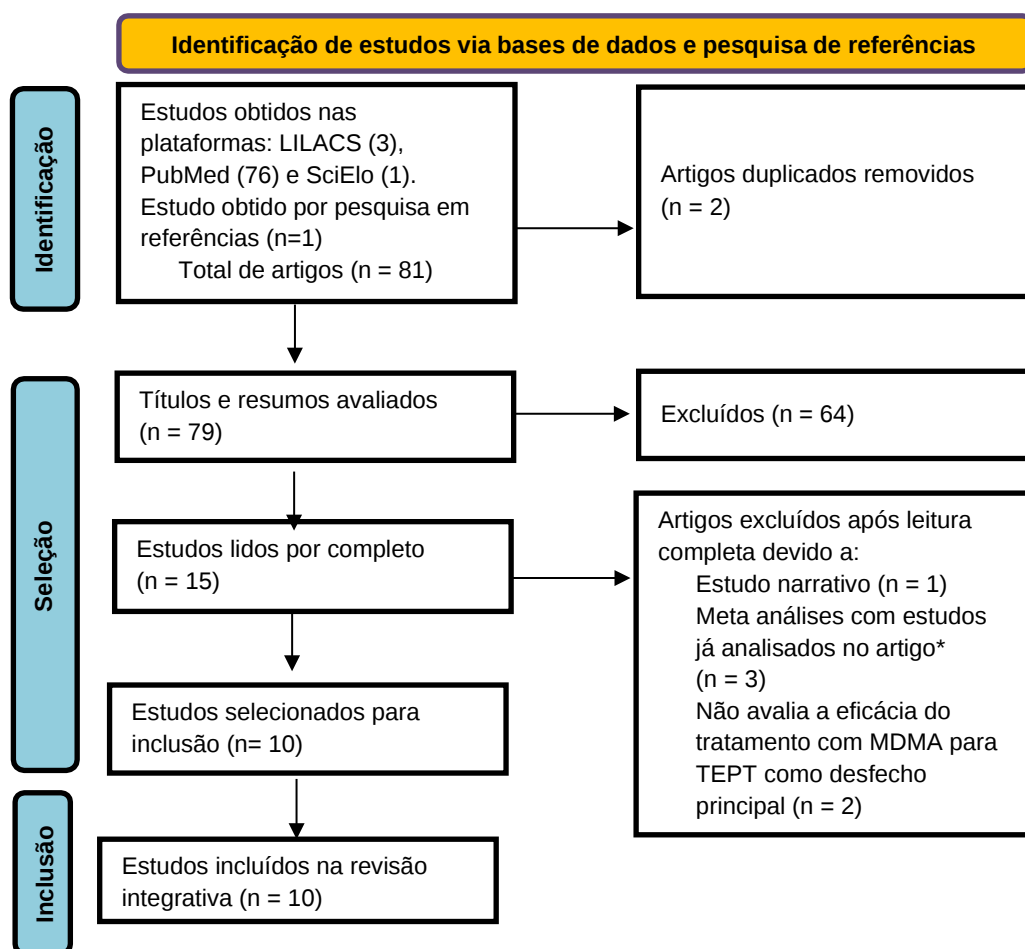
Fonte: próprio autor (2022).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Resultados da busca

A estratégia de busca utilizada resultou em 81 artigos (76 provenientes do PubMed; 3 provenientes do LILACS e 1 do SciELO). 1 estudo foi adicionado a partir da busca manual nas referências dos artigos selecionados. Foram excluídos 2 artigos duplicados. A partir da análise dos títulos e dos resumos dos 83 estudos, foram selecionados para leitura na íntegra 15 artigos, seguindo os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Deste total, 10 estudos foram selecionados para a revisão sistemática integrativa. A Figura 1 mostra o diagrama de PRISMA dos estudos incluídos na presente revisão sistemática.

Figura 1 – Diagrama de PRISMA dos estudos incluídos na revisão integrativa.



- * A fim de evitar risco de viés ocasionado por seleção de várias meta-análises que contenham dados de estudos em comum, foi selecionado apenas o estudo que continha a meta-análise com maior número de sujeitos.

Fonte: próprio autor (2022).

5.2 Resultados e discussão dos artigos selecionados

Atualmente, o tratamento do TEPT consiste no uso de psicoterapia de forma isolada ou associada ao uso de antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). Contudo, esse método terapêutico ainda enfrenta altos níveis de resistência, falha terapêutica (50% dos pacientes não apresentam remissão absoluta do quadro após a terapêutica) e uma alta taxa de recidiva dos sintomas (85%) (SESSA, 2017). Apesar do cenário descrito, na última década houve um avanço significativo nas pesquisas relacionadas ao tratamento do TEPT. A principal linha de pesquisa clínica acerca do tema consiste na avaliação dos desfechos do uso do MDMA aliado à psicoterapia como estratégia de combate à enfermidade. No momento da confecção deste estudo a psicoterapia associada ao MDMA está em fase III de ensaios clínicos.

A presente revisão utilizou critérios metodológicos baseados nas recomendações do consenso PRISMA e da plataforma Cochrane para revisões, a fim de selecionar com clareza e reprodutibilidade as mais relevantes e mais atuais evidências científicas acerca do tema estudado. A pesquisa encontrou resultados concordantes entre a maioria dos estudos analisados. Evidencia-se resultados fortemente positivos a respeito da eficácia da psicoterapia assistida pelo MDMA no tratamento de pacientes com transtorno do estresse pós-traumático sintomático, assim como resultados positivos no controle dos sintomas a longo prazo, além da previsão de incremento significativo nos índices de saúde pública a partir de previsões epidemiológicas estatísticas. Apenas 1 estudo não evidenciou diminuição na sintomatologia nos participantes.

Foram analisados 10 estudos, sendo: 1 ensaio clínico placebo controle randomizado; 1 ensaio clínico fase dois, randomizado, duplo cego, controle – placebo ativo; 1 estudo clínico prospectivo de acompanhamento a longo prazo; 1 ensaio clínico fase dois, randomizado duplo cego, dose-resposta; 1 meta-análise com cumulativo de pacientes igual a 168; 1 ensaio clínico *multi-site*, randomizado, duplo cego, placebo-controle, fase três; 2 ensaios clínicos sem grupo controle; 1 experimento duplo cego, placebo-controle, de medidas repetidas e 1 estudo usando modelagem de decisão analítica; por fim, com o objetivo de complementar informações relevantes 1 estudo de revisão narrativa foi adicionado à discussão.

Os resultados de cada estudo serão apresentados, a seguir, de forma conjunta e subsequente com a análise da discussão dos dados, suas limitações e riscos de vieses.

