

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**Juliano Domingues Correa**

**USO TERAPÊUTICO DO MDMA AUXILIAR A PSICOTERAPIA PARA O  
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO: REVISÃO DE ESCOPO**

Florianópolis  
2022

Juliano Domingues Correa

**Uso terapêutico do MDMA auxiliar a psicoterapia para o tratamento de Transtorno de Estresse Pós-Traumático: Revisão de Escopo**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para a conclusão da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Antônio de Pádua Carobrez

Florianópolis  
2022

Juliano Domingues Correa

Uso terapêutico do MDMA auxiliar a psicoterapia para o Transtorno de Estresse  
Pós-Traumático: Revisão de Escopo

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de  
Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 25 de Março de 2022

---

Prof.<sup>a</sup> Liliete Canes Souza Cordeiro  
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

---

Prof. Dr. Antônio de Pádua Carobrez  
Orientador  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Camila Marchioni  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus  
Universidade Federal de Santa Catarina

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe, Fabiane, por todo amor, carinho e suporte durante toda minha trajetória, por estar sempre do meu lado em cada decisão e por acreditar em mim. Por ter abdicado dos seus sonhos em diversos momentos para realizar os meus. Toda a minha gratidão a esta mulher, que é minha motivação de estar realizando mais esse sonho, por nós!

Agradeço a minha avó, Lúcia, por todo suporte durante esses anos da minha trajetória estudantil e pessoal. Todo meu agradecimento e gratidão a todo apoio e amor durante todos esses anos!

Agradeço aos meus amigos e colegas de curso por todo o companheirismo e parceria essencial. Em diversos momentos foram minha segunda família, quem estava do meu lado no dia a dia, compartilhando momentos de felicidade e diversão como também de aflição e tristeza. Aos amigos do TPEV, Lighters, Ilhados e amigos do Catarinense, a minha mais sincera gratidão a esses que foram muito especiais durante essa trajetória.

Agradeço ao meu professor orientador Antônio de Pádua por todo suporte, atenção e compreensão durante todo o processo criativo deste trabalho.

Agradeço a todos os profissionais farmacêuticos os quais eu tive a oportunidade de cruzar caminhos e adquirir conhecimentos e experiências durante essa jornada de aprendizado em estágios e atividades extracurriculares. E em especial à equipe de farmacêuticos e profissionais de saúde da Escola de Aprendizes-Marinheiros de Santa Catarina, os quais me trouxeram ensinamentos sobre o exercício e significado dessa profissão tão essencial para a rotina de atenção à saúde do paciente.

Agradeço a instituição Universidade Federal de Santa Catarina e aos professores e profissionais envolvidos por toda oportunidade dada e pelas maravilhosas experiências vividas durante cada um desses últimos anos, sendo por muitas vezes minha segunda casa.

## RESUMO

A dificuldade de um tratamento efetivo para o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) uma doença com uma prevalência significativa em pacientes vítimas de eventos estressores e experiências traumáticas, vem resultando na procura de tratamentos alternativos com maiores eficácias e segurança para os pacientes. Os primeiros estudos em pacientes com o objetivo de avaliar o tratamento de TEPT por meio de sessões de psicoterapia com a administração da substância 3,4-metilenodioximetanfetamina, ou MDMA, como um auxiliar terapêutico, tiveram início na metade dos anos 2000. Desde então, mais estudos em pacientes com o mesmo propósito de avaliação terapêutica foram iniciados, visto os resultados potencialmente positivos relatados nos estudos anteriores. Este trabalho busca avaliar os estudos clínicos em fase 2 e fase 3 concluídos da associação responsável por estudos com psicodélicos *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), e com os resultados disponíveis, os quais estão todos avaliados na base de dados *Clinical Trials*. O presente trabalho utilizou-se das informações gerais dos estudos para organizar e levantar resultados e conclusões acerca de temas como perfil de pacientes, segurança do tratamento e resultados diretos e indiretos nas vidas das vítimas e seus familiares ou cônjuges. No quesito segurança, apesar dos efeitos diretos a curto e longo prazo da droga MDMA, poucos eventos adversos foram relatados proporcionalmente à amostragem de pacientes. Os estudos, em geral, apresentaram melhores resultados para os pacientes que receberam doses intermediárias e doses completas (de 75mg a 125mg) em comparação com os pacientes os quais receberam doses placebo ativas (25mg a 40mg). Deste modo, a administração do MDMA auxiliar à psicoterapia em pacientes com TEPT, após a aprovação dos testes em fase 3 pela agência FDA, é uma potencial avanço terapêutico para os próximos anos.

Palavras-Chave: MDMA. Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT). Tratamento.

## ABSTRACT

With problems regarding a perfect treatment for Post Traumatic Stress Disorder (PTSD), a disease prevalent in patients exposed to stressful and traumatic events, has resulted in the search for alternative treatments with greater efficacy and safety for patients. Regarding this, in the early 2000s, the first studies began in patients with the administration of the drug 3,4-methylenedioxymethamphetamine, or MDMA, as an auxiliary to psychotherapy for PTSD victims with a therapeutic objective, and since then these studies have been effectively showing positive results. This work assesses the completed Phase 2 and Phase 3 clinical outcomes of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies, and with available results, they are all assessed in the US Clinical Trials database. The present work used the general information of the studies to organize and raise results and conclusions on topics such as patient profile, treatment safety and direct and indirect results in the lives of victims and their families or spouses. In the safety issue, despite the short- and long-term direct effects of the drug MDMA, there were few adverse events reported proportionally to patient sampling. The studies generally showed better results for patients who received intermediate doses and complete doses (from 75mg to 125mg) compared to patients who received active placebo doses (25mg to 40mg). Thus, the administration of MDMA to assist psychotherapy in patients with PTSD, after the approval of phase 3 testing by the FDA agency, is a potential breakthrough therapy for years to come.

Keywords: MDMA. Post Traumatic Stress Disorder (PTSD). Treatment.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de TEPT em pacientes com as seguintes experiência.....	14
Figura 2 - Diferentes comprimidos de Ecstasy.....	20
Figura 3 - Efeitos imediatos e tardios do MDMA de acordo com Cook et. al., Cohen et al e Vollenweider et. al. ....	22
Figura 4 - Mecanismo de ação central do MDMA sobre a liberação de neurotransmissores.....	24
Figura 5 - Níveis plasmáticos de ocitocina medidos em três pontos de tempo.....	25
Figura 6 - Sintomas de intoxicações agudas, complicações orgânicas e causas de morte associadas ao uso do MDMA. ....	26
Figura 7 - Fluxograma de etapas de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos.....	27
Figura 8 - Gráfico referente à distribuição dos participantes das pesquisas em relação ao sexo.....	31
Figura 9 - Gráfico da variação da pontuação do questionário CAPS dos indivíduos participantes dos estudos clínicos de rótulo aberto.....	32
Figura 10 - Gráfico de redução média da pontuação do questionário CAPS para cada um dos grupos de participantes dos estudos clínicos de rótulo aberto.....	33
Figura 11 - Gráfico de redução média do <i>score</i> CAPS-IV entre os grupos do estudo randomizado em questão.....	34

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tópicos levantados para análise dos estudos clínicos.....	28
Tabela 2 - Características gerais dos estudos clínicos analisados.....	30
Tabela 3 - Lista de indicadores de saúde secundários ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático.....	34
Tabela 4 - Resultados de evolução de indicadores de saúde secundários ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático.....	35
Tabela 5 - Relação dos efeitos adversos sérios relatados durante os estudos clínicos.....	37
Tabela 6 - Categorização e descrição dos efeitos adversos gerais.....	38



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- APA - *American Psychiatric Association*
- CYP2D6 - Enzima 2D6 do complexo citocromo P450 (CYP)
- CAPS - *Clinician-Administered PTSD Scale*
- DA - Dopamina
- DAT - Transportador de dopamina
- DEA - *Drug Enforcement Administration*
- DSM-V - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
- FDA - *Food and Drug Administration*
- IRCCS - *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*
- ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
- LSD - Dietilamida do ácido lisérgico
- MAO - Monoamina oxidase
- MAPS - *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies*
- MDMA - 3,4-Metilenodioximetanfetamina
- NA - Noradrenalina
- NAT - Transportador de noradrenalina
- QT - Intervalo QT, medida utilizada em eletrocardiogramas
- SERT - Transportador de serotonina
- TEPT - Transtorno de Estresse Pós-Traumático
- TPH - Triptofano-hidroxilase
- 5-HT - 5-Hidroxitriptamina ou serotonina
- 5-HT<sub>2</sub> - Receptor de serotonina

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
2.1.	Objetivo geral.....	12
2.2.	Objetivos Específicos.....	12
<b>3.</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1.</b>	<b>Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT).....</b>	<b>13</b>
3.1.1.	Visão Geral do Transtorno.....	14
3.1.2.	Reexperiência Traumática.....	15
3.1.3.	Esquiva e Distanciamento Emocional.....	16
3.1.4.	Hiperexcitabilidade Psíquica e Psicomotora.....	16
3.1.5.	Diagnóstico.....	17
3.1.6.	Psicoterapia.....	17
3.1.7.	Farmacoterapia.....	18
3.1.8.	MDMA como Alternativa Farmacoterapêutica.....	18
<b>3.2.</b>	<b>Contexto Histórico do MDMA.....</b>	<b>19</b>
<b>3.3.</b>	<b>Farmacologia do MDMA.....</b>	<b>21</b>
3.3.1.	Farmacodinâmica.....	22
3.3.2.	Farmacocinética.....	25
3.3.3.	Toxicidade.....	26
<b>4.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>27</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>42</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
<b>9.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>44</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é definido como um transtorno de ansiedade o qual se desenvolve após eventos traumáticos (APA, 2022). Em uma breve contextualização histórica, fica perceptível a dificuldade de entendimento, definição e classificação dessa doença e suas causas. Em vista disso, o TEPT apresenta uma origem relativamente recente na história da psiquiatria, publicado na terceira revisão da classificação diagnóstica de transtornos mentais, o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana (APA), ou DSM-III, em 1980 (CÂMARA FILHO & SOUGEY, 2001). Essas circunstâncias refletem diretamente na necessidade da definição de um tratamento farmacológico e uma abordagem clínica psicoterapêutica apropriada e bem sucedida.

Embora eventos traumáticos maiores não estejam tão presentes no cotidiano brasileiro, como guerras e conflitos, outras situações podem ser responsáveis pelo desencadeamento do TEPT nos indivíduos, como sequestros, assaltos, desastres naturais, estupros (APA, 2002).

A partir dos anos 2000, o tratamento farmacológico do TEPT com a droga 3,4-Metilenodioxietanfetamina, ou apenas MDMA, durante as sessões de psicoterapia passou a ganhar visibilidade por conta da capacidade da substância de modular diferentes vias neurotransmissoras no sistema nervoso central, envolvidas na psicopatologia do transtorno, oferecendo algumas vantagens em comparação aos fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), atualmente utilizados (FEDUCCIA e MITHOEFER, 2018).

O primeiro ensaio clínico realizado sobre o MDMA como uma alternativa para melhorar a psicoterapia do TPET teve início no ano 2000 e a conclusão dos primeiros ensaios clínicos controlados randomizados se deu em 2017, trazendo, simultaneamente, uma nova perspectiva terapêutica para com o TEPT (GORMAN, BELSER e JEROME, 2020)

O MDMA, é o principal componente ativo da droga popularmente conhecida como *Ecstasy*. É uma substância psicoativa derivada da metanfetamina com propriedades entactogênicas, neurotóxicas e estimulantes, as quais pesquisadores vêm observando efeitos benéficos em pacientes com TEPT (PUBCHEM, 2021).

Visando avaliar as respostas obtidas em estudos clínicos, o presente estudo traz informações acerca da utilização do MDMA auxiliar à terapia e os resultados deste na farmacoterapia do transtorno de estresse pós-traumático.

A análise dos resultados dos ensaios clínicos seguiu como principal parâmetro os questionários chamados *Clinician-Administered PTSD Scale IV e V*, ou CAPS-IV (DSM-IV, 1994) e CAPS-V (DSM-V, 2013), metodologias consideradas padrão ouro para avaliação do TEPT. Embora o CAPS-V seja uma atualização mais recente do CAPS-IV e com algumas pequenas mudanças em sua estrutura e método, os dois possuem confiança e validade (U.S. Department of Veterans Affairs, 2021).

Ambos tratam-se de questionários com uma série de 30 perguntas que podem ser usadas para: (1) Diagnóstico atual (mês anterior) de TEPT; (2) Diagnóstico de vida de TEPT; (3) Avaliar os sintomas de TEPT da última semana. Para cada pergunta dá-se um *score* de 0 (ausente) a 4 (Extremo/Incapacitante) de acordo com a resposta e quadro clínico do paciente que, ao final do exame, realiza-se a soma dos valores, podendo a resposta variar de 0 a 136. Quanto maior o *score* do paciente, mais intenso é a sintomatologia e quadro da doença (U.S. Department of Veterans Affairs, 2021).

