

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**USO TERAPÊUTICO DE MDMA NA PSICOTERAPIA ASSISTIDA
PARA O TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-
TRAUMÁTICO (TEPT)**

Amanda Medeiros Furquim

Trabalho de Conclusão do Curso
de Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Tania
Marcourakis

São Paulo

2022

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1 METODOLOGIA	8
2 INTRODUÇÃO	8
3 DISCUSSÃO	9
3.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático.....	9
3.1.2 Fisiopatologia do TEPT	14
3.1.3 Tratamento do TEPT	22
3.2 MDMA.....	27
3.2.1 Mecanismo de ação	30
3.3 Psicoterapia assistida por MDMA	32
3.3.1 Eficácia da MDMA-PT	35
3.3.2 Efeitos adversos e segurança	38
3.3.3 Dificuldades e controversas.....	40
4 CONCLUSÃO	41
5 BIBLIOGRAFIA.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Corticotrofina
Akt	Proteína Quinase B
APA	American Psychiatric Association
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro
BLA	Amígdala Basolateral
CAPS	Escala de TEPT Administrada pelo Médico
CID	Classificação Internacional de Doenças
COMT	Catecol-O-metiltransferase
CPT	Terapia Cognitiva de Processamento
DA	Dopamina
dACC	Cingulado Dorsal Anterior
DEA	Drug Enforcement Agency
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DMF	Arquivo Mestre de Drogas
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EMA	Agência Europeia de Medicamentos

EMDR	Dessensibilização e Reprocessamento do Movimento Ocular
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FERT	Teste de Reconhecimento de Expressão Facial
GC	Glicocorticoide
GR	Receptor de Glicocorticoide
HPA	Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IES	Escala de Impacto do Evento
IMAO	Inibidor da Monoaminoxidase
IRMA	Inibidor Reversível da Monoaminaoxidase A
ISRS	Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina
MAO	Monoaminoxidase
MAPS	Associação Multidisciplinar de Estudos Psicodélicos
MDMA	3,4-metilenodioxo-N-metilanfetamina
MDMA-PT	Psicoterapia Assistida por MDMA
mPFC	Córtex Pré-Frontal Medial
NE	Norepinefrina
OMS	Organização Mundial da Saúde

PCL	Lista de Verificação de TEPT
PCL-C	Lista de Verificação de TEPT – Versão Civil
PCL-M	Lista de Verificação de TEPT – Versão Militar
PCL-S	Lista de Verificação de TEPT – Versão Específica
PE	Exposição Prolongada
PFC	Córtex Pré-Frontal
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
PVN	Paraventricular
rACC	Cingulado Anterior Rostral
RMET	Teste Lendo a Mente nos Olhos
RSFC	Estado de Repouso
rvPFC	Córtex Pré-Frontal Ventromedial Rostral
SERT	Transportador de Serotonina
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Polimorfismos de Nucleotídeo Único
TCC	Terapia Cognitiva Comportamental
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
UK NICE	National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido

VMAT	Transportador Vesicular de Monoaminas
vmPFC	Córtex Pré-Frontal Ventromedial

RESUMO

FURQUIM, A. M. **Uso terapêutico de MDMA na psicoterapia assistida para o tratamento de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)**. 2022. 46 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: TEPT, MDMA, MDMA-PT, psicoterapia assistida

INTRODUÇÃO: O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um transtorno neuropsiquiátrico que se desencadeia após a experiência ou testemunho de um evento psicologicamente traumático. Este distúrbio representa um grande problema de saúde pública mundial, afetando mais de 8 milhões de americanos e custando cerca de US\$ 43,2 bilhões por ano aos EUA. Os tratamentos existentes consistem na farmacoterapia e na psicoterapia. Na farmacoterapia, embora não existam medicamentos específicos para esse transtorno, são utilizados medicamentos antidepressivos com finalidade paliativa, apresentando eficácia limitada. As psicoterapias com foco no trauma são recomendadas como tratamentos de primeira linha, no entanto, elas ainda são ineficazes para uma grande porcentagem de pacientes. A MDMA, anfetamina conhecida principalmente por ser o principal ingrediente do “ecstasy”, tem ganhado atenção da Food and Drug Administration (FDA) por apresentar resultados promissores em estudos de potencial terapêutico como adjunto à psicoterapia no tratamento deste transtorno. **OBJETIVO:** Esse trabalho pretende revisar e discutir a efetividade da psicoterapia assistida por MDMA como uma opção de tratamento de TEPT. **MÉTODOS:** O trabalho utilizará a metodologia de revisão narrativa da literatura sobre o tema proposto. Para isso, palavras chaves “TEPT”, “PTSD”, “MDMA”, “MDMA-assisted psychotherapy” e “psicoterapia assistida por MDMA” serão pesquisadas em bases de dados como Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed), Web of Science e Science Direct, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. **RESULTADOS:** A MDMA-PT tem apresentado eficácia a taxas significativamente altas em estudos de fase I e II e perfil de segurança aceitável, maiores do que aquelas referentes aos tratamentos para TEPT atualmente em primeira linha, sendo responsável por uma significativa redução dos sintomas de TEPT e do comprometimento funcional. **CONCLUSÃO:** O TEPT é um transtorno complexo, com pesquisa insuficiente e a falta de dados epidemiológicos mais precisos e atualizados, o que impacta diretamente na pesquisa de tratamentos mais eficazes e seguros. As propriedades farmacológicas e psicológicas únicas da MDMA tornam essa substância especialmente adequada para uso como adjuvante da psicoterapia. A pesquisa ainda apresenta fragilidades e enfrenta dificuldades que retardam o seu desenvolvimento.

ABSTRACT

Keywords: PTSD, MDMA, MDMA-PT, assisted psychotherapy

INTRODUCTION: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a neuropsychiatric disorder that is triggered after experiencing or witnessing a psychologically traumatic event. This disorder represents a major public health problem worldwide, affecting more than 8 million Americans and costing the US an estimated US\$43.2 billion annually. Existing treatments consist of pharmacotherapy and psychotherapy. In pharmacotherapy, although there are no specific drugs for this disorder, antidepressant drugs are used for palliative purposes, with limited efficacy. In trauma, they are recommended as first-line treatments, however, they are still ineffective for a large percentage of patients. MDMA, amphetamine known mainly for being the main ingredient of "ecstasy", has gained attention from the Food and Drug Administration (FDA) for showing promising results in studies of therapeutic potential as an adjunct to psychotherapy in the treatment of this disorder. **OBJECTIVE:** This work aims to review and discuss the effectiveness of assisted psychotherapy by MDMA as a PTSD treatment option. **METHODS:** The work will use the methodology of narrative review of the literature on the proposed topic. For this, keywords "PTSD", "PTSD", "MDMA", "MDMA-assisted psychotherapy" and "MDMA-assisted psychotherapy" will be searched in databases such as Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed), Web of Science and Science Direct, in Portuguese, English or Spanish. **RESULTS:** MDMA-PT has shown efficacy at significantly higher rates in phase I and II studies and an acceptable safety profile, greater than those for currently first-line PTSD treatments, accounting for a significant reduction in PTSD symptoms. and functional impairment. **CONCLUSION:** PTSD is a complex disorder, with insufficient research and the lack of more accurate and up-to-date epidemiological data, which directly impacts the search for more effective and safer treatments. The unique pharmacological and psychological properties of MDMA make this substance especially suitable for use as an adjunct to psychotherapy. The research still has weaknesses and faces difficulties that delay its development.

1 METODOLOGIA

O trabalho utilizará a metodologia de revisão bibliográfica narrativa da literatura sobre o tema proposto. Para isso, as palavras-chave “TEPT”, “PTSD”, “MDMA”, “MDMA-assisted psychotherapy” e “psicoterapia assistida por MDMA” foram utilizadas para pesquisa inicial em bases de dados como Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed), Web of Science e Science Direct.

Inicialmente, foram identificados artigos e/ou estudos e/ou documentos publicados que condiziam com o tema e os objetivos do trabalho, através da análise de seus títulos e resumos, e os de interesse foram selecionados para a análise mais detalhada. Foram considerados apenas aqueles publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, e a partir de 2010. Desta forma, foram excluídos aqueles que não atenderam os critérios mencionados, exceto se publicações anteriores ao período estabelecido contribuíam para o entendimento do cenário de maneira mais abrangente.

2 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um transtorno neuropsiquiátrico que se desencadeia após a experiência ou testemunho de um evento psicologicamente traumático, tais como guerras, desastres naturais, terrorismo, acidentes de trânsito, ameaças, agressão física, violência sexual, sequestros, entre outros (TRULLÀS, 2018; CHECA, 2019). Como consequência, o medo e as memórias relacionadas ao evento traumático se tornam generalizados e de difícil extinção (BANERJEE et al., 2017). O TEPT representa um grande fardo individual e social, já que é altamente debilitante, podendo causar perda de funcionalidade, e está associado à diversos desfechos negativos (ILLINGWORTH et al., 2020; MITHOEFER et al., 2010; TRULLÀS, 2018).

Este distúrbio representa um grande problema de saúde pública mundial, afetando mais de 8 milhões de americanos e custando cerca de US\$ 43,2 bilhões por ano aos Estados Unidos da América (EUA) (HUTCHISON et al., 2018). Em 2012, mais soldados americanos morreram cometendo suicídio do que em combate (THAL et al., 2018).

Os mecanismos pelos quais o TEPT afeta o organismo não estão bem elucidados. Os tratamentos existentes consistem na farmacoterapia e na psicoterapia. Na farmacoterapia, embora não existam medicamentos específicos para esse transtorno, são utilizados medicamentos antidepressivos com finalidade paliativa, apresentando eficácia limitada (ABDALLAH et al., 2017; MITHOEFER et al., 2010; MORGAN, 2020; FEDUCCIA et al., 2017). As psicoterapias com foco no trauma são recomendadas como tratamentos de primeira linha (MORGAN, 2020), no entanto, elas ainda são ineficazes para uma grande porcentagem de pacientes, e apresentam altas taxas de abandono (FEDUCCIA et al., 2017). Comumente, a farmacoterapia e a psicoterapia são utilizadas em combinação nos cuidados clínicos, visando a melhora da eficácia do tratamento, porém são escassos os estudos controlados investigativos sobre a eficácia desta estratégia e, no geral, a farmacoterapia não tem se mostrado útil no aumento da eficácia da psicoterapia nos ensaios clínicos (TRULLÀS, 2018; ILLINGWORTH et al., 2020).

A MDMA é uma anfetamina, conhecida principalmente por ser o principal ingrediente do “ecstasy” (HUTCHISON et. al, 2018), classificada como uma droga de Classe I (TRULLÀS, 2018), ou seja, perigosa e sem valor terapêutico (MORGAN, 2020). Entretanto, ela tem ganhado atenção significativa da Food and Drug Administration (FDA) por apresentar resultados promissores em estudos de potencial terapêutico. O uso de MDMA como adjunto à psicoterapia se baseia na teoria de que os efeitos causados por essa droga, como aumento da empatia e diminuição da resposta ao medo (HUTCHISON et. al, 2018; CHECA, 2019), podem facilitar o processamento terapêutico de memórias traumáticas (FEDUCCIA et. al, 2017).

3 DISCUSSÃO

3.1 Transtorno de Estresse Pós-Traumático

O TEPT é uma condição biopsicossocial complexa e frequentemente crônica, causando perda sustentada de funcionalidade, baixa qualidade de vida e altos custos pessoais, sociais e financeiros, e está comumente relacionado com altas taxas de morbidade, risco de suicídio e comorbidades médicas e psiquiátricas, tais como depressão, ansiedade, abuso de substâncias e problemas de memória (TRULLÀS, 2018; SESSA, 2017).

