

Efetividade do tratamento de transtorno de estresse pós-traumático com MDMA: uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados

Effectiveness of posttraumatic stress disorder treatment with MDMA: a systematic review of randomized controlled trials

Eficacia del tratamiento del trastorno de estrés postraumático con MDMA: una revisión sistemática de ensayos controlados aleatórios

Recebido: 05/06/2022 | Revisado: 16/06/2022 | Aceito: 18/06/2022 | Publicado: 01/07/2022

Emilly Vasconcelos Borges Fontes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7608-1669>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: emillyfontes@icloud.com

Carla Pereira Santos Porto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3049-8976>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: porto.carla@gmail.com

José Peixoto de Alencar Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-4155>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: alencarpeixoto77@gmail.com

Vivian Azevedo Marques de Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9694-9493>

Universidade Gama Filho do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: draviviancampos@yahoo.com.br

Lauro Costa de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2692-8304>

Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Brasil

E-mail: laurocolexames@gmail.com

Luiz Felipe Chaves Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3777-5910>

Universidade Católica de Pelotas, Brasil

E-mail: ortopediacarvalho@gmail.com

Resumo

Introdução: Diante do atual contexto de retorno do protagonismo do uso clínico da 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) após anos de paralisação das pesquisas com psicodélicos, diversos estudos têm surgido com o objetivo de encontrar uma alternativa eficaz para o tratamento do Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) com o auxílio da psicoterapia. **Objetivos:** O presente estudo, tem como objetivo trazer informações a respeito do panorama atual e contextualizado das pesquisas com MDMA no tratamento do Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) bem como a avaliação da sua efetividade diante da ótica dos estudos clínicos randomizados mais recentes e relevantes. **Metodologia:** Na estruturação foi utilizado o protocolo PRISMA, e as bases de dados consultadas foram: Pubmed, Embase, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde. A plataforma Periódicos CAPES foi utilizada para conseguir acesso aos textos na íntegra de alguns artigos. Os critérios de elegibilidade incluíram apenas estudos clínicos randomizados duplo-cegos com utilização do MDMA para o tratamento de TEPT no idioma inglês. **Resultados:** Cinco estudos foram incluídos na Revisão Sistemática, contendo ao todo 176 pacientes de idade média: 37 a 42 anos. O país mais predominante nos estudos foram os Estados Unidos, mas também aparecem: Canadá, Israel e Suíça. O compilado de estudos foi considerado homogêneo em termos de intervenção utilizada, metodologia de pesquisa e pacientes. **Conclusão:** A partir dos dados, da literatura exposta, e levando em conta uma visão imparcial e desvinculada de preconceitos quanto aos psicodélicos, é possível concluir que a 3,4-Metilenodioximetanfetamina detém um potencial enorme que pode ser ainda mais explorado no que tange ao tratamento do Transtorno de Estresse Pós-traumático. **Palavras-chave:** 3,4-Metilenodioximetanfetamina; Psicoterapia assistida; Psicodélicos.

Abstract

Introduction: In front of the actual context of protagonism return of clinic use of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) after years of research stoppage with psychedelics, it has emerged several studies with the objective of finding an effective alternative for Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) treatment with the assistance of

psychotherapy. *Objectives:* The present study has the objective of bringing information about the actual and contextualized scenery of MDMA research in the PTSD treatment as the effective evaluation in front of the view of recent and relevant randomized clinical trials studies. *Methodology:* PRISMA was used as protocol and the data base consulted was: Pubmed, Embase, Scopus and Biblioteca Virtual em Saúde. The Periodic CAPES was the platform used to get access of full texts in some cases. The eligibility criteria included only double-blind randomized controlled trials with MDMA utilization for PTSD treatment in English language. *Results:* Five studies were included in Systematic Review, with the content of 176 patients with mean age: 37 to 42 years old. The predominant country in the studies was the United States, but also appears: Canada, Israel and Switzerland. The compilation of studies was considered homogeneous in terms of utilized intervention, research methodology and patients. *Conclusion:* With the data, exposed literature, and considering an impartial vision about psychedelics, it is possible to conclude that 3,4-Methylenedioxyamphetamine holds a tremendous potential that can be even more explored in reference to PTSD treatment.

Keywords: 3,4-Methylenedioxyamphetamine; Assisted psychotherapy; Psychedelics.