Dentre algumas mudanças estruturais do CAPS-IV para o CAPS-V podemos citar as mudanças na definição do evento traumático, de acordo com o Critério A, alterações nos sintomas existentes e a atualização de novos sintomas definidos no DSM-5. Além disso, o escore CAPS-V requer apenas um evento traumático experienciado pelo paciente, diferentemente dos anteriores que requerem ao menos três eventos (U.S. Department of Veterans Affairs, 2022).

Assim como nas versões anteriores do CAPS, as classificações de gravidade dos sintomas do CAPS-V são baseadas na frequência e intensidade dos sintomas. No entanto, os itens do CAPS-V são classificados em um único escore de gravidade, em contraste com as versões anteriores do CAPS, as quais pontuam separadamente frequência e intensidade (U.S. Department of Veterans Affairs, 2022).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

O presente trabalho traz como objetivo central avaliar o resultado de estudos e ensaios clínicos de Fase II e III, concluídos, sobre a temática do uso terapêutico do MDMA em pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático crônico e refratário às primeiras linhas de tratamento.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analisar os resultados obtidos nas pesquisas e ensaios clínicos em Fase II e III concluídos sobre a temática do uso do MDMA no tratamento de Transtorno de Estresse Pós-Traumático.
- Apresentar uma abordagem ampla, referente ao histórico clínico, mecanismos farmacológicos e efeitos centrais e periféricos da substância MDMA como alternativa farmacológica auxiliar à psicoterapia do TEPT
- Comparar os benefícios do MDMA junto à psicoterapia em pacientes vítimas de Transtorno de Estresse Pós-Traumático .
- Revisar a farmacologia e os efeitos do MDMA em doses terapêuticas e as características gerais, sinais, sintomas, diagnóstico e tratamentos do transtorno de estresse pós-traumático.
- Discutir como MDMA pode afetar o processo de reconsolidação das memórias no tratamento da doença

### **3. REVISÃO DE LITERATURA**

#### **3.1. Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT)**

A história da psiquiatria evidencia, desde os primeiros casos clínicos analisados, a correlação psicológica entre um evento traumático vivido pelo paciente e fenômenos neurológicos. Tais eventos estressores foram amplamente evidenciados após os horrores causados pela Segunda Guerra Mundial em soldados, e especialmente nas vítimas do Holocausto. Assim, por muito tempo, foi descrita como uma doença denominada “Neurose de Guerra” (SCHESTATSKY, S et al. 2003).

Posteriormente, constatou-se que os eventos estressores seriam mais amplos e inespecíficos, relacionados à subjetividade e ao significado de tal momento para o indivíduo em particular. O DSM-V (APA, 2014) considera, atualmente, esses eventos observados como um transtorno psiquiátrico denominado Transtorno de Estresse Pós-Traumático, (SCHESTATSKY, S et al. 2003) classificado como um transtorno relacionado a trauma e estressores (APA, 2014).

A prevalência do TEPT na população, em geral, segundo Ximenes, Oliveira e Assis (2009), Borges, Zoltowski, Zucatti e Dell’Aglío (2010), é de 6,5%. Esse dado mostra a chance da população, em geral, apresentar sintomas de TEPT ao menos uma vez na vida (CUNHA, M.P; BORGES, L.M. 2013). Entretanto, na prática, a prevalência da doença mostra-se diferente em grupos distintos, e está relacionada à metodologia utilizada pela pesquisa e aos pacientes selecionados para tal, podendo estar aumentada ou diminuída a zero em diferentes grupos (FIGURA 1).

### Prevalência de TEPT em pacientes expostos a diferentes eventos traumáticos.

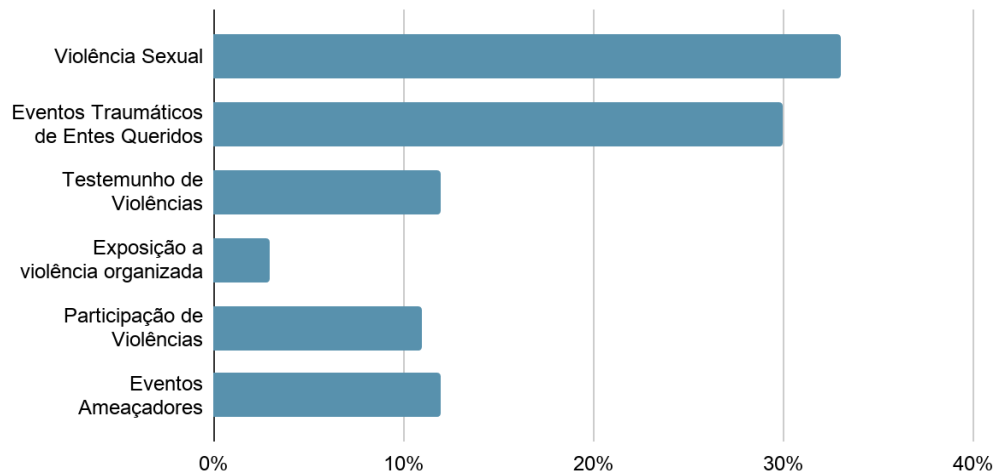


Figura 1. Prevalência de TEPT em pacientes com as seguintes experiências, segundo Jitender Sareen, MD, FRCPC. Fonte: O autor. Adaptado de: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) ©2021

Recentemente, avalia-se que tanto a internação por COVID-19 quanto a própria pandemia do novo Coronavírus de 2020 está associada a quadros de estresse pós-traumático. Dentre deste cenário, profissionais de saúde também se tornaram um grupo de risco para a doença.

Um estudo, publicado pela revista *Jama Psychiatry*, em fevereiro de 2021, realizado por especialistas da ala psiquiátrica da *Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS*, de Roma, na Itália, avaliou um total de 381 pacientes tratados de Covid-19. O resultado do estudo transversal mostrou a prevalência de sintomas condizentes com TEPT em 30,2% dos pacientes entre 30 e 120 dias após se recuperarem da doença (JANIRI D; CARFI A; KOTZALIDIS GD et al. 2021).

#### 3.1.1. VISÃO GERAL DO TRANSTORNO

O transtorno de estresse pós-traumático é uma condição crônica onde seus sintomas continuam ou aparecem após um mês ou mais do trauma ocorrido (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

De acordo com Câmara Filho e Sougey (2001), trauma, sob a ótica do TEPT, é definido como uma situação experimentada, testemunhada ou confrontada pelo indivíduo, na qual houve ameaça à vida ou à integridade física de si próprio ou de pessoas a ele afetivamente ligadas (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001). Essa experiência

estressora é crucial na consolidação da memória traumática, mecanismo o qual apresentam-se, posteriormente, os sintomas traumáticos ligados às memórias (FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC. 2018).

As alterações decorrentes do trauma são uma tentativa do encéfalo gerar uma resposta adaptativa à nova ordem determinada por eventos que desestruturam agentes cognitivo-comportamentais (KNAPP, P; CAMINHA, RM. 2003). Apesar do caráter técnico e objetivo, é uma doença silenciosa e necessita de uma anamnese dirigida a cada indivíduo para a identificação e caracterização de tais eventos traumáticos.

A sintomatologia do TEPT costuma ser dividida em três grandes categorias: (1) relacionada à reexperiência traumática, (2) à esquiva e distanciamento emocional e (3) à hiperexcitabilidade psíquica e psicomotora (LIMA, EP; ASSUNÇÃO, AA 2011).

### 3.1.2. REEXPERIÊNCIA TRAUMÁTICA

O indivíduo pós-traumatizado revive constante e repetidamente o evento traumático na forma de memórias indesejadas e involuntárias ou pesadelos. Mesmo estando o perigo findado e confinado ao passado, o indivíduo tende a vivenciá-lo como experiência atual. Câmara Filho JW et. al. descreve estes indivíduos como: “Incapaz de retomar o curso de sua vida porquanto o trauma constantemente está a interrompê-la: é como se o tempo parasse no momento do trauma” (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

As memórias são descritas como lembranças fixas, que não se alteram com o tempo, carregadas de forte componente afetivo e emocional, trazendo angústia e sofrimento intensos. Espontâneas, involuntárias, as memórias ao surgirem não são facilmente interrompidas, parecendo “ter vida própria” (McFARLANE AC. 1992).

Um dos sintomas mais característicos do TEPT, o qual o distingue de outros transtornos, é a revivência das memórias ou *flashback*, apesar de ser menos frequente. Apresenta-se de uma forma a “transportar” a vítima ao evento traumático, revivendo a situação, por meio das memórias, como se acontecesse naquele exato momento, com toda a força, intensidade e nitidez do acontecimento original. Alucinações visuais ou auditivas, despersonalização, desrealização podem ocorrer durante esses períodos (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

As memórias são despertadas por pequenos estímulos relacionados ao evento traumático, que vão dos estímulos mais específicos até os mais genéricos, sendo simples situações do cotidiano um gatilho para as crises. Desta maneira, qualquer ambiente é



potencialmente perigoso, de forma com que o indivíduo nunca esteja seguro desses estímulos evocadores de memórias (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

### 3.1.3. ESQUIVA E DISTANCIAMENTO EMOCIONAL

Os sintomas de reexperiência repetida dos eventos traumáticos são acompanhados de sofrimento e aflição, os quais as vítimas buscam evitar e afastarem-se de qualquer potencial estímulo ou situação que possa desencadear lembranças traumáticas (LIMA, EP; ASSUNÇÃO, AA 2011).

Este conjunto de sintomas é chamado de esquiva, caracterizado pelo afastamento de pensamentos, sentimentos, conversas, situações e atividades associadas ao trauma (McFARLANE AC. 1992). Esse mecanismo de defesa, o qual tende a ser assombrado pelas memórias angustiantes, pode vir acompanhado de outras estratégias para o afastamento de lembranças (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

Algumas estratégias de defesa podem ser mais sutis, como recusar-se a falar sobre o trauma, ou o esquecimento da lembrança, chamada de amnésia psicogênica ou seletiva. Enquanto outras são mais intensas e compulsivas, como o abuso de bebidas alcóolicas e drogas, até o engajamento excessivo e compulsivo em atividades como trabalho, jogos, sexo, dentre outras (LIMA, EP; ASSUNÇÃO, AA 2011).

O distanciamento emocional surge ao passo que a vítima passa a direcionar a sua energia psíquica para o evitamento de lembranças e sentimentos relacionados ao trauma, o que gera progressivamente a diminuição do interesse e da participação em atividades sociais (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

### 3.1.4. HIPEREXCITABILIDADE PSÍQUICA E PSICOMOTORA

Trata-se de um conjunto de sintomas, mais comuns e pouco específicos, ocasionados pela excitabilidade aumentada do sistema nervoso central e autônomo, mais especificamente. São reflexos excitatórios fisiológicos decorrentes da resposta aos estímulos traumáticos (LIMA, EP; ASSUNÇÃO, AA, 2011).

As manifestações gerais que acompanham o estado de ansiedade são: taquicardia, sudorese, respiração curta ou suspirosa, parestesia, tontura, cefaleia, sensação de compressão no peito e “peso no estômago” (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

Insônia, irritabilidade e explosividade, até a hipervigilância são sintomas comumente encontrados. O indivíduo está sempre alerta, esperando o pior e, muitas vezes, reagindo de

maneira como se estivesse vivenciando continuamente a ameaça ou trauma. Frequentemente esse conjunto de sintomas é acompanhado de medo generalizado para com o ambiente (CÂMARA FILHO, JW e SOUGEY, EB. 2001).

### 3.1.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença é essencialmente clínico e estabelecido de acordo com a presença de sintomas específicos (DSM-IV, 1994):

- A exposição a um evento potencialmente traumático. (Critério A1)<sup>34</sup>
- Vivido com medo intenso, horror ou impotência diante da situação (Critério A2).<sup>34</sup>

Quanto aos sintomas, os mais comuns são agrupados em três conjuntos distintos:

- Sintomas de revivência do evento traumático (Critério B);<sup>34</sup>
- Esquiva de estímulos associados ao trauma e entorpecimento da reatividade geral (Critério C)<sup>34</sup> e;
- Sintomas de excitabilidade aumentada (Critério D).<sup>34</sup>

O diagnóstico definitivo de TEPT exige ainda a persistência dos sintomas por pelo menos um mês (Critério E), com intensidade suficiente para interferir no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (Critério F) (LIMA, EP; ASSUNÇÃO, AA, 2011).