Historicamente, o TEPT foi descrito como uma condição afetando principalmente soldados em combate, porém civis também podem sofrer de TEPT após serem expostos a traumas graves (ILLINGWORTH et al., 2020). Ainda assim, analisando os grupos populacionais, é possível observar que a prevalência de TEPT depende do nível de exposição ao trauma e à possibilidade de sofrê-lo (CHECA, 2019), logo, as taxas são maiores entre aqueles cuja ocupação aumenta o risco de exposição traumática, como veteranos de guerra, policiais, bombeiros e socorristas. As maiores taxas estão entre sobreviventes de estupro, combate, captura militar, campo de concentração e genocídios (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Grupos socioculturais distintos podem diferir quanto ao risco do surgimento e da gravidade do TEPT, devido à variação do tipo de exposição ao trauma, do impacto do significado atribuído a ele, do contexto social, entre outros fatores sociais. A prevalência também pode diferir de acordo com o desenvolvimento, sendo que crianças e adolescentes apresentam uma menor prevalência do transtorno após a exposição a um evento traumático, porém, isso pode ser decorrente do menor número de dados e informações quanto aos critérios de diagnóstico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), visto que hoje, a maioria dos conhecimentos acerca do TEPT veio de estudos realizados com a população militar, o que resulta numa baixa compreensão acerca do impacto do transtorno em crianças (MIAO et al., 2018). O gênero também influencia na prevalência, dado que as mulheres possuem uma probabilidade duas vezes maior de desenvolver TEPT do que os homens (THAL et al., 2018). Isso provavelmente se deve a maior chance de sofrer traumas, como estupro e outras formas de violência, e os sintomas também costumam ter maior duração para o sexo feminino (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Além disso, negros e pessoas de baixa renda também possuem maiores taxas relacionadas do transtorno (HUTCHISON et al., 2018).

Visto isso, ainda que 80 a 100% das pessoas sejam expostas a eventos traumáticos ao longo da vida, menos de 10% da população geral desenvolve TEPT (TRULLÀS, 2018; BANERJEE et al., 2017), mas essas taxas aumentam quando se restringe a população: 20% para vítimas de violência física, 50% em vítimas de estupro, cerca de 80% em vítimas de sequestro e chegando a 86% em refugiados

(CHECA, 2019). Para militares e veteranos, a taxa de incidência relatada varia de 5,4 a 16,8%, sendo quase o dobro do visto na população geral (MIAO et al., 2018).

O Brasil está em terceiro lugar no ranking mundial de mortes por arma de fogo entre jovens de 15 a 24 anos, é líder em acidentes e detém altas taxas de abuso sexual e violência, o que representa uma alta prevalência de eventos traumáticos no país, demonstrando uma necessidade de estudos nacionais sobre o TEPT, principal transtorno associado a acidentes e violências (FIGUEIRA; MENDLOWICZ, 2003). No Rio de Janeiro e em São Paulo, as duas cidades mais populosas do país, mais de 80% da população declara já ter passado por um evento traumático, sendo que 10% da população geral atendeu ao critérios de diagnóstico de TEPT durante a vida (JARDIM, 2021).

Segundo a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), publicado pela *American Psychiatric Association* (APA), mais de 80% dos pacientes com TEPT compartilham uma ou mais comorbidades (MIAO et al., 2018). A grande maioria sofre com outros transtornos psiquiátricos, e mais da metade destes atende aos critérios para três ou mais desses transtornos, sendo os mais comuns depressão, transtornos de ansiedade e transtorno por uso de substâncias (HUTCHISON et al., 2018; TRULLÀS, 2018). As altas taxas de mutilação e suicídio relatadas são mais frequentes naqueles que vivenciaram o trauma durante a infância (ILLINGWORTH et al., 2020). Além disso, o TEPT também possui estreitas ligações com a saúde física, já que aqueles que tiverem alguma doença potencialmente fatal, como derrames e ataques cardíacos, estão mais propensos a desenvolver TEPT e, da mesma forma, indivíduos com TEPT possuem maior risco de morbidade e mortalidade (ILLINGWORTH et al., 2020). Outras consequências do TEPT podem incluir desemprego, criminalidade, abandono, instabilidade conjugal e funcionamento social prejudicado (HUTCHISON et al., 2018).

A complexa manifestação e etiologia do TEPT dificulta a realização de um diagnóstico. Assim, a definição e os critérios de diagnóstico desse transtorno se dão por meio de um consenso de especialistas publicado no DSM. Conforme a compreensão científica evolui, esses critérios também são atualizados (TRULLÀS, 2018). A 3ª edição do DSM foi a primeira vez em que o diagnóstico de TEPT foi

introduzido, incluindo 17 sintomas categorizados em 3 *clusters*. A versão mais recente, o DSM-5, contém 20 sintomas divididos em 4 grupos (MIAO et al., 2018). Essa expansão no número de sintomas e categorias traz como vantagem uma descrição mais abrangente do transtorno, entretanto aumenta significativamente o número de combinações de sintomas que caracterizam um diagnóstico de TEPT, aumentando a dificuldade de se obter um diagnóstico com confiança, pela sobreposição de sintomas com outros transtornos (BREWIN et al., 2017).

A décima primeira edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-11) da Organização Mundial da Saúde (OMS), em vigor desde janeiro de 2022, apresenta uma abordagem diferente do DSM para o diagnóstico do TEPT (MIAO et al., 2018), trazendo uma menor lista de sintomas como critérios de diagnóstico, estando esses divididos em 3 categorias: reexperimentação, fuga e sentimento da ameaça (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019), além de distinguir as formas básica e complexa do transtorno (BREWIN et al., 2017). Os sintomas excluídos nesta versão mais recente da CID são aqueles comuns tanto ao TEPT quanto aos outros transtornos de humor ou ansiedade, mudança que, segundo seus autores, tem o objetivo de diminuir as taxas de comorbidades associadas ao TEPT por meio de um conjunto de sintomas mais focado (BREWIN et al., 2017).

Brewin et al. (2017) analisaram as diferenças entre a CID-11 e o DSM-5 quanto a exigência, prevalência, comorbidade e validade, e concluíram que a CID-11 possui padrões diagnósticos mais elevados para sintomas de reexperimentação, porém menos rigorosos para evasão. Utilizando a CID-11 como padrão de diagnóstico, a prevalência entre adultos diminui em relação ao DSM-5, e foi identificado que os pacientes diagnosticados por eles foram significativamente diferentes, indicando que casos não identificados por um, são identificados pelo outro (MIAO et al., 2018).

A partir dos critérios de diagnóstico do DSM, foi estruturada a Escala de TEPT Administrada pelo Médico (CAPS, do inglês *Clinician Administered PTSD Scale*), uma entrevista diagnóstica que avalia a gravidade dos sintomas e o estado diagnóstico do TEPT (WEATHERS et al., 2018), sendo uma das escalas que serve de apoio para a avaliação de sintomas e diagnóstico realizados por psiquiatras. Além da CAPS, existem outras escalas similares, como a Escala de Impacto do Evento (IES, do inglês *Impact of Event Scale*) e a Lista de Verificação de TEPT (PCL, do inglês *Post-*

Traumatic Stress Disorder Checklist), que possui as versões militar (PCL-M), civil (PCL-C) e específica (PCL-S) (CHECA, 2019), versões essas que diferem apenas na forma como se referem ao evento principal, sendo que a PCL-M se refere a uma experiência militar estressante, a PCL-C, a experiências estressantes do passado em geral, e já a PCL-S, a uma experiência identificada e específica, determinada quando se pede ao entrevistado para pensar no seu pior evento (SILVERSTEIN et al., 2020). A aplicação dessa escala em forma de entrevista ajuda o paciente e o clínico a superar as barreiras de comunicação, que se dão inclusive pela sintomatologia de evasão característica do TEPT, e obter um diagnóstico adequado (FIGUEIRA; MENDLOWICZ, 2003), que se faz muito necessário devido à prevalência do transtorno e o comprometimento que ele causa no indivíduo e na sociedade (KAPCZINSKI; MARGIS, 2003).

Mesmo muito tempo após o acontecimento do evento traumático, as pessoas que desenvolveram TEPT permanecem tendo pensamentos e sentimentos intensos e perturbadores relacionados com o evento, sonhos recorrentes, além de *flashbacks*, o que causa um sofrimento psicológico extremo, assim como uma reatividade fisiológica, como aumento da frequência cardíaca e transpiração (THAL et al., 2018; TRULLÀS, 2018; BANERJEE et al., 2017). Os principais sintomas que caracterizam o TEPT são agrupados em quatro conjuntos: sintomas intrusivos, evasão, alterações negativas em cognições e no humor e alterações marcantes na excitação e na reatividade.

- Sintomas de intrusão: abrangem *flashbacks*, sonhos, sensações e outras formas de reexperimentação do evento traumático.
- Evasão: se refere ao esforço para se evitar estímulos associados ao trauma ou que despertem recordações do mesmo, como pessoas, lugares, atividades, objetos, sentimentos, pensamentos e situações.
- Alterações negativas em cognições e no humor: se manifestam pela incapacidade de recordar algo referente ao trauma, crenças/expectativas negativas, cognições distorcidas quanto à causa ou consequências do evento traumático, interesse e participação diminuída em atividades, sentimento de distanciamento, entre outros.

- Alterações na excitação e na reatividade: se dão por meio de um comportamento irritadiço, imprudente ou autodestrutivo, hipervigilância, problemas de concentração e no sono (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Apesar de esses sintomas serem os mais comuns e serem aqueles adotados como critério de diagnóstico na DSM-5, a apresentação clínica do TEPT varia. Os sintomas se manifestam normalmente dentro de três meses a partir do evento traumático, porém podem levar anos até que os critérios de diagnóstico sejam atendidos. Os sintomas, sua duração e predominância podem variar com o tempo, podendo estes se tornarem mais recorrentes e intensos devido às recordações do trauma original, estressores da vida ou pela experiência de novos traumas. Com a idade e a deterioração da saúde, há também uma piora cognitiva e um aumento do isolamento social, que podem gerar uma exacerbação dos sintomas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Esta é uma condição tipicamente crônica que, sem intervenção, possui uma média autorrelatada de mais de 4 anos de duração de sintomas e, mesmo para aqueles que procuram um tratamento, essa média é em torno de 3 anos (ILLINGWORTH et al., 2020).

O desenvolvimento de TEPT pode se dar em qualquer idade a partir do primeiro ano de vida e sua expressão clínica também varia de acordo com a idade. Nas crianças, os sintomas de reexperimentação são mais normalmente expressos por meio de pesadelos que não necessariamente possuem o tema do trauma ou brincadeiras que se referem direta ou indiretamente ao trauma. Além disso, podem ser notadas mudanças comportamentais ou emocionais e apreensão acerca de determinadas memórias. Em crianças pequenas, pode ocorrer regressão no desenvolvimento, como perda da fala. Os adolescentes podem demonstrar comportamento irritadiço, agressivo ou de alto risco, sentimento de serem socialmente indesejáveis e covardes. Quanto aos idosos, se manifestam percepções negativas quanto à saúde e ideação suicida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

3.1.2 Fisiopatologia do TEPT

Acredita-se que a sintomatologia observada no TEPT se dê devido a um déficit na extinção do condicionamento do medo (MORGAN, 2020), causado por um

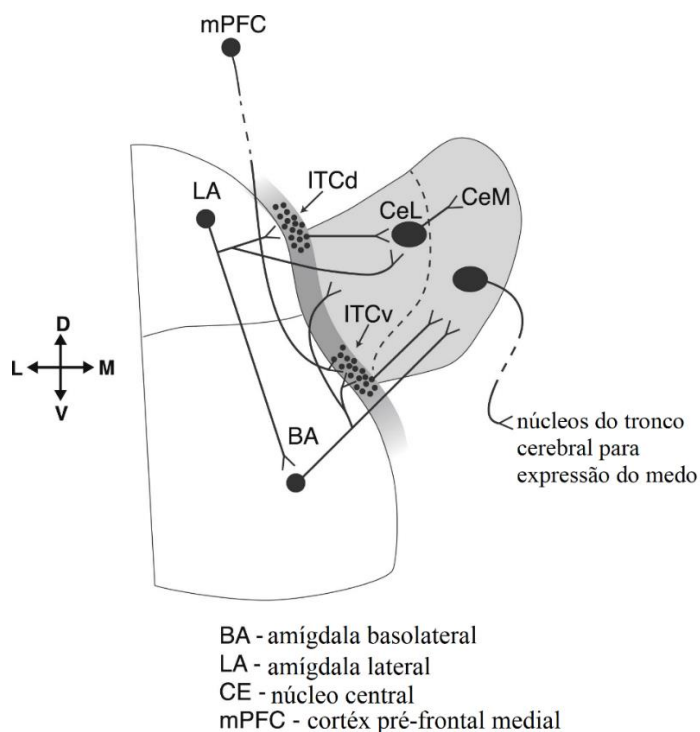
desequilíbrio entre a atividade dos centros de medo do cérebro (SESSA, 2017). Em um nível neurobiológico, esses sintomas são como uma desintegração das redes neurais que controlam a cognição, a sensação, o afeto e o comportamento (HUTCHISON et al., 2018).