Resumen

Introducción: Ante el contexto actual de retorno del protagonismo del uso clínico de la 3,4-Metilendioximetanfetamina (MDMA) tras años de parálisis de la investigación con psicodélicos, han surgido varios estudios con el objetivo de encontrar una alternativa eficaz para la tratamiento del Trastorno de Estrés Posttraumático (TEPT) con la ayuda de la psicoterapia. *Objetivos:* El presente estudio pretende aportar información sobre el panorama actual y contextualizado de la investigación con MDMA en el tratamiento del Trastorno de Estrés Posttraumático (TEPT) así como la evaluación de su eficacia desde la perspectiva de los ensayos clínicos aleatorizados más recientes y relevantes. *Metodología:* Para la estructuración se utilizó el protocolo PRISMA, y las bases de datos consultadas fueron: Pubmed, Embase, Scopus y Biblioteca Virtual en Salud. Se utilizó la plataforma Periódicos CAPES para acceder a los textos completos de algunos artículos. Los criterios de elegibilidad incluyeron solamente ensayos clínicos aleatorizados doble ciego que usaron MDMA para el tratamiento del PTSD en idioma inglés. *Resultados:* Cinco estudios fueron incluidos en la Revisión Sistemática, con un total de 176 pacientes con una edad media: 37 a 42 años. El país más predominante en los estudios fue Estados Unidos, pero también aparecen Canadá, Israel y Suiza. La recopilación de estudios se consideró homogénea en términos de intervención utilizada, metodología de investigación y pacientes. *Conclusión:* A partir de los datos, de la literatura expuesta y teniendo en cuenta una visión imparcial e imparcial de los psicodélicos, es posible concluir que la 3,4-metilendioximetanfetamina tiene un enorme potencial que puede explorarse más a fondo en términos de tratamiento del trastorno estrés posttraumático.

Palabras clave: 3,4-Metilendioximetanfetamina; Psicoterapia asistida; Psicodélicos.

1. Introdução

Diante do atual contexto de retorno do protagonismo do uso clínico da 3,4-Metilenodioximetanfetamina (MDMA) após anos de paralisação das pesquisas com psicodélicos, diversos estudos têm surgido com o objetivo de encontrar uma alternativa eficaz para o tratamento do Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) com o auxílio da psicoterapia. Desse modo, a revisão sistemática em questão visa identificar a efetividade do uso de MDMA no tratamento de pacientes com TEPT através da análise de estudos clínicos randomizados.

3,4-Metilenodioximetanfetamina é um composto psicoativo enquadrado em uma categoria específica de psicodélicos (*entactogen or psychedelic amphetamine*). Ele é tipicamente administrado com doses que variam de 75mg-150mg, gerando efeitos subjetivos que normalmente duram de 4-6h após administração oral (Latimer, *et al.*, 2021).

Através do seu mecanismo de ação, o MDMA penetra na barreira hematoencefálica e interage com diversos sítios de reconhecimento no cérebro, porém com destaque para a sua afinidade pelo transportador de serotonina, além dos de norepinefrina e dopamina. Também faz ligação direta com α 2-adrenérgicos, H1 histamina, β -adrenérgicos e receptores de dopamina D2 e D1. Seu tempo de meia-vida é aproximadamente 8h e ele é metabolizado pela enzima P450 2D6, transformando-se em Metilenodioxianfetamina (MDA), que por sua vez possui uma meia-vida maior do que a sua configuração inicial (Schenk & Newcombe, 2018).

O MDMA foi sintetizado pela primeira vez em 1912, porém, foi apenas com a descoberta do seu potencial psicoativo na década de 70 que ele começou a ganhar atenção e ser utilizado por psicoterapeutas como um auxílio na psicoterapia (Krediet, *et al.*, 2020). Os psicoterapeutas que utilizavam o MDMA no início dos anos 80, quando ainda era chamado de “Adam” ou

“Empathy”, desejavam mantê-lo dentro da comunidade científica. No entanto, logo ele foi renomeado para uma forma comercial – “Ecstasy” – e seu uso recreativo começou a se espalhar pelas baladas e grandes festas, fato que culminou na sua posterior criminalização e enquadramento na lista de drogas sem uso médico aceito e com alto potencial de abuso (*Drug Enforcement Administration Schedule I*). Consoante a isso, o incentivo à pesquisa foi completamente cessado por volta de 1985, fato que levou a criação de uma organização de pesquisa, *The Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)*, que atualmente é responsável por conduzir grande parte da pesquisa clínica global com MDMA. Após o período de interrupção da pesquisa voltada para essa área, foi só no ano de 2010 que o primeiro estudo clínico controlado utilizando a psicoterapia assistida com MDMA foi publicado (Nichols, 1986; Sessa et al., 2019).

Embora o mecanismo terapêutico do MDMA não seja ainda entendido em sua totalidade, experiências clínicas indicam que os benefícios a longo prazo são mais propícios de acontecer quando utilizado de maneira assistida em sessões de psicoterapia, ao invés de sozinho e sem acompanhamento (De Gregorio, et al., 2021). Nesse sentido, um dos pontos que faz com que o MDMA seja extremamente favorável para o tratamento do Transtorno de Estresse Pós-traumático é que ele é capaz de reduzir a resposta do medo a estímulos que causam ansiedade e de produzir um estado de alteração mais suave e facilmente tolerado em comparação com o LSD. Além disso, a sua ação é mais curta, o que permite um maior controle clínico. Ele também aumenta os sentimentos de empatia e vínculo interpessoal e permite que os usuários acessem e processem memórias de traumas emocionais (Sessa et al., 2019).