Os sintomas são distinguidos, ainda, em dois grupos: os que aparecem decorrentes da exposição direta do indivíduo ao trauma (TEPT Primário) ou aqueles que surgem em indivíduos que testemunharam de certa forma o evento traumático (TEPT Secundário) (LIMA, EP; ASSUNÇÃO, AA, 2011).

### 3.1.6. PSICOTERAPIA

As abordagens mais recentes sobre a doença sugerem tratamentos baseados em psicoterapia com ou sem o uso de medicamentos. A primeira linha de tratamento, dentre as psicoterapias, são as Terapias Cognitivo-Comportamental, focadas no trauma do indivíduo, como a terapia de processamento cognitivo, técnica de exposição prolongada e dessensibilização (BAHJI, A; FORSYTH, A; GROLL, D; HAWKEN, ER. 2019).

Uma das terapias utilizadas no tratamento do TEPT é a baseada na exposição do paciente ao trauma, por meio do estímulo das memórias e da visualização do evento traumático, o qual desencadeia as respostas de medo. Deste modo, o terapeuta consegue

trabalhar na reconsolidação da memória. Seu objetivo central é, portanto, extinguir ou minimizar o medo condicionado à memória traumática (FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC. 2018).

O termo reconsolidação da memória descreve um tipo de neuroplasticidade que envolve o processo de uma memória estabelecida sendo reativada, desestabilizada e então modificada ou atualizada com informações adicionais. Quando uma memória é recuperada, por um período limitado de tempo ela pode entrar em um estado mutável que pode ser modificado e reconsolidado (FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC. 2018).

### 3.1.7. FARMACOTERAPIA

Do ponto de vista farmacoterapêutico, os medicamentos aprovados atualmente pela agência reguladora estadunidense, FDA (Food and Drug Administration), para o tratamento de TEPT, são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Muitas vezes podem ser menos eficazes do que a psicoterapia, mas apresentam certa eficácia na diminuição da intensidade dos sintomas. Outros medicamentos como ansiolíticos, estabilizadores de humor e antipsicóticos podem ser usados em esquemas *off-label*, ainda que com suas eficácias limitadas (BAHJI, A; FORSYTH, A; GROLL, D; HAWKEN, ER. 2019).

Apesar de uma série de medicamentos disponíveis para o tratamento dos sintomas, tanto os de primeira linha (ISRS), quanto os *off-label*, a resistência à terapia farmacológica permanece alta. Estima-se que até 50% dos pacientes podem não apresentar uma resposta eficaz ao tratamento ou desenvolver efeitos colaterais significativos (BAHJI, A; FORSYTH, A; GROLL, D; HAWKEN, ER. 2019).

Desta forma, a pesquisa de novos fármacos para auxiliar na abordagem farmacoterapêutica vem aumentando, e como exemplo temos o Propranolol e a D-cicloserina. Entretanto, estes ainda apresentam uma resposta mista em pacientes (BAHJI, A; FORSYTH, A; GROLL, D; HAWKEN, ER. 2019).

### 3.1.8. MDMA COMO ALTERNATIVA FARMACOTERAPÊUTICA.

O MDMA, aliado às sessões de psicoterapia, vem sendo considerado uma promissora aliança terapêutica, de acordo com testes clínicos já concluídos. Alguns dos benefícios relatados são: a redução da sensação de medo a qual acompanha as memórias traumáticas, juntamente com a redução de expressões faciais negativas nos grupos tratados; aumento da

empatia e o desenvolvimento de um comportamento pró-social em comparação com o grupo placebo (DANFORTH, AL et al. 2016).

Em 2017, o primeiro estudo clínico de fase 3 utilizando o MDMA na farmacoterapia para o Transtorno de Estresse Pós-Traumático foi aprovado pela FDA, nos Estados Unidos. O órgão responsável pela avaliação destes estudos é a *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS).

O MDMA neste cenário facilita uma variedade de experiências terapêuticas. Normalmente inclui o reprocessamento de memórias traumáticas com recordação mais clara e maior estabilidade de emoção, sem a desconexão emocional (a qual pode afastar o indivíduo da experiência, impedindo o processamento das memórias) ou dissociação (ocultamento de novas memórias, sentimentos e informações) (FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC. 2018).

### **3.2. Contexto Histórico do MDMA**

A substância foi patenteada no ano de 1914 pelo laboratório Merck, na Alemanha, com o objetivo de ser uma droga inibidora de apetite. Todavia, devido aos seus diversos efeitos colaterais foi pouco utilizada e comercializada (LARANJEIRA, 1996; ROCHESTER, 1999).

Nos anos 50, o MDMA foi utilizado em pesquisas com animais, realizadas pela Universidade de Michigan e financiadas pelo exército estadunidense, porém, essas pesquisas não foram publicadas até 1973. Acreditava-se que a droga diminuísse a introversão em pacientes submetidos a psicanálise, assim como quebrasse filtros e barreiras do paciente, gerando um senso de proximidade (ROCHESTER, 1999; ALMEIDA e SILVA, 2000).

A droga foi novamente sintetizada, no ano de 1965, pelo farmacologista e bioquímico americano Alexander Shulgin. O bioquímico voltou a mostrar interesse pela droga nos anos 70 após relatos entusiasmados de pesquisadores que acreditavam no uso terapêutico do MDMA, como auxiliar de tratamento de psicoterapias (LARANJEIRA, 1996; ALMEIDA e SILVA, 2000; SCHWARTZ e MILLER, 1997). Foi relatado que o MDMA aumentava a empatia, a autoconfiança e a confiança no terapeuta, convidando à auto-análise e favorecendo o *insight* (GRINSPOON e BAKALAR, 1986).

Diferentemente de outras drogas estudadas neste período, como o LSD, o MDMA não apresentava mudanças emocionais muito intensas, seus efeitos tinham duração menor e não

apresentava tantos episódios de *flashbacks* ou “*bad trips*”, muito menos reações psicóticas em doses terapêuticas e em contextos controlados (GRINSPOON e BAKALAR, 1986).

Os primeiros psicoterapeutas a utilizar a droga perceberam, entretanto, o uso potencial do MDMA como recreativo e, conseqüentemente, a probabilidade de abuso e ilegalidade. Por certo tempo, os estudos com a substância ficaram na informalidade sem chamar atenção do público e da grande mídia. Porém, somente nos anos 70 que as primeiras detecções da MDMA em comprimidos foram encontradas nas ruas de Chicago, EUA (SAUNDERS N, 1996).

Em 1984, o uso da droga de maneira recreativa estava amplamente disseminado entre os jovens norte-americanos. É neste mesmo ano que a droga, cujo principal componente ativo era o MDMA, passa a ser denominada *Ecstasy* (SAUNDERS N, 1996).

Apesar dos relatos de seus benefícios na psicoterapia, em 1985, o *Drug Enforcement Administration* (DEA) dos Estados Unidos, enquadrou o MDMA na categoria 1 de substâncias controladas, restringindo sua disponibilidade (ROCHESTER, KIRCHNER, 1999). É classificada como uma substância sem uso médico atualmente aceito nos Estados Unidos, com falta de segurança aceita para o uso mesmo sob supervisão médica e com um alto potencial de abuso (DRUG ENFORCEMENT ADMINISTRATION, U.S. 2021).

No Brasil, é considerada uma substância de uso proscrito, lista F2 de substâncias psicotrópicas, definida pela Portaria da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde de número 344, de 12 de maio de 1998.

Desde então, o uso do MDMA como um auxiliar da terapia psicanalítica diminuiu muito, mas seu uso ilícito e recreativo veio a se tornar mais comum, principalmente em eventos de música eletrônica e *raves* pelo Brasil e pelo mundo, com a droga na forma de comprimidos denominados *Ecstasy* (ALMEIDA e SILVA, 2000) (FIGURA 2).

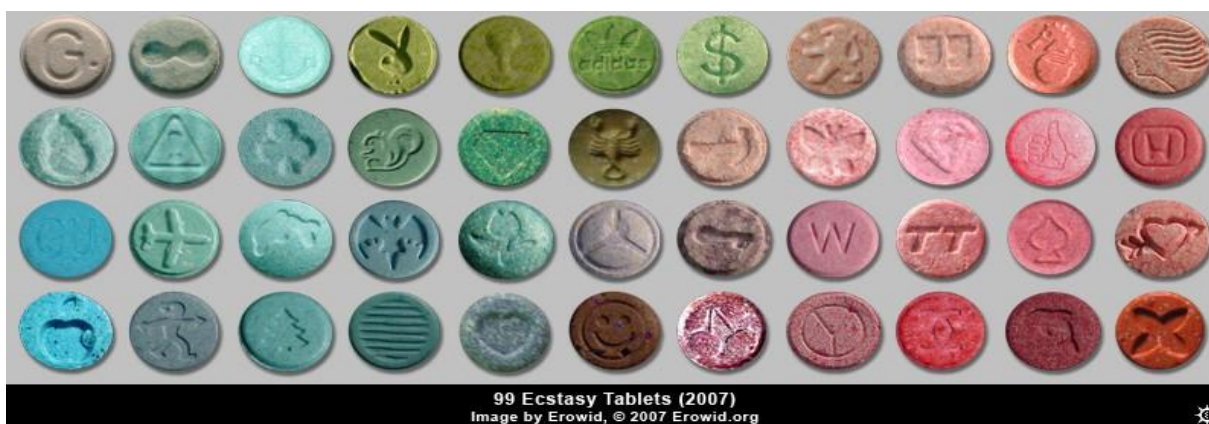


Figura 2. Diferentes comprimidos de Ecstasy. Fonte: EROWID, 2007. erowid.org

### 3.3. Farmacologia do MDMA

É uma das poucas drogas que pode ser classificada tanto como alucinógena, quanto como um estimulante do Sistema Nervoso Central. Desta forma, pode também ser conceituada como uma anfetamina alucinógena. Dada essa dificuldade e a controvérsia na classificação do MDMA, sugeriu-se um termo específico para a substância, a qual descreve suas características e seus efeitos: Entactogênico (LARANJEIRA e DUNN, et al, 1996).

O MDMA foi classificado neste grupo por apresentar uma série de efeitos característicos, como o aumento de contato do usuário consigo mesmo, da empatia e da comunicação com outras pessoas, a indução ao estado positivo de humor, sentimentos de intimidade e tranquilidade (SCHWARTZ e MILLER, 1997).

Com base em estudos realizados em ratos acredita-se que os efeitos entactogênicos decorrentes do uso do MDMA estão, em parte, relacionados a um resultado da secreção indireta de ocitocina decorrente da ativação do sistema serotoninérgico. A ocitocina é um hormônio produzido pelo hipotálamo e liberado em partos, amamentação e orgasmos. É popularmente conhecida como “hormônio do amor”, e acredita-se que facilite o vínculo afetivo e o estabelecimento de confiança (FEDUCCIA e MITHOEFER, 2018).

Quanto aos efeitos periféricos do MDMA, são resultados da ação simpaticomimética indireta sobre os receptores adrenérgicos ( $\alpha$  e  $\beta$ ) e serotoninérgicos. Os eventos periféricos comumente observados em doses recreativas são o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica, aumento da frequência e do débito cardíaco, taquicardia, palpitações, midríase, tremor e broncodilatação (CARVALHO, 2007).

Quanto aos efeitos centrais, o MDMA age no Sistema Nervoso Central como um estimulante. Os principais efeitos observados são o aumento do estado de vigília e alerta, euforia, hiperatividade motora, hipertermia, bruxismo (ranger dos dentes), sede e diminuição da capacidade visual e auditiva (CARVALHO, 2007).

Em relação aos efeitos desejados para auxiliar na psicoterapia, o paciente pode apresentar sensação de bem-estar, aumento da capacidade de introspecção, sentimento de confiança no terapeuta e aumento da autoconfiança e da energia. Estes sintomas podem estar ligados com a diminuição da ação da Amígdala, gerada pelo MDMA (ALMEIDA e SILVA, 2000; CARVALHO, 2007).

		Efeitos	
		Psicológicos	Somáticos
Imediatos (4-8h)	Abertura mental		Insônia
	Proximidade de outras pessoas		Dificuldade de concentração
	Felicidade		Depressão
	Bom humor		Preocupação
	Euforia		Despersonalização
	Aumento da confiança		<i>Flashbacks</i>
	Despreocupação		
	Aumento de energia		
	Excitabilidade sexual		
	Sensualidade		
	Leve sensação de desrealização		
Tardios (+24h)	Inapetência		Inapetência
	Fluxos de frio e calor		Sede
	Sudorese		Falta de energia
	Dificuldade de concentração		Fadiga
	Vontade de urinar		Tontura
	Midríase		Dores Musculares
	Náusea		
	Boca seca		
	Agitação		
	Aceleração do batimento cardíaco		
	Bruxismo		
	Insônia		
	Ataxia (descoordenação motora)		

Figura 3. Efeitos imediatos e tardios do MDMA de acordo com os seguintes autores: Cook, Solowij et al, Cohen, Ferigolo et al. e Vollenweider et al. Adaptado de: Almeida S.P. e Silva M.T.A. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase.

