

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de
Curso**

Declaramos que o trabalho intitulado EFEITOS TERAPÊUTICOS DO 3,4 METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA) EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO, realizado pelos alunos Clara Carolina Godoy da Silva, Evelin Sayuri Isiki, Giovanna Fernandes Misiunas e Marcos Moreira de Assis está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof^ª. Ma. Cláudia Polubriaginof

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Clara Carolina Godoy da Silva

Evelin Sayuri Isiki

Giovanna Fernandes Misiunas

Marcos Moreira de Assis

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO 3,4-
METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA) EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESTRESSE
PÓS-TRAUMÁTICO**

São Paulo

2024

Clara Carolina Godoy da Silva

Evelin Sayuri Isiki

Giovanna Fernandes Misiunas

Marcos Moreira de Assis

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO 3,4-
METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA) EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESTRESSE
PÓS-TRAUMÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Ma. Cláudia Polubriaginof.

São Paulo

2024

E27

Efeitos terapêuticos do 3,4 - metilenodioximetanfetamina (MDMA) em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático / Clara Carolina Godoy da Silva... [et al]. – São Paulo, 2024.

32 p.: il., color.

Orientadora: Claudia Polubriaginof.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. MDMA. 2. TEPT. 3. Psicoterapia. I. Isiki, Evelin Sayuri. II. Misiunas, Giovanna Fernandes. III. Assis, Marcos Moreira de. IV. Universidade Santo Amaro. V. Título.

CDD 616.8521061

Elaboradora pela Bibliotecária: Milena Braz Martins CRB-8/9974

Clara Carolina Godoy da Silva

Evelin Sayuri Isiki

Giovanna Fernandes Misiunas

Marcos Moreira de Assis

**EFEITOS TERAPÊUTICOS DO 3,4-
METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA) EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESTRESSE
PÓS-TRAUMÁTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Me. Cláudia Polubriaginof.

São Paulo, 21 de junho de 2024

Banca Examinadora

Prof.^a Ma. Cláudia Polubriaginof

Orientadora

Prof. Dr. Lucas Melo Neves

Avaliador

Prof. Me. Arthur Lopes Ribeiro Penido

Avaliador

Conceito Final

Clara Carolina da Silva, Evelin Sayuri Isiki, Giovana Fernandes Misiunas, Marcos Moreira de Assis, Cláudia Polubriaginof. *Efeitos terapêuticos do 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma doença crônica desencadeada pela exposição a uma série de eventos traumáticos, o que pode causar prejuízo significativo à função ocupacional e social e cujos sintomas tenham duração mínima de trinta dias. Uma vez diagnosticada, o tratamento consiste em psicoterapia associada à farmacoterapia. No entanto, muitos não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis. Por esse motivo, o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) surge como uma alternativa, pois resulta em diminuição da resposta ao medo e defensiva sem bloquear o acesso às memórias, assim, tem o potencial de facilitar o engajamento na terapia e fortalecer a aliança entre profissional e paciente. **METODOLOGIA:** foi conduzida uma revisão bibliográfica do tipo descritiva em relação aos efeitos terapêuticos do 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em pacientes com TEPT no período de 2010 a 2024 por meio das plataformas PubMed, Scielo, Portal BVS e EBSCO. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** entre os participantes do grupo controle, os sintomas de transtorno de estresse pós-traumático permaneceram abaixo dos valores basais. As doses ativas (75mg e 125mg) de MDMA mostraram-se seguras, apresentando eventos adversos de gravidade leve a moderada. **CONCLUSÃO:** o efeito terapêutico do MDMA juntamente com a psicoterapia pode ser eficaz para o tratamento de TEPT, pois o MDMA parece diminuir a resposta ao medo e a defensiva sem bloquear o acesso às memórias, podendo facilitar o engajamento na terapia, fortalecendo a aliança terapêutica e aumentando a identificação e resposta aos estados emocionais.

Palavras-chave: MDMA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. PTSD. Psychotherapy.

ABSTRACT

BACKGROUND: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a chronic illness triggered by exposure to a series of traumatic events, which can cause significant impairment to occupational and social function and whose symptoms last at least thirty days. Once diagnosed, treatment consists of psychotherapy associated with pharmacotherapy. However, many do not respond to currently available treatments. For this reason, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) emerges as an alternative, as it results in a decrease in the fear and defensive response without blocking access to memories, thus, it has the potential to facilitate engagement in therapy and strengthen the alliance between professional and patient. **METHODOLOGY:** a descriptive literature review was conducted in relation to the therapeutic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in patients with PTSD from 2010 to 2024 through the platforms PubMed, Scielo, Portal BVS and EBSCO. **RESULTS AND DISCUSSION:** among participants in the control group, symptoms of post-

traumatic stress disorder remained below baseline values. The active doses (75mg and 125mg) of MDMA proved to be safe, presenting adverse events of mild to moderate severity. **CONCLUSION:** the therapeutic effect of MDMA together with psychotherapy can be effective for the treatment of PTSD, as MDMA appears to reduce the fear response and defensiveness without blocking access to memories, and can facilitate engagement in therapy, strengthening the therapeutic alliance and increasing identification and response to emotional states.

Keywords: MDMA. 3,4-Methylenedioxyamphetamine. PTSD. Psychotherapy.

Lista de Ilustrações

Figura 1.....	14
Figura 2.....	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 METODOLOGIA	12
2.1. DESENHO DO ESTUDO:	12
2.2. DESCRITORES E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:	12
2.3. ANÁLISE DOS DADOS:	13
2.4. SELEÇÃO DOS ARTIGOS:.....	13
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
3.1. MECANISMO DE AÇÃO:	15
3.2. EFEITOS TERAPÊUTICOS:	17
3.3. ANÁLISE DOS ARTIGOS:.....	17
3.4. REFLEXÃO SOBRE OS DADOS ENCONTRADOS:.....	23
4 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

EFEITOS TERAPÊUTICOS DO 3,4- METILENODIOXIMETANFETAMINA (MDMA) EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

THERAPEUTIC EFFECTS OF 3,4-METYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE (MDMA) IN PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

DA SILVA, Clara Carolina Godoy¹

ISIKI, Evelin Sayuri²

MISIUNAS, Giovanna Fernandes³

DE ASSIS, Marcos Moreira⁴

POLUBRIAGINOF, Cláudia⁵

RESUMO

INTRODUÇÃO: o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma doença crônica desencadeada pela exposição a uma série de eventos traumáticos, o que pode causar prejuízo significativo à função ocupacional e social e cujos sintomas tenham duração mínima de trinta dias. Uma vez diagnosticada, o tratamento consiste em psicoterapia associada à farmacoterapia. No entanto, muitos não respondem aos tratamentos atualmente disponíveis. Por esse motivo, o 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) surge como uma alternativa, pois resulta em diminuição da resposta ao medo e defensiva sem bloquear o acesso às memórias, assim, tem o potencial de facilitar o engajamento na terapia e fortalecer a aliança entre profissional e paciente. **METODOLOGIA:** foi conduzida uma revisão bibliográfica do tipo descritiva em relação aos efeitos terapêuticos do 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em pacientes com TEPT no período de 2010 a 2024 por meio das plataformas PubMed, Scielo, Portal BVS e EBSCO. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** entre os participantes do grupo controle, os sintomas de transtorno de estresse pós-traumático permaneceram abaixo dos valores basais. As doses ativas (75mg e 125mg) de MDMA mostraram-se seguras, apresentando eventos adversos de gravidade leve a moderada. **CONCLUSÃO:** o efeito terapêutico do MDMA juntamente com a psicoterapia pode ser eficaz para o tratamento de TEPT, pois o MDMA parece diminuir a resposta ao medo e a defensiva sem bloquear o acesso às memórias, podendo facilitar o engajamento na terapia, fortalecendo a aliança terapêutica e aumentando a identificação e resposta aos estados emocionais.