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.; DSM-5; American Psychiatric Association [APA], 2013)*, o Transtorno de Estresse Pós-traumático está diretamente ligado a níveis elevados de incapacidades sociais, físicas e profissionais. Aliado a isso, os custos econômicos gerados pelos altos níveis de utilização de serviços médicos são expressivos.

Dentre os eventos traumáticos mais comumente relatados como responsáveis por desencadear esse problema, estão: exposição à guerra na condição de combatente ou civil, ameaça ou ocorrência real de violência sexual, sequestro, tortura, ameaça ou ocorrência real de agressão física e acidentes automobilísticos graves. Ademais, esse evento traumático costuma ser revivenciado de diversas formas, com lembranças angustiantes involuntárias e intrusivas do evento em questão, que possuem a capacidade de incluir componentes sensoriais, emocionais e até mesmo fisiológicos. Outrossim, os gatilhos associados ao trauma são sempre evitados de maneira intensa pelo indivíduo, com esforços para evitar lembranças, sentimentos ou pensamentos que possam remeter ao evento traumático (American Psychiatric Association, 2013).

Segundo Sessa (2017), o Transtorno de Estresse Pós-traumático é uma afecção que possui um grau de resistência elevado por parte do paciente para com o tratamento e está por diversas vezes ligada a altos níveis automutilação, suicídio, depressão, ansiedade e abuso de substâncias. O indivíduo que sofre de TEPT, possui uma sobrecarga grande de memórias negativas, e normalmente dispõe de uma dificuldade de socialização e relacionamento. Tendo isso em mente, é comum que ocorra o abandono do tratamento.

Mithoefer (2017) relata o TEPT como sendo uma condição biopsicossocial complexa caracterizada por uma combinação de sintomas: Hiperexcitação, como hipervigilância, ansiedade e distúrbios do sono; revivência de experiências traumáticas, pesadelos ou *flashbacks*. Paralelamente, ainda existem muitas perguntas não respondidas sobre as possíveis intervenções psicológicas e farmacológicas para essa afecção. Atualmente existem apenas dois medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento do TEPT, mas as pesquisas com psicodélicos têm avançado objetivando encontrar uma substância que seja capaz de reduzir os sintomas de forma duradoura, assim como os efeitos adversos do trauma e do estresse crônico no cérebro. Nesse âmbito, diversos estudos clínicos randomizados com administração do MDMA estão sendo desenvolvidos, e já apontam para a direção de que o fármaco tem potencial de catalisar o processo terapêutico quando utilizado em conjunto com a

psicoterapia, e pode ser de veras útil para o tratamento na medida em que atenua a resposta do paciente ao medo, e permite uma abertura maior para o acesso às suas memórias.

Também segundo Sessa (2017), o MDMA exerce seus principais efeitos através da liberação de hidroxitriptamina pré-sináptica nos receptores 5 HT 1A e 5 HT 1B, sendo assim responsável pelos efeitos relatados de redução da depressão e ansiedade. Ademais, ele também estimula a liberação de dopamina e noradrenalina, aumentando os níveis de excitação, e consequentemente gerando um maior engajamento na terapia.

Em contraponto, o uso repetitivo e contínuo do MDMA pode estar associado a uma série de déficits cerebrais. Dentre eles, está a diminuição nas densidades do transportador de 5-HT assim como transtornos de humor. Concomitantemente, embora seja necessário cautela na interpretação de estudos com roedores e primatas, devido a diferenças nos mecanismos metabólicos entre as espécies, alguns desses estudos cuidadosamente controlados com animais constataram que a exposição frequente ao MDMA causou problemas em aprendizado e memória. E até mesmo apenas uma única dose foi capaz de produzir: déficits persistentes no transporte de 5-HT; redução da regulação cerebrovascular; ansiedade; redução da interação social. Os mecanismos responsáveis por algumas dessas alterações têm sido atribuídos à formação de metabólitos tóxicos e ao estresse oxidativo. No entanto, os efeitos tóxicos podem ser melhor controlados e minimizados dentro do ambiente clínico (Schenk & Newcombe, 2018).

Quanto à atualização acerca da aprovação para uso medicinal do MDMA por parte da agência federal dos Estados Unidos: *Food and Drug Administration* (FDA), Thomas (2019), relata que embora a pandemia tenha atrasado uma série de estudos clínicos não relacionados ao tratamento de COVID-19 nos últimos anos, existe uma grande possibilidade de que a FDA aprove o uso do MDMA para o tratamento de PTSD no ano de 2023.

O presente estudo, tem como objetivo trazer informações a respeito do panorama atual e contextualizado das pesquisas com MDMA no tratamento do Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) bem como a avaliação da sua efetividade diante da ótica dos estudos clínicos randomizados mais recentes e relevantes.

2. Metodologia

Pergunta chave da pesquisa: Qual a efetividade a curto e longo prazo do uso de MDMA em conjunto com psicoterapia no tratamento de paciente com PTSD?