### 3.3.1. FARMACODINÂMICA

A substância tem como mecanismo de ação um efeito inibitório sobre o transportador da recaptação de serotonina, norepinefrina e dopamina. Desta forma as concentrações desses neurotransmissores são aumentadas no citoplasma, ao passo que induz, também, a liberação destas monoaminas ao reverter seus transportadores por um processo de fosforilação (GABAY, MATTHEW e KEMPTON, et al, 2019).

O MDMA tem seu efeito a curto prazo sobre os neurônios serotoninérgicos. Age, assim, causando um aumento da liberação de serotonina (5-HT) bem como inibindo a sua recaptação, sendo, portanto, considerado um agonista indireto serotoninérgico pré-sináptico. A substância atravessa a membrana pré-sináptica, não se tem conhecimento se passiva ou ativamente, e causa um efluxo de 5-HT da vesícula para o citoplasma da célula nervosa (XAVIER e LOBO, et al, 2008).

Estudos *in vitro* mostraram que o MDMA inibe os transportadores responsáveis pela recaptação da 5-HT no circuito mesocorticolímbico. Estes mecanismos somados ao anterior

acarretaria no grande aumento da concentração de 5-HT na fenda sináptica (ALMEIDA e SILVA, 2000; XAVIER e LOBO, et al, 2008).

Além disso, a droga possui uma ação agonista nos receptores pós-sinápticos de 5-HT do tipo 2A, o 5-HT<sub>2A</sub>. Acredita-se que a ativação desse receptor confere as propriedades alucinógenas do MDMA, as quais estão relacionadas a este subtipo de receptor serotoninérgico (NICHOLS, 2004). Apesar disso, alguns estudos sugerem que o mecanismo que promove o maior aumento da concentração de 5-HT seria a sua inibição da recaptção, acima da liberação direta pelas células nervosas (ALMEIDA e SILVA, 2000).

O MDMA também provoca o decréscimo da enzima Triptofano Hidroxilase (TPH), enzima catalisadora responsável pela síntese de 5-HT (ALMEIDA e SILVA, 2000). O mecanismo pelo qual essa desativação é obtida não é bem elucidada. Uma hipótese é que, uma vez dentro da célula, a droga esgota o estoque de TPH por meio de inativação oxidativa aguda (GREEN, MECHAN e ELLIOTT, 2003).

Essa redução significativa na atividade de TPH foi observada no hipocampo, corpo estriado e córtex frontal de animais hipertérmicos. Em um estudo comparativo com animais em situação hipotérmica, realizado por Che et al. (1995), a atividade de TPH, entretanto, não foi alterada. Essa observação indica, portanto, o possível envolvimento de radicais livres na inativação da enzima, uma vez que a formação de radicais livres induzida por MDMA é potencializada pela hipertermia (GREEN, MECHAN e ELLIOTT, 2003).

Além disso, o esgotamento do estoque de TPH faz com que os terminais celulares permaneçam abertos a processos de estresse oxidativo, causando danos. Esta também é uma potencial fonte de neurotoxicidade gerada pelo MDMA (ALMEIDA e SILVA, 2000).

A inibição da recaptção de 5-HT somada ao mecanismo de liberação direta na fenda sináptica e à desativação da enzima triptofano-hidroxilase pode resultar no esgotamento intraneural de 5-HT, o qual pode ocorrer rapidamente (XAVIER e LOBO, et al, 2008)

O aumento do acúmulo de 5-HT extracelular deve, normalmente, ser degradado pela enzima monoamina oxidase (MAO) A e B. Estudos, em ratos, sugerem que o MDMA inibe competitivamente o catabolismo da 5-HT preferencialmente pela enzima MAO-A. Este mecanismo também reflete no aumento da serotonina extracelular (LEONARDI e AZMITIA, 1994).

Estudos *in vitro* demonstram que o MDMA bloqueia a recaptção de dopamina e noradrenalina, apesar de possuir uma baixa afinidade por proteínas transportadoras de dopamina. Há poucas evidências que sugerem a liberação direta de dopamina *in vivo* causada pelo MDMA em grandes regiões do cérebro (RATTRAY, M. 1991).



O MDMA se liga com menor afinidade ao transportador de dopamina (DAT) em relação ao transportador de serotonina (SERT), produzindo, desta forma, uma menor liberação da dopamina relacionada à serotonina. Porém, tanto no mecanismo de liberação de serotonina quanto no de dopamina, os níveis desses neurotransmissores no meio extracelular são relacionados à dose administrada (HAGINO, TAKAMATSU e YAMAMOTO, et al. 2011).

Huether et al. relatou, entretanto, que o MDMA estimula a liberação de DA em sinapses dopaminérgicas e que a ativação dos receptores 5-HT<sub>2A</sub>, por meio da liberação de serotonina, parece facilitar a liberação de DA induzida pela anfetamina. Além disso, esses mesmos autores sugerem que a administração de antagonistas de 5-HT<sub>2A</sub> atenua os efeitos de análogos anfetamínicos sobre a liberação de dopamina (HUETHER, ZHOU e RUTHER, 1997).

Existem, ainda, evidências do envolvimento do sistema noradrenérgico, estimulado pelo MDMA, principalmente a nível periférico. (LAVELLE, HONNER e DOCHERTY, 1999). A droga atua sobre o aumento de noradrenalina por um mecanismo de bloqueio da recaptação da NA, ao se ligar com seu transportador responsável (NAT) (McCANN, SLATE e RICAURTE, 1996).

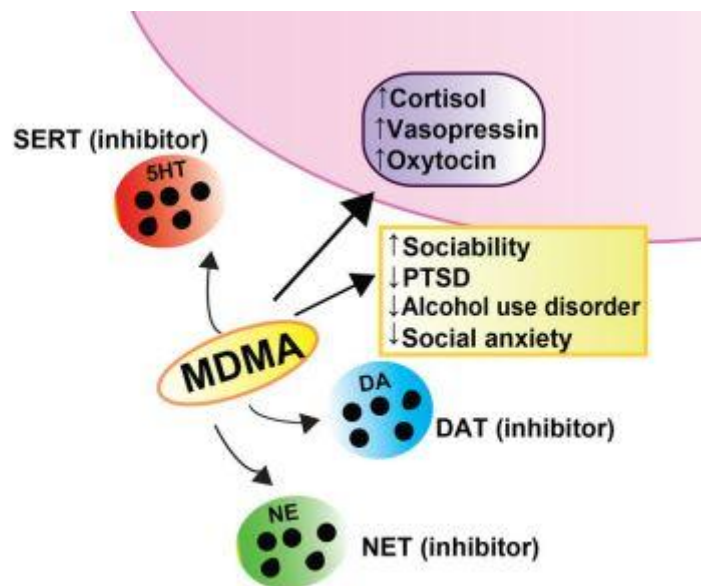


Figura 4. Mecanismo de ação central do MDMA sobre a liberação de neurotransmissores. Siglas: 5HT (Serotonina), DA (Dopamina), NE (Norepinefrina), SERT (transportador de serotonina), DAT (transportador de dopamina), NET (transportador de norepinefrina). Fonte: Imagem: De Gregorio D et. al. 2020.

Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram, também, que a substância é um agonista dos receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  (McDAID, DOCHERTY, 2001). Usuários da droga

apresentam concentração plasmática de catecolaminas elevada, bem como efeitos sistêmicos resultantes da ativação desses neurotransmissores (BEXIS e DOCHERTY, 2005).

Os mecanismos noradrenérgicos estimulados pelo MDMA causam, dentre outros, efeitos: a retenção urinária mediada por  $\alpha$ -adrenoceptores; complicações psiquiátricas agudas, incluindo ataques de pânico e mudanças na temperatura; efeitos sobre a pressão arterial de ratos pelo agonismo dos receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ ; hipertermia em camundongos por meio da ativação receptores alfa-2-adrenérgicos ( $\alpha_2A$ ) (BEXIS e DOCHERTY, 2005).

Estudos *in vitro* usando tecido hipotalâmico isolado demonstraram que o MDMA e alguns de seus metabólitos podem estimular a liberação de ocitocina e vasopressina, sendo a resposta dependente da dose (GREEN, MECHAN e ELLIOTT, 2003). Os mecanismos de ativação serotoninérgica pelo MDMA estimulam o aumento da liberação de ocitocina, o que contribui para os comportamentos pró-sociais dos usuários (FEDUCCIA e MITHOEFER, 2018). A ocitocina também diminui a atividade da amígdala, um possível mecanismo para ativação atenuada da amígdala após o uso do MDMA, e reduz a ansiedade e o processamento de ameaças neurais (FEDUCCIA e MITHOEFER, 2018).

<b>Tempo</b>	<b>Sessão de Placebo</b>	<b>Sessão MDMA</b>	<b>Estatística t</b>
15 min antes da dose	3,81 (4,3)	4,48 (5,1)	0,63
45 min após a dose	3,00 (3,3)	7,30 (8,7)	2,60
165 min após a dose	3,09 (4,0)	30,86 (12,9)	5,66

Figura 5. Comparação de níveis plasmáticos de ocitocina após a administração de MDMA em relação ao controle (Placebo), medidos em três pontos de tempo. Adaptado de: GABAY et. al. 2019

Estudos mostraram que a administração de MDMA produz uma elevação significativa das concentrações de corticosterona e prolactina sérica de rato 30min após a injeção. Também foi demonstrado que a secreção de aldosterona e renina aumenta após a administração de MDMA em ratos (BURNS, N. et al. 1996).

### 3.3.2. FARMACOCINÉTICA

A substância é metabolizada principalmente no fígado, onde a enzima CYP2D6 é a principal responsável (WU D. et. al., 1997). Quando utilizado por via oral, o MDMA é absorvido pelo trato gastrointestinal e atinge seu pico de concentração plasmática cerca de 2 horas após a ingestão. Um estudo realizado por KALANT H. (2001) demonstrou que as doses recreativas de 50 a 125 mg da droga produzem concentrações sanguíneas máximas de

0,1 mg/L a 0,25 mg/L, respectivamente, esta faixa de doses é semelhante às doses terapêuticas utilizadas nos estudos clínicos, as quais apresentaram uma maior segurança frente à toxicidade (overdoses).

Essas baixas concentrações são em decorrência do fato do MDMA passar facilmente para os tecidos e ligar-se aos seus constituintes. Importante atentar-se a este valor como comparativo com as doses que geraram efeitos adversos graves e, até mesmo, fatais (KALANT H., 2001).

### 3.3.3. TOXICIDADE

A maioria dos casos de toxicidade grave ou fatalidade envolveu níveis sanguíneos que variam de 0,5 mg/L a 10 mg/L, ou seja, até 40 vezes acima da faixa recreativa usual. Entretanto, alguns indivíduos apresentaram efeitos tóxicos da droga com níveis plasmáticos relativamente baixos, de 0,11–0,55 mg/L. Desta forma, infere-se que o grau e gravidade de efeitos tóxicos do MDMA depende de fatores externos, a interações com outras drogas seria um exemplo, não estando apenas relacionado à dosagem absoluta ingerida da substância (KALANT H., 2001).

Outra possível explicação para esse fato é que algumas das enzimas responsáveis pela metabolização parecem saturar em baixas concentrações da droga. Consequentemente, à medida que a dose é aumentada e as enzimas de maior afinidade são saturadas, ocorrem aumentos desproporcionais nas concentrações do fármaco no sangue e no cérebro. Portanto, pequenos aumentos na dosagem podem acarretar o risco de grandes aumentos na toxicidade (de la TORRE, R. et al. 2000).

<b>Intoxicação Aguda</b>	<b>Complicações Orgânicas</b>	<b>Motivos de Mortes</b>
Midríase	Hipertermia	Hipertermia
Taquicardia	Rabdomiólise	Síndrome da serotonina
Diaforese	Insuficiência renal aguda	Hiponatremia
Bruxismo	Insuficiência hepática aguda	Edema cerebral
Trismo	Convulsões	Insuficiência hepática
Ansiedade	Hemorragia cerebral	Rabdomiólise
Depressão	Coagulação intravascular disseminada	Falência múltipla de órgãos
Transtorno de pânico		
Hipertensão		

Figura 6. Sintomas de intoxicações agudas, complicações orgânicas e causas de morte associadas ao uso do MDMA. Adaptado de: (XAVIER, C.A.C et al.2008)

## 4. METODOLOGIA

A metodologia utilizada para elaboração do trabalho é a revisão de escopo, a qual apresenta como característica a inclusão não apenas de ensaios clínicos randomizados, tal como acontece na revisão sistemática, mas também com a possibilidade de serem incluídos estudos experimentais e dados da literatura empírica e teórica, justamente por ter em vista uma compreensão mais completa do fenômeno em análise.