Palavras-chave: MDMA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. PTSD. Psychotherapy.

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. clarinha.godoy29@yahoo.com.br

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. evelinsisiki4@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. giovanna.misiunas@gmail.com

⁴ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. u-marcos3@estudante.unisa.br

⁵ Professora Orientadora. Mestre em Ciências Humanas, Universidade Santo Amaro - SP – cpolubriaginof@prof.unisa.br

ABSTRACT

BACKGROUND: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a chronic illness triggered by exposure to a series of traumatic events, which can cause significant impairment to occupational and social function and whose symptoms last at least thirty days. Once diagnosed, treatment consists of psychotherapy associated with pharmacotherapy. However, many do not respond to currently available treatments. For this reason, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) emerges as an alternative, as it results in a decrease in the fear and defensive response without blocking access to memories, thus, it has the potential to facilitate engagement in therapy and strengthen the alliance between professional and patient. **METHODOLOGY:** a descriptive literature review was conducted in relation to the therapeutic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in patients with PTSD from 2010 to 2024 through the platforms PubMed, Scielo, Portal BVS and EBSCO. **RESULTS AND DISCUSSION:** among participants in the control group, symptoms of post-traumatic stress disorder remained below baseline values. The active doses (75mg and 125mg) of MDMA proved to be safe, presenting adverse events of mild to moderate severity. **CONCLUSION:** the therapeutic effect of MDMA together with psychotherapy can be effective for the treatment of PTSD, as MDMA appears to reduce the fear response and defensiveness without blocking access to memories, and can facilitate engagement in therapy, strengthening the therapeutic alliance and increasing identification and response to emotional states.

Keywords: MDMA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. PTSD. Psychotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma doença debilitante, muitas vezes crônica e desencadeada pela exposição a uma série de eventos traumáticos. É caracterizada por sintomas de reexperimentação do trauma original, hipervigilância, alterações negativas na cognição/humor e alteração na excitação e reatividade. Dentre os sintomas, destacam-se, ainda, memórias angustiantes, sofrimento psicológico intenso, amnésia dissociada, irritabilidade ou explosões de raiva, perturbação do sono e comportamentos imprudentes ou autodestrutivos (BOYD et al., 2018).

Morgan (2020), ressalta que pessoas diagnosticadas com TEPT geralmente evitam pensamentos e emoções relacionadas ao trauma e discussão do evento traumático. No entanto, o evento é muitas vezes revivido por meio de lembranças intrusivas e recorrentes, episódios dissociativos (*flashbacks*) e pesadelos.

Schrader e Ross (2021) ressaltam que para o diagnóstico de TEPT uma pessoa deve ser exposta de maneira significativa ao trauma, o que pode causar prejuízo à função ocupacional e social por mais de um mês. Pacientes com diagnóstico de TEPT estão em maior risco de distúrbios de múltiplos sistemas de órgãos, o que inclui o sistema musculoesquelético e o cardiovascular e, além disso, frequentemente sofrem uma variedade de doenças psiquiátricas (NILAWEERA et al., 2020). Acredita-se, também, que o risco de suicídio, o uso abusivo de álcool e outras substâncias e depressão sejam elevados nessa população de pacientes (HOLLIDAY et al., 2020).

Uma vez diagnosticada, o tratamento deve ter início imediato. Os tratamentos existentes para TEPT incluem tanto farmacoterapia quanto psicoterapia. Sottile e Vida (2022) relatam que o tratamento é complicado e muitas vezes ineficaz. Entre 40% e 70% dos pacientes diagnosticados com o transtorno sofrem sintomas recorrentes apesar do tratamento. Os métodos mais reconhecidos de psicoterapia para TEPT são Terapia Cognitiva Comportamental, dessensibilização e reprocessamento do movimento dos olhos e psicoterapia psicodinâmica. As psicoterapias de primeira linha, como terapia de processamento cognitivo e terapia de exposição prolongada, só induzem

remissão completa em 28 a 40% dos pacientes (BOYD; LANIUS; McKINNON, 2018). A exposição prolongada é considerada o padrão ouro entre os tratamentos não farmacológicos e pressupõe a exposição do paciente a gatilhos relacionados ao trauma que desencadeiam respostas ao medo, com objetivo de extinguir o medo associado a esses gatilhos. Conforme Feduccia e Mithoefer (2018), alguns pacientes experimentam uma redução dos sintomas de TEPT após a terapia, no entanto, 40 a 60% dos pacientes não respondem adequadamente.

Os tratamentos farmacológicos atuais baseiam-se no uso dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs). Sertralina e paroxetina são terapêuticas medicamentosas de primeira linha, embora ensaios controlados aleatoriamente sugerem que a fluoxetina e o inibidor de recaptção de serotonina e norepinefrina também podem ser eficazes no tratamento de TEPT (SOTTILE; VIDA, 2022). Além dos ISRSs, outras classes de medicamentos testados incluem antagonistas alfa-adrenoreceptor (prazosin), antipsicóticos atípicos (risperidona, fenzilina), antidepressivos tricíclicos (imipramina), anticonvulsivos (tiagabina) e anti-histamínicos (hidroxizina) (AKIKI; ABDALLAH, 2018).

Várias metanálises descobriram que, embora alguns estudos não mostrassem um efeito medicamentoso significativo, em geral, a taxa de resposta à farmacoterapia foi de 20 a 22% maior que a resposta ao placebo. No geral, as evidências de farmacoterapia e psicoterapia nos estudos indicam que os tratamentos existentes para TEPT são ineficazes em 25 a 50% dos pacientes que se inscrevem em ensaios clínicos. Nesse cenário, novas terapêuticas custo-efetivas são necessárias para reduzir as taxas substanciais de falha no tratamento associado ao TEPT (MITHOEFER et al., 2010).

Em 1980, devido ao seu caráter estimulante e alucinógeno, seu comércio se tornou ilegal em virtude do uso recreativo disseminado mundialmente. Desse modo, foi incluído na Lista 1 (substâncias entorpecentes) da convenção da Organização das Nações Unidas (ONU) e, conseqüentemente, classificada como uma substância controlada pela *Drug Enforcement Agency* (DEA) nos Estados Unidos. Essa classificação engloba substâncias que não possuem utilização terapêutica aprovada e que apresentam um alto potencial de abuso (SESSA, NUT, 2018).