Tabela 1 -

Pacientes (P)	Pessoas com Transtorno de Estresse Pós-traumático
Intervenção (I)	Utilização de 3,4-metilenodioximetanfetamina em associação com psicoterapia
Comparação (C)	Placebo ou controle ativo
Desfecho (O)	Mudança nos níveis da escala de TEPT e reações adversas
Estudos (S)	Estudos clínicos randomizados

Fonte: Galvão e Pereira (2014).

Para a Revisão Sistemática de Literatura utilizou-se como base teórica o protocolo da recomendação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) que consiste em um checklist de 27 itens e um fluxograma de quatro etapas que visa melhorar a qualidade das revisões sistemáticas através de um maior rigor metodológico. (Page, *et al.*, 2021)

O idioma selecionado para as buscas foi o inglês, e não houve limitação quanto ao período de publicação; foi feita a seleção de estudos com menção ao tratamento de Transtorno de Estresse Pós-traumático com uso de MDMA; exclusão de estudos com outros tipos de psicodélicos e canabinóides; houve preferência apenas por estudos clínicos randomizados duplo-cegos, de modo a excluir relatos de caso, compilação de estudos, estudos de coorte e caso-controle.

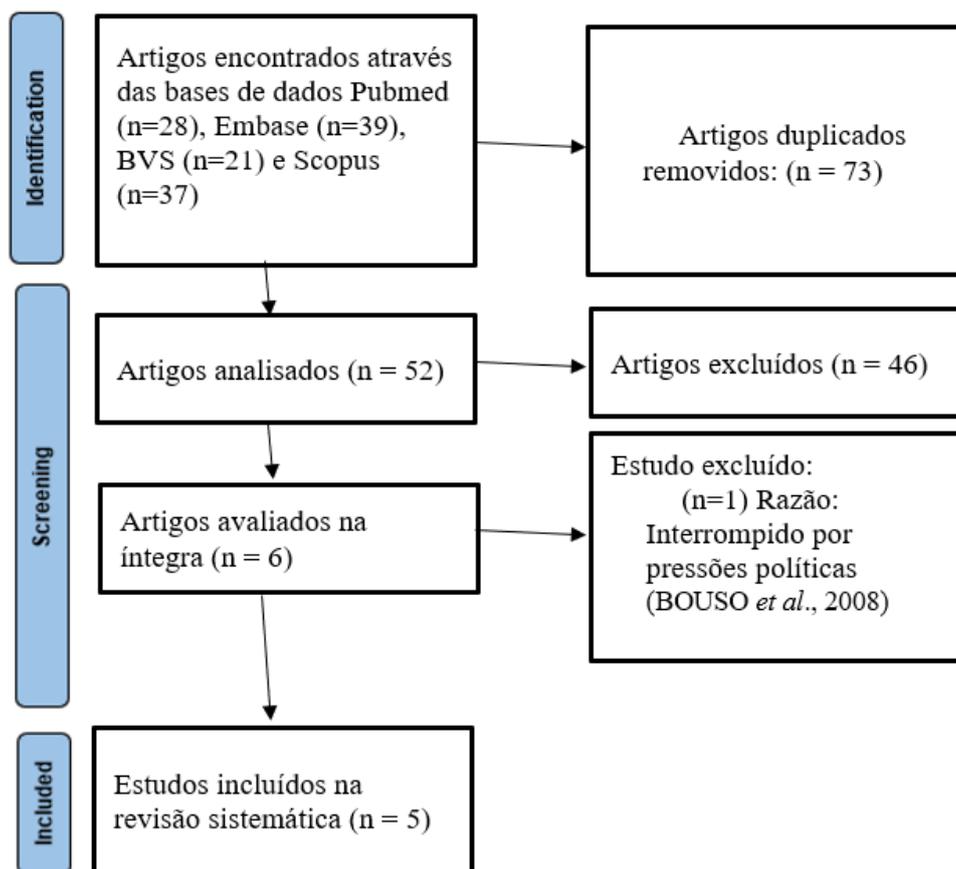
As pesquisas foram realizadas seguindo as recomendações de Pereira e Galvão (2014) entre outubro e novembro de 2021 no idioma inglês, pois não foi possível encontrar estudos no idioma português em nenhuma das bases de dados utilizadas na pesquisa, com as palavras-chave definidas.

Enquanto a investigação foi feita nos buscadores **Pubmed, Embase, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde** a plataforma **Periódicos CAPES** foi utilizada para conseguir acesso aos textos na íntegra de alguns artigos. As buscas foram feitas com algumas variações nas palavras-chave de busca entre bases de dados devido a modificações automáticas de pesquisa dos sites, e adequação manual por negativa de resultado. Além disso, foi feita a filtragem de estudos principalmente através das palavras-chave: “*Randomized controlled trials*”, “*PTSD*” e “*MDMA*” o que restringiu as buscas a uma menor quantidade de artigos, mas teve o objetivo de direcionar as atenções aos estudos clínicos randomizados desse tema, garantindo assim uma maior qualidade e fidedignidade de resultados, por se tratar da categoria com maior nível de evidência científica, segundo a nova pirâmide do estudo de Murad *et al.* (2016). Na base de dados **Pubmed**, a estratégia de busca utilizada foi a seguinte: ("n methyl 3,4 methylenedioxyamphetamine"[MeSH Terms] OR "n methyl 3 4 methylenedioxyamphetamine"[All Fields] OR "mdma"[All Fields]) AND ("stress disorders, post traumatic"[MeSH Terms] OR ("stress"[All Fields] AND "disorders"[All Fields] AND "post traumatic"[All Fields]) OR "post-traumatic stress disorders"[All Fields] OR "ptsd"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[All Fields] OR "randomised controlled trials"[All Fields]).