Em 2010, o psiquiatra Michael Mithoefer e seus colaboradores publicaram o primeiro ensaio clínico placebo-controle randomizado, com fortes evidências apontando para a superioridade da psicoterapia combinada com MDMA em relação à psicoterapia isolada. No estudo, foram selecionados de forma randomizada 20 pacientes com TEPT crônico refratário à psicoterapia e à farmacoterapia usadas como padrão ouro na época em que o estudo foi conduzido. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, que receberam duas sessões do tratamento experimental. Um dos grupos recebeu psicoterapia associada ao MDMA (n=12) e o outro, psicoterapia associada a um medicamento placebo inativo. Ambos os grupos também receberam psicoterapia isolada preparatória e de acompanhamento (*follow-up*). O desfecho primário foi avaliado utilizando a pontuação na “escala de TEPT administrada pelo médico (CAPS)”, a qual foi aplicada: antes da terapia, 4 dias após cada sessão e 2 meses após a última sessão. O CAPS é uma entrevista estruturada amplamente utilizada para quantificar os sintomas de TEPT, a qual tem excelente índices de confiabilidade e validade (MITHOEFER *et al.*, 2010).

O estudo aponta uma redução significativa nas 2 medidas de pontuações do CAPS no grupo que recebeu a terapia assistida pelo MDMA em relação ao grupo placebo. A resposta clínica foi definida como redução maior que 30% da linha de base no escore de gravidade total do CAPS. A resposta clínica foi de 83,3% (10 dos 12 pacientes) no grupo MDMA versus 25% (2 dos 8) no grupo placebo. Sendo assim, 10 dos pacientes do grupo MDMA não preenchiam mais os critérios diagnósticos do DSM-IV para TEPT, comparado com dois do grupo placebo.

No estudo, foi oferecida a substância hipnótica zolpidem para os indivíduos que apresentavam insônia após a psicoterapia. A medicação precisou ser utilizada após 60,7% das terapias com MDMA e após 68,8% das psicoterapias isoladas. Não houve diferença significativa na porcentagem de pacientes que requisitaram a medicação entre os grupos placebo e MDMA, o que pode indicar que a insônia é um efeito adverso mais relacionado à psicoterapia (exposição a memórias traumáticas) que à própria substância química. Não houve efeitos adversos graves reportados durante o

estudo, e a droga mostrou boa segurança em uso clínico controlado (MITHOEFER *et al.*, 2010).

Apesar do estudo de Mithoefer e seus colaboradores ter sido conduzido com uma amostra relativamente pequena, os resultados ganharam destaque no meio científico, chamando a atenção de pesquisadores e influenciando um aumento significativo na quantidade de estudos produzidos desde então. O estudo com grupo placebo, mostrou evidências de que o MDMA aliado à psicoterapia produzia uma resposta clínica muito superior aos tratamentos convencionais.

Oehen e colaboradores publicaram, em 2013, um ensaio clínico fase 2, randomizado, duplo cego, controle – placebo ativo, no qual recrutaram 12 pacientes para receber o tratamento com MDMA. O estudo possuiu 3 estágios. No estágio 1, oito pacientes foram randomizados para receber o tratamento com a dose completa do MDMA (125 mg, seguidos de 62,5 mg 2,5 horas depois) e 4 pacientes receberam a dose placebo ativa (25 mg, seguidos por 12,5 mg 2,5 horas depois). Nos estágios 2 e 3 foram analisados os resultados dos desfechos com base nos escores de sintomas, seguidos pelas avaliações de follow-up. O estágio 2 foi composto pelos pacientes que receberam o placebo ativo e o estágio 3 pelos pacientes que receberam a dose total. As medidas de desfechos incluíram uma medida de sintomas de TEPT antes do tratamento (T0), duas durante o tratamento (T1 e T2) e 3 medidas durante o acompanhamento, a saber: 2, 6 e 12 meses após (T3, T4 e T5). Foi utilizada a escala de TEPT administrada pelo clínico (CAPS), baseada no DSM-IV. Como uma forma de medida de desfecho adicional, foi utilizada a “*posttraumatic diagnostic scale*” (PDS), a qual é uma auto-avaliação cientificamente validada como uma medida da presença de sintomas de TEPT (OEHEN *et al.*, 2012).

Nesse estudo, as pontuações médias do CAPS no grupo “placebo ativo” aumentaram ligeiramente de T1 para T2. As 3 medidas de efeitos relativos de tratamento (ERT), de T0-T2, para os escores totais de CAPS no grupo de dose completa mostraram uma significativa diminuição nos escores do CAPS ao longo do tempo, em comparação com o grupo placebo ativo no estudo ANOVA, mas perdeu por pouco a significância estatística ($p = 0,066$). Em média, os escores do CAPS diminuíram 15,6 pontos (23,5%) nos indivíduos com dose total. Houve um efeito simples significativo do tempo no grupo de dose total ($p = 0,002$), mostrando que o efeito do tempo foi significativo apenas nesse grupo. Em contraste, o simples efeito

de tempo para o grupo placebo ativo não foi significativo ($p = 0,475$). Para os outros dois modelos, T0 vs. T1 e T1 vs. T2, efeitos de grupo e tempo e as interações não foram significativas. As pontuações de PDS diminuíram no grupo de dose completa, em comparação com um aumento no grupo placebo. Houve um efeito de interação significativo de grupo e tempo ($p = 0,014$). Além disso, foi visto que a psicoterapia com MDMA pode ser administrada com segurança em um ambiente clínico, uma vez que não ocorreram eventos adversos graves relacionados ao medicamento (OEHEN *et al.*, 2012).

Nesse ensaio clínico a eficácia do grupo dose completa em relação ao grupo placebo ativo, medida pelas mudanças na pontuação no CAPS, não atingiu significância estatística ($p = 0,066$). Em contrapartida, a mensuração dos sintomas de TEPT a partir da autoavaliação (questionário de autorrelato PDS) apresentou redução significativa ($p = 0,014$). Também foi demonstrado que três sessões experimentais de MDMA foram significativamente mais eficazes do que apenas duas ($p = 0,016$). Ademais, também foi vista uma melhora inesperada no acompanhamento dos pacientes após 1 ano (uma redução no score CAPS de 35% nos indivíduos do grupo dose completa (estágio 1) e 52% nos indivíduos de dose placebo ativa (estágio 2), com nove dos 11 indivíduos apresentando uma boa resposta clínica).

Durante o estudo, não houveram relatos de eventos adversos graves e o MDMA demonstrou poder ser usado com segurança. Além disso, durante o ensaio, o uso de medicamentos para insônia foi necessário apenas em uma ocasião, contrastando com os resultados do estudo de Mithoefer e colaboradores (2010). Oehen e seus colaboradores interpretaram o achado como um provável efeito subagudo do MDMA, o qual poderia potencializar a tolerância a momentos de estresse e a estados emocionais adversos, incluindo a insônia (OEHEN *et al.*, 2012).

Em 2013, Mithoefer e colaboradores publicaram um estudo clínico prospectivo de acompanhamento a longo prazo com os voluntários que participaram do primeiro ensaio clínico utilizando MDMA na psicoterapia para o tratamento de TEPT crônico refratário (MITHOEFER *et al.*, 2010). O estudo teve como objetivo analisar os desfechos a longo prazo nos pacientes submetidos à terapia. Todos os 19 indivíduos que receberam tratamento assistido por MDMA no estudo original participaram do acompanhamento de longo prazo (LTFU), com 16 deles completando todas as medidas de desfecho, que foram coletadas de 17 a 74 meses após a última sessão

de MDMA do estudo original (média = 45,4; DP = 17,3). Como medida de desfecho primária foi utilizada a pontuação no escore CAPS-4. Os resultados para os 16 participantes que responderam o CAPS mostraram que não houve diferenças estatísticas significativas entre a pontuação média do CAPS no LTFU (média = 23,7; DP = 22,8) (tempo pareado = 0,1; GL = 15, $p = 0,91$) e a pontuação média do CAPS obtida anteriormente no fim do primeiro ensaio clínico (média = 24,6, SD = 18,6). Contudo, durante o acompanhamento, 2 dos pacientes avaliados apresentaram recidiva dos sintomas, atingindo o ponto de corte de 50 pontos no escore CAPS. Além disso, 3 pacientes não completaram o escore, os quais foram excluídos, nas estatísticas, do grupo de pacientes que obteve desfechos positivos.