A fisiopatologia do TEPT envolve três circuitos neurais-chave: aprendizado do medo/detecção de ameaças, processamento de contexto e regulação de emoções. O neurocircuito de aprendizado associado ao medo traz a ideia do condicionamento do medo pavloviano, onde uma emoção, como o medo, é aprendida por condicionamento. Esse circuito também seria responsável pela extinção do medo, processo onde a ameaça passa a ser percebida como segura. A desregulação desse circuito poderia explicar o medo exagerado e a recorrência de memórias traumáticas, observado no TEPT, por meio da não extinção do medo, mesmo após a situação se tornar segura, e do desenvolvimento de respostas exageradas a situações não ameaçadoras. Essas respostas exageradas estão muitas vezes associadas ao mecanismo de generalização, em que estímulos, mesmo que inofensivos, geram uma resposta de medo pela semelhança ao trauma. A generalização ocorre normalmente para ajudar a criar uma resposta para situações que possam ter um desfecho semelhante, mas quando há uma desregulação do circuito, ocorre uma supergeneralização que desencadeia uma ansiedade patológica (SHEYNIN; LIBERZON, 2017).

Nos indivíduos com TEPT, se observou que há uma hiperativação da amígdala (CHECA, 2019), parte do cérebro responsável por perceber ameaças e desencadear uma cascata de respostas neurobiológicas ao medo, sendo assim, sua hiperativação a torna excessivamente sensível às ameaças percebidas (HUTCHISON et al., 2018). Ela é a estrutura chave do neurocircuito de aprendizado do medo, ocorrendo uma complexa interação entre vários núcleos e tipos de células no interior do seu complexo, como demonstrado na Figura 1, recebendo entrada sensorial do tálamo e dirigindo respostas de saída para o hipotálamo, gânglio basal e tronco cerebral. Outra região chave desse circuito é o córtex pré-frontal medial (mPFC), já que ele regula o medo e o aprendizado de segurança, mediando a atividade da amígdala. Também são importantes as regiões dorsais, como o cíngulo dorsal anterior (dACC), pelo seu papel na expressão do medo, e a região ventromedial, que atua na recordação da

extinção do medo. As regiões da amígdala, dACC e ínsula também compõem nódulos de um sistema de detecção de ameaças mais geral e, anormalidades nesse sistema, podem também fazer parte da fisiopatologia do TEPT (SHEYNIN; LIBERZON, 2017).

Figura 1. Circuitos neurais do complexo basolateral da amígdala.



Adaptado de: LIBERZON; ABELSON, 2016

A hiperativação da amígdala, observada no TEPT, causa a resposta exagerada ao medo e a persistência de memórias traumáticas. A hiperatividade do dACC e do córtex podem ser responsáveis pela detecção exagerada de ameaças e aprendizado do medo, enquanto a hiporresponsividade do córtex cingulado anterior rostral (rACC) e do córtex pré-frontal ventromedial (vmPFC) contribui para a diminuição da inibição da amígdala, gerando assim sua hiperativação (SHEYNIN; LIBERZON, 2017). A diminuição na inibição da sinalização que vai do córtex pré-frontal para a amígdala e a redução da conexão com o hipocampo geram uma hiperexcitação crônica (CHECA, 2019; HUTCHISON et al., 2018). O *recall* de extinção prejudicado se dá pela hipoativação do mPFC e da hiperativação da amígdala. A generalização do medo se associa a uma baixa conectividade entre a amígdala basolateral (BLA) e o mPFC, enquanto o aprendizado de segurança prejudicado se dá pela baixa conectividade entre amígdala-vmPFC (SHEYNIN; LIBERZON, 2017).

A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e do sistema nervoso simpático também estão envolvidos na hiperativação da amígdala, assim como alterações nos sistemas serotoninérgicos, e nas concentrações de glicocorticoides, catecolaminas, neuropeptídeo Y, dehidroepiandrosterona (DHEA), monoaminas, glutamato, endorfinas, opioides endógenos e endocanabinoides (CHECA, 2019; MIAO et al., 2018; TRULLÀS, 2018). O receptor de glicocorticoides (GR) medeia o mecanismo de *feedback* do eixo HPA, e os glicocorticoides (GC), ao se ligarem ao GR, provocam a inibição negativa do *feedback*, gerando assim uma sensibilidade deste mecanismo. Por consequência, ocorre um aumento da supressão de liberação de cortisol, diminuindo a concentração de cortisol (MIAO et al., 2018; BANERJEE et al., 2017; TRULLÀS, 2018). Os GCs têm efeitos descendentes na imunossupressão e causam um aumento do metabolismo, o que permite uma conexão entre modulação neuroendócrina, perturbação imunológica e resposta inflamatória. Meta-análise realizada por Passos et al. (2015) mostrou concentrações plasmáticas aumentadas de citocinas pró inflamatórias tumorais fator-alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1b) e interleucina-6 (IL-6) em pacientes de TEPT. Outros estudos também indicaram uma associação prospectiva entre o desenvolvimento de TEPT e proteína C-reativa e mitógeno, fato que, em conjunto com o aumento de citocinas, revelam uma possível vulnerabilidade para o desenvolvimento de TEPT pré-existente, onde as alterações neuroendócrinas e inflamatórias seriam uma base biológica, e não uma consequência do TEPT. Concentrações elevadas de células T terminantemente diferenciadas e um desequilíbrio de Th1/Th2 também seriam fatores de predisposição ao TEPT (MIAO et al., 2018).

Pacientes com TEPT também apresentaram resposta exagerada de catecolaminas aos estímulos de trauma, elevando as concentrações plasmáticas de norepinefrina (NE) (TRULLÀS, 2018). Alterações nas concentrações de NE e serotonina (5-HT) podem estar relacionadas com sintomas comuns no transtorno, como hipervigilância, sobressalto exagerado, irritabilidade, impulsividade, agressão, memórias intrusivas, humor deprimido e suicídio (TRULLÀS, 2018). Os processos de atenção, vigilância, excitação e sono encontram-se prejudicados no TEPT, e estes são regulados pela dopamina (DA), sugerindo assim uma associação entre o transtorno e esse neurotransmissor (BANERJEE et al., 2017).

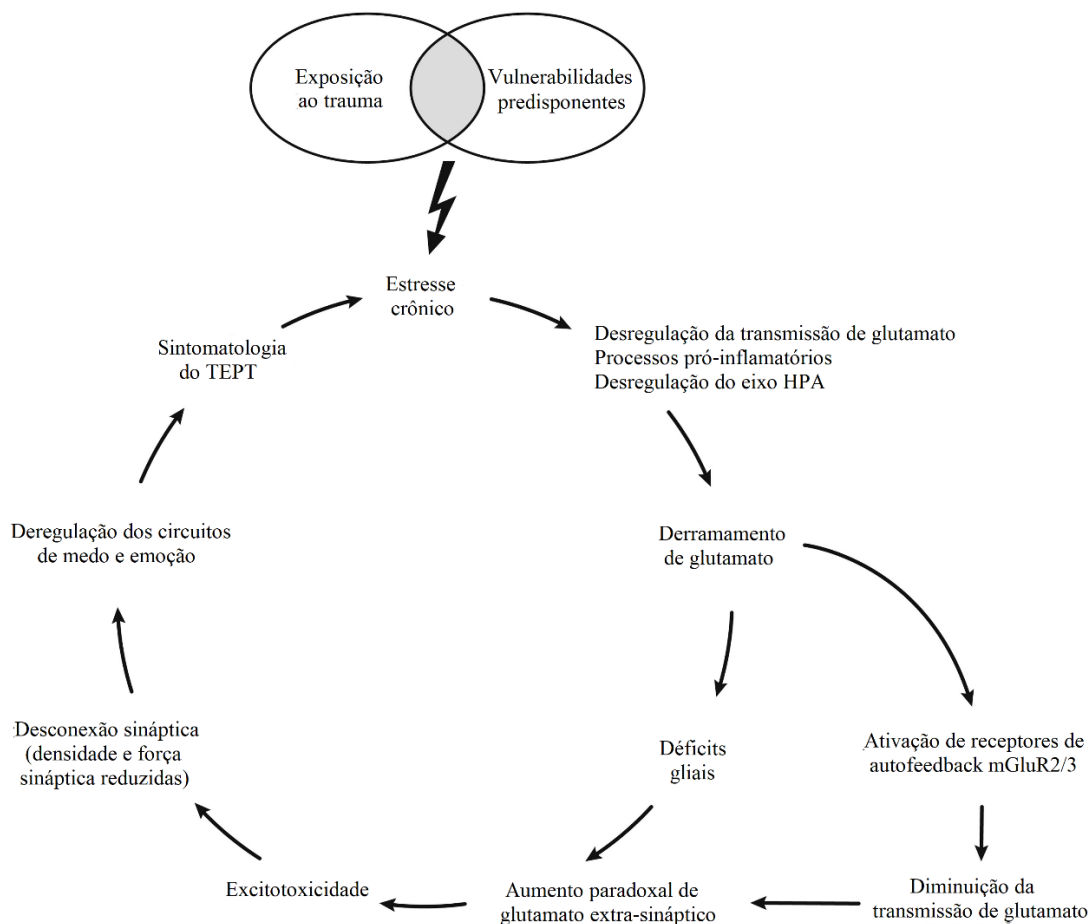
O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC) e está onipresente em todo o cérebro. Esse neurotransmissor possui importante função na regulação do humor, ansiedade e transtornos relacionados ao trauma, sendo que a disfunção em sua neurotransmissão é crítica para a fisiopatologia do TEPT, já que os fenômenos de emoção e cognição são mediados pela neurotransmissão sináptica de glutamato. Propõe-se, a partir de dados pré-clínicos, que o estresse ativa o circuito de glutamato, causando um derramamento desse neurotransmissor. Isso desencadeia em processos pró-inflamatórios, além da ativação de *feedback* negativo, que leva à diminuição na neurotransmissão de glutamato e, assim, aumento no glutamato extra-sináptico. Quando a janela de resposta neuroplástica adaptativa do cérebro é ultrapassada, se tem, como consequência, uma excitotoxicidade que inicia uma série de incidentes neurais que alteram a conectividade glutamatérgica estrutural e funcional, resultando em 3 desfechos: supressão da atividade neural glutamatérgica devido à ativação de receptores de glutamato metabotrópicos pré-sinápticos; aumento extra-sináptico de glutamato secundário, além de diminuição da função e perda de astrócitos; e diminuição da conectividade sináptica em circuitos corticolímbicos, devido à desregulação do HPA e à superestimulação dos receptores NMDA extra-sinápticos contendo NMDA (AVERILL et al., 2017). Esse circuito pode ser visualizado na Figura 2.

O estresse tem poder modulador na neurotransmissão de glutamato, culminando assim na regulação da resposta ao estresse relacionada ao eixo HPA, que se dá pela inibição da secreção do eixo, por meio de sinalização gabaérgica, liberação de corticosterona e corticotrofina (ACTH) por meio de sistemas centrais de glutamato e inibição do eixo HPA no hipotálamo pela ativação glutamatérgica dos núcleos subcortical e paraventricular (PVN) do hipocampo, projetando neurônios gabaérgicos. Essas ações culminam na diminuição do tom excitatório do glutamato no mPFC e no hipocampo (AVERILL et al., 2017).

Outro neurocircuito chave na fisiopatologia do TEPT é o de processamento de contexto, sendo que o contexto se refere ao conjunto de fatores internos, ou seja, cognitivos e hormonais, e externos, sendo estes ambientais e sociais. Esses fatores influenciam em como determinada situação é vista ou lembrada. A estrutura foco

desse circuito é o hipocampo e a sua ligação com o mPFC, já que a regulação contextual do aprendizado e da extinção do medo é mediada por essa conexão (SHEYNIN; LIBERZON, 2017).

Figura 2. Representação esquemática do modelo sináptico de TEPT.



Adaptado de: AVERILL et al., 2017

Sintomas de TEPT, como reexperimentação e evitação, sugerem um prejuízo no processamento contextual, que acarreta na renovação inapropriada do medo em contextos seguros e em respostas comportamentais inflexíveis, rígidas e inadequadas. O *recall* de extinção é uma função dependente do processamento contextual que está prejudicada no TEPT e é associada a uma hiperatividade do dACC e uma menor atividade no hipocampo e mPFC. Outra função dependente de contexto é a renovação do medo, sendo que seu prejuízo se associa à baixa atividade do hipocampo e do vmPFC (SHEYNIN; LIBERZON, 2017).