No Brasil, é definida pela Portaria 344 da Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA), de 12 de maio de 1998, como uma substância de uso restrito (droga classe 1). Por esta razão, a investigação sobre utilização clínica é muito complexa, controversa e desafiadora do ponto de vista jurídico e político. O processo para obter acesso ao MDMA e às licenças de investigação é demorado e caro, o que torna um desafio a realização de pesquisas com essa substância no Brasil.

O objetivo geral desse estudo é avaliar a segurança e eficácia da psicoterapia assistida com 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) para transtorno de estresse pós-traumático. Paralelamente a esse objetivo central, buscou-se comparar os pontos positivos e negativos da terapia convencional e psicoterapia assistida com MDMA, identificar o efeito terapêutico da substância e caracterizar em quais situações ela deve ser usada em conjunto à psicoterapia.

2 METODOLOGIA

2.1. DESENHO DO ESTUDO:

Esse estudo consiste em uma revisão bibliográfica do tipo descritiva. Inicialmente, a pesquisa envolveu a formulação de uma pergunta orientadora, seguindo a estratégia PICO – população (qual o grupo de pacientes?), intervenção (qual tratamento será avaliado?), comparação (qual alternativa à intervenção será analisada?), outcome (quais os desfechos clínicos da pesquisa?). O tema escolhido foi Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) e a intervenção de interesse foi a eficácia terapêutica do 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) em tratamento psicoterapêutico comparado à psicoterapia associada a outros fármacos.

2.2. DESCRITORES E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

Os artigos científicos foram selecionados utilizando as bases de dados e bibliotecas virtuais na área da saúde, a saber: PubMed, LILACS, Scielo, Portal Regional da BVS e EBSCO MEDLINE. Foram utilizados os termos “MDMA” e “3,4- *Methylenedioxymethamphetamine*” combinados com “PTSD” (Post-Traumatic Stress Disorder) e “*psychotherapy*”, usando o conector “AND”.

Os critérios de inclusão abrangeram ensaios clínicos randomizados com grupo controle, estudos observacionais em seres humanos, diversidade de gênero, idade e etnia, com foco na relação entre MDMA e TEPT.

Foram excluídos os estudos duplicados, os que envolviam menores de 18 anos, os que abordavam transtornos diferentes do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ou que discutiam sobre overdose, epidemiologia do *ecstasy* e os impactos sociais de seu uso recreativo.

2.3. ANÁLISE DOS DADOS:

Foi realizada a leitura dos artigos para seleção dos tópicos relacionados com o estudo para posterior discussão.

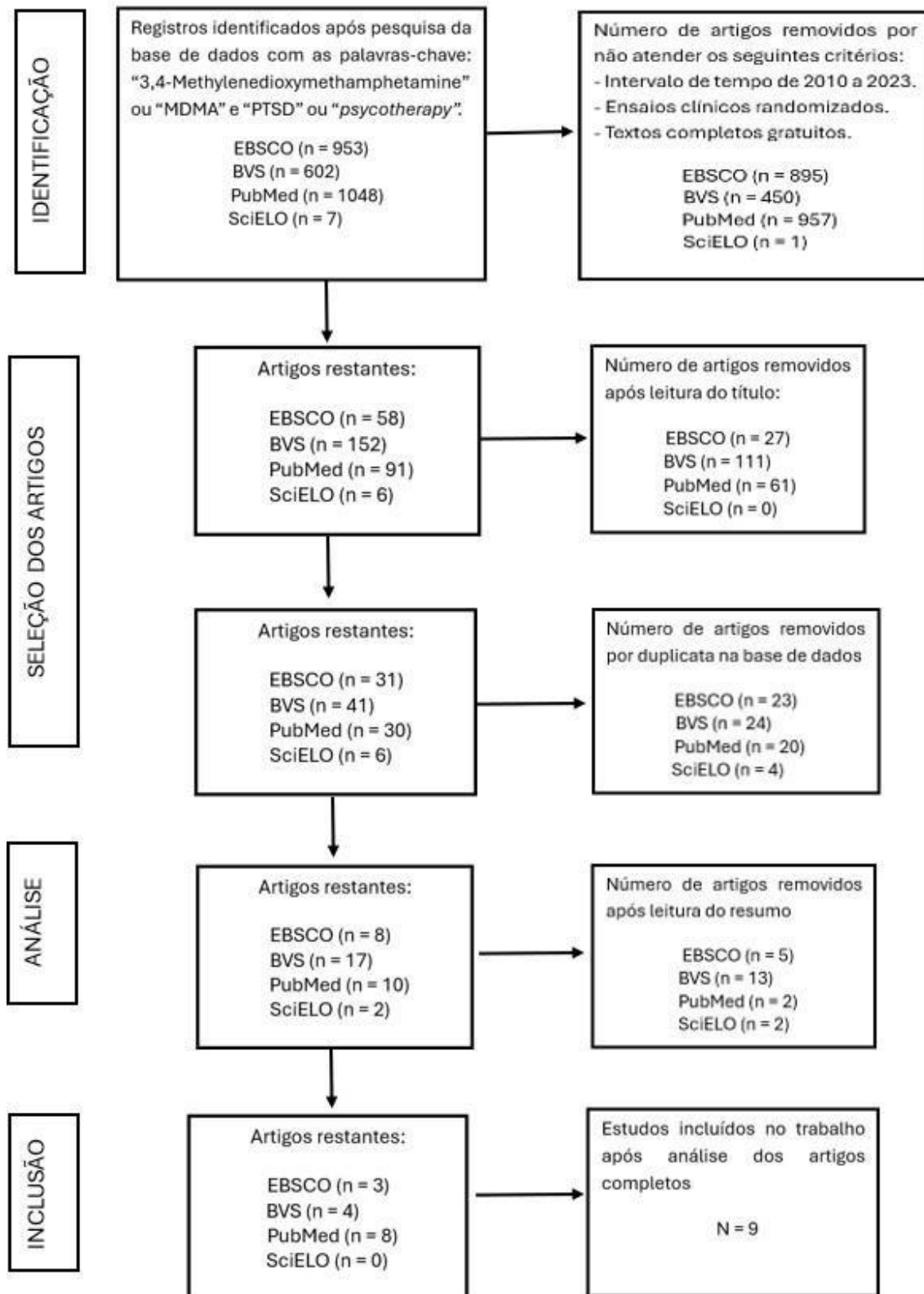
2.4. SELEÇÃO DOS ARTIGOS:

A pesquisa realizada nas bases de dados virtuais apresentou, inicialmente, um total de 2610 artigos. Porém, conforme apresentado no fluxograma da **figura 1**, foram selecionados nove artigos após triagem segundo os critérios de elegibilidade.

Dos 2610 artigos iniciais, 2303 foram removidos por não atender aos critérios de intervalo de tempo (2010 a 2024), pesquisas realizadas como ensaio clínico randomizado e disponibilidade do texto integral. Em seguida, outros 199 artigos foram excluídos após leitura do título e incompatibilidade com o objetivo do trabalho. Na etapa seguinte, foram excluídos 71 artigos duplicados na base de dados e 22 artigos após leitura do resumo, o que deixou 15 artigos para leitura integral e avaliação das evidências. Por fim, após a leitura, nove artigos foram selecionados para essa revisão bibliográfica.

Abaixo, na **figura 1**, será apresentado o fluxograma da pesquisa.