A partir da análise dos questionários do LTFU, o estudo evidencia que o MDMA pode ser usado em ambiente clínico com risco mínimo de adição e dependência. Nenhum paciente acompanhado no estudo relatou problemas com drogas ilícitas durante o período de acompanhamento (MITHOEFER *et al.*, 2013).

Com base nos dados obtidos a partir desse estudo, podemos concluir que os pacientes com TEPT tratados com a psicoterapia assistida pelo MDMA mostraram manutenção duradoura e significativa dos benefícios obtidos com o tratamento. O estudo avaliou os pacientes por aproximadamente 3 anos, evidenciando uma baixa taxa de recidiva dos sintomas após o fim do tratamento (74%-89%) (apenas 2 dos 19 pacientes, sendo que três não completaram o questionário CAPS, ocasionando a margem estatística).

Entretanto, os autores admitem que apesar dos resultados positivos, o extenso tempo decorrido entre o final do estudo primário e as avaliações do estudo de *follow-up* pode ser causador de vieses. Quanto maior o tempo entre os estudos, maior a chance de eventos externos não contabilizáveis atuarem como influenciadores dos desfechos, tanto positiva como negativamente. Ademais, podem ser identificados outros fatores causadores de viés, como o fato de 8 dos 19 pacientes ainda estarem em tratamento com psicoterapia durante a avaliação e 12 dos 19 estarem em uso de medicamentos psiquiátricos.

De forma complementar, é importante ressaltar que a taxa de indivíduos fazendo uso de psicoterapia e medicamentos psiquiátricos após o ensaio primário é menor do que a taxa entre a população geral de portadores de TEPT refratário (MITHOEFER *et al.*, 2010), podendo ser um indicativo de melhora desses índices. Por

fim, o estudo não possui um relato claro dos efeitos adversos possivelmente experienciados pelos pacientes durante e após a terapia com MDMA.

Em 2016 a “*Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies*” (MAPS), publicou um manual no qual estão padronizados os métodos e elementos terapêuticos a serem utilizados na psicoterapia assistida pelo MDMA. Segundo recomendações do órgão, uma sessão de psicoterapia associada ao MDMA idealmente é conduzida por 2 terapeutas, geralmente um par composto por um terapeuta homem e uma terapeuta mulher. Na maior parte das vezes são feitas 8 a 16 semanas de psicoterapia, nas quais apenas 2 ou 3 serão feitas com o auxílio do MDMA, com um espaçamento, entre si, de algumas semanas. A dose inicial típica para a sessão seria de aproximadamente 125 mg. Nos primeiros 90 minutos o paciente é aconselhado a se deitar com os olhos fechados e passado esse tempo inicial, prossegue-se com a psicoterapia. Duas horas após a dose inicial pode-se oferecer uma dose subsequente com concentração igual à metade da primeira (62,5 mg) caso o psicoterapeuta veja necessidade em prolongar a sessão (SESSA, 2017; MAPS, 2016).

Além do estudo supracitado, Mithoefer e colaboradores publicaram em 2018 um ensaio clínico fase 2, randomizado duplo cego, dose-resposta, com um grupo de participantes composto por 26 veteranos do exército estadunidense, acima de 18 anos, portadoras de TEPT com sintomas há no mínimo 6 meses e pontuação acima de 50 na escala CAPS-IV. Os pacientes foram divididos, aleatoriamente em 3 grupos. Todos os grupos foram submetidos à psicoterapia adjunta com MDMA. Cada grupo recebeu uma dosagem diferente de MDMA: 30 mg (n=7), 75mg (n=7) e 125 mg (n=12). Os pacientes foram avaliados após 1 mês do fim da segunda terapia experimental, sendo a mudança na pontuação do escore CAPS-IV o desfecho avaliado. Na segunda fase dos estudos os participantes dos grupos de 30 mg e 75 mg foram submetidos a três sessões de psicoterapia com doses de 100-125 mg em um crossover aberto, e todos os participantes foram avaliados 12 meses após a última sessão (MITHOEFER *et al.*, 2018).

No fim da primeira fase do estudo os grupos de 75 mg e 125 mg tiveram reduções significativamente maiores na gravidade dos sintomas de TEPT (mudança média nos escores totais do CAPS-IV de -58,3 [DP 9,8] e -44,3 [28,7]; $p=0.001$) do que o grupo de 30 mg (-11,4 [12,7]). No crossover aberto com MDMA em dose completa (100 - 125 mg) a gravidade dos sintomas de TEPT diminuiu

significativamente no grupo que havia recebido anteriormente 30 mg ($p = 0,01$), enquanto nenhuma diminuição significativa adicional foi observada no grupo que obtivera uma grande resposta após doses de 75 mg na primeira fase ($p=0,81$). Os sintomas de TEPT foram significativamente reduzidos no acompanhamento de 12 meses, em comparação com a linha de base, depois que todos os grupos receberam MDMA em dose completa (pontuação média total CAPS-IV de 38,8 [SD 28,1] vs 87,1 [16,1]; $p < 0,0001$) (MITHOEFER *et al.*, 2018).

No estudo, 85 eventos adversos foram relatados por 20 participantes. Desses eventos adversos, quatro (5%) foram graves: três foram considerados não relacionados e um possivelmente relacionado ao tratamento medicamentoso. Os efeitos adversos classicamente relacionados ao MDMA foram relatados com mais frequência nos grupos com doses maiores. Não foi evidenciado, nos participantes, procura pela droga após o fim do estudo, assim como não foram constatados episódios de suicídio ou ideação suicida (MITHOEFER *et al.*, 2018).

O estudo possui limitações relacionadas ao desenho e ao acompanhamento dos pacientes. O tamanho da amostra é considerado pequeno, além dos participantes não possuírem variabilidade de etnias. Ademais, existe uma dificuldade em manter a eficácia da fase “cega” do estudo, visto que os pacientes conseguem detectar o efeito da droga de forma significativa, conseguindo por vezes detectar se estão tomando placebo ou não. Por fim, na fase de acompanhamento, 12 participantes estavam fazendo uso de medicações psiquiátricas (apesar de nenhuma ser uma indicação direta do tratamento do TEPT), o que poderia enviesar os resultados.

Os dados clínicos acerca da segurança geral da substância em uso clínico, relatados pelo estudo, evidenciaram um risco-benefício favorável em relação à psicoterapia associada a MDMA no tratamento de pacientes com TEPT. Apesar de eventos adversos terem sido relatados, os mesmos estão dentro da faixa considerada aceitável para um tratamento farmacológico (MITHOEFER *et al.*, 2018).