A seleção dos estudos foi feita de maneira independente pelos revisores após definição clara dos critérios de elegibilidade e da pergunta da revisão que norteia o trabalho, a fim de evitar os vieses de seleção dos estudos. (Pereira & Galvão, 2014) A priori, a seleção inicial foi feita com base na leitura do título e dos resumos dos artigos encontrados, como determina a literatura. As discordâncias quanto à escolha dos artigos foram discutidas entre os revisores até chegar em um consenso. A posteriori, os artigos selecionados passaram para a etapa de leitura integral pelos revisores, para constatar se de fato atendiam a todos os critérios da pesquisa. Abaixo é possível visualizar o fluxograma PRISMA com as etapas de seleção dos estudos.

A extração de dados foi feita de forma independente por todos os revisores, de modo a encontrar as características mais relevantes para o estabelecimento de dados sólidos visando a posterior comparação e interpretação dos resultados. Dentre as informações coletadas estão: País de estudo; número de pacientes, idade média dos pacientes; duração do TEPT; escala de avaliação do TEPT utilizada; quantidade de indivíduos que fizeram parte do grupo controle em comparação com os que fizeram administração do MDMA; número de sessões com MDMA; duração das sessões de psicoterapia com MDMA; natureza do grupo controle; dosagem do fármaco; dose suplementar; acompanhamento de curto-prazo e de longo-prazo; grau de severidade do TEPT dentre os participantes; critério utilizado para avaliar a resposta clínica e a remissão; efeitos adversos (Pereira & Galvão, 2014).

Figura 2: Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.



Fonte: Page, *et al.* (2021).

A extração de dados foi feita de forma independente pelos revisores, de modo a encontrar as características mais relevantes para o estabelecimento de dados sólidos visando a posterior comparação e interpretação dos resultados. Dentre as informações coletadas estão: País de estudo; número de pacientes, idade média dos pacientes; duração do TEPT; escala de avaliação do TEPT utilizada; quantidade de indivíduos que fizeram parte do grupo controle em comparação com os que fizeram administração do MDMA; número de sessões com MDMA; duração das sessões de psicoterapia com MDMA; natureza do grupo controle; dosagem do fármaco; dose suplementar; acompanhamento de curto-prazo e de longo-prazo; grau de severidade do TEPT dentre os participantes; critério utilizado para avaliar a resposta clínica e a remissão; efeitos adversos (Pereira & Galvão, 2014).

3. Resultados e Discussão

Através da estratégia de busca direcionada foi possível identificar um total de 125 estudos (Pubmed (n=28), Embase (n=39), BVS (n=21) e Scopus (n=37)). Após a retirada dos estudos duplicados, permaneceram 52 estudos elegíveis para a análise preliminar, que resultou em uma exclusão de 46 artigos. A última etapa de seleção permitiu uma análise na íntegra dos 6 estudos enquadrados no critério de elegibilidade, que posteriormente chegou ao número final de 5 estudos incluídos na Revisão Sistemática.

Os estudos selecionados para a Revisão Sistemática foram publicados entre 2011 e 2021, tendo como características comuns o duplo-cego, a randomização e a escala de avaliação do TEPT, com número de pacientes entre estudos variando de 12 a 90 e idade média de 37 a 42 anos. O país mais predominante nos estudos foram os Estados Unidos, mas também aparecem:

Canadá, Israel e Suíça. O compilado de estudos foi considerado homogêneo em termos de intervenção utilizada (3,4-Metilenodioximetanfetamina), metodologia de pesquisa e pacientes (Tabelas 2, 3, 4 e 5). Um fato a se destacar a respeito dos estudos foi a seleção de indivíduos com índices severos, problemas crônicos e com histórico de resistência a outros tratamentos. A seguir apresentam-se as tabelas referentes às variantes consideradas para estudo e suas respectivas prevalências.

