

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

**Psicoterapia auxiliada por MDMA como tratamento do transtorno de estresse  
pós-traumático**

**Davi Mello Castanheira**

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

Orientador(a): Profa. Dra. Andréa da  
Silva Torrão

São Paulo  
2022

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Daisy e Reinaldo, que são meus pilares durante toda minha vida e que fizeram tudo isso ser possível, e aos meus irmãos, Aline, Bruna e Marco, minhas fontes de inspiração.

Dedico também aos meus amigos da faculdade, os quais fizeram da graduação o período mais feliz da minha vida.

Dedico o trabalho também à Farmatuque, entidade que me acolheu desde o início e que respirei até o final. Foram anos de dedicação, aprendizados e perrengues que tornaram a pessoa que sou hoje. As memórias permanecerão pelo resto da minha vida.

Por fim, dedico à Profa. Dra. Andréa da Silva Torrão por abraçar minha ideia e fornecer o suporte necessário para a elaboração do trabalho.

## SUMÁRIO

<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>1</b>
<b>RESUMO</b>	<b>2</b>
<b>RELAÇÃO DE TABELAS E FIGURAS</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>9</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>9</b>
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>22</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>25</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>26</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-traumático
CAPS	<i>Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
EMDR	Dessensibilização e Reprocessamento através dos Movimentos Oculares
ISRS	Inibidor Seletivo do Receptor de Serotonina
ISRSN	Inibidor Seletivo dos Receptores de Serotonina e Noradrenalina
MDMA	Metilendioximetanfetamina
SNC	Sistema Nervoso Central
MAPS	<i>Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies</i>
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
BDNF	<i>Brain Derived Neurotropic Factor</i>
GR	Receptor de glicocorticoide

**RELAÇÃO DE TABELAS E FIGURAS**

Tabela 1	Página 11
Gráfico 1	Página 13
Gráfico 2	Página 14
Tabela 2	Página 18
Figura 1	Página 20
Tabela 3	Página 23

## RESUMO

CASTANHEIRA, D. M. **Psicoterapia auxiliada por MDMA como tratamento do transtorno de estresse pós-traumático**. 2022. 32 p. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: [MDMA; psicoterapia; Transtorno de Estresse Pós-Traumático]

**INTRODUÇÃO:** O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é definido como uma condição na qual um indivíduo que sofreu um evento traumático revisita a experiência na forma de lembranças, sonhos ou episódios dissociativos de *flashback*. A psicoterapia é considerada como primeira opção para o tratamento de TEPT, mas também se utiliza a farmacoterapia com os ISRS paroxetina e sertralina. Os estudos do tratamento a partir da psicoterapia auxiliada com metilendioximetanfetamina (MDMA) vêm obtendo resultados otimistas, com estudos de fase 3 em andamento. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão para entender como a psicoterapia auxiliada por MDMA pode trazer benefícios aos pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Revisão bibliográfica utilizando as bases de dados *SciELO, PubMed, Google Academics e Science Direct* com artigos em português e inglês, além de publicações em *sites* de instituições nacionais e internacionais. **RESULTADOS:** Os efeitos do MDMA de aumento da empatia, da confiança e a possibilidade de reprocessar as memórias traumáticas resultam numa maior aliança terapêutica e, conseqüentemente, melhoram a resposta dos pacientes à psicoterapia. A psicoterapia auxiliada por MDMA foi comprovada ser segura e eficaz na redução dos sintomas de TEPT após apenas 2 ou 3 administrações, com remissão a longo prazo e redução significativa na pontuação de CAPS-5. **CONCLUSÃO:** Com base nos resultados encontrados, é possível concluir que, mesmo com desafios relacionados à falta de elucidação dos mecanismos fisiopatológicos do TEPT, a psicoterapia auxiliada por MDMA tem potencial de ajudar milhares de pacientes que sofrem com o transtorno, visto que consiste num tratamento eficaz e seguro e não apresenta efeitos adversos indesejados.

## 1. INTRODUÇÃO

Mesmo sabendo por um longo tempo que traumas afetam a psique humana, começamos a entender apenas recentemente como estes acontecimentos afetam o cérebro e a biologia humana. O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é definido como uma condição na qual um indivíduo que sofreu um evento traumático revisita a experiência na forma de lembranças, sonhos ou episódios dissociativos de *flashback*. Além disso, é caracterizado por sintomas como alterações negativas na cognição e no humor e evitamento de estímulos relacionados ao trauma, principalmente logo após o evento. No entanto, em alguns casos, os sintomas são desenvolvidos e permanecem por muito tempo depois (WYNN *et al.*, 2017; FINK *et al.*, 2016).