Além disso, o estudo corrobora os resultados obtidos pela maioria dos ensaios clínicos conduzidos com a droga. Nota-se uma diminuição significativa nos sintomas do TEPT após a terapia experimental, assim como uma manutenção dos escores sintomáticos mesmo após 12 meses do fim do tratamento (MITHOEFER *et al.*, 2018).

Em 2021, Tedesco e colaboradores publicaram uma meta-análise acerca do uso do MDMA no tratamento do TEPT, assim como da segurança e eficácia da droga

em pacientes humanos. 16 estudos foram incluídos na pesquisa, enquanto 10 foram selecionados para meta-análise, com uma amostra cumulativa totalizando 168 pacientes. Nesse estudo, a relevância dos resultados em relação à terapêutica foi quantificada com base no escore CAPS-5. A razão de risco relativo (RR) para a resposta clínica foi significativamente maior no grupo experimental (RR = 3,10, IC 95%: 1,29, 7,45), mostrando que após o tratamento os participantes tiveram uma probabilidade significativamente aumentada de resposta clínica para Sintomas de TEPT. Em relação à remissão. Uma meta-análise de efeitos randômicos mostrou um RR geral também maior no grupo experimental (RR = 2,96, IC 95%: 1,63, 5,39). A psicoterapia assistida por MDMA também resultou em uma redução significativa nos sintomas de TEPT, com uma diferença de média padronizada (SMD) de 0,93 para mudança nas pontuações dos escores de sintomas de antes e depois do tratamento (SMD = 0,93, 95% IC: 0,51, 1,36). Além disso, a redução dos sintomas se manteve nos períodos de acompanhamento estendidos que variaram de 2 a 32 meses (SMD = 0,81, 95% IC: 0,40, 1,23) (TEDESCO *et al.*, 2021).

Também foram utilizados questionários de acompanhamento de longo prazo durante os períodos de “*follow-up*” para obter reflexões e conclusões sobre as experiências subjetivas dos participantes a fim de entender completamente o benefício do tratamento. Curiosamente, houve vários exemplos ao longo dos estudos em que os participantes não tiveram uma redução significativa em seus escores de TEPT, mas sentiram que o tratamento estava ajudando a melhorar sua funcionalidade e como eles se sentiam no dia a dia (TEDESCO *et al.*, 2021).

O estudo de Tedesco e colaboradores também avaliou a incidência de efeitos adversos relacionados à administração de MDMA. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram ansiedade, apetite diminuído, cefaleia e trismo. Os resultados sugerem que uma dose entre 40-187,5 mg da substância pode ser utilizada de maneira segura nos pacientes, sem risco considerável de efeitos adversos graves, apesar de serem esperados alguns dos efeitos adversos previamente descritos.

Na revista *Nature Medicine*, em junho de 2021, Mitchell e colaboradores publicaram os resultados da pesquisa que conduziram: um ensaio clínico “*multi-site*”, randomizado, duplo cego, placebo-controle, fase 3. Foi testada a eficácia e a segurança da terapia assistida por MDMA em 90 pacientes com TEPT severa, incluindo pacientes com comorbidade como dissociação, depressão, história de abuso

de substâncias e traumas na infância. Após o *wash-out* de medicações psiquiátricas, os participantes (n=90) foram randomizados em uma razão 1:1 para receberem terapia com MDMA ou placebo, combinados com três sessões de psicoterapia preparatória e nove sessões de psicoterapia integrativa. Os sintomas de TEPT (desfecho primário), medidos a partir da “Escala de TEPT administrada pelo clínico para DSM-5” (CAPS-5) e o comprometimento funcional (desfecho secundário), medido com a Sheehan Disability Scale (SDS) foram avaliados no início e 2 meses após a última sessão experimental (MITCHELL *et al.*, 2021).

Em relação à eficácia do tratamento, o estudo evidencia que o MDMA reduziu significativamente a sintomatologia do TEPT, visto pela mudança na média de pontuação no escore CAPS-5 comparando a pontuação inicial e a pontuação após 18 semanas. A medida repetida de modelo misto (MMRM) da estimativa de jure (ou seja, os efeitos do tratamento medicamentoso se tomado conforme indicado) mostrou uma diferença significativa nos grupos de tratamento (n = 89 (MDMA n = 46), $P < 0,0001$, diferença entre os grupos = 11,9, intervalo de confiança de 95% (IC) = 6,3-17,4, DP = 7,1). A análise de sensibilidade MMRM da estimativa de fato (ou seja, os efeitos do medicamento, se tomados conforme atribuído, independentemente da adesão) mostraram uma diferença significativa nos grupos de tratamento (n = 90, $P < 0,0001$, DP = 7,2). A mudança média nos escores CAPS-5 desde a avaliação inicial até a avaliação após 18 semanas (por conjunto de protocolos) foi de -24,4 (DP: 11,6) (n=42) no grupo de terapia assistida por MDMA em comparação com -13,9 (DP 11,5) (n=37) no grupo placebo com terapia (MITCHELL *et al.*, 2021).

Os pacientes com comorbidades estão frequentemente associados à resistência ao tratamento padrão do TEPT. Nesse estudo, o MDMA foi igualmente eficaz no grupo com comorbidade em relação ao grupo sem comorbidade. Participantes com o subtipo dissociativo de TEPT que receberam a terapia assistida com MDMA tiveram redução significativa dos sintomas no CAPS-5 (média do grupo MDMA $\Delta = -30,8$ (DP: 9,0); média do grupo placebo $\Delta = -12,8$ (DP: 12,8)), e os resultados foram semelhantes aos do grupo com TEPT não dissociativo (média MDMA $\Delta = -23,6$ (DP: 11,7), média placebo $\Delta = -14,3$ (s.d. 11,2)) (MITCHELL *et al.*, 2021).

Ademais, o estudo evidenciou melhora clinicamente significativa (uma diminuição de ≥ 10 pontos no CAPS-5), redução da pontuação nos critérios

diagnósticos (medida diagnóstica específica do CAPS-5) e aumento na taxa de remissão (um total de pontos no CAPS-5 escore ≤ 11). No desfecho primário do estudo (18 semanas após a linha de base), 28 de 42 (67%) dos participantes do grupo MDMA não preenchia mais os critérios diagnósticos para TEPT, em comparação com 12 de 37 (32%) do grupo placebo após três sessões. Além disso, 14 dos 42 participantes do grupo MDMA (33%) e 2 dos 37 participantes do grupo placebo (5%) preenchiam os critérios de remissão após três sessões (MITCHELL *et al.*, 2021).

Outrossim, os dados obtidos no estudo podem ser comparados com os resultados das farmacoterapias de primeira linha para o TEPT aprovadas pela FDA, a saber, sertralina e paroxetina. As medicações atualmente utilizadas exibiram menor tamanho de efeito em estudos primários. Em estudos comparativos prévios que avaliaram a mudança da pontuação CAPS entre os medicamentos e o placebo, a sertralina mostrou tamanho de efeito de 0,31 e o placebo de 0,37. Da mesma forma, a comparação entre paroxetina e placebo mostrou tamanhos de efeito de 0,56, 0,45. Os dados contrastam de forma significativa com o tamanho de efeito obtido pelo MDMA nesse estudo: 0,91. A comparação evidencia superioridade da droga no tratamento de TEPT (MITCHELL *et al.*, 2021).