FLUXOGRAMA ADAPTADO PRISMA PARA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DESCRITIVA



Fonte: Fluxograma adaptado do método PRISMA (PAGE et al., 2021).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de psicodélicos para aumentar os benefícios clínicos da psicoterapia não é uma ideia nova. Segundo Laurie et al. (2019), no final da década de 1960, depois que o uso terapêutico da dietilamida do ácido lisérgico (LSD) foi proibido, alguns terapeutas começaram a explorar outras drogas como ferramentas para obter melhores resultados curativos. O 3,4-metilenodioximetamfetamina (MDMA) foi sintetizado e patenteado pelo laboratório alemão Merck, em 1912, como inibidor de apetite, mas não se tornou comercialmente viável. Em 1950, ressurgiu como método para reduzir a inibição em pacientes submetidos à psicanálise, atuando como elevador do estado de ânimo e complemento nas psicoterapias (MORO et al. 2006). O MDMA apareceu como uma alternativa ao LSD por ser mais facilmente tolerado. As primeiras pesquisas remontam a 1970 e foram introduzidas pelo químico russo-estadunidense Alexander Shulgin, que estudava psicodélicos desde o início da década de 60 (SESSA, 2015).

O período compreendido entre os anos de 1977 e 1984 ficou conhecido como a época áurea do êxtase. Alguns terapeutas reconheciam que o MDMA era uma poderosa ferramenta, considerada a penicilina para a alma. Mas, durante a década de 80, o MDMA tornou-se popular como droga recreativa, o que motivou sua proibição e, conseqüentemente, todas as pesquisas foram suspensas e nenhum estudo foi realizado nas décadas de 1980 e 1990 (BAHJI et al., 2019).

Em 2004, estima-se que 11 milhões de pessoas nos Estados Unidos tenham experimentado o MDMA em algum momento de suas vidas e, em 2011, a quantidade de usuários aumentou para 14,5 milhões. Diante desse cenário, somente em 2010 foi publicado o primeiro estudo clínico controlado demonstrando psicoterapia assistida por MDMA (MUSTAFA et al., 2020).

3.1. MECANISMO DE AÇÃO:

O MDMA é um composto derivado da metanfetamina que apresenta propriedades estimulantes e alucinógenas. O seu mecanismo de ação não está bem esclarecido, contudo, foi observado que o MDMA atua no aumento da liberação de neurotransmissores de monoamina oxidase (MAO) nos terminais

axônicos e age inibindo a recaptção de serotonina (5-HT). Adicionalmente, age bloqueando a monoamina oxidase A (MAO A) na via serotoninérgica, que é responsável pela sua metabolização, e, além disso, ainda gera um decréscimo na atividade da enzima triptofano hidroxilase (TPH), encarregada pela sua síntese (KALANT, 2001; XAVIER et al., 2008).

Uma vez ingerido, o MDMA interfere no transportador vesicular de monoaminas (VMAT), veículo responsável pela internalização da serotonina (5-HT) dos estoques citoplasmáticos nas vesículas, fazendo com que esse neurotransmissor seja liberado das vesículas. O MDMA também altera a função da proteína transportadora de serotonina sódio-dependente humana (SERT), que tem a função de transportar a serotonina da fenda sináptica para o neurônio pré-sináptico. Essa alteração promove a liberação de 5-HT na fenda sináptica. Doses agudas de MDMA podem produzir até 80% da serotonina disponível. Uma vez libertado, o 5-HT liga-se a receptores pós-sinápticos em várias partes do cérebro e, por meio dos seus efeitos neuromoduladores, reduz a ansiedade e a depressão, aumenta o humor positivo, a confiança, a abertura e a empatia emocional. Por esse motivo, fármacos inibidores da recaptção de serotonina, como fluoxetina e citalopram, reduzem a ação do MDMA nos neurônios serotoninérgicos.

A partir de um levantamento de estudos controlados realizado e conduzido por KAMILIAR-BRITT; BEDI, em 2015, se verificou que, ao administrar MDMA em indivíduos saudáveis, ocorreu a liberação dos neurotransmissores citados anteriormente. Isso acarreta uma elevação cognitiva da empatia e diminuição na percepção de expressões ou sentimentos negativos – sendo que isso deve estar correlacionado a uma maior ativação da região ventral estriada do cérebro e um decréscimo na atividade da região da amígdala, responsável pela formação de memórias com conteúdo emocional e na interpretação dos sentimentos, resultando nos sintomas estimulantes observados ao se utilizar esse composto.

Seus efeitos psicoestimulantes são observados 20 a 60 minutos após a ingestão de doses moderadas (75 a 100mg), que duram de duas a quatro horas. O pico de concentração plasmática ocorre cerca de duas horas após a administração oral e seus níveis residuais podem ser encontrados até 24 horas após a última dose. É principalmente metabolizada pela CYP2D6 (citocromo

P450) no fígado e possui um tempo de meia-vida estimado de oito horas (ALMEIDA; SILVA, 2000). A eliminação da droga ocorre em parte pelo metabolismo hepático e 65% é eliminado sem metabolização por excreção renal.

Os efeitos sobre o humor são mediados pela dopamina e pela serotonina, e os efeitos sobre a termorregulação são mediados pela noradrenalina. Os efeitos incluem aumento de energia, distorções na percepção do tempo e maior prazer a partir de experiências táteis. No entanto, é importante lembrar que o MDMA também pode ter efeito tóxico, principalmente quando usado em excesso ou de forma inadequada.

Adicionalmente, se constatou que após a administração de MDMA ocorre um aumento nos níveis sanguíneos de cortisol, prolactina, hormônio adrenocorticotrópico, deidroepiandrosterona e hormônio antidiurético. Contudo, esse mecanismo não está bem elucidado em literatura (DE LA TORRE et al., 2014; XAVIER et al., 2008).

3.2. EFEITOS TERAPÊUTICOS:

Thal e Lommen (2018) ressaltam que um tratamento combinado de MDMA e psicoterapia pode ser eficaz para o tratamento de TEPT, pois o MDMA parece diminuir a resposta ao medo e diminuir a defensiva sem bloquear o acesso às memórias, podendo facilitar o engajamento na terapia, fortalecendo a aliança terapêutica e aumentando a identificação e resposta aos estados emocionais. Essa substância parece aumentar os sentimentos de confiança, trazer memórias reprimidas e traumáticas à tona e reduzir o medo normalmente associado a essas memórias (MITHOEFER et al., 2012).

3.3. ANÁLISE DOS ARTIGOS:

Uma vez selecionados, foi utilizado o instrumento adaptado de coleta de dados para extração dos dados dos estudos, a saber: títulos dos artigos e periódicos onde foram publicados, autores, ano de publicação, idioma e locais de execução dos estudos (SOUZA et al. 2010).

Os participantes dos estudos foram distribuídos aleatoriamente entre os grupos controle e tratamento. Em sete desses estudos (MITHOEFER et al., 2010; OT'ALORA et al., 2018; MITHOEFER et al., 2013; OEHEN et al., 2013;

MITHOEFER et al., 2018; MITCHELL et al., 2021 e MITCHELL et al., 2023), os pesquisadores investigaram a relação entre o uso do MDMA na psicoterapia para o TEPT e a melhora prognóstica dos pacientes após o tratamento. Os dois estudos restantes (PONTE et al., 2021 e BREWERTON et al., 2022), mensuraram a relação da psicoterapia assistida por MDMA em sintomatologias específicas prevalentes nos quadros de TEPT, sendo eles: distúrbios do sono e transtornos alimentares.