Disfunções relacionadas com a capacidade de controlar emoções, apresentadas por indivíduos com TEPT, também refletem a relevância do circuito de

regulação de emoções, que mais se caracteriza como um conjunto de circuitos, não sendo um circuito unificado. Essa regulação das emoções é feita por algumas estratégias, sendo que a mais elucidada é a reavaliação, na qual o significado emocional de um determinado evento é reinterpretado. A hiperativação do córtex pré-frontal dorsolateral, ventrolateral e dorsomedial (PFC), assim como a ativação diminuída do córtex orbitofrontal medial e da amígdala, podem ser responsáveis pela reavaliação de estímulos negativos típica do transtorno. Esses achados indicam que o PFC tem como função a manutenção do controle cognitivo através da interpretação de estímulos e que a amígdala é modulada pela saliência emocional dos estímulos. Associa-se os sintomas do TEPT com um maior uso da estratégia de supressão em detrimento da reavaliação, com uma menor ativação dorsolateral do PFC durante a regulação afetiva negativa. Outros prejuízos em funções executivas também estão associados à desregulação das redes pré-frontal dorsal e são acentuados no contexto emocional ou relacionado ao trauma (SHEYNNIN; LIBERZON, 2017).

Fatores genéticos também interferem no desenvolvimento do TEPT, podendo representar 70% das vulnerabilidades e resiliência individuais e cerca de 30% da herdabilidade do transtorno (BANERJEE et al., 2017; MIAO et al., 2018). Um importante gene associado a essa doença é o Tac2 (BANERJEE et al., 2017), que demonstrou ser essencial na modulação de memórias de medo, além de seu produto, NkB, e seus receptor, Nk3R, também estarem associados à consolidação dessas memórias de medo. Foi mostrado que o estresse resulta no aumento da expressão desse gene, culminando no aumento da consolidação do medo (ANDERO; DIAS; RESSLER, 2014), corroborando para o mecanismo de consolidação da memória do medo aprendido para uma condição permanente, como é vista no TEPT (BANERJEE et al., 2017).

Foram identificaram polimorfismos associados ao desenvolvimento de TEPT, como em genes que regem o eixo HPA e as catecolaminas, como é o caso do FKBP5 e da catecol-O-metiltransferase (COMT) (MIAO et al., 2018). FKBP5 é um receptor de esteroides envolvido na regulação do sistema de estresse pela alteração de sensibilidade à GR, que é aumentada quando há a presença dos quatro polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) apresentados por esse gene, o que resulta em menores concentrações de cortisol e maior risco de TEPT após um trauma. Esses SNPs

também interagem com a gravidade de um evento de abuso infantil como um prenunciador de sintomas de TEPT em adultos. O gene da COMT apresenta um polimorfismo que prejudica a inibição do medo condicionado e se associa ao aumento de respostas da amígdala perante a expressões irritadas ou temerosas, além de estar associado a outros transtornos e condições que englobam a via das catecolaminas (BANERJEE et al., 2017; TRULLÀS, 2018). Polimorfismos ligados ao TEPT também foram encontrados no gene CRHR1, que possuem papel na resposta ao estresse após exposição ao evento traumático na juventude, e no gene ADRB2, que possui SNPs fortemente ligados ao desenvolvimento da sintomatologia do transtorno em pessoas com histórico infantil traumático (TRULLÀS, 2018). Também tem sido estudada a proteína quinase B (Akt) que, induzida pelo fator de crescimento, possui papel mediador na sobrevivência neuronal. Foi descoberta também correlação entre metilação do DNA em múltiplos genes e o desenvolvimento do TEPT, assim como o possível impacto que a exposição ao estresse pode causar na expressão genética na prole, por meio de mecanismos epigenéticos, resultando em riscos duradouros. Apesar das descobertas trazidas por esses estudos, eles também apresentam problemas, como a baixa taxa de replicação, além da possibilidade de haver sobreposição entre os genes associados ao TEPT e a outros transtornos mentais (MIAO et al., 2018).

Além dos genéticos, outros fatores podem configurar risco ou proteção aumentada ao desenvolvimento de TEPT. De acordo com o DSM-5, esses fatores normalmente se dividem em pré-traumáticos, peritraumáticos e pós-traumáticos. Dentre os fatores pré-traumáticos, se tem os temperamentais, que incluem problemas emocionais até os 6 anos de idade e transtornos mentais prévios, os ambientais, onde se encaixam status econômico baixo, menor grau de instrução, exposição anterior a traumas, adversidades na infância, características culturais, status de minoria racial/étnica e histórico psiquiátrico familiar. Ainda dentre os pré-traumático, incluem-se os fatores genéticos e fisiológicos, como gênero feminino, menor idade ao ser exposto ao trauma e genótipos, anteriormente já citados (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Fatores peritraumáticos se limitam aos ambientais, onde se encaixam características como a gravidade do trauma, ameaça percebida à vida, lesão pessoal

e violência interpessoal. No caso de militares, também representa fator de risco ser um perpetrador, testemunhar atrocidades ou matar o inimigo. A dissociação que sucede o evento traumático e assim perdura, também compõe um fator de risco. Os fatores pós-traumáticos, por sua vez, incluem fatores temperamentais, como avaliações negativas, estratégias de enfrentamento inapropriadas e desenvolvimento de transtorno de estresse agudo; e fatores ambientais, como exposição consecutiva a memórias desagradáveis e recorrentes, adversidades posteriores e perdas relacionadas ao trauma. Neste quesito, se apresenta como um fator protetor o apoio familiar (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Alterações estruturais no cérebro também foram observadas em indivíduos com TEPT, como um padrão de menor integridade da matéria branca. Transtornos mentais, no geral, se relacionam com mudança maciça no volume subcortical. Também foi associado ao transtorno um menor volume do hipocampo, amígdala, córtex pré-frontal ventromedial rostral (rvPFC), dACC e do núcleo caudado, apesar de um grande estudo de neuroimagem de TEPT não ter encontrado correlação significativa entre o TEPT e diminuição do volume da amígdala (MIAO et al., 2018).

3.1.3 Tratamento do TEPT

Os tratamentos existentes para TEPT consistem na farmacoterapia e na psicoterapia. Na farmacoterapia, embora não existam medicamentos específicos para esse transtorno (MORGAN, 2020), se faz uso de medicamentos antidepressivos que alteram a concentração de monoaminas (5-HT, NE e DA) (ABDALLAH et al., 2017). A teoria é que eles aumentem as conexões pré-frontais e de neurônios hipocampais, acarretando o aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). No entanto, o antidepressivo demora semanas para afetar essas conexões e, conseqüentemente, para exercer algum efeito (ABDALLAH et al., 2017).

Os primeiros agentes a serem testados em ensaios clínicos para o tratamento de TEPT foram os Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), que evitam a desaminação de neurotransmissores envolvidos no TEPT, como a NE e a 5-HT, pela inibição da enzima monoamina oxidase A. O advento dos inibidores reversíveis da monoaminoxidase A (IRMAs) superou limitações dos IMAOS, como os eventos adversos graves e restrições alimentares, que impactavam a adesão ao tratamento,

entretanto os estudos relacionados ao uso desses fármacos não demonstraram bons resultados (TRULLÀS, 2018).

Os agentes psicofarmacológicos mais comumente utilizados são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a sertralina e a paroxetina (MITHOEFER et al., 2010; HUTCHISON et al., 2018), únicos até o momento aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e pela *Food and Drug Administration* (FDA) (MITHOEFER et al., 2010; TRULLÀS, 2018). Esses fármacos apresentam finalidade paliativa, uma vez que possuem como alvo sintomas ansiosos e depressivos da doença (HUTCHISON et al., 2018), não visando nenhuma via do TEPT, devido a essas vias ainda não serem completamente elucidadas, o que acarreta em uma eficácia limitada desses medicamentos (MORGAN, 2020). Ainda assim, os ISRS são recomendados como opções de tratamento de segunda linha pela OMS (THAL et al., 2018).

Além dos ISRSs, o *National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido (UK NICE) também recomenda o uso de outros antidepressivos, como a venlafaxina e, caso haja sinais de psicose, um medicamento antipsicótico (MORGAN, 2020). Antipsicóticos como risperidona, quetiapina e olanzapina, benzodiazepínicos e prazosina não conseguiram apresentar benefício terapêutico reprodutível, mas ainda assim são utilizados no tratamento do TEPT (CHECA, 2019). A prazosina, um antagonista alfa 1-adrenérgico, mostrou ser um agente promissor e bem tolerado para o controle de transtornos relacionados ao sono, como pesadelos. O uso de benzodiazepínicos neste tratamento possui pouco suporte empírico, e não têm apresentado resultados benéficos, alguns até levando à piora nos sintomas de TEPT (TRULLÀS, 2018; THAL et al., 2018).

Os tratamentos farmacológicos, no geral, podem agir no alívio dos sintomas, principalmente aqueles associados à hiperexcitação simpática e memórias intrusivas, mas parecem ineficazes contra os sintomas de evasão e, raramente, são suficientes para, sozinhos, levarem à remissão, já que grande parte dos pacientes não responde à farmacoterapia (TRULLÀS, 2018; THAL et al., 2018). Essa melhora nos sintomas proporcionada pelo medicamento facilita a participação do paciente na psicoterapia (TRULLÀS, 2018), sendo assim, essa abordagem de tratamento normalmente utilizada em conjunto com a psicoterapia. Haller et al. (2016) realizaram um estudo

que analisou a escolha de tratamento de veteranos entre farmacoterapia, psicoterapia ou ambos, e obteve como resultado que a maioria dos pacientes optaram na combinação de farmacoterapia e psicoterapia e que, aqueles que optaram pela farmacoterapia, independente se em conjunto com a psicoterapia ou não, apresentaram sintomas mais graves do que aqueles que aderiram apenas a psicoterapia (CHECA, 2019).

No tratamento medicamentoso, muitas vezes se faz necessário o uso diário e contínuo dos medicamentos, o que implica em efeitos colaterais significativos. Mais ainda, a administração desses medicamentos é realizada em ambiente domiciliar, não controlado, o que aumenta a possibilidade de *overdoses* acidentais e intencionais, como as milhares já relatadas a partir de prescrições de ISRS, sendo esse risco ainda maior para outros medicamentos comumente usados, como benzodiazepínicos, estabilizadores de humor e antipsicóticos. O uso de ISRS também pode acarretar no aumento do risco de suicídio e agravamento da depressão (FEDUCCIA et al., 2017). A alta taxa de falha no tratamento contribui para os altos níveis de cronicidade do transtorno (HUTCHISON et al., 2018). A taxa de resposta da farmacoterapia fica entre 20 a 30% (THAL et al., 2018).

O tratamento do TEPT, no geral, tem o objetivo de recontar o evento traumático enquanto o paciente se mantém em um estado de afeto regulado, chamado de zona de excitação ideal, podendo assim ter a recuperação da memória, do engajamento emocional e do processamento cognitivo. A zona de excitação ideal é essencial para combater a ocorrência de episódios dissociativos, que interrompem o processamento da experiência traumática (HUTCHISON et al., 2018). Atualmente, o tratamento de escolha é a psicoterapia, podendo esta ser associada ao tratamento farmacológico ou não (CHECA, 2019). Psicoterapias individuais e focadas no trauma são a recomendação do guia de prática clínica para o manejo de TEPT, publicado pelo Departamento de Defesa e Assuntos de Veteranos em 2017, com base na literatura revisada em 2016, isso pois estas apresentam maior eficácia e persistência do que o tratamento farmacológico sozinho (CHECA, 2019; MIAO et al., 2018). Essas modalidades de psicoterapia visam como respostas comportamentais fundamentais o aumento da extinção e a discriminação das memórias do medo aprendido (BANERJEE et al., 2017). Isso porque os indivíduos com TEPT possuem um déficit

na extinção do condicionamento do medo (MORGAN, 2020), não conseguindo discriminar e extinguir memórias do mesmo (BANERJEE et al., 2017), e assim, acredita-se que a redução do medo só pode ser alcançada quando se incorpora informações que são incompatíveis com a estrutura do medo, sendo, para isso, essencial o atendimento à ameaça (MORGAN, 2020). Bradley et al. (2005) mostrou em uma meta-análise que tratamentos que não abordam o processamento de conteúdos traumáticos foram menos eficazes na redução dos sintomas do que aqueles focados no trauma (MIAO et al., 2018).