Referente aos ensaios clínicos, utilizou-se o site MeSH Database para um mapeamento dos ensaios clínicos disponíveis em cada base de dados, e por fim, foram selecionados os ensaios disponíveis nas bases de dados PubMed e ClinicalTrials.gov, dos quais foram igualmente utilizados os seguintes descritores em inglês, para uma maior quantidade de projetos: “PTSD” AND “MDMA ” AND “Clinical Trial” AND “Phase 2” OR “Phase 3” OR “Phase 4” AND “Completed” AND “Free Full Text”. Os operadores booleanos utilizados na pesquisa foram AND e OR. Subsequentemente, obteve-se a seguinte amostragem, representadas abaixo, em cada uma das bases de dados, até que se chega-se, por fim, no montante de ensaios clínicos que atendiam os critérios pré-definidos: 10 Ensaios clínicos com resultados disponíveis; sendo 6 realizados nos Estados Unidos, 1 no Canadá, 1 em Israel, 1 na Europa e 1 em multipaíses.

### Metodologia

Fluxograma com etapas para seleção dos ensaios clínicos.

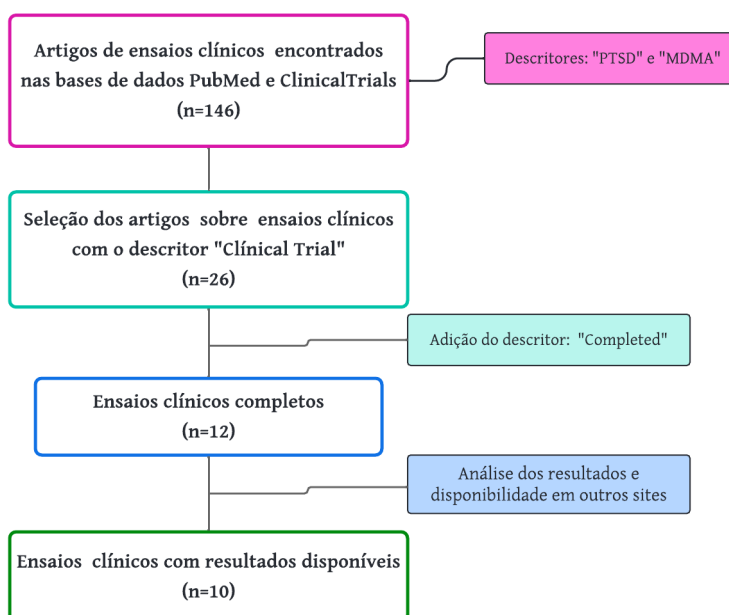


Figura 7: Fluxograma de etapas de inclusão e exclusão dos ensaios clínicos. Fonte: O autor, 2022.

A partir da análise dos 10 estudos clínicos selecionados, os seguintes pontos foram levantados em uma tabela para uma análise plena dos estudos clínicos disponíveis:

Tabela 1 - Tópicos levantados para análise dos estudos clínicos

1. Fase de Testes	2. Ano de Início
3. País	4. Tipo de Estudo
5. Nº de Participantes	6. Descrição do Estudo
7. Mascaramento	8. Alocação
9. Objetivo	10. Metodologia
11. Média de Idade	12. Sexo dos Participantes
13. Prazo de análise	14. Resultados primários
15. Resultados Secundários	16. Mortalidade
17. Eventos Adversos Sérios	18. Eventos Adversos Gerais

Fonte: O autor, 2022

A pesquisa realizada para a revisão literária incluiu publicações na forma de artigos científicos, teses, dissertações, informativos de órgãos de saúde, ensaios clínicos e relatos médicos e de pacientes. Diferentes delineamentos de estudos, tanto primários quanto teóricos, serão utilizados para a análise. Dos materiais a serem analisados para a revisão e contextualização sobre MDMA e TEPT, aqueles que abordam a temática da droga relacionada ao transtorno de estresse pós-traumático foram priorizados. As bases de dados utilizadas para tais foram: *PubMed*, *PubChem*, *Scielo*, *Science Direct* e *Scopus*.

- Critérios de inclusão: deu-se prioridade às publicações recentes devido a grande mutabilidade histórica sobre a abordagem da substância, e àquelas as quais discorrem sobre os múltiplos tópicos e descritores levantados nesta revisão: “MDMA”, “PTSD”, “TEPT”, “Contexto”, “History”, “Pharmacology”, “Clinical trial”, dentre outros relacionados. Apenas artigos em língua portuguesa e inglesa foram selecionados para a pesquisa teórica.

- Critérios de exclusão: descartaram-se as publicações os quais a temática não traziam uma abordagem científica como foco nos temas da pesquisa, não possuíam temática compatível e os artigos que não apresentavam-se disponíveis para leitura completa, bem como aqueles com resultados e discussão não concluídos, não publicados ou acesso bloqueado.

## 5. RESULTADOS

A tabela 2 a seguir apresenta uma breve descrição das características gerais de cada um dos estudos clínicos analisados nesta pesquisa.

Tabela 2 - Características gerais dos estudos clínicos analisados

	<b>Fase de Testes</b>	<b>Ano de Início</b>	<b>País</b>	<b>Nº participantes</b>	<b>Média Idade</b>	<b>Identifier (Clinical Trial)</b>
<b>Estudo 1</b>	Fase 2	2017	Estados Unidos	33	36,4 anos	NCT03282123
<b>Estudo 2</b>	Fase 2	2012	Israel	10	18 a 65 anos	NCT01689740
<b>Estudo 3</b>	Fase 2	2018	Canadá	4	29,2 anos	NCT03485287
<b>Estudo 4</b>	Fase 2	2013	Estados Unidos	29	42,0 anos	NCT01793610
<b>Estudo 5</b>	Fase 2	2016	Estados Unidos	12	46,8 anos	NCT02876172
<b>Estudo 6</b>	Fase 2	2006	Suíça	12	41,4 anos	NCT00353938
<b>Estudo 7</b>	Fase 2	<b>2004</b>	Estados Unidos	20	21 a 70 anos	NCT00090064
<b>Estudo 8</b>	Fase 2	2010	Estados Unidos	26	37,2 anos	NCT01211405
<b>Estudo 9</b>	Fase 2	2011	Estados Unidos	3	46,9 anos	NCT01458327
<b>Estudo 10</b>	<b>Fase 3</b>	2018	Multipaíses	<b>100</b>	41,0 anos	NCT03537014

Os testes podem ser encontrados na base de dados ClinicalTrials.gov inserindo apenas o código Identifier na barra de pesquisas. Fonte: O autor, 2021

Apesar dos estudos do uso do MDMA para o tratamento de Transtorno de Estresse Pós-Traumático terem ganhado maior visibilidade midiática e entre cientistas apenas no final da década de 2010, percebe-se que o primeiro estudo em fase 2 já começou a ser realizado no ano de 2004.

Com a aprovação dos estudos de fase 3 pela agência americana reguladora de medicamentos e alimentos, FDA, no final do ano de 2016, deu-se início aos estudos da nova etapa com amostragens maiores de pacientes.<sup>48</sup> Até o momento da publicação desta pesquisa, o único estudo de fase 3 com resultados disponíveis na base de dados do MAPS teve início no ano de 2018, realizado nos países Estados Unidos, Canadá e Israel, e avaliou os efeitos do tratamento em um total de 100 pacientes com TEPT.

O gráfico a seguir mostra a divisão dos pacientes de cada um dos estudo de acordo com o sexo dos indivíduos.

## Sexo dos Participantes

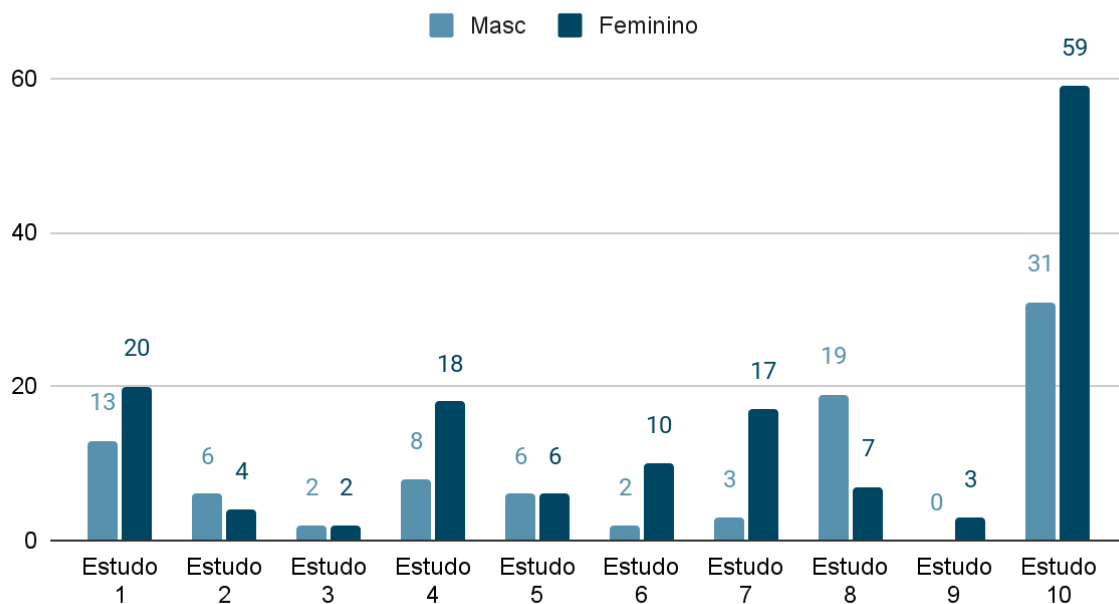


Figura 8 - Gráfico referente à distribuição dos participantes das pesquisas em relação ao sexo.

Fonte: O autor, 2022.

Em relação ao mascaramento dos estudos, 4 dentre os 10 estudos clínicos analisados eram de rótulo aberto, no qual os pacientes têm ciência da substância que estão recebendo e do tratamento a qual estão sendo submetidos. Os demais estudos analisados eram estudos randomizados, duplo-cego controlados por placebo ativo. Entretanto, um dos estudos apresentava uma característica mista: três grupos, sendo um placebo ativo, um grupo com dose completa e um terceiro grupo com dose completa, porém com ciência de que estavam recebendo a droga durante a pesquisa (rótulo aberto).

Dentre os 10 estudos clínicos analisados, quatro eram do tipo rótulo aberto (*Open-Label*), o qual os pacientes analisados têm ciência do tratamento a que estão sendo submetidos. O gráfico (figura 10) evidencia a variação média da avaliação do *score* CAPS IV e/ou V dos pacientes da linha de triagem do estudo até o ponto final, em geral semanas ou meses após o final da última sessão.



## Variação do Score CAPS (Rótulo Aberto)

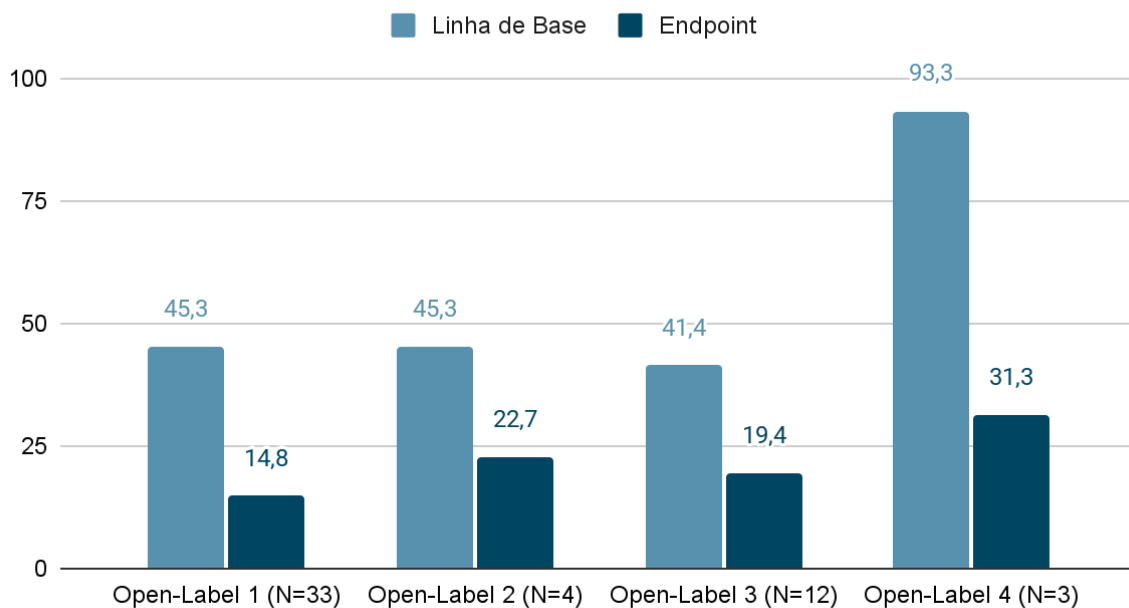


Figura 9 - Gráfico da variação da pontuação do questionário CAPS, em valores absolutos, dos indivíduos participantes dos estudos clínicos de rótulo aberto (*Open-Label*). Fonte: O autor, 2022

Os pacientes dos estudos *Open-Label 1, 2 e 3* foram avaliados pelo formulário CAPS-V, já os pacientes do estudo *Open-Label 4* foram avaliados por meio do CAPS-IV. É possível perceber que, na média entre os pacientes, houve redução dos *scores* CAPS, ou seja, de acordo com a metodologia e princípio do score CAPS, uma redução nos sintomas característicos de Transtorno de Estresse Pós-Traumático.