O mecanismo neuronal ainda não está bem elucidado, porém, é sabido que esse composto gera reações pró-sociais e atua na melhora das recordações traumáticas. Sendo assim, foram realizados alguns estudos para se analisar essa interação.

As amostras dos grupos foram otimizadas e distribuídas de forma randomizada entre os grupos controle e grupos placebo. Os critérios de inclusão e exclusão dos participantes foram relatados em detalhes nas publicações. Em síntese, cinco estudos tiveram tamanho amostral no intervalo entre $20 \leq n < 30$ e quatro estudos mais recentes foram realizados com amostras maiores, no intervalo $50 < n \leq 90$. A idade média das amostras ficou em torno de 40,5 anos. Os estudos recrutaram participantes de ambos os sexos com TEPT crônico (sintomas há mais de seis meses) resistente ao tratamento e pontuação de gravidade na escala de TEPT (DSM-IV, DSM-V, CAPS-IV E CAPS-V) acima de 50 pontos. Os critérios diagnósticos serão explanados mais adiante.

Os participantes selecionados foram randomizados e separados em grupos controle para receber doses ativas de MDMA de 125mg e, se consideradas seguras, receberam uma dose suplementar de 100 ou 75mg, a depender do estudo. Ao grupo placebo era oferecido apenas psicoterapia ou doses subterapêuticas de MDMA (20-40mg).

Os medicamentos psiquiátricos foram reduzidos gradualmente e descontinuados antes do início das sessões experimentais. Ansiolíticos e hipnóticos sedativos foram utilizados se necessários. As sessões com uso de MDMA foram precedidas por três reuniões preparatórias com psicoterapia com duração de 90 minutos. As reuniões eram mensais e tinham abordagens não-diretivas com coterapeutas, cuja finalidade era criar um ambiente com suporte e segurança, encorajando os pacientes a períodos de reflexão interna e diálogo sobre pensamentos, emoções e memórias.

Os instrumentos utilizados para a medição dos efeitos dos experimentos foram sistemas de pontuações utilizados para o diagnóstico clínico de TEPT e de sintomatologias ou transtornos associados, a saber: CAPS (Clinician Administered PTSD Scale) versões IV e V; PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index); DES-II (Dissociative Experiences Scale – II); BDI-II (Beck Depression Inventory-II) e o EAT-26 (Eating Attitudes Test 26) (SILVA et al., 2023).

O CAPS (Clinician Administered PTSD Scale) versões IV e V foi o principal sistema de mensuração utilizado em oito dos nove estudos. Consiste numa entrevista estruturada diagnóstica do TEPT e da severidade dos sintomas. Foram utilizadas as versões IV e V, acompanhando as atualizações do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) (WEATHERS et al., 2018).

O Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) é um questionário elaborado para avaliar a qualidade e distúrbios do sono presentes, em especial, nos pacientes com transtornos psiquiátricos. É composto por sete critérios que abordam desde a duração e latência do sono até o uso de medicamento.

A escala Dissociative Experiences Scale – II (DES-II) mede a frequência de experiências dissociativas no dia a dia dos indivíduos a partir de um questionário com 28 itens. É contabilizada a escala e a intensidade de tais experiências dentro de um amplo espectro que vai de sintomas mais leves aos mais severos. Muito útil na mensuração de distúrbios dissociativos (CARLSON; PUTNAM, 1993).

Na sequência, temos a escala Beck Depression Inventory-II (BDI-II), outro questionário com 21 itens que é amplamente utilizado para medir a severidade de depressão em adolescentes e adultos, embora não detenha caráter de ferramenta diagnóstica, é amplamente confiável na avaliação de resultados dos tratamentos de indivíduos expostos anteriormente a traumas (BECK et al., 1996).

A última escala é o Eating Attitudes Test 26 (EAT-26). Este teste psicométrico consiste num questionário com 26 componentes que mensuram a presença e intensidade de sintomas de transtornos alimentares, como anorexia nervosa e bulimia (GARNER et al., 1982).

O estudo realizado por Mithoefer no ano de 2011 foi o precursor. A pesquisa avaliou 20 pacientes com TEPT refratário à psicoterapia e à psicofarmacologia. Os participantes foram aleatoriamente designados para

psicoterapia com droga ativa concomitante (n = 12) ou placebo inativo (n = 8) administrado durante duas sessões de psicoterapia experimental de oito horas. O resultado primário foi medido pela pontuação CAPS e os resultados secundários incluíram dois autorrelatos: a Escala de Impacto de Eventos Revisada (IES-R) e a Lista de Verificação de Sintomas. Ao avaliar as pontuações do CAPS e IES-R, verificou-se melhora com significância estatística em ambos os grupos. No entanto, o grupo MDMA exibiu melhor resposta clínica, com 10 dos 12 indivíduos não se enquadrando mais nos critérios para TEPT. O grupo experimental teve mais aumento na pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura do que o grupo placebo. O grupo MDMA apresentou tontura, aperto na mandíbula, perda de apetite, frieza e náusea. Os efeitos adversos comuns em ambos os grupos foram mau humor, ansiedade, fadiga, dor de cabeça e náusea, mas, foram resolvidos em poucos dias.

Na sequência do estudo anterior, em 2013, Mithoefer estendeu o tratamento com MDMA para o grupo placebo. Nessa fase, 19 indivíduos foram avaliados. Oito sujeitos receberam uma terceira dose e dezesseis completaram uma avaliação adicional do CAPS e IES-R. As pontuações para os 16 indivíduos não variaram significativamente entre dois meses pós-tratamento e o acompanhamento de longo prazo. Esses dois estudos de acompanhamento demonstraram potenciais efeitos a longo prazo e sustentabilidade do tratamento com MDMA.

Outro estudo, Oehen, P. et. al. 2013, avaliou 12 indivíduos. Oito indivíduos receberam a dose completa de 125mg e quatro receberam 25mg como dose placebo. Os indivíduos foram submetidos a três sessões de psicoterapia assistida por MDMA e 12 sessões de apenas psicoterapia. Diferente das duas pesquisas anteriores, neste estudo a pressão arterial e a frequência cardíaca do grupo experimental quase não apresentaram significância estatística quando comparadas ao placebo. Os efeitos colaterais comuns em ambos os grupos também foram ligeiramente diferentes, com os participantes relatando insônia e perda de apetite, enquanto o grupo experimental relatou inquietação, aperto na mandíbula, sede e frio. Após três sessões, a pontuação CAPS diminuiu entre o grupo experimental. No estudo cruzado para os quatro indivíduos que receberam placebo, dois obtiveram resposta clínica, não preenchendo mais os critérios para TEPT. Após um ano, cinco dos 12 indivíduos não preenchiam mais os critérios

de TEPT. Esse estudo corrobora os resultados das pesquisas anteriores e fornece informações sobre a aplicação clínica da psicoterapia assistida por MDMA.