Os métodos de psicoterapia mais reconhecidos para TEPT são a Dessensibilização e Reprocessamento do Movimento Ocular (EMDR, do inglês *Eye Movement Dessensitization and Reprocessing*), a psicoterapia psicodinâmica e as terapias cognitivas comportamentais (TCC), onde se incluem a terapia cognitiva de processamento (CPT, do inglês *Cognitive Processing Therapy*) e a exposição prolongada (PE) (MITHOEFER et al., 2010). As TCC são consideradas as psicoterapias mais eficazes (TRULLÀS, 2018), e elas se baseiam em abordagens cognitivas manuais e limitadas e possuem uma duração média de 8 a 15 semanas. Na CPT, o terapeuta tem o papel de auxiliar na identificação e na modificação dos pensamentos negativos associados ao trauma que impedem um processamento preciso da memória e das emoções. Na PE, busca-se desacoplar gatilhos traumáticos da resposta ao estresse psicológico e fisiológico por meio da exposição marginal, onde o trauma é recontado e confrontado pelo paciente repetidamente em sessão, e da exposição *in vivo*, onde os estímulos temidos são confrontados fora da terapia. A EMDR possui uma média de duração de 6 a 12 sessões e ela associa a exposição da PE com a entrada sensorial bilateral, hipótese que tem como objetivo melhorar o acesso à memória traumática e o processamento neurológico do conteúdo traumático, além de mudar a forma como a memória é armazenada no cérebro. As psicoterapias PE e EMDR estão associadas às mudanças na atividade da amígdala e em outras regiões do cérebro relacionadas à resposta ao medo, estando possivelmente agindo ao nível neurobiológico no TEPT (HUTCHISON et al., 2018).

No entanto, as psicoterapias ainda são ineficazes para uma grande porcentagem de pacientes (FEDUCCIA et al., 2017), já que após a terapia de exposição, apenas cerca de 50% dos pacientes perdem o diagnóstico de TEPT, sendo

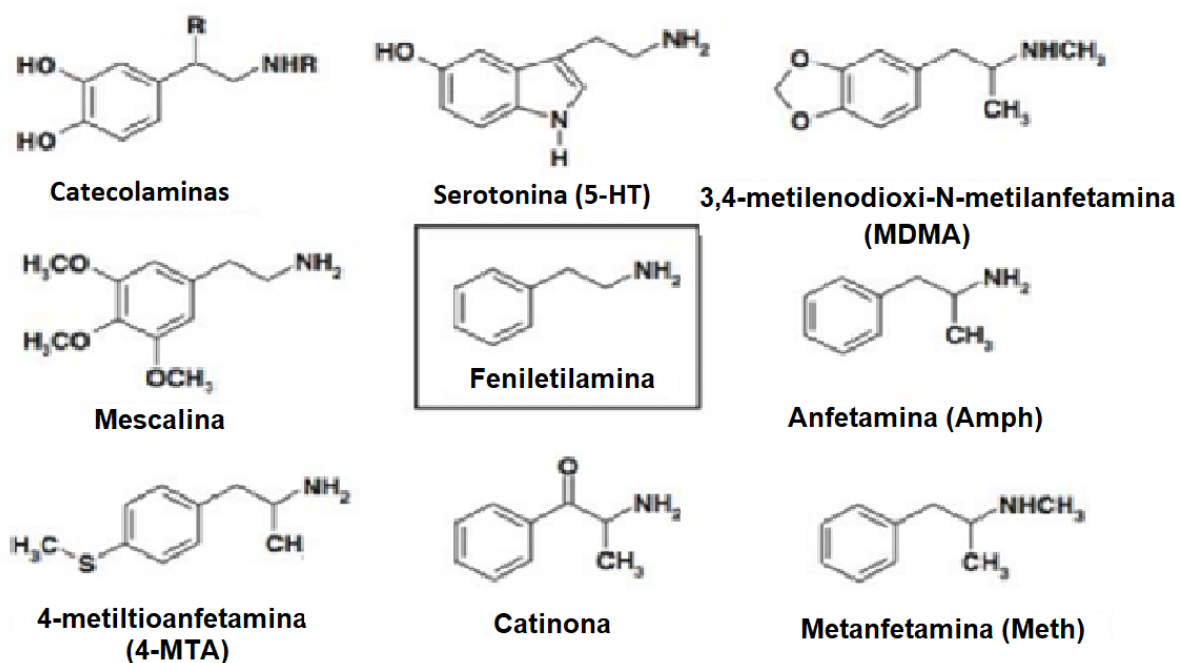
a proporção de pacientes que atinge a remissão completa ainda menor (TRULLÀS, 2018). Cerca de 72% dos veteranos mantêm seu diagnóstico no TEPT militar após receber tratamento com CPT ou PE (HUTCHISON et al., 2018). A baixa eficácia terapêutica pode ser explicada pelo curto período de excitação ideal, ou seja, limiar terapêutico, que muitos pacientes apresentam (THAL et al., 2018). Um dos fatores para isso é que esses pacientes possuem uma grande dificuldade de estabelecer relações interpessoais de confiança, o que impacta na relação entre eles e o terapeuta, fator-chave no tratamento do trauma (MORGAN, 2020; THAL et al., 2018), já que a presença do terapeuta busca uma sintonia empática, que não se encontrava durante o acontecimento do evento traumático, e essa sintonia facilita a exposição, a dessensibilização e o processamento cognitivo do trauma, permitindo que o paciente se sinta seguro e, assim, consiga lembrar e suportar aquela memória traumática (HUTCHISON et al., 2018).

Além disso, as psicoterapias apresentam altas taxas de abandono, de cerca de 30% (FEDUCCIA et al., 2017; THAL et al., 2018), e um dos motivos é o fato de ser um tratamento de longo prazo, exigindo compromisso e consistência para a realização de sessões regulares por vários anos (MORGAN, 2020). Ainda, para muitas pessoas, as memórias traumáticas são muito poderosas, sendo assim muito difícil acessá-las e lidar com as emoções que surgem com a recuperação delas, o que causa um grande sentimento de angústia que impede a continuação da terapia (TRULLÀS, 2018; MORGAN, 2020). A falta de confiança no tratamento também é um grande fator para o abandono da terapia (CHECA, 2019), já que mais da metade dos pacientes relata que, mesmo após o tratamento, persistem prejuízos significativos, como dificuldade de relacionamento, paternidade, emprego e socialização (SESSA, 2017). Tendo isso em consideração, diversos estudos salientam a necessidade de mais pesquisas acerca de tratamentos com maiores taxas de eficácia para o TEPT (TRULLÀS, 2018; THAL et al., 2018). Considerando os principais motivos para o abandono da psicoterapia citados acima, a associação dela com uma droga que tivesse o efeito de reduzir temporariamente a resposta ao medo e aumentar a confiança e a empatia na relação com o terapeuta, seria de grande utilidade (SESSA, 2017). Visto isso, um adjunto psicofarmacológico com resultados promissores tem ganhado atenção significativa da FDA (HUTCHISON et al., 2018) e foi recentemente reintroduzido à psicoterapia, a 3,4-metilenodioxo-N-metilanfetamina (MDMA) (THAL et al., 2018).

3.2 MDMA

A N-metil-3,4-metilenodioxianfetamina ou 3,4-metilenodioxianfetamina é um derivado anfetamínico, substituído por anéis, com semelhanças estruturais com a mescalina (THAL et al., 2018), a anfetaminas, derivados de feniletilamina e a 5-HT (TRULLÀS, 2018). A MDMA tem grande poder estimulante do SNC e, apesar da semelhança estrutural com compostos alucinógenos, como é possível observar na Figura 3, diferente desses, ela possui maior afinidade com o transportador de 5-HT (PARROTT, 2013), o que levou a classificação desse composto em uma categoria única de drogas, proposta por Nichols e Oberlender, chamada de “entactógenos” (THAL et al., 2018).

Figura 3. Estruturas químicas da MDMA e de anfetaminas relacionadas



Adaptado de: TRULLÀS, 2018

A MDMA é conhecida principalmente por ser o principal ingrediente do “ecstasy” (HUTCHISON et al., 2018). Esta droga psicoativa foi sintetizada pela primeira vez em 1912 pela empresa farmacêutica alemã Merck, na tentativa de burlar a patente do “Hydrastinin”, um agente de coagulação da indústria concorrente, a Bayer. O composto recebeu o nome de “metilsafrilamina”, e teve patente concedida no ano de 1914 (TRULLÀS, 2018). A investigação para fins clínicos, como um agente psicoterapêutico, se deu apenas na década de 1970 (HUTCHISON et al., 2018), muito após a expiração dessa patente (MITHOEFER, 2011), quando o químico americano

Alexander Shulgin sintetizou e testou a droga, sendo o primeiro a descrevê-la como psicoativa (TRULLÀS, 2018).

Na mesma época, mais especificamente no início dos anos 1980, o ecstasy se popularizou nas ruas e passou a ser comumente consumido em boates, pois era considerada uma “droga divertida” e “boa para dançar”, devido aos seus efeitos quimicamente semelhantes aos estimulantes e alucinógenos, como alteração de humor, sensações de aumento de energia, prazer, calor e distorção da percepção sensorial e temporal (TRULLÀS, 2018). Por consequência desse uso abusivo, a MDMA foi categorizada como uma droga de classe A pelo Reino Unido, em 1977, passando a ser proibido a sua posse, venda ou doação. Da mesma forma, em 1985, a *Drug Enforcement Agency* (DEA), rotulou a MDMA como uma droga de Classe I (TRULLÀS, 2018), classificação dada às moléculas ilegais, consideradas perigosas devido ao seu alto potencial de abuso, e sem valor terapêutico (MORGAN, 2020), ainda que não houvesse evidências suficientes para avaliar seu potencial terapêutico ou de abuso.

O ecstasy é a segunda droga ilegal mais abusada na Europa, estando apenas atrás da cannabis. Ele é principalmente consumido por via oral na forma de comprimidos, contendo a MDMA como o seu principal componente, porém podendo ser encontrados muitos outros compostos, como cocaína, cetamina, metanfetamina, efedrina ou catinonas sintéticas. O uso dos termos “MDMA” e “ecstasy” como sinônimos é um equívoco, já que a combinação dessas substâncias eleva o risco de efeitos prejudiciais à saúde (TRULLÀS, 2018). Esse erro também é prejudicial à pesquisa, já que críticos comparam o uso clínico ao recreativo, desconsiderando o grau de pureza da substância, além do ambiente controlado, o que altera significativamente a ocorrência de efeitos adversos (THAL et al., 2018).

Em 1986, a Associação Multidisciplinar de Estudos Psicodélicos (MAPS), uma organização sem fins lucrativos, iniciou o processo de desenvolvimento de medicamentos da FDA, através de um pedido de Arquivo Mestre de Drogas (DMF), podendo assim realizar pesquisas acerca da segurança e eficácia da MDMA quando utiliza em conjunto à psicoterapia para TEPT (MITHOEFER et al., 2019).

O uso da MDMA, tanto recreativo quanto terapêutico, se dá devido aos seus principais efeitos (HYSEK et al., 2013), como euforia, aumento do bem-estar e da empatia, sentimento de proximidade com os outros, e menor resposta ao medo. Seu uso na psicoterapia se baseia principalmente na aparente melhora que o MDMA causa nas interações sociais, o que permitiria um melhor aprofundamento da relação entre o paciente e o terapeuta (SESSA, 2017) e na teoria de que essa droga pode facilitar o processamento terapêutico de memórias traumáticas (FEDUCCIA et al., 2017), facilitado o alcance da “zona de excitação ideal” pelo paciente com TEPT na psicoterapia (SESSA, 2017).

Após administração da MDMA, foram descritos efeitos cognitivos positivos (THAL et al., 2018) que se demonstraram consistentes em diferentes ambientes, como maiores níveis de empatia compartilhada e sentimentos pró-sociais em comparação ao placebo (SESSA, 2017), incluindo melhora do humor, bem-estar, felicidade, relaxamento, maior sensibilidade emocional, da responsividade e abertura, extroversão, sociabilidade (HYSEK et al., 2013). Estes efeitos aparecem logo após a ingestão, entre 20-60 minutos depois, e atingem seu pico após 60-90 minutos, perdurando por cerca de 3 a 5 horas (CHECA, 2019).