É importante ressaltar que não houve grandes problemas de segurança relatados no grupo MDMA neste estudo. Embora a literatura mostre que existe potencial de abuso, risco cardiovascular e risco de suicídio atrelados à ingestão da droga, neste estudo o MDMA não mostrou induzir ou potencializar qualquer uma dessas condições. Além disso, embora muitas vezes houvesse um aumento transitório da pressão arterial durante as sessões de MDMA, isso era esperado com base nos dados da fase 2 e estudos prévios em voluntários saudáveis. Esses dados sugerem que o MDMA tem um perfil de segurança equivalente, se não melhor, comparado com o dos ISRSs de primeira linha para o tratamento do TEPT, que são conhecidos por apresentar um baixo risco de prolongamento do intervalo QT (MITCHELL *et al.*, 2021).

Monson e colaboradores publicaram, em 2020, ensaio clínico não controlado com objetivo de testar a segurança, tolerabilidade e eficácia da terapia cognitivo comportamental (TCC) assistida pelo MDMA em casais nos quais um dos parceiros possuía diagnóstico de TEPT. Seis casais com níveis variados de satisfação de relacionamento de base em qual um parceiro foi diagnosticado com TEPT

participaram de uma versão condensada do protocolo de 15 sessões de terapia cognitivo comportamental, a qual foi entregue ao longo de 7 semanas. A inclusão no estudo exigia que um dos parceiros tivesse um diagnóstico atual de TEPT de acordo com o escore CAPS-5, com duração de pelo menos 6 meses (MONSON *et al.*, 2020).

No estudo, as três primeiras sessões de TCC foram ministradas presencialmente um dia antes da primeira sessão com MDMA (4 horas), e a 4ª e 5ª sessões, focadas em sentimentos e pensamentos (1 hora) foram realizadas na manhã seguinte à administração do MDMA. Uma sessão integrativa (1,5 horas) também ocorreu na manhã seguinte à sessão com MDMA. Após este fim de semana intenso de tratamento, as sessões 6 a 9 de TCC foram realizadas quinzenalmente por videoconferência nos próximos 18 dias (1,25 horas cada). O segundo fim de semana intensivo consistiu nas sessões 10 e 11 focadas em avaliação de culpa e confiança (2 horas cada) realizadas presencialmente no dia anterior à segunda sessão de MDMA (6-8 horas). Uma sessão de integrativa (1,5 horas) foi realizada no dia seguinte. Cada parceiro recebeu 75mg de MDMA na primeira sessão assistida pela droga e 100mg na segunda sessão, com uma segunda dose complementar opcional 1,5 horas após a primeira, em ambas as sessões (MONSON *et al.*, 2020).

As avaliações de desfecho foram feitas com cada membro do casal no pré-tratamento, durante o tratamento, no pós-tratamento, e foram realizados acompanhamentos de 3 e 6 meses. Além disso, os participantes fizeram avaliações de seus parceiros e autoavaliações dos sintomas de TEPT, bem como avaliações de felicidade geral do relacionamento. Os desfechos foram avaliados usando medidas validadas cientificamente.

O estudo revelou melhorias significativas e sustentadas na avaliação clínica do TEPT ($B = -4,64$, $p < 0,001$), com $d = 1,88-2,25$ no pós-tratamento e acompanhamentos. Com exceção de um paciente, todos mostraram uma remissão sustentada em suas avaliações clínicas do TEPT. As autoavaliações de sintomas do TEPT ($B = -8,14$, $P < 0,001$) e avaliações pelo parceiro ($B = -5,90$, $p < 0,001$) mostraram melhora significativa, no pós-tratamento e no acompanhamento, com $d = 2,72 - 3,59$ para os pacientes e $1,85-2,72$ para os parceiros, respectivamente.

O estudo também revelou, no pós tratamento e no acompanhamento, melhora geral nos índices de depressão nos pacientes ($B = -4,24$, $d = 1,50-2,53$), nos índices de sono ($B = -0,81$, $p < 0,01$, $d = 0,88-1,18$), nos índices de regulação emocional (B

= 1,38, $p < 0,01$, $d = 1,09-1,15$) e nas crenças gerais acerca do trauma ($B = -12,01$, $p < 0,01$, $d = 0,98-1,17$).

Os dados coletados por Monson e seus colaboradores indicam que o MDMA administrado em combinação com a TCC para TEPT parece ser seguro, não parece interferir no tratamento e pode potencializar seus efeitos no contexto de relacionamentos. Neste estudo, os tamanhos de efeito para melhoras nos sintomas de TEPT e condições co-ocorrentes comuns foram maiores do que aquelas encontradas em estudos prévios que avaliaram a utilização da psicoterapia assistida por MDMA isoladamente. Além disso, os efeitos sobre o TEPT e sobre as avaliações do relacionamento neste estudo foram iguais ou maiores do que os alcançados anteriormente apenas com TCC (MONSON *et al.*, 2012; MONSON *et al.*, 2020)

Em relação às limitações do estudo, há o fato do tamanho da amostra de pacientes ser pequeno. Além disso, com base na “Ferramenta utilizada para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados em revisões sistemáticas Cochrane” constatou-se um alto risco de viés de seleção e um alto risco de viés de performance. Não foi utilizada randomização ou um grupo controle, o que diminui a força estatística dos resultados.

Borissova e colaboradores publicaram, em 2021, um experimento duplo cego, placebo-controle, de medidas repetidas, com o objetivo de testar os efeitos agudos do MDMA nas medidas de empatia, confiança e comportamento cooperativo e os efeitos subagudos no humor três dias após a administração da droga. Vinte e cinco participantes ($n = 7$ do sexo feminino), participaram deste experimento. Os participantes participaram de duas avaliações de efeito agudo, com uma semana de intervalo. Cada avaliação dos efeitos agudos foi seguida por uma avaliação dos efeitos subagudos três dias depois. Os participantes receberam placebo (100 mg de ácido ascórbico) durante uma sessão aguda e MDMA (100 mg MDMA-HCl) na outra, com a ordem alternada (BORISSOVA *et al.*, 2021).

As avaliações de desfecho tiveram como base os seguintes testes: teste de empatia com base em histórias, teste de avaliação de confiança facial, testes de comportamento cooperativo (jogos de contribuição para projetos públicos, jogo do ditador, jogo do ultimato) e teste de investimento de confiança. Também foram usadas autoavaliações de humor baseadas em escalas analógicas (BORISSOVA *et al.*, 2021).

O estudo citado avaliou processos mentais os quais acredita-se serem de suma importância no mecanismo pelo qual o MDMA pode ser útil como adjuvante da psicoterapia: confiança, comportamento cooperativo e empatia. Como resultado, o experimento evidenciou que o MDMA aumentou significativamente as medidas subjetivas de euforia, trismo e proximidade com os outros. No entanto, não foram encontrados efeitos significativos do MDMA, através das medidas baseadas em tarefas, no comportamento pró-social. Além disso, análises bayesianas apoiam a hipótese de que não houve diferenças entre MDMA e placebo (BORISSOVA *et al.*, 2021).