As pesquisas realizadas em 2018 por M. Ot'alora G et al. e Mithoefer MC et al. 2018 apresentam métodos ligeiramente diferentes dos anteriores. Embora os critérios de inclusão tenham sido definidos como pontuação CAPS maior que 50, não foi especificado a duração da psicoterapia e farmacoterapia que um sujeito havia tentado anteriormente. O primeiro estudo contou com 28 participantes (13 no grupo de 125mg, 9 no grupo de 100mg e 6 no grupo placebo). O segundo estudo selecionou 26 indivíduos (12 no grupo 125mg, 7 no grupo 75mg e 7 no grupo placebo ativo 30mg). Duas sessões de psicoterapia assistida por MDMA ocorreram no intervalo de um mês, sucedidas por seis sessões de psicoterapia. O grupo de 30mg em estudo cruzado teve uma redução estatisticamente significativa no resultado primário, embora os indivíduos de 75mg não tenham apresentado melhora adicional dos sintomas. No acompanhamento a longo prazo, os indivíduos que receberam 100 e 125mg de MDMA foram melhores do que os valores basais. Esses estudos sugerem que doses mais baixas (75mg) podem ser benéficas na redução dos sintomas de TEPT, no entanto, são necessárias mais investigações quanto à necessidade de uma terceira sessão de tratamento com resultados mais benéficos.

Os estudos realizados por PONTE et al. 2021 e BREWERTON et al. 2022, examinaram a eficácia da psicoterapia assistida por MDMA em sintomas específicos encontrados em casos de TEPT, como distúrbios do sono e transtornos alimentares, respectivamente. A inclusão desses estudos justifica-se porque esses problemas estão entre os sintomas mais angustiantes e comumente relatados no transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).

A análise realizada por PONTES et al., em 2021, teve uma amostra randomizada de 63 participantes com idade média de 40,8 anos, sendo 34 homens e 29 mulheres diagnosticados pelo CAPS-IV com TEPT crônico resistente ao tratamento. Os dados foram agrupados em dois grupos de tratamento (16 voluntários no grupo controle 0-40mg e 46 voluntários no grupo ativo 75-125mg). Todos os participantes completaram pelo menos uma sessão experimental cega e pelo menos uma avaliação de acompanhamento. Um participante completou o CAPS-IV no desfecho primário, mas não completou o

PSQI no início do estudo e, portanto, foi omitido das análises. Segundo PONTES et al., os resultados fornecem evidências convincentes dos efeitos benéficos da psicoterapia assistida por MDMA no tratamento de distúrbios do sono em indivíduos com TEPT. Houve significativa na redução na pontuação do CAPS-IV e melhora na qualidade do sono no grupo com MDMA (53,2% com melhora clinicamente relevante no PSQI) em relação ao grupo controle, juntamente com a manutenção da redução após acompanhamento de 12 meses, na qual 21 dos 63 participantes não preenchiam mais aos critérios diagnósticos de TEPT e distúrbio do sono.

Os transtornos alimentares são outras comorbidades frequentemente associadas ao TEPT. BREVERTON et al. 2022, buscando avaliar potenciais benefícios do MDMA para pacientes com TEPT associado a transtorno alimentar, estruturaram uma pesquisa com amostra de 89 participantes (31 homens e 58 mulheres). Entre os que completaram o estudo (n = 82), 40 participantes eram do grupo placebo e 42 do grupo ativo. Como resultados, houve melhoras significativas nos valores dos indicadores de transtorno alimentar nos participantes em uso da MDMA em relação ao grupo placebo. O estudo apresentou algumas limitações como a não medição do IMC em todos os indivíduos pós-tratamento e alguns indivíduos não apresentarem alterações confiáveis e clinicamente significativas nas pontuações do EAT-26.

Dentre as pesquisas mais recentes sobre o tema estão as realizadas por MITCHELL et al., em 2021 e 2023. Em estágio mais avançado (fase 2 e fase 3), os autores buscaram avaliar a eficácia do uso de MDMA como um coadjuvante à terapia em pacientes com TEPT crônico resistente ao tratamento. A fase 2 do estudo (MITCHELL et al., 2021), realizado em uma clínica psiquiátrica ambulatorial nos EUA, contou com uma amostra de 90 participantes (31 homens e 59 mulheres), com 18 anos ou mais, com TEPT crônico (duração \geq 6 meses) e com pontuação total na escala de TEPT administrada pelo médico (CAPS-IV) de 50 ou mais. Os participantes foram distribuídos em três grupos de doses diferentes de MDMA mais psicoterapia: 30 mg (controle ativo), 75 mg ou 125 mg. Foram mascarados investigadores, avaliadores independentes de resultados e participantes até depois do desfecho primário. O MDMA foi administrado por via oral em duas sessões de oito horas com psicoterapia manualizada concomitante.

O desfecho primário foi a alteração média na pontuação total do CAPS-IV

desde o início até um mês após a segunda sessão experimental. Os participantes dos grupos de 30 e 75mg foram posteriormente submetidos a três sessões de psicoterapia assistida por MDMA de 100-125 mg em um cruzamento aberto e todos os participantes foram avaliados 12 meses após a última sessão de MDMA. A segurança foi monitorada por meio de eventos adversos, reações esperadas relatadas espontaneamente, sinais vitais e ideação e comportamento suicida.

Na fase 3, os participantes receberam três doses de MDMA ou placebo em ambiente clínico controlado e na presença de uma equipe terapêutica treinada (placebo n = 44. MDMA n = 46). À semelhança do estudo anterior, houve melhora significativa nos sintomas. O uso do MDMA mostrou-se seguro, apresentando eventos adversos de gravidade leve a moderada e incluíram rigidez muscular, diminuição do apetite, náuseas, hiperidrose e sensação de frio. Não foi observado aumento de eventos adversos relacionados ao suicídio no grupo MDMA. Ao finalizar as duas fases, os dados demonstraram que três doses de MDMA administradas em conjunto com terapia manual ao longo de 18 semanas resultam em uma atenuação significativa e robusta dos sintomas de TEPT e comprometimento funcional, conforme avaliado pelo CAPS-5. O MDMA também mitigou significativamente os sintomas depressivos avaliados (MITCHEL et al.,2023).