O gráfico a seguir demonstra a redução média da pontuação dos formulário CAPS para os pacientes dos estudos clínico randomizados duplo-cego com placebo ativo, metodologia a qual compara dois ou mais grupos, em geral um placebo, um grupo de dose intermediária (de 75 mg a 100 mg de MDMA) e um grupo de dose completa (125 mg). Nas colunas as quais os grupos de doses intermediárias estão em 0, significa que não houve amostragem de administração dessas doses nos estudos clínicos.

## Redução do Score CAPS (Estudos Randomizados)

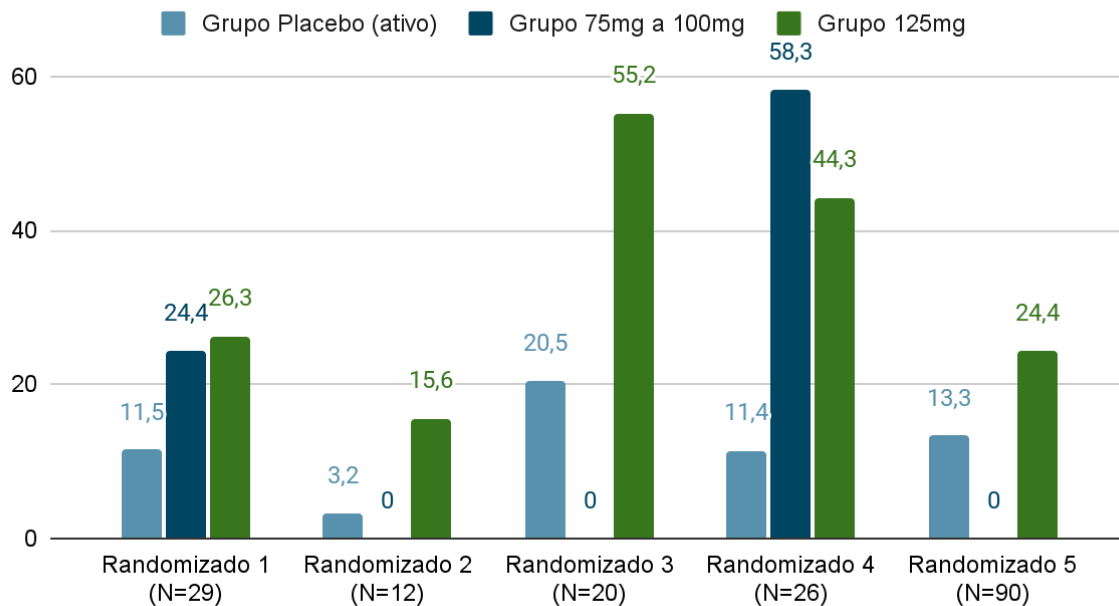


Figura 10 - Gráfico da redução média da pontuação do questionário CAPS, em valores absolutos, para cada um dos grupos de participantes dos estudos clínicos de rótulo aberto. Maiores valores indicam maiores reduções dos sintomas. Fonte: O autor, 2022

Os estudos randomizados duplo-cegos do 1 ao 4 têm como metodologia de avaliação de resultados o formulário CAPS-IV para determinação do quadro clínico dos TEPT nos pacientes, sendo, também, todos esses de estudos clínicos de fase 2. O estudo randomizado 5 utiliza metodologia de avaliação dos resultados pelo *score* CAPS-V, além de ser o único dos estudos deste trabalho na etapa Fase 3, como uma amostragem maior de pacientes.

Dentre os 10 estudos, um deles apresentava, entretanto, uma metodologia diferenciada na distribuição dos grupos. Dos 3 grupos divididos, em um deles os pacientes tinham ciência da substância a qual estariam recebendo junto às sessões de psicoterapia, em doses completas de 125 mg, característico de um estudo *Open-Label*. Nos outros dois grupos, sem a ciência dos pacientes, foram administrados doses de placebos e doses completas auxiliares as sessões de psicoterapia, de maneira randomizada. O gráfico abaixo indica a redução média do *score* CAPS-IV dos pacientes após o término do estudo.

## Redução do Score CAPS-IV - Estudo misto

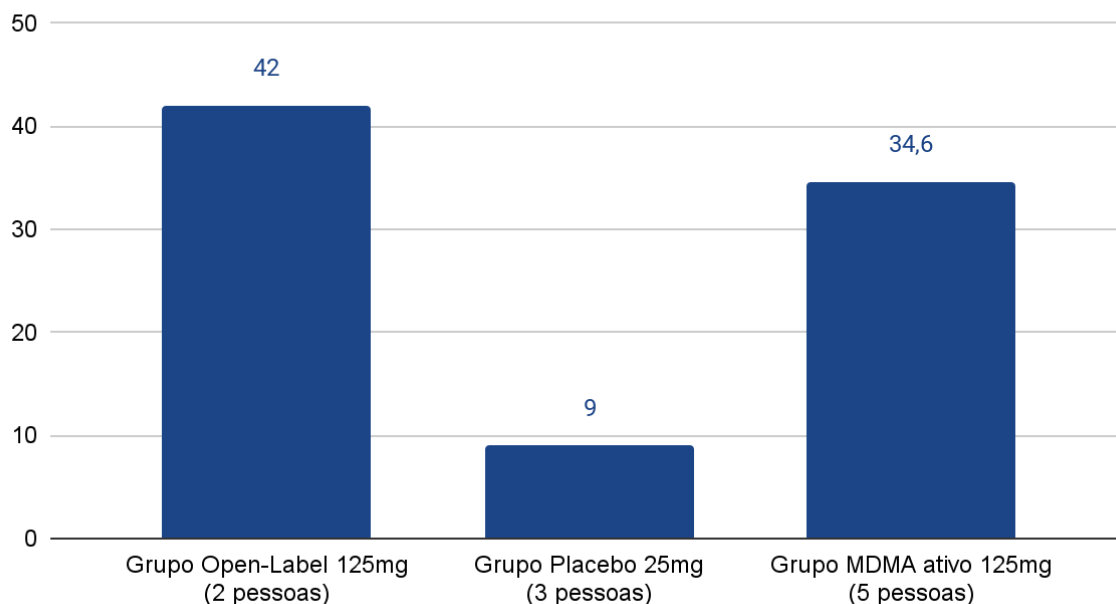


Figura 11 - Gráfico de redução média do *score* CAPS-IV, em valores absolutos, entre os grupos do estudo randomizado em questão. Fonte: O autor, 2022.

Algumas outras métricas foram utilizadas, de acordo com o princípio e objetivo de cada um dos estudos clínicos, para avaliar os resultados secundários de evolução de sintomas inerentes e outros efeitos na vida dos pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático. Testes esses que avaliam níveis de depressão nos pacientes, qualidade do sono, índice de satisfação entre casais os quais um dos cônjuges possui a doença, dentre outras metodologias de classificações subjetivas de funcionamento social, ocupacional, psicológico e familiar.

Tabela 3 - Lista de indicadores de saúde secundários ao Transtorno de Estresse Pós-traumático

TESTE	PRINCÍPIO
SDS - Sheehan Disability Scale	A SDS é uma escala de 3 itens que mede a gravidade da deficiência nos domínios do trabalho, vida familiar, responsabilidades domésticas e atividades sociais/lazer. Score de 0 a 10, sendo zero “nada prejudicado” e 10 muito severamente prejudicado
BDI-II - Inventário de Depressão de Beck	Medida validada de auto-relato de sintomas de depressão. O escore total do BDI-II de 0-13 é considerado intervalo mínimo, 14-19 é leve, 20-28 é moderado e 29-63 é sintomas depressivos graves.
GAF - Escala de Avaliação Global de Funcionamento	Escala numérica que varia de 0 a 100 que é usada por clínicos e médicos de saúde mental para classificar subjetivamente o funcionamento social, ocupacional e psicológico de adultos. Escores mais altos indicam melhor funcionamento.

PSQI - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh	Avalia a qualidade e os distúrbios do sono. Os escores totais variam de 0 (melhor) a 21 (pior), com pontuações mais altas indicando má qualidade do sono.
CSI - Índice de Satisfação dos Casais	Uma escala autorreferida de 32 itens que mede a satisfação em um relacionamento, a felicidade geral no relacionamento, a extensão do acordo/desacordo entre os parceiros e os sentimentos em relação aos relacionamentos. As pontuações variam de 0 a 160.
TABS - Trauma and Attachment Beliefs Scale	O TABS é uma escala de autorrelato relacionado à auto-segurança, segurança dos outros, autoconfiança, confiança nos outros, auto-estima, auto-intimidade, intimidade com os outros, autocontrole e outros controles. somando todos os itens (intervalo de 84 a 504) Escores mais altos indicam maior ruptura.
ERQ - Questionário de Regulação de Emoções	O ERQ mede a regulação emocional autorreferida e inclui 10 itens para avaliar os meios de lidar com as emoções por meio da sua regulação por meio de reavaliação ou supressão. As pontuações totais variam de 4 a 28. Pontuações mais altas indicam maior supressão emocional.
PCL-5 - PTSD Checklist-5	PTSD Checklist-5 é um questionário autorrelatado de 20 itens que segue os critérios do DSM-5 para avaliar a presença e a gravidade do TEPT. Uma pontuação total de gravidade dos sintomas é feita pela soma de todos os itens (intervalo de 0 a 80). Uma pontuação mais alta indica maior gravidade dos sintomas de TEPT.
PDS - Posttraumatic Stress Diagnostic Scale	Autorrelato de 49 itens para auxiliar no diagnóstico de TEPT. As perguntas são feitas sobre os sintomas experimentados. Os itens são somados para criar uma pontuação total que varia de 0 a 51, com pontuações mais altas indicando mais sintomas de TEPT.
IES-R - Escala de Impacto de Eventos Revisada	Medida de auto-relato de 22 itens (para o DSM-IV) projetada para medir até que ponto um determinado evento estressante produz sofrimento subjetivo. O IES-R produz uma pontuação total que varia de 0 a 88, com pontuações mais altas indicando maior sofrimento.
PTGI - Inventário de Crescimento Pós-Traumático	Medida de auto-relato de 21 itens de crescimento percebido ou benefícios que ocorrem após um evento traumático. Contém cinco subescalas; relacionamento com os outros, novas possibilidades, força pessoal, mudança espiritual e valorização da vida. A pontuação total do PTGI varia de 0 a 105, com pontuações mais altas indicativas de maior crescimento.
DES-II - Escala de Experiência Dissociativa	Medida de dissociação de auto-relato de 28 itens, definida como uma falta de integração normal dos pensamentos, sentimentos ou experiências de um indivíduo no fluxo de consciência ou memória. A escala é pontuada tratando as porcentagens como um dígito e somando para produzir uma pontuação total, variando de 0 a 100. Quanto maior a pontuação, mais sintomas dissociativos.