Traumas relacionados a guerras estão estritamente relacionados com o desenvolvimento de TEPT. No entanto, militares não são o principal nicho que está sujeito a situações traumáticas. A crise de refugiados no mundo todo expõe milhões de crianças, homens e mulheres à exploração e outras situações perigosas; mudanças climáticas causam desastres naturais que destroem casas e afetam cidades inteiras; pessoas estão expostas a acidentes de trabalho e de trânsito, ataques terroristas, abuso sexual e violência doméstica.

Apesar do TEPT poder ser desenvolvido em qualquer idade, é mais comum em jovens adultos, visto que constituem a população com maior risco de exposição a situações traumáticas. Estima-se que 60,7% de homens e 51,2% de mulheres experienciam pelo menos um incidente potencialmente traumático na vida (JAVIDI & YADOLLAHIE, 2012). Os tipos de tais incidentes são diferentes para cada gênero. Em um estudo, observou-se que os homens têm mais chances de se envolver em acidentes, confrontos, combates e testemunhar mortes do que mulheres. Por outro lado, as mulheres presenciam agressões, abusos sexuais e estupros com muito mais frequência, independente se acontecem na infância ou não. Por isso, tanto para adultas quanto para adolescentes, a prevalência de TEPT é maior em mulheres: aproximadamente 11,7% de mulheres adultas em comparação com 4% em homens adultos; e 6,9% de adolescentes do sexo

feminino contra 2,3% de adolescentes do sexo masculino (TOLIN & FOA, 2006; MESSMAN-MOORE & COOK, 2020)

Quando se considera a possibilidade de desenvolvimento de TEPT em um determinado paciente, os fatores de risco que são levados em conta envolvem a intensidade da ameaça, a duração da ameaça, histórico de trauma e a natureza da experiência traumática. Com o avanço dos estudos relacionados ao transtorno, pode-se também considerar fatores genéticos ou histórico de transtornos mentais na família (MESSMAN-MOORE & COOK, 2020).

Desenvolvido em 1989 no Centro Nacional para TEPT, o CAPS (*Clinician-Administered Post-Traumatic Stress Disorder Scale for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5*) é o padrão ouro para avaliação dos pacientes. Consiste numa entrevista diagnóstica para investigar os sintomas do TEPT no qual o clínico avalia frequência e intensidade para determinar a gravidade do transtorno. A duração média da entrevista é em torno de 45 a 60 minutos e é projetado para ser administrado por clínicos e pesquisadores que tenham conhecimento prático do TEPT, mas também pode ser administrado por outros profissionais adequadamente treinados. Tem sido amplamente utilizado na clínica, na pesquisa e na área forense e é reconhecida como referência mundial para os critérios do TEPT (WEATHERS *et al.*, 2018).

A medida foi recentemente atualizada para refletir as alterações dos critérios para TEPT na quinta edição do DSM, uma publicação do *American Psychiatric Association* (APA) para classificação de transtornos mentais. Tal revisão envolveu uma avaliação da literatura relevante e considerou críticas qualitativas de usuários do CAPS ao longo dos 20 anos desde a revisão anterior do DSM-4, além de inúmeras discussões entre os autores do CAPS e seus colegas (NATIONAL CENTER FOR PTSD, 2022). Portanto, pode-se perceber que a entrevista diagnóstica é revisada periodicamente e, quando necessário, modificada.

A psicoterapia é considerada como primeira opção para o tratamento de TEPT. Das diversas que existem, a Terapia Cognitiva Comportamental é a que mais possui evidência de redução de sintomas. Outras abordagens diferentes,

bem como variações desta primeira (como a Terapia Cognitiva Processual), podem ser utilizadas para o tratamento do transtorno (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION).