Também se observou pequenas mudanças na percepção, podendo estas serem visuais, auditivas e táteis (THAL et al., 2018) e na detecção de expressões faciais (SESSA, 2017) que, por sua vez, foi avaliada por dois estudos, através do uso do “Teste de Reconhecimento de Expressão Facial” (FERT, do inglês *Facial Expression Recognition Task*) (Bedi et al., 2010) e do “Teste Lendo a Mente nos Olhos” (RMET, do inglês *Revised Reading the Mind in the Eyes Test*) (BEDI et al., 2010; HYSEK et al., 2012). A detecção geral de emoções não se demonstrou melhor em nenhum dos testes, porém houve diminuição no reconhecimento de rostos temerosos (BEDI et al., 2010) e emoções negativas e melhora no reconhecimento de emoções positivas no RMET (HYSEK et al., 2012; HYSEK et al., 2013), o que favorece a interação social (SESSA, 2017). Por ser derivada de anfetamina, essa droga também possui alguns efeitos estimulantes (HUTCHISON et al., 2018), além também de efeitos ansiolíticos (THAL et al., 2018), que criam uma sensação de desprendimento no paciente o que, teoricamente, permite uma reflexão analítica dos eventos através de perspectivas emocionais diferentes (THAL et al., 2018).

No entanto, apesar de os efeitos positivos descritos serem mais preponderantes, os efeitos decorrentes do uso da MDMA são mais complexos e variáveis, sendo que, mais recentemente, foi demonstrado que estes efeitos também podem incluir o reforço de emoções negativas, já que a droga seria um intensificador de humor geral, que pode ser influenciado por fatores internos e externos, como ambientais (PARROTT, 2013).

3.2.1 Mecanismo de ação

A MDMA, assim como outros derivados de anfetaminas, afeta o SNC pela sua ação principalmente no sistema monoaminérgico. Embora as anfetaminas tenham ação principalmente dopaminérgica e noradrenérgica, a MDMA tem maior afinidade com o transportador de serotonina (SERT) (PARROTT, 2013). Ela se liga ao SERT, proteína responsável pela recaptação de 5-HT na fenda sináptica, pela semelhança estrutural com a mesma, sendo assim transportada para o interior do neurônio pré-sináptico. Uma vez no seu interior, a MDMA interfere no funcionamento do transportador responsável pela interiorização da 5-HT do citoplasma para a vesícula de armazenamento, chamado transportador vesicular de monoaminas (VMAT), fazendo com que ocorra a liberação desse neurotransmissor das vesículas. A MDMA também causa inversão de funcionamento da SERT, fazendo com que esta promova o efluxo de 5-HT para a fenda sináptica, e não mais a sua recaptação, além da inibição da enzima responsável pela degradação de 5-HT, a monoaminoxidase (MAO), principalmente a MAO-B, localizada na membrana externa das mitocôndrias dos neurônios serotoninérgicos. Todas essas ações culminam no acúmulo do neurotransmissor na região da fenda sináptica (TRULLÀS, 2018). Doses agudas de MDMA podem levar a um efluxo de até 80% da serotonina disponível (PARROTT, 2013).

Assim que liberada, a 5-HT se liga aos seus receptores pós-sinápticos de diversas regiões cerebrais, causando, devido ao seu poder neuromodulatório (FEDUCCIA et al., 2017) redução da ansiedade (THAL et al., 2018) e depressão, aumento do humor positivo (SESSA, 2017), da autoconfiança (THAL et al., 2018), da abertura e da empatia emocional (FEDUCCIA et al., 2017). Também ocorre aumento na atividade de 5-HT_{2A}, causando alterações nas percepções, o que possibilita a abordagem de experiências passadas através de diferentes perspectivas (SESSA,

2017, THAL et al., 2018). O agonismo neste receptor é responsável pelos efeitos alucinógenos da MDMA (TRULLÀS, 2018).

Através de mecanismo semelhante, a droga também estimula a liberação de DA e NE que, por sua vez, produzem um efeito estimulante, aumentando a motivação e engajamento. A ação da NE no receptor adrenérgico $\alpha 2$ promove uma sensação de relaxamento, causando redução da hipervigilância (SESSA, 2017). Em consequência da liberação em massa dessas monoaminas, que possuem atividade sinérgica, ocorre uma melhor na aliança terapêutica, com redução dos mecanismos de medo e defesa (FEDUCCIA et al., 2017).

A MDMA não é a única substância capaz de promover a liberação de monoaminas, mas seu potente efeito pró-social também se deriva da elevação das concentrações séricas de outro hormônio, a ocitocina (TRULLÀS, 2018). Esse neuropeptídeo é liberado do cérebro de mães amamentando, com função de facilitar o apego emocional (SESSA, 2017), e é responsável pela regulação da resposta ao medo do sistema nervoso autônomo (FEDUCCIA et al., 2017). Sua liberação ocorre secundária ao efluxo de 5-HT (FEDUCCIA et al., 2017; MITHOEFER, 2011), provavelmente através do estímulo de receptores 5HT1A (MITHOEFER, 2011), e acarreta no aumento de sentimentos de empatia, de sociabilidade (TRULLÀS, 2018), senso de confiança, vínculo (HUTCHISON et al., 2018) e afiliação social, além de menor resposta ao medo (MITHOEFER, 2011), efeitos que colaboram para a formação de uma aliança terapêutica (HUTCHISON et al., 2018; MITHOEFER, 2011; THAL et al., 2018). Assim como a ocitocina, após liberação de 5-HT, também se dá a liberação de vasopressina, cortisol e prolactina (FEDUCCIA et al., 2017). Níveis elevados de cortisol agem aumentando a extinção do medo e a excitação emocional (SESSA, 2017, THAL et al., 2018), já a prolactina favorece uma sensação de relaxamento e receptividade (MITHOEFER, 2011).

Além desses efeitos, a ocitocina também atua na supressão da atividade da amígdala (FEDUCCIA et al., 2017; THAL et al., 2018) que ocorre após a administração de MDMA. Gamma et al. (2000) identificaram, através do uso de tomografia de emissão de pósitrons, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral na amígdala esquerda, assim como aumento no córtex frontal occipital e ventromedial (MITHOEFER, 2011; THAL et al., 2018; SESSA, 2017), indicando diminuição da atividade dessas regiões.

A MDMA também promove diminuição na conectividade entre PFC e hipocampo, chamado de estado de repouso (RSFC), e aumento da conectividade entre a amígdala e o hipocampo, partes que possuem papel essencial no armazenamento de memórias emocionais e na percepção de ameaças (HUTCHISON et al., 2018) e que apresentaram conectividade diminuída em indivíduos com TEPT (FEDUCCIA et al., 2017). Isso permite uma maior flexibilidade nas respostas cognitivas e emocionais, além do processamento efetivo e de uma percepção mais equilibrada sobre memórias de trauma (FEDUCCIA et al., 2017; MITHOEFER, 2011), vistas como menos ameaçadoras, o que facilita sua reconsolidação (THAL et al., 2018).

O BDNF, que age na plasticidade, na aprendizagem sináptica hipocampal e na neurogênese adulta, também teve sua expressão aumentada no mPFC e na amígdala após administração de MDMA, assim como o Fos, o que causou um aumento da extinção do medo (FEDUCCIA et al., 2017).

3.3 Psicoterapia assistida por MDMA

No geral, a psicoterapia combinada com MDMA mostrou aumentar os sentimentos de confiança, trazer memórias reprimidas e traumáticas à tona, diminuir a resposta ao medo e a defensiva, porém sem bloquear o acesso às memórias (MORGAN, 2020). Assim, essa droga está sendo tratada como um “catalisador” para o processamento do trauma, com ação sinérgica à psicoterapia (HUTCHISON et al., 2018; THAL et al., 2018), facilitando o engajamento na terapia e a formação da aliança terapêutica, e permitindo que os indivíduos se mantenham emocionalmente envolvidos com as memórias do trauma, porém sem se sentirem sobrecarregados pela ansiedade ou emoções dolorosas, ou passem por episódios de dissociação ou entorpecimento emocional (MORGAN, 2020), se mantendo dentro da zona de excitação ideal para o processamento do trauma. A administração de MDMA, nesse contexto terapêutico, é realizada em adjunto à psicoterapia, e não como um medicamento autônomo (MITHOEFER, 2011). Esses efeitos podem ser atingidos por alguns pacientes durante a realização de psicoterapia, sem auxílio de MDMA. Entretanto, alguns são resistentes ao tratamento, sendo incapazes de acessar o evento traumático, e para esses a psicoterapia assistida por MDMA (MDMA-PT) pode ser útil (MORGAN, 2020).

A MAPS desenvolveu um protocolo de MDMA-PT (MITHOEFER, 2017) para a padronização do tratamento para ensaios clínicos e busca de sua aprovação como intervenção terapêutica (HUTCHISON et al., 2018; THAL et al., 2018). Esse manual propõe um método principalmente não-diretivo, orientado pelo paciente, e se baseia na ideia de que o efeito terapêutico é composto pela interação da medicina, do cenário terapêutico e das mentalidades tanto do paciente quanto do terapeuta (THAL et al., 2018).

Existem variações quanto o número de sessões e tempo entre elas (HUTCHISON et al., 2018), porém o modelo geral normalmente emprega entre oito a dezesseis semanas de sessões de psicoterapia, com dois psicoterapeutas, um homem e uma mulher (HUTCHISON et al., 2018; SESSA, 2017). O curso se inicia com uma etapa preparatória de duas a três sessões não medicamentosas, cada uma com cerca de 90 minutos de duração. Nessas sessões, os pacientes são orientados para o modelo de tratamento, são dadas explicações acerca do funcionamento da droga, efeitos e riscos esperados, além de permitir o início da construção do relacionamento entre paciente e terapeutas (HUTCHISON et al., 2018; SESSA, 2017). Nesta etapa também podem ser realizados testes de avaliação da saúde física, como teste de hálito de álcool, teste de urina para drogas e teste de gravidez (SESSA, 2017).

Em seguida, se inicia a etapa com sessões assistidas por MDMA. Estas sessões possuem duração em torno de 6 a 8 horas e ocorrem com um intervalo de duas a seis semanas. A dosagem típica é de 125 mg de MDMA, atualmente considerada como uma dose completa (THAL et al., 2018), podendo se iniciar com uma dose menor e suplementar ao decorrer da sessão (HUTCHISON et al., 2018). Nos primeiros 90 minutos dessa sessão, o paciente é encorajado a deitar-se com óculos escuros e se tem pouca comunicação, a fim de que os efeitos psicológicos e físicos da droga sejam aclimatados (SESSA, 2017). No decorrer da sessão, o paciente é o líder e os psicoterapeutas possuem um papel não-diretivo de apoio empático e "testemunha", ou seja, as discussões são conduzidas exclusivamente pelos pacientes, e ocorrem períodos de introspecção silenciosa, muitas vezes facilitado pela presença de música, que é escolhida pela presença de ritmo e tons que ajudam na consonância emocional com a experiência de MDMA atual (HUTCHISON et al., 2018; SESSA,

2017). O conteúdo do trauma, normalmente emerge espontaneamente, mas os pacientes concordam com que os terapeutas os incentivem a revisitar essas memórias, caso isso não ocorra (THAL et al., 2018; HUTCHISON et al., 2018). O processamento do trauma é auxiliado através da adoção discreta pelos terapeutas de metodologias somáticas, como respiração diafragmática, que visam promover o relaxamento (HUTCHISON et al., 2018). Outra ferramenta terapêutica que pode ser utilizada pelos terapeutas é o toque físico, feito com limites profissionais e cuidadosamente gerenciado, no intuito de permitir que o paciente externalize sua dor psicológica. Durante a sessão, os pacientes não são incentivados a se mover ou se levantar (SESSA, 2017).

Os efeitos da MDMA atingem o seu pico normalmente após 2 horas da administração, e sua meia-vida é em torno de 8 horas (THAL et al., 2018), sendo que os efeitos começam a se esvaír cerca de 5 horas após a administração (SESSA, 2017), tempos que coincidem com a duração média das sessões (THAL et al., 2018). O paciente pode, duas horas após receber a dose inicial de MDMA, receber uma dose adicional de 62,5 mg, ou seja, metade da dose original, com intenção de prolongar os efeitos da droga e, conseqüentemente, disponibilizar mais tempo de duração para a psicoterapia (SESSA, 2017).

Os sinais vitais do paciente, como frequência cardíaca, pressão arterial e temperatura, são monitorados ao longo de toda a sessão (HUTCHISON et al., 2018; SESSA, 2017) e, após a sessão, os pacientes permanecem durante a noite no ambiente clínico para monitoramento. A administração da MDMA ocorre apenas entre duas a três vezes durante todo o curso de tratamento, e é feita sempre na presença de um médico e com monitoramento contínuo, o que colabora para que o risco de eventos adversos seja baixo (HUTCHISON et al., 2018).