Tabela 2 -

Estudo	País de estudo	Nº de pacientes	Idade média / (Desvio padrão)	Duração do TEPT em Meses/ (Desvio padrão)
(MITCHELL <i>et al.</i> , 2021)	Estados Unidos, Canadá e Israel	N= 90 31 homens / 59 mulheres	41.0 (11.9)	169 (138)
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2011)	Estados Unidos	N = 20 3 homens / 17 mulheres	40.4 (7.2)	248 (173)
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2018)	Estados Unidos	N = 26 19 homens / 7 mulheres	37.2 (10.3)	85.4 (63.9)
(OEHEN <i>et al.</i> , 2013)	Suíça	N = 12 2 homens / 10 mulheres	41.4 (11.2)	220 (144)
(OT'ALORA G <i>et al.</i> , 2018)	Estados Unidos	N = 28 9 Homens / 19 Mulheres	42 (12.9)	353.0 (231.9)

Tabela 3 -

Estudo	Escala de avaliação para TEPT utilizada	MDMA/ (Grupo controle)	Nº de sessões com administração de MDMA	Duração da sessão de psicoterapia com administração de MDMA
(MITCHELL <i>et al.</i> , 2021)	CAPS-5	46 (44)	3	8h
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2011)	CAPS	12 (8)	2	8-10h + Pernoite
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2018)	CAPS-IV	12 (14)	2	16-24h
(OEHEN <i>et al.</i> , 2013)	CAPS	8 (4)	3	8h + Pernoite
(OT'ALORA G <i>et al.</i> , 2018)	CAPS-IV	22 (8)	3	8h

Tabela 4 -

Estudo	Natureza do grupo controle	Dose de MDMA	Dose suplementar de MDMA	Acompanhamento de curto-prazo	Acompanhamento de longo prazo
(MITCHELL <i>et al.</i> , 2021)	Placebo	80mg e 120mg	Metade da dose inicial	3 meses	Dado não disponível
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2011)	Placebo	125mg	Metade da dose inicial	1 a 2 meses	17-74 meses
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2018)	30mg de MDMA	75mg e 125mg	Metade da dose inicial	2 meses	12 meses
(OEHEN <i>et al.</i> , 2013)	25mg de MDMA	125mg	Metade da dose inicial	1 a 2 meses	12 meses
(OT'ALORA G <i>et al.</i> , 2018)	40mg de MDMA	100mg e 125mg	Metade da dose inicial	1 a 2 meses	12 meses

Tabela 5 -

Estudo	Grau de Severidade/ (Desvio padrão)	Critério de resposta clínica	Critério de remissão	Efeitos adversos
(MITCHELL <i>et al.</i> , 2021)	44.1 (6.04)	Diminuição ≥ 10 pontos no CAPS-5	Perda de diagnóstico e pontuação total do CAPS-5 ≤ 11	Os efeitos mais prevalentes relatados foram tipicamente transitórios e de gravidade leve a moderada
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2011)	79.4 (22.4)	$>30\%$ de redução na pontuação base total da escala CAPS	Não atender mais aos critérios para TEPT	Não ocorreu nenhum efeito adverso grave relacionado ao medicamento
(MITHOEFER <i>et al.</i> , 2018)	87.1 (16.1)	$>30\%$ de redução na pontuação base do CAPS	Não atender mais aos critérios para TEPT	Um efeito adverso possivelmente relacionado ao tratamento
(OEHEN <i>et al.</i> , 2013)	64.9 (15.7)	≥ 15 pontos de mudança na escala CAPS	Não atender mais aos critérios para TEPT	Não houve nenhum efeito adverso grave relacionado ao medicamento
(OT'ALORA G <i>et al.</i> , 2018)	92.0 (18.0)	Diminuição $\geq 30\%$ na pontuação base do CAPS-IV	Não atender mais aos critérios para TEPT	Tratamento bem tolerado, sem eventos adversos graves relacionados ao medicamento

Fonte: Autores.

Em um consenso entre os estudos, para a participação nos ensaios clínicos, os indivíduos foram obrigados a diminuir e se abster de todos os medicamentos psicotrópicos durante a participação no estudo.

Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) é um protocolo de entrevista estruturado considerado padrão ouro projetado para fazer um diagnóstico preciso do TEPT, e permitir a mensuração da gravidade dos sintomas através de uma pontuação estabelecida após a avaliação. Essa escala foi um ponto comum entre todos os estudos selecionados, garantindo assim uma maior precisão e certeza clínica quanto aos resultados (Blake, *et al.*, 1995).

Levando em consideração o critério de resposta clínica utilizado no estudo de Mithoefer *et al.* (2011) na fase 1 houve uma resposta positiva em 83,3% (10 de 12) do grupo MDMA contra 25% (2 de 8) do grupo placebo. De modo que 10 indivíduos do grupo MDMA passaram a não atender mais aos critérios do DSM-IV para TEPT, frente a 2 indivíduos no grupo placebo. Já na fase 2, onde foi dada a oportunidade aos pacientes que fizeram parte do grupo controle de participar de sessões com administração do MDMA, ocorreram reduções significativas no CAPS, e uma taxa de resposta clínica de 100%. Ademais, três indivíduos que relataram incapacidade em trabalhar devido ao TEPT conseguiram retornar ao trabalho.