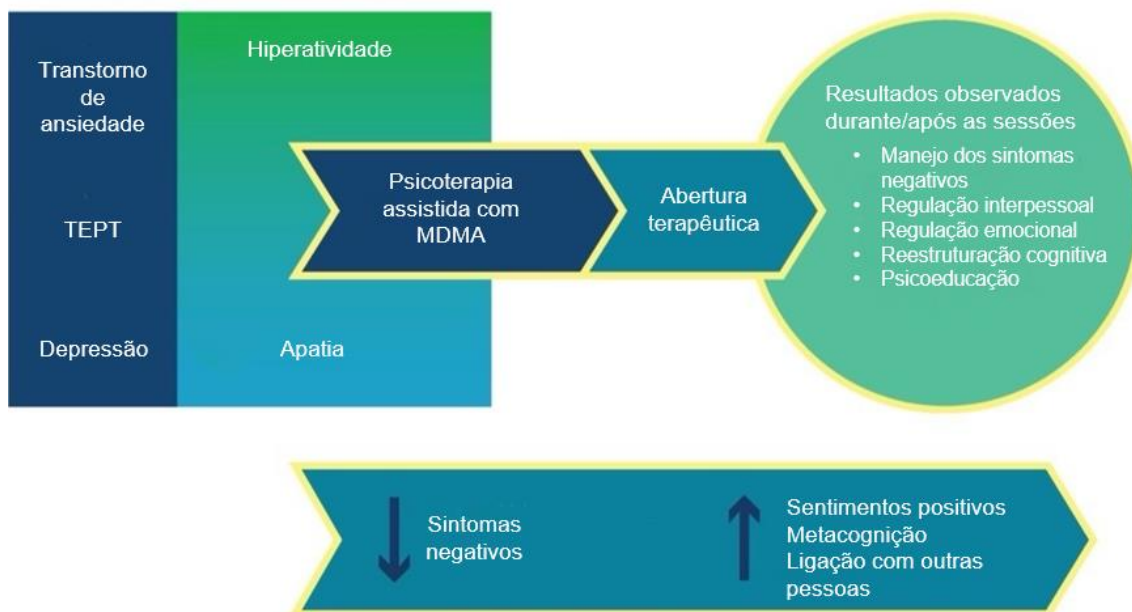
3.4. REFLEXÃO SOBRE OS DADOS ENCONTRADOS:

O TEPT é uma condição biopsicossocial complexa e muitas vezes crônica que resulta em perda persistente de função, baixa qualidade de vida e altos custos pessoais, sociais e financeiros. Está frequentemente associada à alta morbidade, risco de suicídio e comorbidades psiquiátricas associadas, como depressão, ansiedade, insônia, transtornos alimentares, abuso de substâncias e problemas de memória.

A enfermidade em questão não dispõe de um tratamento específico. Atualmente, a abordagem terapêutica envolve uma variedade de terapias, algumas focadas em traumas, outras não. Em determinados casos, são prescritos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da 5-HT ou inibidores da recaptação de 5-HT e NE, como a sertralina e a paroxetina. No entanto, essas abordagens não têm demonstrado grande sucesso terapêutico.

Diante disso, propõe-se a utilização de uma psicoterapia com o uso de MDMA, que tem mostrado benefícios e melhorias no quadro clínico (**figura 2**) (YAZAR-KLOSINSKI; MITHOEFER, 2017; U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS, 2018):

Fig. 2 - Usos potenciais do MDMA nos distúrbios psicológicos



FONTE. YAZAR-KLOSINSKI; MITHOEFER. *Clin Pharma and Therapeutics*, Volume: 101, Issue: 2, Pages: 194-196, First published: 09 November 2016, DOI: (10.1002/cpt.f565)

Os resultados preliminares divulgados pelos estudos são animadores e ilustram um benefício potencial da terapia assistida por MDMA para TEPT em relação às farmacoterapias de primeira linha aprovadas pela FDA, sertralina e paroxetina, que exibiram efeitos menores em estudos principais (FEDUCCIA et al. 2019).

Esse sucesso terapêutico foi demonstrado nos estudos realizados por MITHOEFER et al., 2010; OT'ALORA et al., 2018; MITHOEFER et al., 2013; OEHEN et al., 2013; MITHOEFER et al., 2018; MITCHELL et al., 2021; MITCHELL et al., 2023; PONTE et al., 2021 e BREWERTON et al., 2022, citados anteriormente. Sendo assim, é uma alternativa relevante que deve ser considerada na terapia com pacientes com TEPT que não responderam de maneira satisfatória ao tratamento atual. Após a realização dessas pesquisas, a terapia assistida por MDMA para TEPT recebeu a designação de Terapia Inovadora da *Food and Drug Administration* (FDA), e o protocolo e plano de análise estatística (SAP) foram desenvolvidos em conjunto com a FDA.

4 CONCLUSÃO

Os tratamentos existentes para TEPT incluem tanto farmacoterapia quanto psicoterapia. A terapia de exposição prolongada é considerada o padrão ouro entre os tratamentos não farmacológicos e pressupõe a exposição do paciente a gatilhos relacionados ao trauma que desencadeiam respostas ao medo, com objetivo de extinguir o medo associado a esses gatilhos. Porém, somente alguns pacientes experimentam uma redução dos sintomas de TEPT após a terapia. Nesse contexto, os estudos realizados sugerem que a psicoterapia utilizando a MDMA é uma alternativa terapêutica viável para o tratamento do transtorno de estresse pós-traumático, pois o MDMA parece diminuir a resposta ao medo e a defensiva sem bloquear o acesso às memórias, facilitando o engajamento na terapia, fortalecendo a aliança terapêutica e aumentando a identificação e a resposta aos estados emocionais.

As taxas de redução e remissão do prognóstico foram maiores nos grupos controle em comparação aos grupos placebo. Podendo o MDMA ser administrado tanto como um adjuvante na terapia quanto um medicamento com início rápido para os pacientes que não responderam de maneira satisfatória aos tratamentos atuais. Os estudos relataram que a psicoterapia assistida pelo MDMA pode ser administrada com segurança em um ambiente clínico. Os eventos adversos emergentes ao tratamento que foram mais prevalentes no braço do estudo MDMA foram tipicamente transitórios, leves a moderados em gravidade e incluíram aperto muscular, diminuição do apetite, náuseas, hiperidrose e sensação de frio.

Tendo em vista o quadro apresentado, ressaltamos que mais estudos devem ser realizados com grupos de tamanho amostral maior e com mais diversidade de contextos sociais para o aprofundamento do mecanismo de ação da 3,4-metilenodioximetanfetamina, bem como as implicações neurológicas no organismo, principalmente no uso a longo prazo.

REFERÊNCIAS

BAHJI A.; FORSYTH A.; GROLL D.; HAWKEN E. Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) – assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**. v. 96, p. 35-37, aug. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109735>

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BROWN, G. Beck Depression Inventory–II. PsycTests Dataset, [S.L.], 1996. **American Psychological Association (APA)**. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/t00742-000>

BOYD J.E.; LANIUS R.; MCKINNON M.C. Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence. **Journal of psychiatry & neuroscience: JPN**. v. 43, p. 7-25, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1503/jpn.170021>

BREWERTON, T. D.; et al.; MDMA-assisted therapy significantly reduces eating disorder symptoms in a randomized placebo-controlled trial of adults with severe PTSD. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 149, p. 128-135, maio 2022. Elsevier BV. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.008>

CARLSON, E. B.; PUTNAM, Frank W.; An update on the Dissociative Experiences Scale. **Dissociation: Progress in the Dissociative Disorder**. v. 6, n. 1, p. 16-27, março 1993. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/232515683_An_Update_on_the_Dissociative_Experiences_Scale

DE LA TORRE, R.; et al.; Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. **Therapeutic drug monitoring**. v. 26, n. 2, p. 137-144, 2004. Disponível em: [doi:10.1097/00007691-200404000-00009](https://doi.org/10.1097/00007691-200404000-00009).

FEDUCCIA, A. A.; JEROME, L.; YAZAR-KLOSINSKI, B.; EMERSON, A.; MITHOEFER, M. C.; DOBLIN, R.; Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA- Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. **Frontiers in psychiatry**. v. 10, n. 650. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00650>

FEDUCCIA A.A.; MITHOEFER M.C. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**. v. 84, p. 221- 228, mar. 2018.