As terapias baseadas em exposição utilizam da visualização do evento traumático e da exposição a estímulos possivelmente relacionados ao trauma que desencadeiam a sensação de medo. Nesse caso, o objetivo é extinguir tal medo. Alguns pacientes apresentam redução dos sintomas do transtorno após a terapia, mas estima-se que 40 a 60% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento (FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018). Outras terapias cognitivas comportamentais focam no desenvolvimento de habilidades para lidar com a ansiedade ou outros sintomas desencadeados pelos gatilhos.

Outra estratégia de tratamento consiste na Dessensibilização e Reprocessamento através dos Movimentos Oculares (EMDR), técnica na qual é solicitado ao paciente que recrie em sua mente uma imagem do evento traumático e reações negativas associadas com a ajuda de estímulos bilaterais dos olhos, que consistem na alternância do foco visual de um lado para o outro. Apesar da eficácia do EMDR ser bem estabelecida, o papel dos estímulos bilaterais não é. No entanto, o tratamento permite proporcionar um processamento adequado das memórias, modificando o conteúdo perturbador e reduzindo sua carga negativa (BRADLEY *et al.*, 2005; BRUNET *et al.*, 2014).

Apesar de tais tipos de psicoterapia serem eficazes no tratamento do TEPT, ainda não se sabe ao certo se há uma gama específica de pacientes que podem responder melhor ou pior. Podem existir diversos fatores tanto individuais quanto extrínsecos envolvidos em cada contexto, resultando em respostas diferentes a um mesmo tratamento.

Um ponto importante a se ressaltar é o de que, nos pacientes com TEPT, comorbidades acabam se tornando regra ao invés de exceção. Breslau & Davis (1991) mostraram, num estudo na população urbana na cidade de Detroit, que 83% dos indivíduos com TEPT apresentavam no mínimo uma outra enfermidade. Dentre as mais comuns, podemos citar depressão, abuso de substâncias e transtorno de ansiedade. O inverso também acontece: a prevalência de TEPT em

pacientes com transtornos de personalidade que reportaram algum evento traumático durante a vida é de 35% (YEN *et al.*, 2002). Pode-se afirmar, também, que há uma associação entre a severidade do evento traumático e a severidade do transtorno de personalidade.

No geral, as estratégias de psicoterapia testadas em pesquisa levam à melhora dos sintomas nos pacientes com TEPT. Dos que completam o tratamento, 67% deixam de atender os critérios do transtorno; dos que começam o tratamento (independentemente de completarem ou não), a taxa de recuperação é de 56% (BRADLEY *et al.*, 2005). Por ser uma doença crônica e pelos tratamentos possuírem estratégias muitas vezes dolorosas aos pacientes, os números impressionam.

As altas taxas de abandono do tratamento estão relacionadas principalmente com desapego emocional, fragmentação das memórias traumáticas e a incapacidade de reviver a carga emocional negativa relacionada ao trauma (GOETTER *et al.*, 2015; MOTT *et al.*, 2014).

Neste contexto, a farmacoterapia entra como um corretor do desequilíbrio entre os neurotransmissores possivelmente relacionados com os sintomas do TEPT (STEIN, 2000). A combinação entre as duas frentes de intervenção — psicoterapia e farmacoterapia — pode vir a melhorar os resultados de ambos os tratamentos: a farmacoterapia pode aumentar a tolerabilidade às terapias de exposição. No entanto, em um estudo realizado em 2010 por Hetrick e colegas, não foi possível achar evidências suficientes para apoiar ou refutar que tal combinação é mais eficaz do que os tratamentos isolados. A psicoterapia permanece sendo o tratamento mais eficaz.

As medicações recomendadas pela APA consistem em Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) — sertralina, fluoxetina e paroxetina — e um Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN), a venlafaxina. No entanto, a sertralina e a paroxetina são as únicas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) (AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION).

Apesar da clara necessidade de novos medicamentos para o TEPT, a indústria farmacêutica possui ressalvas em relação a estudos de cunho psiquiátrico devido ao alto risco que envolvem. Isso acontece porque os mecanismos neurológicos são escassamente elucidados. Além disso, os modelos animais utilizados para o TEPT possuem diversas limitações e não se sabe ao certo se podem reproduzir o transtorno com o nível de certeza adequado (RICHTER-LEVIN *et al.*, 2019).