Também não foram encontraram evidências de que o MDMA afete o nível de empatia emocional (embora tenha aumentado a proximidade com os outros). No estudo, os dados são comparados com os de estudos anteriores, que propuseram que o MDMA afeta seletivamente a empatia emocional, evidenciando discordância na literatura. Além disso, não foram encontrados efeitos significativos, após a administração da droga, nos jogos comportamentais e no teste de taxa de confiança facial (BORISSOVA *et al.*, 2021).

A partir dos dados do estudo, podemos concluir que, apesar dos resultados promissores das últimas pesquisas acerca da utilização do MDMA como adjuvante na psicoterapia, possivelmente serão necessários novos estudos com o objetivo de clarear os mecanismos pelos quais a droga atua. Ademais, o estudo contrapõe hipóteses sobre a atuação do MDMA no comportamento humano. Logo, tendo em mente que o conhecimento dos efeitos da droga nas funções cognitivas é de extrema importância para o correto uso clínico da terapia, o estudo suscita a necessidade de pesquisas futuras focadas no tema.

Também em 2021, Jardim e colaboradores publicaram o primeiro ensaio clínico utilizando a psicoterapia assistida pelo MDMA para tratamento de TEPT no Brasil. A pesquisa acerca do tema no Brasil possui alta relevância epidemiológica, tendo em vista a alta prevalência de TEPT no país, provavelmente devido às altas taxas de violência (JARDIM *et al.*, 2021).

O estudo foi desenhado como um ensaio clínico *open label*, sem grupo placebo. Três pacientes com TEPT secundário a abuso sexual (diagnosticado pela Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV e pelo CAPS-4) concluíram o registro e o tratamento, seguindo o protocolo padronizado pela MAPS. Foram realizadas 15

sessões semanais de terapia: três com MDMA administrado por via oral com psicoterapia concomitante e música, espaçadas aproximadamente 1 mês. O projeto incluiu três sessões preparatórias de psicoterapia seguido por três ciclos mensais, cada um consistiu em uma sessão de psicoterapia com MDMA seguida por três sessões de psicoterapia isolada. Tanto as sessões preparatórias quanto as integrativas tiveram duração de 90 minutos, e cada uma das três sessões com MDMA duraram 8 horas. A dosagem foi 75 mg na primeira sessão e 75 ou 125 mg na segunda e terceiras sessões, de acordo com uma decisão conjunta do participante, do médico e do terapeuta. Os resultados de desfecho foram medidos com base nas pontuações do CAPS-4 no momento inicial da pesquisa e dois meses após a última sessão de psicoterapia com MDMA (JARDIM *et al.*, 2021).

O estudo mostrou reduções consideráveis na pontuação CAPS para todos os pacientes (desfecho primário). As pontuações dos pacientes antes do tratamento eram de 90, 78 e 72 e após, caíram para 61, 27 e 8 respectivamente, ou seja, reduções de 29, 51 e 64 pontos ($z = 1,604$, $r = 0,924$ e $p = 0,108$). É importante ressaltar que o número de eventos adversos no estudo foi considerado aceitável. Não houve casos de eventos adversos graves (JARDIM *et al.*, 2021).

Os resultados encontrados por Jardim e seus colaboradores são promissores. O estudo mostrou redução expressiva na sintomatologia clínica do TEPT em todos os indivíduos tratados. O tamanho de efeito encontrado após a farmacoterapia foi bastante considerável ($r = 0,92$).

Os dados do estudo têm que ser analisados com cuidado, pois o tamanho da amostra é pequeno ($n=3$). Além disso, o estudo não utilizou um grupo controle e não fez randomização dos indivíduos selecionados, o que aumenta o risco de vieses. Porém, os dados estão de acordo com estudos recentes que também mostram um grande tamanho de efeito da terapia estudada. Além disso, fator importante consiste no fato de que o estudo abre caminho para que ensaios maiores e com evidências mais robustas venham a ser executados no Brasil, principalmente devido à falta de evidências baseadas na realidade nacional.

Outrossim, em março de 2022, Alvança e colaboradores publicaram um estudo usando modelagem de decisão analítica com o objetivo de prever os custos, o número de mortes que poderiam ser evitadas e os ganhos em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs) em um cenário no qual houvesse a adoção da psicoterapia

assistida por MDMA para tratamento do TEPT na população estadunidense. Foram considerados 3 cenários (porcentagens diferentes de população que teria acesso à terapia) em que a psicoterapia assistida pelo MDMA seria utilizada no sistema de saúde norte americano. O estudo comparou os dados preditos pela modelagem com os dados atuais relacionados ao tratamento padrão para o TEPT no sistema de saúde americano (AVANCEÑA, KAHN, MARSEILLE, 2022).

O estudo conseguiu estimar os benefícios econômicos e de saúde pública da psicoterapia assistida pelo MDMA para o tratamento de TEPT crônico e grave. Avanceña e seus colaboradores mostraram que expandir o acesso a esse tratamento para 25–75% dos pacientes com indicações para realizá-lo, em um período de 10 anos, evitaria entre 43.618–106.932 mortes, e produziria entre 3,3 e 8,2 milhões de anos (somatório total dos pacientes tratados) com qualidade de vida (QALYs). Também foi mostrado que a expansão do acesso proporcionaria uma economia aproximada de US\$ 109 a US\$ 266 bilhões para o sistema de saúde. Segundo os autores, o montante economizado é comparável aos gastos médicos diretos que podem ser evitados pelo acesso a programas de cessação do tabagismo (AVANCEÑA, KAHN, MARSEILLE, 2022).

Não obstante, o estudo possui algumas limitações. Não há uma certeza em relação à prevalência de TEPT grave e/ou refratária na população americana. Visto que a doença tem altos índices de subnotificação e, assim como outras doenças mentais, é muito estigmatizada, nota-se certa dificuldade em fazer estimativas precisas relacionadas a esse marcador epidemiológico. Além disso, não existem estudos que indiquem a prevalência de comorbidades entre os pacientes com TEPT grave e/ou refratária, o que os tornaria inelegíveis para o tratamento (AVANCEÑA, KAHN, MARSEILLE, 2022).

Apesar das limitações intrínsecas à falta de alguns dados epidemiológicos, o estudo apresenta uma previsão baseada em rigoroso controle estatístico, nos dando uma estimativa da importância econômica e sanitária relacionada à adoção do tratamento com MDMA para os pacientes com TEPT. A adoção da terapêutica, que possui elevado índice de eficácia, traz um impacto substancial na economia a longo prazo. Ademais, e principalmente, também consegue reduzir de maneira significativa o número de mortes relacionadas (direta e indiretamente) à doença e proporcionar aos pacientes aumento no número de anos de vida de qualidade.

Ainda que os resultados dos estudos sejam bastante promissores, há de se lembrar que o MDMA pode ser bastante danoso caso utilizado de forma não controlada, sem supervisão médica e/ou para fins não terapêuticos. As amostras utilizadas nas pesquisas têm baixo grau de impurezas, o que possibilita que as doses administradas sejam rigorosamente controladas e a farmacocinética da droga seja predita de maneira bastante fidedigna, evitando grandes riscos ao paciente. Logo, caso a terapia passe a ser amplamente adotada para o tratamento do TEPT, será necessária a utilização de medidas para manter um controle rigoroso da fabricação, dispensa e do uso do medicamento, a fim de evitar problemas com a qualidade dos medicamentos e com o uso indiscriminado e indevido da substância.