Fonte: O autor, 2022

Tabela 4 - Resultados de evolução de indicadores de saúde secundários ao Transtorno de Estresse Pós-traumático

ESTUDO	INDICADORES	RESULTADOS
Estudo 1	SDS	<i>Open-Label</i> - redução média de 5 pontos
Estudo 2	BDI-II	Grupo <i>Open-Label</i> : redução média de 17 pontos Grupo Placebo: redução média de 3,5 pontos Grupo Full-dose: redução média de 18,4 pontos
	GAF	Grupo <i>Open-Label</i> : aumento médio de 5 pontos Grupo Placebo: redução média de 2,0 pontos Grupo Full-dose: aumento médio de 26,6 pontos
	PSQI	Grupo <i>Open-Label</i> : redução média de 3,5 pontos

		Grupo Placebo: redução média de 2,0 pontos Grupo Full-dose: redução média de 2,2 pontos
Estudo 3	SDS	<i>Open-Label</i> - redução média de 4,7 pontos
Estudo 4	BDI-II	Grupo Placebo: redução média de 11,5 pontos Grupo dose 100mg: redução média de 9,9 pontos Grupo full-dose 125mg: redução média de 11,0 pontos
	PSQI	Grupo Placebo: redução média de 0,83 pontos Grupo dose 100mg: redução média de 3,56 pontos Grupo full-dose 125mg: redução média de 1,92 pontos
Estudo 5	PSQI	<i>Open-label</i> - redução média de 3,87
	BDI-II	<i>Open-label</i> - redução de 32,91 (grave) para 12,75 (intervalo mínimo)
	CSI	Pacientes - aumento médio de 21,63 pontos Parceiros - aumento médio de 27,24 pontos
	TABS	<i>Open-label</i> - redução média de 57,08
	ERQ	<i>Open-label</i> - redução média de 5,33
	PCL-5	<i>Open-label</i> - redução média de 38,68
Estudo 6	PDS	Grupo Full-dose - redução média de 8,6 Grupo Placebo - aumento médio de 7,3
Estudo 7	IES-R	Grupo Full-dose - redução média de 29,9 Grupo Placebo - redução média de 14,7
Estudo 8	GAF	Grupo Placebo 30mg - aumento médio de 1,1 pontos Grupo 75mg - aumento médio de 19,4 pontos Grupo 125mg - aumento médio de 18,4 pontos
	PTGI	Grupo Placebo 30mg - redução média de 11,6 pontos Grupo 75mg - aumento médio de 36,1 pontos Grupo 125mg - aumento médio de 33,7 pontos
	BDI-II	Grupo Placebo 30mg - redução média de 4,6 pontos Grupo 75mg - redução média de 15,4 pontos Grupo 125mg - redução média de 24,6 pontos
	DES-II	Grupo Placebo 30mg - aumento médio de 1,8 pontos Grupo 75mg - redução média de 8,6 pontos Grupo 125mg - redução média de 8,8 pontos
	PQSI	Grupo Placebo 30mg - aumento médio de 1,8 pontos Grupo 75mg - redução média de 6,4 pontos Grupo 125mg - redução média de 4,8 pontos
Estudo 9	–	–
Estudo 10	SDS	Grupo placebo - redução média de 2,0 pontos Grupo dose ativa - redução média de 3,1 pontos

Fonte: O autor, 2022

Dos 233 indivíduos que concluíram todas as etapas do processo avaliativo dos estudos clínicos, contabilizando todos os estudos analisados, não foi relatado nenhum óbito durante o andamento das pesquisas, nem posteriormente à conclusão das sessões de psicoterapia com ou sem a droga, no período subsequente de avaliação dos pacientes.

A tabela 3 a seguir apresenta todos os efeitos adversos observados durante o tempo de avaliação dos estudos clínicos analisados nesta pesquisa.

Tabela 5: Relação dos efeitos adversos sérios relatados durante os estudos clínicos.

<b>Efeito Adversos Sérios</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Grupo</b>
Ideação Suicida	3	2 Placebo, 1 Full-dose
Tentativa de suicídio	1	Full-dose
Comportamento suicida	1	Placebo
Depressão	1	Placebo
Síncope Nervosa	1	Full-dose
Apendicite	1	Dose 75mg
Fratura de Membro inferior	1	Full-dose
Fratura de Clavícula	1	Full-dose
Rompimento de cisto ovariano	1	Full-dose
Câncer de Mama	1	Full-dose

Fonte: O autor, 2022

No total, foram 12 efeitos adversos sérios evidenciados, em 11 pacientes de um total de 233 participantes, um percentual de 4,72% da amostragem total de pacientes abrangidos. O efeito adverso mais relatado foi a ideação suicida, sendo um dos pacientes apresentando concomitantemente depressão e ideação.

Dentre outros fatores, vale destacar que o paciente com comportamento suicida fazia parte do grupo Placebo, podendo esse sintoma considerar-se mais como um dos próprios sintomas do Transtorno de Estresse Pós-Traumático do que do tratamento com a droga MDMA em questão. Outro paciente que já apresentava histórico antecedente de ideação suicida e tentativa de suicídio duas vezes previamente ao estudo, acabou por realizar uma terceira tentativa de suicídio 28 dias após a terceira sessão experimental, porém dessa vez as

sessões de psicoterapia haviam sido realizadas com auxílio com a droga MDMA em doses flexíveis de 80 a 120 mg.

Um caso de síncope nervosa foi relatado entre um dos pacientes submetidos a doses completas de MDMA auxiliar a psicoterapia. A síncope nervosa é uma condição que acontece decorrente da ativação inapropriada do nervo vago que dilata os vasos sanguíneos e diminui o retorno de sangue para o coração, desacelerando por consequência a frequência cardíaca. A manifestação final é o desmaio em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo para o cérebro (HCOR, 2019).

Os eventos adversos graves se mostraram mais presentes em pacientes submetidos a doses completas e intermediárias de MDMA (entre 75 a 125 mg). Entretanto, nos grupos de pacientes que receberam doses de placebo (25 a 40 mg) ainda foram relatados uma quantidade de efeitos adversos mais graves, sendo estes dois casos de ideação suicida - acompanhado de depressão no segundo caso - e comportamento suicida.

Em se tratando dos efeitos adversos gerais, menos graves, do tratamento, em um total de 233 indivíduos que finalizaram todas as etapas do estudo até o final, 219 apresentaram algum tipo de efeito adverso.

Os efeitos adversos gerais incluem uma diversidade de sintomas e podem ser melhor categorizados pela tabela 4 abaixo.

Tabela 6: categorização e descrição completa dos efeitos adversos gerais.

CATEGORIA	MANIFESTAÇÃO
<b>Distúrbios cardíacos</b>	Palpitações e <b>aumento da pressão arterial</b>
<b>Distúrbios de ouvido e labirinto</b>	Dor de ouvido, vertigem
<b>Distúrbios oculares</b>	<b>Midríase</b> , visão turva
<b>Problemas gastrointestinais</b>	Dor abdominal, diarreia, <b>boca seca</b> , náusea, vômito
<b>Distúrbios gerais</b>	Astenia, calafrios, dor, <b>calor</b> , <b>frio</b> , fadiga, pirexia
<b>Infecções e infestações</b>	Infecções virais ou não do trato respiratório superior, gripe
<b>Distúrbios do metabolismo e nutrição</b>	<b>Diminuição do apetite</b>
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Artralgia, dor nas costas, rigidez e contração muscular, dor musculoesquelética, dor no pescoço e mandíbula, espasmos musculares e mialgia

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Distúrbios na atenção, tonturas, dizziness postural, dor de cabeça, hipoestesia, nistagmo, parestesia, sonolência, <b>tremor</b>
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	<b>Agitação</b> , raiva, ansiedade, <b>bruxismo</b> , humor deprimido, depressão, distúrbio emocional, flashback, <b>insônia</b> , irritabilidade, nervosismo, pesadelo, estresse, dissociação, sofrimento emocional, ataque de pânico
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	Urgência de micção, poliúria
<b>Distúrbios do sistema reprodutor e da mama</b>	Dismenorreia
<b>Distúrbios respiratórios e torácicos</b>	Dor orofaríngea
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	Hiperidrose

Fonte: o autor, 2022.

Os efeitos adversos destacados na tabela fazem parte, dentre outros, dos efeitos agudos mais comumente relatados por indivíduos que usam ou já fizeram uso da droga de maneira recreacional (MCCANN UD, SLATE SO, RICAURTE GA, 1996).



## 6. DISCUSSÃO

O TEPT é caracterizado por reações disfuncionais intensas após eventos traumáticos, os quais podem vir das mais diversas experiências, seja de maneira súbita como abuso sexual, violência doméstica, sequestros, assaltos, acidentes de carro, ou seja de eventos potencialmente inerentes ao trabalho, como acidentes no exercício de profissões de risco, como policial, bombeiro, militares de guerra, dentre outros. Estes eventos estão amplamente relacionados ao desenvolvimento do TEPT e afetam milhões de pessoas no Brasil e no mundo (LIMA, EP; ASSUNCAO, AA, 2011).

O tratamento farmacológico do transtorno de estresse pós-traumático com a droga MDMA durante as sessões de psicoterapia tem ganhado visibilidade por conta da capacidade da substância de modular diferentes vias neurotransmissoras no sistema nervoso central, envolvidas na psicopatologia do transtorno, oferecendo algumas vantagens em comparação aos fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), atualmente utilizados (FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC., 2018).

Alguns pacientes experimentam uma redução nos sintomas de TEPT apenas com as sessões de terapia, entretanto, 40 a 60% dos pacientes não responderam adequadamente a esta. Por outro lado, o levantamento de estudos clínicos de fase 2 com pacientes que foram submetidos a doses de MDMA apresentaram, no geral, resposta melhor e mais duradoura à terapia, quando comparadas ao grupo controle e ao grupo placebo (FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC., 2018).

Como toda droga, o MDMA entretanto apresenta uma série de efeitos agudos e crônicos os quais deve-se atentar às condições do paciente antes de iniciar qualquer tratamento. Os critérios de inclusão dos pacientes dos estudos atentaram-se bastante a isso.

Para evitar agravamentos de problemas de saúde relacionados diretamente como os efeitos do MDMA, os estudos clínicos apresentavam uma série de critérios de exclusão, em relação às condições pré-existentes, para a seleção dos pacientes, podendo ser citados aqui algumas como: hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca, hipocalcemia, história familiar de síndrome do QT longo, doença hepática sintomática, hipernatremia ou hipertermia, pesar menos de 48 kg, pacientes grávidas ou amamentando, que fazem abuso de drogas ilegais.

Em geral, os resultados relatados nos estudos clínicos de fase 2 e fase 3 analisados neste trabalho apresentaram conclusões positivas de melhora dos quadros clínicos quando analisados os valores médios. Indicadores importantes como mortalidade, eventos adversos

sérios e gerais também tiveram um quadro consideravelmente positivo, uma vez que não houve mortalidade relatada nos estudos e o percentual de eventos sérios foi de 4,72%.

Os métodos avaliativos primários para o quadro do Transtorno de Estresse Pós-Traumático, CAPS-IV e CAPS-V, em todos os 10 estudos analisados apresentaram uma diminuição nos valores, ou seja, melhora do quadro sintomatológico da doença, sendo, em grande maioria dos casos, valores com diferenças significativas em relação aos indivíduos controle, os quais receberam o placebo ativo.

Os parâmetros avaliativos secundários, os quais avaliam quadros inerentes aos sintomas e qualidade de vida dos pacientes e seus cônjuges e familiares, também demonstraram melhoras na maioria dos testes. Em geral, esses questionários avaliavam, de diferentes maneiras, a qualidade de vida doméstica com familiares e relacionamentos amorosos, o domínio das responsabilidades de trabalhos, atividades domésticas e de lazer. Outros também avaliavam saúde mental, autoestima, autoconfiança dos pacientes, qualidade do sono, índices de depressão, dentre outros específicos.

Com pequenas exceções, a grande porcentagem dos parâmetros secundários apresentaram uma melhora significativa em relação aos indivíduos placebos, justificando assim a potencial efetividade do MDMA na melhora do quadro clínico, na saúde mental e na qualidade de vida dos pacientes vítimas de traumas com sintomas crônicos e intensos.

Acredita-se que os efeitos positivos envolvidos no uso do MDMA adjunto à psicoterapia seria em decorrência da alteração da reconsolidação de memória ou pela extinção facilitada do medo e pela melhora na aprendizagem e retenção de novas memórias. Estudos a partir de neuroimagem mostraram que MDMA modula regiões no cérebro responsáveis pela memória, emoção, aprendizado e atenção (FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC. 2018).

Deste modo, a importância destes estudos relativos a um tratamento eficaz da doença é dada ante a todos os prejuízos e implicações clínicas sociais e econômicas que podem afetar os indivíduos que desenvolvem o TEPT e outros transtornos secundários geralmente associados por consequência (alcoolismo, depressão, ansiedade, transtorno de pânico) (KESSLER, 1995).

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a quantidade de estudo e as amostragens utilizadas, pode-se sugerir que a terapia assistida por MDMA para pacientes com TEPT possui uma ótima segurança em termos estatísticos de mortalidade e eventos adversos graves.