Após as sessões assistidas por MDMA, ao longo da semana seguinte se tem uma última etapa do curso de tratamento, que consiste em um estágio de integração constituído de algumas sessões com duração de 90 minutos, além de *check-in* telefônicos, com objetivo de apoiar os pacientes a longo prazo e integrar a experiência e os *insights* ao cotidiano (HUTCHISON et al., 2018; THAL et al., 2018). Para o sucesso do tratamento, é importante que o psicoterapeuta tenha forte presença empática e tenha recebido treinamento em MDMA-PT, estando assim familiarizado

com os efeitos da droga, permitindo se sentir confiante a trabalhar com os pacientes sob efeito de MDMA (SESSA, 2017; THAL et al., 2018). Embora pareça diferente dos tratamentos convencionais, a MDMA-PT inclui elementos familiares de outros modelos de terapia, essenciais para sua eficácia. Assim, também é importante que o psicoterapeuta tenha uma sólida formação e experiência nas terapias normalmente empregadas no tratamento de TEPT, como a CPT, PE, EMDR ou psicoterapia psicodinâmica (THAL et al., 2018).

3.3.1 Eficácia da MDMA-PT

Essa abordagem tem apresentado eficácia a taxas significativamente altas em estudos de fase I e II, maiores do que aquelas referentes aos tratamentos para TEPT atualmente em primeira linha (HUTCHISON et al., 2018).

O primeiro estudo de fase 1 sancionado pela FDA, acerca dos efeitos de MDMA em humanos, foi realizado em 1994. Foi um ensaio duplo cego, controlado por placebo, que apresentou alta tolerabilidade da MDMA por indivíduos saudáveis, com um leve e transitório aumento da temperatura corporal e frequência cardíaca em alguns indivíduos. Diversos ensaios de fase 1 foram realizados posteriormente, confirmando esses efeitos produzidos pelo MDMA, assim como uma tolerância semelhante a exercícios aeróbicos moderados (FEDUCCIA et al., 2017).

Os principais resultados desses ensaios foram o de tolerabilidade e os relatos acerca dos efeitos subjetivos, já que serviram de fundamento para a definição das doses de MDMA a serem usadas nos estudos de fase 2. Harris et al. (2002) indicaram que doses baixas de MDMA seriam capazes de produzir efeitos subjetivos, porém não atingiriam uma resposta terapêutica (MITHOEFER et al., 2019), informação que se tornou relevante para a implementação de placebos ativos, a fim de melhorar a cegueira dos estudos.

O primeiro estudo de fase 2 acerca de MDMA-PT, sancionado pelo governo, foi um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, patrocinado pela MAPS na Espanha. Ele apresentou redução dos sintomas de TEPT em pacientes crônicos e resistentes, apesar de possuir um tamanho amostral muito pequeno (n=6) (THAL et al., 2018). Este estudo, porém, não foi concluído devido à pressão política da Autoridade Antidrogas de Madri (FEDUCCIA et al., 2017). Entre 2004 e 2017, seis

estudos randomizados de fase 2 de MDMA-PT para o tratamento de TEPT foram realizados, utilizando-se doses ativas de MDMA, com 75 a 125 mg, e doses de controle, que poderiam ser placebo inativo ou MDMA em baixa dose (25 a 40 mg), combinados à psicoterapia (MITHOEFER et al., 2019).

Mithoefer et al. (2011) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que contou com a participação de 20 pacientes com TEPT crônico, com duração média de 19 anos, e resistente ao tratamento, tanto psicofarmacológico, quanto psicoterapêutico. Ao fim do tratamento, dez dos doze pacientes que receberam MDMA-PT (83%) deixaram de atender aos critérios de diagnóstico de TEPT, conforme a CAPS. No grupo placebo, essa taxa de resposta clínica foi de apenas 25%, contemplando dois dos oito participantes (HUTCHISON et al., 2018; THAL et al., 2018; MITHOEFER, 2011). A estes, foi posteriormente oferecido o tratamento com MDMA-PT, que foi aceito por sete deles, sendo que, ao fim, todos apresentaram redução na pontuação da CAPS (HUTCHISON et al., 2018). O caráter duplo-cego do estudo não foi bem-sucedida, já que os participantes e os pesquisadores eram capazes de identificar corretamente se houve administração de placebo ou MDMA. Durante esse estudo não foi relatada a ocorrência de efeitos adversos graves (THAL et al., 2018). Posteriormente, foi produzido por Mithoefer et al. (2013) um estudo sobre o impacto de longo prazo do tratamento nesses participantes, após 17 a 74 meses da conclusão do tratamento com MDMA-PT (FEDUCCIA et al., 2017; THAL et al., 2018). Através da readministração da CAPS e de testes adicionais, se confirmou que ao menos 74% dos pacientes apresentaram remissão durável dos sintomas (HUTCHISON et al., 2018) e a grande maioria relatou sequelas positivas, com melhoras nos relacionamentos, na vida espiritual, aumento da empatia, autoconsciência, compreensão, entre outros (FEDUCCIA et al., 2017; HUTCHISON et al., 2018).

Outro importante estudo de fase 2 foi realizado por Oehen et al. (2012), sendo o primeiro a fazer uso de um controle ativo. Ele contou com um desenho similar ao de Mithoefer et al. (2011), onde foram recrutados 12 pacientes com TEPT resistente, distribuídos aleatoriamente entre os grupos controle, o qual recebeu uma baixa dose de MDMA (25 mg, com dose suplementar de 12,5 mg) e o grupo tratamento, no qual se administrou uma dose completa de MDMA (125 mg, com dose suplementar de 62,5

mg) (THAL et al., 2018; CHECA, 2019). Ao fim desse estudo, num primeiro momento, não se observou uma redução significativa na pontuação da CAPS, entretanto, após o acompanhamento de um ano do estudo, houve uma queda de 36% na pontuação da CAPS para os participantes do grupo tratamento na primeira etapa, enquanto os participantes do mesmo grupo na segunda etapa apresentaram uma queda de 52% (THAL et al., 2018).

No Brasil, em 2021, foi realizado o primeiro ensaio clínico de MDMA-PT, que contou com 3 participantes vítimas de abuso sexual. Esse estudo trouxe como resultados reduções significativas na pontuação da CAPS e redução dos sintomas de acordo com a PCL-C, e não contou com a ocorrência de nenhum evento adverso grave. As limitações incluem o pequeno tamanho de amostra e o fato de não ter sido um estudo cego (JARDIM, 2021).

Todos os estudos de fase 2 apresentaram resultados de segurança aceitáveis e eficácia promissora, o que levou a FDA a conceder ao tratamento o título de Terapia Inovadora em 2017, classificação dada aos tratamentos com potencial de demonstrar uma melhora substancial em relação às terapias já existentes. Além disso, a FDA também aprovou o início dos projetos de ensaio de fase 3, que então iniciaram recrutamento em 2018 (HUTCHISON et al., 2018; MITHOEFER et al., 2019). O desenho desses ensaios de fase 3 deve contar com a participação de uma amostra maior, de até 300 pacientes, e irão avaliar eficácia, segurança e a tolerabilidade de doses de 80 ou 120 mg (HUTCHISON et al., 2018). O tratamento deve ocorrer durante 12 semanas, contando com três sessões de MDMA-PT (MORGAN, 2020). O protocolo de MDMA-PT desenvolvido pela MAPS, citado anteriormente, foi criado em forma de preparação para essa fase de estudos (FEDUCCIA et al., 2017). A expectativa era de que, se os resultados observados fossem mantidos, a FDA aprovasse o tratamento ainda em 2021 (HUTCHISON et al., 2018; MORGAN, 2020), porém até o momento apenas um estudo foi publicado. Esse estudo demonstrou que a MDMA-PT foi responsável por uma significativa redução dos sintomas de TEPT e do comprometimento funcional, e que seu efeito foi maior do que outras farmacoterapias utilizadas, além de também apresentar perfil de segurança igual, se não melhor, do que os ISRS, medicamentos atualmente em primeira linha de tratamento (MITCHELL et al., 2021).

3.3.2 Efeitos adversos e segurança

Como MDMA e ecstasy foram frequentemente utilizados como sinônimos no passado, os perigos do uso desse composto no contexto terapêutico é uma preocupação potencial. A maioria dos efeitos adversos associados à substância foram identificados em ambientes não controlados, durante o uso recreativo de ecstasy (SESSA, 2017), o que é relevante já que as condições ambientes são capazes de modular os efeitos psicobiológicos (THAL et al., 2018), podendo tornar o uso de MDMA mais perigoso (PARROTT, 2013).

Dentre os efeitos adversos relatados, se encontram: aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, náuseas, calafrios, tremor, sudorese, xerostomia, hipertermia, bruxismo, tontura, perda de apetite, equilíbrio prejudicado, nistagmo, insônia, tensão ou dor muscular, aumento da micção, hiperreflexia, fadiga, ansiedade, dores de cabeça, irritabilidade, ataques de pânico, depressão, alucinações e paranoia (CHECA, 2019; THAL et al., 2018; PARROTT, 2013). Também foram relados prejuízos neurocognitivos e déficit na memória retrospectiva (THAL et al., 2018; PARROTT, 2013). A MDMA também pode induzir a apoptose, podendo resultar em diversas fatalidades, como insuficiência hepática aguda, parada cardíaca, convulsão cerebral, rabdomiólise e coagulação intravascular disseminada (PARROTT, 2013). A maioria das reações se resolveu quando os efeitos da droga diminuíram (CHECA, 2019). Nenhuma morte ou evento adverso grave foram relatados em estudos clínicos desde o início da pesquisa (SESSA, 2017).

Esses possíveis eventos adversos, entretanto, foram considerados aceitáveis na razão de risco/benefício pela FDA para a realização de estudos clínicos (THAL et al., 2018), principalmente levando em consideração que quando o uso de MDMA é feito de forma limitada e de curto prazo, apresenta um perfil de segurança relativamente robusto (HUTCHISON et al., 2018). Isso se torna ainda mais relevante quando se compara aos medicamentos psiquiátricos atualmente usados para o tratamento farmacológico de TEPT, que requerem uso diário e contínuo, apresentam potencial de abuso, efeitos colaterais problemáticos e efeitos neurotóxicos dependentes de dose. Como vantagem a isso, a MDMA só é administrada em ambiente clínico com monitoramento contínuo, sem doses domiciliares, o que descarta o risco de uso inadequado. Além disso, como dito anteriormente, a

administração ser feita apenas de duas a três vezes durante todo o curso de tratamento, o que diminui a ocorrência e duração de efeitos colaterais (HUTCHISON et al., 2018; FEDUCCIA et al., 2017).

A MDMA também atua causando a inibição da triptofano hidroxilase, principal enzima limitante na via da síntese da 5-HT (TRULLÀS, 2018). Assim, a inibição dessa enzima resulta na depleção de 5-HT. Esse mecanismo é o responsável pelo período de recuperação que se dá após o uso da droga, onde podem surgir sentimentos como depressão, raiva, paranoia, agressividade, entre outros, derivados do esgotamento neuroquímico. Esse efeito traz preocupação particular sobre paciente com depressão pré-existente. Além disso, é contraindicado o uso de drogas estimulantes com pacientes psiquiátricos. Assim, na maioria dos estudos, são excluídos indivíduos com histórico psiquiátrico, sendo que para esses, a psicoterapia sozinha pode ser mais segura (PARROTT, 2013). Ainda foi descrito que a dosagem repetida de MDMA pode afetar negativamente o sistema neurotransmissor serotoninérgico, causando um dano seletivo aos terminais de axônio desse sistema, o que é chamado de “neurotoxicidade serotoninérgica” (WEBER et al., 2014; PARROTT, 2013).

A MDMA é capaz de induzir atividade dopaminérgica no caminho mesolímbico, conhecida como sistema de recompensa, e há evidências em animais de que o seu uso é gratificante, entretanto com um grau de reforço muito menor do que aqueles observados em outros estimulantes, como anfetamina e cocaína (SESSA, 2017; DEGENHARDT et al., 2010). Isso porque a MDMA também atua nas sub-regiões estriais ventrais, o que interfere na liberação de dopamina no sistema de recompensa, além de que essa liberação também é atenuada pela atividade serotoninérgica da MDMA (DEGENHARDT et al., 2010). As evidências acerca de seu potencial de abuso são limitadas, sendo que a maioria se refere ao uso recreativo, não podendo ser aplicadas no contexto terapêutico (THAL et al., 2018). Ainda assim, o padrão de dosagem utilizada durante o uso recreativo evidencia que os casos de dependência de MDMA são raros (SESSA, 2017).