GARNER, D. M.; OLMSTED, M. P.; BOHR, Y.; GARFINKEL, P. E. The Eating Attitudes Test: psychometric features and clinical correlates. **Psychological Medicine**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 871 878, nov. 1982. Cambridge University Press (CUP). Disponível em: <https://doi.org/10.1017/s0033291700049163>

HOLLIDAY R.; BORGES L.M.; YODER K.A.; HOFFBERG A.S.; BRENNER L.A.;

MONTEITH L.L. Posttraumatic Stress Disorder, Suicidal Ideation and Suicidal Self-Directed violence Among U.S. Military Personnel and Veterans: A Systematic' Review of the Literature from 2010 to 2018. **Frontiers in Psychology**. v. 11, p. 1-23, jan 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389%2Ffpsyg.2020.01998>

KALANT, H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**. v. 165, n. 7, p. 917-928, 2001. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc81503/>

KAMILAR-BRITT, P.; BEDI, G. The prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): Controlled studies in humans and laboratory animals. **Neuroscience and biobehavioral reviews**. v. 57, p. 433-446, 2015. Disponível em: [doi:10.1016/j.neubiorev.2015.08.016](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.016)

KESSLER R.C.; CHIU W.T.; DEMLER O.; MERIKANGAS K.R.; WALTERS E.E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**. v. 62, p. 617-627, jun 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>

MITHOEFER M.C.; WAGNER M.T.; DOBLIN R. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. **Journal of Psychopharmacology**. v. 27, p. 28-39, nov 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881112456611>

MITHOEFER, M. C; WAGNER, M. T; MITHOEFER, A. T.; JEROME, L.; DOBLIN, R.; The safety and efficacy of \pm 3,4- ethylenedioxymethamphetamine assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal Of Psychopharmacology**. v. 25, n. 4, p. 439- 452, 19 jul 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881110378371>

MITHOEFER, M. C.; et al.; Durabilidade da melhora dos sintomas de transtorno de estresse pós-traumático e ausência de efeitos nocivos ou dependência de drogas após psicoterapia assistida por 3,4-metilenodioximetanfetamina: um estudo prospectivo de seguimento de longo prazo. **Journal of psychopharmacology**. Oxford, v. 27, n. 1, p. 28–39. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881112456611>

MITHOEFER, M. C.; et al.; 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) - assisted psychotherapy for post- traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, doseresponse, phase 2 clinical trial. **The Lancet Psychiatry**. v. 5, n. 6, p. 486-497, jun 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30135-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30135-4)

MITCHELL, J. M.; et al.; Terapia assistida por MDMA para TEPT grave: um estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Nature Medicine**. v. 27, p. 1025-1033, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>

MITCHELL, J. M.; MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo- controlled phase 3 trial. **Nature Medicine**. v. 29, n. 9, 14 set 2023. Springer Science and Business Media LLC. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>

MORGAN L. MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't. **Annal of General Psychiatry**. v. 19, p. 33, nov 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186%2Fs12991-020-00283-6>

MORO, E. T.; FERRAZ, A. A. F.; MÓDOLO, N. S. P.; Anestesia e o usuário de ecstasy. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v. 56, n. 2, p. 183-188, 2006. Disponível em: scielo.br/j/rba/a/V7pnMfdNtnqskd74NXfMKNH/?format=pdf

MUSTAFA N.S.; BAKAR N.H.A.; MOHAMAD N.; ADNAN L.H.M; FAUZI N.F.A. JUFRI M. MDMA and the brain: A short review on the role of neurotransmitters in Neurotoxicity. **Basic and clinical neuroscience**. v. 11, p. 381-388, jul 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.32598%2Fbcn.9.10.485>

NILAWEERA D.; FREAK-POLI R.; RITCHIE K.; CHAUDIEU I.; ANCELIN M.; RYAN J. The long-term consequences of trauma and posttraumatic stress disorder symptoms on later life cognitive function and dementia risk. **Psychiatry Research**. v. 294, fev 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113506>

OEHEN, P.; TRABER, R.; WIDMER, V.; SCHNYDER, U.; A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). **Journal of Psychopharmacology**. v. 27, n. 1, p. 40-52, 2013. Disponível em: [doi: 10.1177/0269881112464827](https://doi.org/10.1177/0269881112464827)

OT'ALORA, M. G.; et al.; 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized phase 2 controlled trial. **Journal Of Psychopharmacology**. v. 32, n. 12, p. 1295-1307, 29 out 2018. SAGE Publications. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881118806297>

PAGE, M. J.; The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Bmj**. p. 71, 29 mar 2021. BMJ. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

PONTE, L.; Sleep Quality Improvements After MDMA-Assisted Psychotherapy for the treatment of Posttraumatic Stress Disorder. **Journal Of Traumatic Stress**. v. 34, n. 4, p. 851-863, 10 jun 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jts.22696>

RIBEIRO, W.S.; et al.; The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in São Paulo an Rio de Janeiro, Brazil. **Plos One**. v. 8, n. 5, mai 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063545>

SCHRADER C.; ROSS A.; A Review of PTSD and Current Treatment Strategies. **Missouri Medicine**. v. 118, p. 546-551, nov-dez 2021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8672952/>

SESSA, B.; HIGBED, L.;NUTT, D. A review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) – Assisted Psychotherapy. **Frontiers in psychiatry**. v. 138, p. 10, mar 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389%2Ffpsyt.2019.00138>

SESSA, B.; NUTT, D.; Making a medicine out of MDMA. **British Journal of Psychiatry**. v. 206, n.1, p. 4-6, 2015. Disponível em: [doi:10.1192/bjp.bp.114.152751](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152751)

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R.; Integrative review: what is it? how to do it?. **Einstein (São Paulo)**. v. 8, n. 1, p. 102-106, mar 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

THAL, S.B.; LOMMEN, M.J.J; Current perspective on MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder. **Journal of Contemporary Psychotherapy**. v. 48, p. 99-108, jan 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10879-017-9379-2>

U.S. Department of Veterans Affairs. PTSD: National Center for PTSD. U.S. **Department of Veterans Affairs**, 2017. Disponível em: Entenda o TEPT - TEPT: Centro Nacional de TEPT (va.gov) Acesso em: 09 mai 2024.

WEATHERS, F. W.; et al.; The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM–5 (CAPS-5): development and initial psychometric evaluation in military veterans. **Psychological Assessment**. v. 30, n. 3, p. 383-395, mar 2018. American Psychological Association (APA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1037/pas0000486>

XAVIER, C. A. C.; LOBO, P.; FONTELES, M. M.; VASCONCELOS, S. M. M.; VIANA, G. S.; SOUSA, F. C. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. **Revista de Psiquiatria Clínica**. São Paulo, v. 35, n. 3, p. 96- 103, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000300002>

YAZAR-KLOSINSKI, B. B.; MITHOEFER, M. C.; Potential Psychiatric Uses for MDMA. **Clinical pharmacology and therapeutics**. v. 101, n. 2, p.194–196, 2017. Disponível em <https://doi.org/10.1002/cpt.565>