O estudo de fase 3 analisou os efeitos do tratamento em um total de 90 pacientes e replicou os resultados dos estudos de fase 2 anteriores, em termos de mortalidade, eventos adversos graves e gerais e resultados primários e secundários do quadro clínico do TEPT nos pacientes, indicando uma ótima reprodutibilidade de resultados, importante para que novas pesquisas venham a surgir sobre esta temática.

No geral, a melhora no quadro clínico dos pacientes apresentou melhores resultados em pacientes que receberam a droga MDMA em dose que variaram de 75 mg a 125 mg, em comparação com as doses placebo ativas. Todavia, em certos critérios avaliativos, as doses intermediárias de MDMA apresentaram melhores resultados, em média, no comparativo com os indivíduos que receberam doses completas de 125 mg. Desta forma, a melhor dose que traz mais resultados com menos efeitos é um ponto que ainda pode ser melhor explorada nos estudos futuros e com maiores amostragens.

Após a aprovação da FDA para os testes em fase 3, e dada a reprodutibilidade de resultados somada a proporcional segurança do tratamento, até então relatadas, a MAPS acredita que a terapia assistida por MDMA possa ser aprovada nos próximos anos, por meio da terapia designada por Breakthrough, ou terapia inovadora, o qual, segundo o website oficial da FDA seria o *“processo projetado para acelerar o desenvolvimento e a revisão de medicamentos destinados a tratar uma condição grave e evidências clínicas preliminares indicam que o medicamento pode demonstrar uma melhora substancial em relação à terapia disponível em um desfecho clinicamente significativo.”* (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022)

## **8. CONCLUSÃO**

Com os resultados obtidos a partir os estudos clínicos disponíveis até o presente, é certo que o MDMA possui uma influência positiva no tratamento de pacientes com TEPT, quando associado ao acompanhamento psicoterapêutico. Não descarta-se sua potencial eficácia terapêutica, entretanto, ainda há uma série de fatores farmacológicos e ambientais que devem ser analisados com mais estudos clínicos a serem realizados futuramente.

Ainda não é possível afirmar com certeza que o tratamento é totalmente seguro e eficaz, com as afirmações e informações até então obtidas. Todavia, o cenário é positivo para que esse tema ganhe mais visibilidade, visto que as pesquisas de fase 3, com maior amostragem de pacientes, foram aprovadas recentemente pela agência reguladora americana, FDA.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, S.P. e SILVA, M.T.A. Histórico, efeitos e mecanismo de ação do êxtase (3-4 metilenodioximetanfetamina): revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 8(6), 2000
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
3. ARKSEY H, O'MALLEY L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc. Res Methodol* 2005; 8(1): 19-32
4. BAHJI, A; FORSYTH, A; GROLL, D; HAWKEN, ER. Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 96 (2019)
5. BEXIS S; DOCHERTY, JR. Role of alpha 2A-adrenoceptors in the effects of MDMA on body temperature in the mouse. *Br J Pharmacol.* 2005;145:1-6.
6. BORGES, J.L; ZOLTOWSKI, A.P.C; ZUCATTI, A.P.N; & DELL'AGLIO, D.D. (2010). Transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) na infância e na adolescência: prevalência, diagnóstico e avaliação. *Avaliação Psicológica*, 9(1), 87-98.
7. BREAKTHROUGH THERAPY. Food and Drug Administration, 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>> Acesso em: 10 de março de 2022.
8. BROWN, ER; JARVIE, DR; SIMPSON, D. Use of drugs at 'raves'. *Scot Med J* 1995;40(6): 168–171.
9. BURNS, N; OLVERMAN, HJ; KELLY, PA, and WILLIAMS, BC. (1996) Effects of ecstasy on aldosterone secretion in the rat in vivo and in vitro. *Endocr Res.* 1996: 601– 606.
10. CÂMARA FILHO, JW & SOUGEY, EB. Post-traumatic stress disorder: diagnostic formulation and comorbidity issues. *Rev. Brasileira, Psiquiatria*, 2001;23(4):221-8.
11. CARVALHO, Márcia. Ecstasy: efeitos biológicos e avaliação da toxicidade. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde. Porto.* ISSN 1646-0480. 4 (2007) 332-343.
12. CUNHA, M.P; BORGES, L.M. Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) na infância e na adolescência e sua relação com a violência familiar. *Bol. Acad. Paulista de Psicologia*, São Paulo, Brasil - V. 33, no 85, p. 312-329. 2013.
13. CUOMO, MJ; DYMENT, PG; GAMMINO, VM. Increasing use of "Ecstasy" (MDMA) and other hallucinogens on a college campus. *J Am Coll Health* 1994;42(6):271–274.
14. DANFORTH, A. L. et al. MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 64, p. 237–249, 2016.
15. DE GREGORIO D; AGUILAR-VALLES, A; PRELLER, KH; HEIFETS BD, HIBICKE, M, MITCHELL, J; GOBBI, G. Hallucinogens in Mental Health:

- Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J Neurosci*. 2021 Feb 3;41(5):891-900.
16. de la TORRE, R; FARRÉ M; ORTUÑO, J; MAS, M; BRENNEISEN R; ROSET PN; et al. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:104-9
  17. FDA VALIDA ESTUDO COM ECSTASY PARA TRATAR ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO. VEJA, Abril, 2016. Disponível em: <<https://veja.abril.com.br/saude/fda-valida-estudo-com-ecstasy-para-tratar-estresse-pos-traumatico/>> Acesso em: 07 de março de 2022
  18. FEDUCCIA, AA; MITHOEFER, MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jun. (Pt A):221-228.
  19. GABAY A.S.; MATTHEW J; KEMPTON; JAMES, Gilleen; MITUL A. Mehta. MDMA Increases Cooperation and Recruitment of Social Brain Areas When Playing Trustworthy Players in an Iterated Prisoner's Dilemma. *Journal of Neuroscience* 9 January 2019, 39 (2) 307-320.
  20. GORMAN I, BELSER AB, JEROME L, et al. Crescimento pós-traumático após psicoterapia assistida por MDMA para transtorno de estresse pós-traumático. *J Trauma Stress* . 2020; 33 (2): 161-170.
  21. GREEN, AR; MECHAN, AO; ELLIOTT, JM, O'SHEA, E and COLLADO, M.I. *Pharmacological Reviews* September 2003, 55 (3) 463-508;
  22. GREEN, AR; MECHAN, AO; ELLIOTT, JM, O'SHEA, E and COLLADO, M.I. *Pharmacological Reviews* September 2003, 55 (3) 463-508;
  23. GREEN, AR; MECHAN, AO; ELLIOTT, JM, O'SHEA, E; COLADO MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev*. 2003;53. 463-508
  24. GRINSPOON, L; BAKALAR, JB. Can drugs be used to enhance the psychotherapeutic process? *Am J Psychother* 1986;40(3):393-404.
  25. HAGINO, Y; TAKAMATSU, Y; YAMAMOTO H, et al. Efeitos do MDMA nos níveis extracelulares de dopamina e serotonina em camundongos sem transportadores de dopamina e / ou serotonina. *Curr Neuropharmacol* . 2011; 9 (1): 91-95.
  26. HUETHER, G; ZHOU, D; RUTHER E. Causes and consequences of the loss of serotonergic presynapses elicited by the consumption of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") and its congeners. *J Neural Transm (Budapest)*. 1997;104(8-9):771-94.
  27. JANIRI D; CARFI A; KOTZALIDIS GD et al. Transtorno de estresse pós-traumático em pacientes após infecção grave por COVID-19. *JAMA Psychiatry*. Publicado online em 18 de fevereiro de 2021. doi: 10.1001 / jamapsychiatry.2021.0109.
  28. KALANT H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *CMAJ*. 2001;165(7):917-928.

29. KESSLER RC, SONNEGA A, BROMET E, HUGHES M, NELSON CB. Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1048-60.
30. KNAPP, Paulo; CAMINHA, Renato Maiato. Terapia cognitiva do transtorno de estresse pós-traumático. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo , v. 25, supl. 1, p. 31-36, June 2003
31. LARANJEIRA R; DUNN J; RASSI R; FERNANDES M. “Êxtase” (3,4 metilendioximetanfetamina, MDMA): uma droga velha e um problema novo? *Revista ABP-APAL* 1996; 18(3):77–81.
32. LAVELLE A; HONNER V; DOCHERTY, JR. Investigation of the prejunctional  $\alpha 2$  adrenoceptor mediated actions of MDMA in rat atrium and vas deferens. *Br J Pharmacol.* 1999;128:975-80.
33. LEONARDI, E; AZMITIA, E. MDMA (Ecstasy) Inhibition of MAO Type A and Type B: Comparisons with Fenfluramine and Fluoxetine (Prozac). *Neuropsychopharmacol* 10, 231-238 (1994).
34. LIMA, Eduardo de Paula; ASSUNCAO, Ada Ávila. Prevalência e fatores associados ao Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) em profissionais de emergência: uma revisão sistemática da literatura. *Rev. bras. epidemiol*, São Paulo , v. 14, n. 2, p. 217-230, 2011.
35. MCCANN UD, SLATE SO, RICAURTE GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; "ecstasy"). *Drug Safety.* 1996;15:107-15
36. McCANN, UD; SLATE, SO; RICAURTE, GA. Adverse reactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; “ecstasy”). *Drug Safety.* 1996;15:107-15.
37. McCLAIN, HJ; SAPIENZA, F. The role of abuse liability testing in drug control procedures. In: Fischman MW, Mello NK, eds. *Testing for abuse liability of drugs in humans*. Rockville: National Institute on Drug Abuse; 1989. [Research Monograph Series, 92]. pp. 21–42.
38. McDAID J, DOCHERTY JR. Vascular actions of MDMA involve  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  adrenoceptors in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol.* 2001; 133:429-37.
39. McFARLANE AC. Avoidance and intrusion in posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:439-45.  
methamphetamine>
40. MITHOEFER MC, WAGNER MT, MITHOEFER AT, JEROME L, DOBLIN R. A segurança e eficácia da psicoterapia assistida por  $\pm$  3,4-metilendioximetanfetamina em indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático crônico resistente ao tratamento: o primeiro estudo piloto randomizado controlado. *Journal of Psychopharmacology* . 2011; 25 (4): 439-452.
41. NICHOLS, D.E. *Pharmacology & Therapeutics* 101 (2004) 131–181. 133.
42. O QUE CAUSA A SÍNCOPE? HCOR, 2019. Disponível em: <<https://www.hcor.com.br/hcor-explica/outras/sincope-causa/#:~:text=Ainda%20%C3>

%A9%20conhecida%20como%20s%C3%ADncope,fluxo%20de%20sangue%20no%20c%C3%A9rebro.> Acesso em: 08 de março de 2022

43. PALOMINO E. Babado forte: moda, música e noite na virada do século 21. São Paulo: Mandarim; 1999.
44. PUBCHEM [INTERNET]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (EUA), National Center for Biotechnology Information; 2004-. Resumo do composto PubChem para CID 1615, 3,4-Metilenodioximetanfetamina; Acesso em 18 de abril de 2021. 12:59. Disponível em: <[https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3\\_4-Methylenedioxy](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_4-Methylenedioxy)
45. RATTRAY M. Ecstasy: towards an understanding of the biochemical basis of the actions of MDMA. *Essays Biochem.* 1991; 26:77-87.
46. ROCHESTER, JA; KIRCHNER, JT; Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) history, neurochemistry, and toxicology. *J Am Board Fam Pract* 1999;12(2):137–142.
47. SAUNDERS, N. Ecstasy e a cultura dance. São Paulo: Publisher Brasil; 1996.
48. SCHESTATSKY, S et al. A evolução histórica do conceito de estresse pós-traumático. *Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo* , v. 25, supl. 1, p. 8-11, June 2003.
49. SCHWARTZ, RH; MILLER, NS. MDMA (ecstasy) and the rave: a review. *Pediatrics* 1997;100(4): 705–708.
50. SHERLOCK, K; WOLFF K; HAY AW, *et al.* Analysis of illicit ecstasy tablets: implications for clinical management in the accident and emergency department. *Emergency Medicine Journal* 1999;16:194-197.
51. WU D; OTTON SV; INABA T; KALOW W. Sellers EM *Biochem Pharmacol.* 1 de junho de 1997; 53 (11): 1605-12.
52. XAVIER, C.A.C; LOBO, P.L.D; FONTELES, M.M.F; VASCONCELOS, S.M.M; VIANA, G.S.B; SOUSA, F.C.F. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. Revisão da Literatura. *Rev. Psiqu. Clín* 35 (3); 96-103, 2008
53. XIMENES, L.F; OLIVEIRA, R. de V. C. de. & ASSIS, S. G. de. (2009). Violência e transtorno de estresse pós-traumático na infância. *Ciência & Saúde Coletiva*, 14(2), 417-433