Outro risco observado da MDMA-PT é a atribuição dos ganhos terapêuticos ao uso da droga, minimizando a importância da psicoterapia e da sua manutenção, o que pode desencadear um maior risco de recaídas, maior ocorrência de sintomas de abstinência e maior perda de ganhos (THAL et al., 2018). Ainda, os pacientes podem

procurar replicar a experiência com o uso de MDMA fora da terapia, já que a droga encontra-se disponível no mercado ilícito. Por esse motivo, indivíduos com abuso ativo de substâncias também são excluídos dos estudos clínicos até o momento (HUTCHISON et al., 2018).

A tolerância também foi observada (PARROTT, 2013; THAL et al., 2018), com a diminuição dos efeitos prazerosos e aumento dos efeitos adversos, após repetida administração da substância, sendo descrita destacadamente durante os primeiros estudos. Entretanto, esse assunto não foi coberto em artigos mais recentes, sendo que o principal motivo para isso seria a necessidade de dados empíricos mais sistemáticos, além de que os principais dados existentes se referem ao uso recreativo da substância (PARROTT, 2013).

3.3.3 Dificuldades e controversas

Como dito anteriormente, a MDMA é ilegal e encontra-se classificada como uma droga de Classe I, sendo assim considerada perigosa e sem valor terapêutico, e de uso severamente restrito. Devido a isso, a pesquisa acerca de seu uso clínico é extremamente difícil, controverso e repleto de desafios legais e políticos, sendo que, para se obter as licenças necessárias para os estudos e acesso à uma MDMA de alta qualidade (GMP), é necessário enfrentar barreiras regulatórias e logísticas, além de ser um processo caro e demorado (HUTCHISON et al., 2018; SESSA, 2017; MORGAN, 2020). Outra implicação disso é que, ainda que a MDMA-PT se mostre eficaz e seja aprovada, o acesso a esse tratamento pelo paciente seria igualmente desafiador (HUTCHISON et al., 2018).

Como consequência desse embargo, ainda não são realizados muitos estudos acerca do tema, o que prejudica a elucidação da eficácia, mecanismo de ação e eventos adversos da droga (MITHOEFER, 2011). Ainda resultante dessa dificuldade, se tem que todos os estudos até hoje foram realizados e/ou financiados pela MAPS, o que leva a questionamentos acerca da objetividade e imparcialidade, devido ao envolvimento unilateral na pesquisa (MORGAN, 2020; THAL et al., 2018).

A dificuldade de se manter o caráter duplo-cego durante os ensaios é outro obstáculo enfrentado na pesquisa, já que a substância apresenta efeitos psicoativos que podem ser perceptíveis tanto aos pacientes quanto aos terapeutas. Esse viés tem

sido driblado através da adoção de avaliadores cegos independentes, não presentes durante a sessão, que avaliam as medidas de desfecho primário, ou então pela adoção de um comparador ativo, onde o grupo controle faz uso de baixas doses de MDMA (FEDUCCIA et al., 2017). Estudos de fase 2 que adotaram doses baixas de MDMA como placebo ativo, demonstraram que essa dosagem também é capaz de produzir algumas alterações nos efeitos subjetivos, o que diminui a falha no controle duplo-cego dos estudos, mas ainda não são o suficiente para se adquirir respostas terapêuticas (MITHOEFER et al., 2019).

Outros desafios a se superar é a aceitabilidade geral dessa nova abordagem (HUTCHISON et al., 2018) e a necessidade de se ressaltar que os dados de segurança referentes à MDMA-PT não se aplicam ao uso recreativo de ecstasy, correndo-se o risco de transmitir, erroneamente, a mensagem de que a MDMA é segura, sem riscos físicos ou psicológicos, e pode ser utilizada a fim de resolver problemas pessoais (MITHOEFER, 2011; PARROTT, 2013).

4 CONCLUSÃO

O TEPT é um fenômeno com uma complicada base fisiológica, física e clínica, o que, em conjunto com a pesquisa insuficiente e a falta de dados epidemiológicos mais precisos e atualizados, contribui para a atual incompreensão acerca do seu mecanismo fisiopatológico e critérios de definição e diagnóstico. Isso impacta diretamente na pesquisa de tratamentos mais eficazes e seguros para esse transtorno, que apresenta altos níveis de resistência aos tratamentos usados atualmente.

As propriedades farmacológicas e psicológicas únicas da MDMA tornam essa substância especialmente adequada para uso como adjuvante da psicoterapia. A MDMA-PT tem se demonstrado um tratamento promissor para aqueles que sofrem de TEPT e são resistentes aos tratamentos disponíveis, mesmo em casos de TEPT grave e com comorbidades associadas, com efeitos colaterais aceitáveis e de curta duração.

O estudo acerca desse tratamento vem crescendo, mas ainda apresenta fragilidades, se fazendo necessário a realização de mais pesquisas fim de solidificar esses resultados. Apesar do aumento do interesse acerca do uso terapêutico de agentes psicoativos, o ritmo de pesquisa e descoberta ainda é retardado em função

das dificuldades enfrentadas, como falta de financiamento, obstáculos regulatórios, falta de conscientização sobre o tema.

5 BIBLIOGRAFIA

ABDALLAH, Chadi G.; SOUTHWICK, Steven M.; KRYSTAL, John H. Neurobiology of posttraumatic stress disorder (PTSD): A path from novel pathophysiology to innovative therapeutics. **Neuroscience Letters**, v. 649, p. 130–132, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394017303476>>

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p. Disponível em: <<http://www.niip.com.br/wp-content/uploads/2018/06/Manual-Diagnostico-e-Estatistico-de-Transtornos-Mentais-DSM-5-1-pdf.pdf>>

ANDERO, R.; DIAS, BRIAN G.; RESSLER, KERRY J. A Role for Tac2 , NkB, and Nk3 Receptor in Normal and Dysregulated Fear Memory Consolidation. **Neuron**, v. 83, n. 2, p. 444–454, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089662731400443>>

AVERILL, L. A. et al. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. **Neuroscience Letters**, West Haven, v. 649, p. 147–155, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394016309351>>.

BANERJEE, Sunayana B.; MORRISON, Filomene G.; RESSLER, Kerry J. Genetic approaches for the study of PTSD: Advances and challenges. **Neuroscience Letters**, v. 649, p. 139–146, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439401730174X>>.

BEDI, G. et al. Is Ecstasy an “Empathogen”? Effects of $\pm 3,4$ -Methylenedioxymethamphetamine on Prosocial Feelings and Identification of Emotional States in Others. **Biological Psychiatry**, v. 68, n. 12, p. 1134–1140, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997873/>>

BREWIN, Chris R. et al. A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD. **Clinical Psychology Review**, v. 25, p. 1–15, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0272735817301460?via%3Dihub>>

CHECA, Mario Pérez. **Terapias emergentes en el trastorno de estrés postraumático**. 2019. 32 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmacia, Universitas Miguel Hernández, Sant Joan D'alacant, 2019. Disponível em: <<http://193.147.134.18/bitstream/11000/7015/1/Memoria%20TFG%20Mario%20P%C3%A9rez%20Checa.pdf>>

DEGENHARDT, L. et al. Is ecstasy a drug of dependence? **Drug and Alcohol Dependence**, v. 107, n. 1, p. 1–10, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871609003640?casa_token=AmF5g8YZPq0AAAAA:QjnZrqFnobUoEwq5X8dyb7SoMSzzVDDrYIW2J2ZC5XQo4WBwK21sEmezBQvq_bsGcqkQCumpaeZM>

FEDUCCIA, Allison A.; HOLLAND, Julie; MITHOEFER, Michael C. Progress and promise for the MDMA drug development program. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 2, p. 561–571, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-017-4779-2>>.

FIGUEIRA, I.; MENDLOWICZ, M. Diagnóstico do transtorno de estresse pós-traumático. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 25, n. suppl 1, p. 12–16, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/yhBZ6h6cv6fXpq88GzxV47q/?lang=pt>

HUTCHISON, Courtney A.; BRESSI, Sara K. MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder: Implications for Social Work Practice and Research. **Clinical Social Work Journal**, v. 48, n. 4, p. 421–430, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10615-018-0676-3>>

HYSEK, C. M. et al. MDMA enhances “mind reading” of positive emotions and impairs “mind reading” of negative emotions. **Psychopharmacology**, v. 222, n. 2, p. 293–302, 2012. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-012-2645-9>>

HYSEK, C. M. et al. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 9, n. 11, p. 1645–1652, 2013. Disponível em: <<https://academic.oup.com/scan/article/9/11/1645/1681238?login=true>>.

ILLINGWORTH, Benjamin Jg et al. A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Psychopharmacology**, v. 35, n. 5, p. 501-511, 2020. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0269881120965915>>

JARDIM, A. V. et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.43, n. 2, p.181-185, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023155/>>

KAPCZINSKI, F.; MARGIS, R. Transtorno de estresse pós-traumático: critérios diagnósticos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Porto Alegre v. 25, n. 1, p. 3–7, 2003. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/h5RpfBHgHLwLQ95YkhsxfGH/?lang=pt>>

LIBERZON, I.; ABELSON, JAMES L. Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. **Neuron**, v. 92, n. 1, p. 14–30, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627316306407>>

MIAO, X. R. et al. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. **Military Medical Research**, Shanghai, v. 5, n. 1, p. 28, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6161419/>>

MITCHELL, J. M. et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. **Nature Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1025–1033, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205851/#Sec6title>>

MITHOEFER, M. C. Does MDMA have a role in clinical psychiatry? *Psychiatric Times*, v. 28, n. 5, p. 36–36, 2011. Disponível em: <<https://go.gale.com/ps/i.do?v=2.1&it=r&sw=w&id=GALE%7CA264093741&prodId=AONE&sid=googleScholarFullText&lat=-23.513893&lng=-46.743935&userGroupName=anon%7E116e8a28>>

MITHOEFER, M. C. et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 9, p. 2735–2745, 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-019-05249-5#citeas>>

MITHOEFER, M. C. **Manual de Tratamento para Psicoterapia Assistida por MDMA**. 8 ed. Santa Cruz: Associação Multidisciplinar de Estudos Psicodélicos (MAPS), 2017. 72 p. Disponível em: <https://www.aljardim.com.br/artigos/manual_mdma.pdf>

MITHOEFER, Michael C; WAGNER, Mark T; MITHOEFER, Ann T; et al. The safety and efficacy of $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 4, p. 439–452, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122379/>>.

MORGAN, Louise. MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't. **Annals of General Psychiatry**, v. 19, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12991-020-00283-6>>.

PARROTT, A. C. Human psychobiology of MDMA or “Ecstasy”: an overview of 25 years of empirical research. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, Swansea, v. 28, n. 4, p. 289–307, 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hup.2318>>.

SESSA, Ben. MDMA and PTSD treatment: “PTSD: From novel pathophysiology to innovative therapeutics”. *Neuroscience Letters*, v. 649, p. 176–180, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394016304906?casa_token=JNvsS5KoH7MAAAAA:Z3GU38jYb3lgMrxg4CvdorzrMC-XsQf979vaWd_2gKrQhDT0eFejWOCJM9VC5Xn-pPmEfvKB_9Y>.

SHEYNIN, J.; LIBERZON, I. Circuit dysregulation and circuit-based treatments in posttraumatic stress disorder. **Neuroscience Letters**, Ann arbor, v. 649, p. 133–138, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394016308539>>.

SILVERSTEIN, M. W. et al. An item response theory analysis of the PTSD checklist for DSM-5: Implications for DSM-5 and ICD-11. **Journal of Anxiety Disorders**, New Orleans, v. 70, p. 102-190, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887618520300049>>

THAL, Sascha B.; LOMMEN, Miriam J. J. Current Perspective on MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. **Journal of Contemporary Psychotherapy**, v. 48, n. 2, p. 99–108, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10879-017-9379-2>>.

TRULLÀS, Julia Molina. **Use of MDMA in the treatment of Post-traumatic Stress Disorder**. 2018. 37 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universitat de Barcelona, Barcelona, 2018. Disponível em: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/125013/2/Molina_Trullas.pdf>

WEATHERS, Frank 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, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805662/>>

WEBER, G. F. et al. Effects of Stress and MDMA on Hippocampal Gene Expression. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–10, 2014. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/141396/>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **ICD-11 for mortality and morbidity statistics (ICD-11 MMS)**. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/?view=G1>>

São Paulo, 18 de maio de 2022



Aluna: Amanda Medeiros Furquim



Profa. Dra. Tania Marcourakis