Ademais, outro fator importante a ser considerado é o de que os estudos analisados não tiveram como foco de pesquisa a interação do MDMA com outros medicamentos. É postulado que o MDMA tem a capacidade de inibir de forma praticamente irreversível parte das enzimas CYP, mais especificamente a CYP2D6, a qual atua no metabolismo de diversos outros fármacos. Essa inibição pode fazer com que os níveis séricos das substâncias utilizadas de forma concomitante se alterem de forma significativa e, frequentemente, imprevisível (PAPASEIT *et al.*, 2020). Além disso, é comum que pacientes com desordens psiquiátricas façam uso de mais de uma classe de psicotrópicos, cada qual podendo interferir na eficácia e nos eventos adversos da terapia com MDMA. Tais características podem ser um fator limitante na adoção da terapêutica.

É importante ressaltar que entre os estudos analisados, 2 não apresentaram conflitos de interesses declarados pelos autores (TEDESCO *et al.*, 2021; AVANCEÑA, KAHN, MARSEILLE, 2022), 1 foi parcialmente financiado pela instituição inglesa sem fins lucrativos “Berckley foundation” (BORISSOVA *et al.*, 2021) e 7 foram totais ou parcialmente financiados pela organização sem fins lucrativos “MAPS”.

6 CONCLUSÃO

A partir da análise crítica e criteriosa dos principais estudos atualmente disponíveis, aliada à transparência metodológica, essa revisão integrativa evidencia que a psicoterapia assistida por MDMA possui resultados muito mais expressivos no tratamento de pacientes com TEPT do que as terapias atualmente empregadas. O estudo mostra que a terapia com MDMA possui capacidade superior de reduzir a sintomatologia do TEPT a curto e longo prazo, principalmente em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Nota-se também que não foi relatado risco significativo de eventos adversos graves com o tratamento. Apesar da terapia ter mostrado boa segurança clínica nos estudos, deve ser lembrado que a administração da droga foi realizada em ambientes clínicos controlados, sob a supervisão de profissionais e os resultados não se estendem para o uso da droga em situações não controladas. Segundo previsões estatísticas, no cenário de adoção da terapia estudada, os resultados positivos poderiam se estender também a nível comunitário, com redução na taxa de mortalidade e aumento de “Anos de Vida de Qualidade” na população tratada, além de possível redução de gastos nos sistemas de saúde.

Seria importante que estudos posteriores avaliassem também a segurança quanto ao uso concomitante da psicofarmacoterapia com MDMA e demais medicamentos frequentemente utilizados pelos pacientes. É recomendável o seguimento das pesquisas clínicas com a droga. Ademais, é importante considerar que sejam realizados estudos com maior robustez, tanto na quantidade, quanto na variabilidade dos indivíduos da amostra. Além disso devem antever a redução no risco de vieses, priorizando a realização de desenhos de estudo que gerem resultados com alto grau de confiabilidade e reprodutibilidade.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, Tsadik T. *et al.* Urinary MDMA, MDA, HMMA, and HMA excretion following controlled MDMA administration to humans. **Journal of analytical toxicology**, v. 33, n. 8, p. 439-446, 2009.
- AKIMOVA, E; LANZENBERGER, R.; KASPER, S. The serotonin-1A receptor in anxiety disorders. **Biological Psychiatry**, n. 66, p. 627–635. 2009.
- APA. ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V)**. 5ª edição. Arlington, VA. American Psychiatric Publishing. 2013.
- AVANCEÑA A.L.V.; KAHN, J.G.; MARSEILLE, E. The Costs and Health Benefits of Expanded Access to MDMA-assisted Therapy for Chronic and Severe PTSD in the USA: A Modeling Study. **Clinical Drug Investigation**, n. 42, v. 3, p. 243-252. 2022. DOI: 10.1007/s40261-022-01122-0.
- BANDELOW, B. *et al.* Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. **The World Journal of Biological Psychiatry**, n. 18, v. 3, p. 162-214. 2016.
- BORISSOVA A., *et al.* Acute effects of MDMA on trust, cooperative behaviour and empathy: A double-blind, placebo-controlled experiment. **Journal of Psychopharmacology**, n. 35, v. 5, p. 547-555. 2021. DOI: 10.1177/0269881120926673.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998**. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 12 maio. 1998.
- BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 12ª Edição. McGrawHill-Artmed©. 2012.
- CHAGRAOUI, A. *et al.* 5-HT_{2C} receptors in psychiatric disorders: a review. **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 66, p. 120–135. 2016.
- COVISA. COORDENADORIA DE VIGILANCIA E SAÚDE. **Manual de toxicologia clínica**. Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. 1ª ed., pag. 118-123. 2017.
- DE LA TORRE, R. *et al.* Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. **Therapeutic drug monitoring**, v. 26, n. 2, p. 137-144. 2004.
- DE JONG, J.T.; KOMPLOE, I.H.; VAN OMNEREN, M. Common mental disorders in post-conflict settings. **Lancet**, n. 36, p. 2128–2130. 2003.
- DUMONT, G.J.H.; VERKES, R.J. A review of acute effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. **Journal of Psychopharmacology**, n. 20, v. 2, p. 176-187. 2006.

EDU. EUROPOL DRUG UNIT. **EU Drugs Markets Report**. EMCDDA, 2019. Disponível em : https://www.emcdda.europa.eu/systems/files/publications/12078/20192630_TD0319332ENN_PDF.pdf. Acessado em: 30 de ago. de 2020.

FAVARETTO, B.G.S., MARSON, P.G. **Drogas, o que sabemos sobre?** 1ª Edição. Editora Appris. 2021.

FREWEN, P.A.; LANIUS, R.A. Toward a psychobiology of posttraumatic self-dysregulation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, n. 1071, p. 110–124. 2006.

FOA, E.B. *et al.* **Effective Treatments for PTSD: Practice Guidelines From the International Society for Traumatic Stress Studies**. New York: Guilford Press. 2009.

GAMMA, Alex *et al.* 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H215O]-PET in healthy humans. **Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 4, p. 388-395, 2000.

GDS. GLOBAL DRUG SURVEY. **GDS Key Findings Report 2019**. Disponível em: https://issuu.com/globaldrugsurvey/docs/gds2019_key_findings_report_may_16 . Acessado em: 04 out. 2020.

GERACIOTI JR. *et al.* Effect of traumatic imagery on cerebrospinal fluid dopamine and serotonin metabolites in posttraumatic stress disorder. **Journal of Psychiatric Research**, n. 47, v. 7, p. 995–998. 2013.

GREER, G.R.; TOLBERT, R. Subjective reports of the effects of MDMA in a clinical setting. **Journal of Psychoactive Drugs**, n. 18, v. 4, p. 319–27. 1986.

GRINSPOON, L.; BAKALAR, J.B. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? **American Journal of Psychotherapy**, v. 40, n. 3, p. 393-404.1986.