No estudo de Oehen *et al.* (2013) a resposta clínica positiva foi observada em 4 dos 8 indivíduos que fizeram administração da dose total de MDMA, porém todos ainda continuaram preenchendo os critérios para TEPT, mas com redução de grave para leve (n=3) e moderado (n=1). Os integrantes do “placebo ativo” receberam uma continuação aberta do estudo com a dose totalmente ativa de MDMA (Estágio 2) com psicoterapia e avaliação idênticas à do Estágio 1. Todos os indivíduos na condição “placebo ativo” no Estágio 1 optaram por prosseguir para o Estágio 2. Após uma análise preliminar dos dados mostrar resposta clínica insuficiente ao tratamento experimental em vários indivíduos com dose total, foi feita uma alteração no protocolo, permitindo duas sessões adicionais de psicoterapia assistida por MDMA para quaisquer indivíduos com resposta insuficiente, o que foi referido como Fase 3. Por conseguinte, três pacientes do grupo MDMA não apresentaram resposta ao tratamento, e foram inscritos nesse terceiro Estágio do estudo, recebendo uma dose completa ou mais alta de MDMA. Entretanto, as sessões adicionais não trouxeram praticamente nenhuma melhoria nos índices de TEPT (mudança média de 0,3 pontos), e por isso mais ninguém foi inscrito no Estágio 3. No grupo placebo ativo não houveram respostas ao tratamento, e dois indivíduos apresentaram piora clínica e índices CAPS mais altos. No estágio 2, todos os 4 pacientes responderam ao tratamento, de modo que uma metade deixou de preencher os critérios para TEPT e a outra baixou o grau de classificação para moderado. O acompanhamento de longo prazo de um ano (*long-term follow-up study*) registrou em média uma diminuição de 24 pontos (34%) no grupo de dose completa, e em média 35 pontos (52%) no grupo controle com melhora clínica significativa de 9 indivíduos.

No estudo de Ot’alora G *et al.* (2018) o desfecho primário foi representado pela mudança nos índices totais do CAPS-IV. Enquanto o grupo de 125 mg teve alteração média de -26,3 (Desvio Padrão de 29,5) o de 100 mg apresentou -24,4 (DP 24,2). O grupo placebo ativo (40 mg) teve redução de 11,5 (DP 21,2) pontos na escala. Em consonância, o desfecho secundário conclui como medida de significância clínica que a porcentagem dos indivíduos dos grupos de dose ativa que alcançaram o critério estabelecido de diminuição de $\geq 30\%$ nos escores totais do CAPS-IV foi maior que a do grupo controle (16,7% (40 mg), 55,6% (100 mg) e 50,0% (125 mg)). Assim como nos outros estudos, no Estágio 2 o grupo controle teve a oportunidade de participar de 3 sessões com administração de MDMA não mais às cegas, onde foi constatada uma melhora na gravidade dos sintomas. No acompanhamento de longo prazo (12 meses), foram constatados os efeitos positivos e duradouros da psicoterapia assistida com administração do MDMA, de modo que 76% dos pacientes não atendiam aos critérios diagnósticos para TEPT.

Mitchell *et al.* (2021) relata em seu estudo que o MDMA foi capaz de atenuar significativamente a sintomatologia do TEPT através das alterações nos índices de gravidade do CAPS-V com diferenças relevantes entre os grupos de estudo. A mudança média considerada desde a linha base até 18 semanas após o tratamento foi de -24,4 (DP 11,6) no grupo de terapia assistida por MDMA em contraponto com -13,9 (DP 11,5) do grupo placebo com terapia. Durante o mesmo período, a avaliação do comprometimento funcional feita pela escala *Sheehan Disability Scale (SDS)* também indicou uma diferença entre os braços do estudo de maneira favorável para o MDMA, com redução do comprometimento. Outro ponto importante foi a igual eficácia do fármaco em participantes com comorbidades frequentemente associadas à resistência ao tratamento. Além disso, a melhoria

clínica significativa foi observada em 28 de 42 (67%) participantes do grupo MDMA frente a 12 de 37 (32%) do grupo placebo após 3 sessões. A remissão também foi observada e representou 33% do grupo MDMA e apenas 5% do grupo placebo. Por fim, os eventos adversos, que foram mais prevalentes no braço do estudo com MDMA foram relatados como tipicamente transitórios, de gravidade leve a moderada, e incluíram rigidez muscular, náuseas, diminuição do apetite e sensação de frio. Dois participantes do grupo placebo relataram eventos adversos graves durante o estudo, como comportamento suicida e ideação suicida.