JARDIM A. V. *et al.* 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, n. 43, v. 2, p. 181-185. 2021. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-0980.

KIRSCH, P. *et al.* Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. **Journal of Neuroscience**, n. 25, v. 49, p. 11489–11493. 2005.

LIECHTI, M.E.; VOLLENWEIDER, F.X. Which neuroreceptors mediate the subjective effects of MDMA in humans? A summary of mechanistic studies. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 16, n. 8, p. 589-598. 2001.

MAPS. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. **MAPS: Startle Testing with MDMA: FDA Clears Study to Proceed, 2016**. Disponível em: <https://maps.org/research/mdma/ptsd/startle-testing/news/6496-s-tartle-testing-with-mdma-fda-clears-study-to-proceed>. Acessado: 28 dez. 2020.

MCCANN, U.D.; RICAURTE, G.A. Lasting neuropsychiatric sequelae of (+-) methylenedioxymethamphetamine ('ecstasy') in recreational users. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 11, n. 5, p. 302-305. 1991.

MCGUIRE, P.; FAHY, T. Chronic paranoid psychosis after misuse of MDMA ('ecstasy'). **BMJ: British Medical Journal**, v. 302, n. 6778, p. 697. 1991.

MITCHELL, J.M. *et al.* MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. **Nature Medicine**, n. 27, v. 6, p. 1025-1033. 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01336-3.

MITHOEFER, M.C. *et al.* The safety and efficacy of $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal of Psychopharmacology**, n. 25, v. 4, p. 439-452. 2010.

MITHOEFER, M.C. *et al.* Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. **Journal of Psychopharmacology**, n. 27, v. 1, p. 28-39. 2013. DOI: 10.1177/0269881112456611.

MITHOEFER, M.C. *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. **Lancet Psychiatry**, n. 5, v. 6, p. 486-497. 2018. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30135-4.

MONSON, Candice M. *et al.* Effect of cognitive-behavioral couple therapy for PTSD: A randomized controlled trial. *Jama*, v. 308, n. 7, p. 700-709, 2012.

MONSON, Candice M. *et al.* MDMA-facilitated cognitive-behavioural conjoint therapy for posttraumatic stress disorder: an uncontrolled trial. **European Journal of Psychotraumatology**, n. 11, v. 1, p. 1840123. 2020. DOI: 10.1080/20008198.2020.1840123

OEHEN, P. *et al.* A randomized, controlled pilot study of MDMA ($\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). **Journal of Psychopharmacology**, n. 27, v. 1, p. 40-52. 2013. DOI: 10.1177/0269881112464827.

PAPASEIT, E. *et al.* Key interindividual determinants in MDMA pharmacodynamics. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, n. 14, v. 2, p. 183-195. 2018.

PAPASEIT, E. *et al.* MDMA interactions with pharmaceuticals and drugs of abuse. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, n. 16, v. 5, p. 357-369. 2020.

PUBCHEM. **3,4 Methylenedioxymethamphetamine**. 2020. Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_4-Methylenedioxymethamphetamine. Acessado em: 30 ago. 2020.

RITTER, James M. *et al.* **Rang Y Dale: Farmacología**. Elsevier, 2020.

SAUNDERS, N. **Ecstasy e a cultura dance**. Publisher Brasil. v.1, n. 1. 1993.

SESSA, B. MDMA and PTSD treatment: "PTSD: From novel pathophysiology to innovative therapeutics". **Neuroscience letters**, v. 649, p. 176-180. 2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.07.004.

SIEGEL, Ronald K. MDMA: Nonmedical use and intoxication. **Journal of Psychoactive Drugs**, v. 18, n. 4, p. 349-354, 1986.

SHULGIN, A.T. The background and chemistry of MDMA. **Journal of Psychoactive Drugs**, n. 18, v. 4, p. 291-304.1986.

SOUTHWICK, S.M. *et al.* Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. **Biological Psychiatry**, n. 46, v. 9, p. 1192–1204. 1999.

TEDESCO, S. *et al.* The Efficacy of MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) for Post-traumatic Stress Disorder in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cureus**, n. 17, v. 5, e15070. 2021. DOI: 10.7759/cureus.15070.

WHITE, C. M. How MDMA's pharmacology and pharmacokinetics drive desired effects and harms. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 3, p. 245-252. 2014.

XAVIER, C.A.C. *et al.* Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, n. 3, p. 96-103. 2008.

ZAK, P.J.; KUZBAN, R.; MATZNER, W.T. Oxytocin is associated with human trustworthiness. **Hormones Behavior**, n. 48, v. 5, p. 522–527. 2005.

APÊNDICE I - Checklist PRISMA.

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
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.	6
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	7
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	16
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.	No registration of protocol
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.	18
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.	17-18
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	18
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).	18-19
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.	19
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	N/A
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.	19
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	N/A
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.	N/A

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).	N/A
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	N/A
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.	20
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.	21-36
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).	21-36
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.	21-36
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	N/A
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	N/A
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	N/A
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).	21-36
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).	21-36
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	37
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.	None

APÊNDICE II – Referências da Revisão integrativa conforme PRISMA.

AVANCEÑA A.L.V.; KAHN, J.G.; MARSEILLE, E. The Costs and Health Benefits of Expanded Access to MDMA-assisted Therapy for Chronic and Severe PTSD in the USA: A Modeling Study. **Clinical Drug Investigation**, n. 42, v. 3, p. 243-252. 2022. DOI: 10.1007/s40261-022-01122-0.

BORISSOVA A., *et al.* Acute effects of MDMA on trust, cooperative behaviour and empathy: A double-blind, placebo-controlled experiment. **Journal of Psychopharmacology**, n. 35, v. 5, p. 547-555. 2021. DOI: 10.1177/0269881120926673.

JARDIM A. V. *et al.* 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. **Brazilian Journal of Psychiatry**, n. 43, v. 2, p. 181-185. 2021. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-0980.

MITCHELL, J.M. *et al.* MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. **Nature Medicine**, n. 27, v. 6, p. 1025-1033. 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01336-3.

MITHOEFER, M.C. *et al.* The safety and efficacy of $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal of Psychopharmacology**, n. 25, v. 4, p. 439–452. 2010.

MITHOEFER, M.C. *et al.* Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. **Journal of Psychopharmacology**, n. 27, v. 1, p. 28-39. 2013. DOI: 10.1177/0269881112456611.

MITHOEFER, M.C. *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. **Lancet Psychiatry**, n. 5, v. 6, p. 486-497. 2018. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30135-4.

MONSON, Candice M. *et al.* MDMA-facilitated cognitive-behavioural conjoint therapy for posttraumatic stress disorder: an uncontrolled trial. **European Journal of Psychotraumatology**, n. 11, v. 1, p. 1840123. 2020. DOI: 10.1080/20008198.2020.1840123

OEHEN, P. *et al.* A randomized, controlled pilot study of MDMA ($\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). **Journal of Psychopharmacology**, n. 27, v. 1, p. 40-52. 2013. DOI: 10.1177/0269881112464827.

TEDESCO, S. *et al.* The Efficacy of MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) for Post-traumatic Stress Disorder in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cureus**, n. 17, v. 5, e15070. 2021. DOI: 10.7759/cureus.15070.