Mithoefer *et al.* (2018) em seu novo estudo trabalha com um grupo de veteranos militares, policiais e bombeiros acometidos pelo Transtorno de Estresse Pós-traumático, randomizando-os em 3 grupos (30 mg (n=7), 75 mg (n=7) e 125 mg (n=12)). Os participantes apresentavam ao início do estudo um grau de TEPT moderado a severo e índice base total de 87,1 (DP 16,13) pelo CAPS-IV. O resultado após duas sessões de psicoterapia com administração de MDMA foi favorável às dosagens mais altas quanto à suavização dos sintomas do TEPT, de forma que o grupo de 30 mg teve redução na escala do CAPS-IV de 11,4 pontos (DP 12,7), o grupo de 75 mg apresentou diminuição de 58,3 (DP 9,8) e o grupo de 125 mg por sua vez teve os seus índices reduzidos em 44,3 pontos (DP 28,7). Nesse âmbito, o estudo aponta para a direção de que os grupos de 75 e 125 mg foram os maiores responsáveis pela diminuição significativa de mais de 30% no índice CAPS-IV (29% no grupo de 30mg, 100% no grupo de 75 mg e 67% no grupo de 125 mg) e também pela maior quantidade de indivíduos que deixaram de atender aos critérios para TEPT (2 de 7 (29%) no grupo de 30 mg, 6 de 7 (86%) no grupo de 75 mg, e 7 de 12 (58%) no grupo de 125 mg). Por fim, o acompanhamento de longo prazo endossou o argumento de que as melhorias do tratamento se fazem duradouras, com redução significativa dos sintomas entre os participantes.

4. Conclusão

Diante dos dados, da literatura exposta, e levando em conta uma visão imparcial e desvinculada de preconceitos quanto aos psicodélicos, é possível concluir que a 3,4-Metilenodioximetanfetamina detém um potencial enorme que pode ser ainda mais explorado no que tange ao tratamento do Transtorno de Estresse Pós-traumático. Nesse sentido, o debate em favor da sua utilização ganha força na medida em que os pacientes resistentes aos tratamentos “tradicionais” e com graus elevados de TEPT apresentaram melhora significativa e duradoura com a psicoterapia assistida e uso do MDMA. Não à toa, ele vem sendo considerado uma terapia inovadora, e figura próximo da aprovação oficial para o tratamento do TEPT nos Estados Unidos.

Indubitavelmente, estudos de acompanhamento mais longos serão capazes de garantir uma maior precisão acerca da sua segurança, poderão esclarecer dúvidas quanto aos mecanismos de ação desse fármaco e atestar se de fato a sua eficácia caminha em conjunto com um nível de risco baixo para o paciente.

Referências

- APA (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Bouso, J. C., *et al.* (2008). MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal Of Psychoactive Drugs*, 40 (3), 225–36.
- Blake, D. D., *et al.* (1995). The Development Of A Clinician-Administered Ptsd Scale *Journal Of Traumatic Stress*.
- De Gregorio, D., *et al.* (2021). Hallucinogens in mental health: preclinical and clinical studies on lsd, psilocybin, mdma, and ketamine. *Journal Of Neuroscience*.
- Galvão, T. F., & Pereira, M. G. (2014). Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia E Serviços De Saúde*. 23(1), 183–4.
- Krediet, E., *et al.* (2020). Reviewing the potential of psychedelics for the treatment of ptsd. *International Journal Of Neuropsychopharmacology Oxford University Press*.
- Latimer, D., *et al.* (2021). MDMA to treat ptsd in adults. *Psychopharmacology Bulletin*.
- Mitchell, J. M., *et al.* (2021). MDMA-assisted therapy for severe ptsd: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*. 27(6), 1025–33.

- Mithoefer M. C., *et al.* (2018). 3,4-Methylenedioxyamphetamine (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*.
- Mithoefer, M. C., *et al.* (2011). The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxyamphetamine- Assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal Of Psychopharmacology*.
- Mithoefer, M. C. (2017). A manual For MDMA-Assisted psychotherapy in the treatment of posttraumatic stress disorder.
- Nichols, D. E. (1986). Differences between the mechanism of action of mdma, mddb, and the classic hallucinogens. identification of a new therapeutic class: entactogens. *Journal Of Psychoactive Drugs*.
- Oehen, P., *et al.* (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4- methylenedioxyamphetamine)- Assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *Journal Of Psychopharmacology*.
- Ot'alora G, M., *et al.* (2018) . 3,4-Methylenedioxyamphetamine- Assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized phase 2 controlled trial. *Journal Of Psychopharmacology*.
- Page, M. J., *et al.* (2021). Prisma 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews . *The Bmjbmj Publishing Group*.
- Pereira, M. G., & Galvão, T. F. (2014). Etapas de busca e seleção de artigos em revisões sistemáticas da literatura. *Epidemiologia e serviços de saúde*.
- Pereira, M. G., & Galvão, T. F. (2014). Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. *Epidemiologia e serviços de saúde*.
- Schenk, S. & Newcombe, D. (2018). Methylenedioxyamphetamine (MDMA) in psychiatry: pros, cons, and suggestions. *Journal of clinical psychopharmacology lippincott williams and wilkins*.
- Sessa, B., (2017). MDMA And PTSD Treatment: "PTSD: from novel pathophysiology to innovative therapeutics". *Neuroscience Letters Elsevier Ireland Ltd*.
- Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D. (2019). A review of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)- Assisted psychotherapy frontiers in. *Psychiatry Frontiers Media S.A.*
- Thomas, K. (2021). Expert: MDMA is very likely to be FDA-approved for PTSD by the end of 2023. <https://www.pharmacytimes.com/view/expert-mdma-is-very-likely-to-be-fda-approved-for-ptsd-by-the-end-of-2023>.