Mesmo assim, novas estratégias de tratamento estão vindo à tona. Entre elas, o tratamento a partir da psicoterapia auxiliada com metilenedioximetanfetamina (MDMA, também conhecido como *ecstasy*) vem recentemente sendo investigada. O MDMA possui um mecanismo de ação complexo no Sistema Nervoso Central (SNC) e seu uso recreativo causa efeitos marcantes no estado do usuário. No entanto, ao avaliar o uso de tal substância concomitantemente a uma psicoterapia, com ambiente e profissionais adequados, foram observados resultados otimistas (FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018).

O MDMA estimula a liberação de monoaminas, hormônios e outras moléculas que modulam os circuitos de memória emocional no cérebro que estão relacionados com memórias traumáticas. Por isso, considera-se que a psicoterapia assistida por MDMA tenha fornecido resultados positivos na diminuição dos sintomas de pacientes com TEPT por um possível processo de reconsolidação da memória e extinção do medo (FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018).

Estudar os mecanismos fisiopatológicos de um transtorno psicológico é extremamente importante para compreender os sintomas, o prognóstico e as dores dos pacientes. Não só isso, mas também para que seja possível a procura por estratégias de tratamento inovadoras, principalmente em casos cujos tratamentos existentes possuem uma alta taxa de refratários (de 40 a 60%, como citado anteriormente) (FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018) e que trazem grande impacto na vida do paciente, de seus familiares e amigos. Por isso, a elaboração de um trabalho que centralize informações sobre o TEPT e o uso da psicoterapia

assistida por MDMA para tratar os pacientes que sofrem do transtorno é extremamente relevante.

## **2. OBJETIVO(S)**

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão narrativa sobre como a psicoterapia auxiliada por MDMA pode trazer benefícios aos pacientes com TEPT, comparando-a com os tratamentos aprovados. Ademais, procura-se saber o nível de compreensão da fisiopatologia do TEPT no Sistema Nervoso Central e a relação do desenvolvimento do transtorno com fatores de risco além do trauma.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Como metodologia foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados Scielo, PubMed, Google Academics e Science Direct, visando a compreensão da fisiopatologia e demais aspectos relevantes do TEPT, compreensão dos efeitos do MDMA nos pacientes e como a psicoterapia auxiliada por MDMA pode ajudar os pacientes com TEPT, bem como as técnicas utilizadas para esse tratamento. Para isso, foram utilizados os termos “MDMA”, “PTSD” (*post traumatic stress disorder*), “terapia” e “psicoterapia”, sozinhos ou em associação.

Os critérios de exclusão foram artigos publicados em outros idiomas ou não estarem disponibilizados na íntegra.

## **4. RESULTADOS**

Os estudos relacionados à psicoterapia auxiliada por MDMA são fomentados pela Associação Multidisciplinar de Estudos Psicodélicos (*Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies - MAPS*), uma organização americana sem fins lucrativos criada em 1986 especializada em pesquisa e educação acerca dos benefícios do uso de psicodélicos. A associação apresentou um Pedido de Novo Medicamento Investigacional para o MDMA e patrocinou seis

estudos de fase 2 desde abril de 2004 até março de 2017. Os resultados de segurança e eficácia destes estudos foram submetidos ao FDA junto a um resumo dos resultados dos tratamentos existentes (paroxetina e sertralina) que foram aprovados pelo mesmo processo (FEDUCCIA *et al.*, 2019). Os resultados dos ISRS serão abordados mais à frente com intuito comparativo.

O mecanismo de ação da psicoterapia auxiliada por MDMA para a redução dos sintomas de TEPT não é 100% elucidado. No entanto, alguns processos são propostos para a ação da molécula. Visto que memórias traumáticas são o cerne do transtorno, os mecanismos propostos envolvem o fortalecimento de memórias concorrentes formadas durante a psicoterapia (como as memórias de extinção do medo) e a modificação da memória traumática original no processo de reconsolidação do medo (HAKE *et al.*, 2019). Tais processos serão melhor explicados à frente.

A extinção do medo se dá pelo aprendizado de que os sinais relacionados ao trauma não apresentam mais uma ameaça para o paciente. Este é o principal objetivo da terapia de exposição. Apesar de ser eficaz na redução das respostas de medo, alguns sintomas de ansiedade ainda podem retornar após um tratamento de sucesso (HAKE *et al.*, 2019).

Feduccia e colegas (2018) mostraram, no entanto, que, sob efeito do MDMA, o paciente pode vir a extinguir o medo associado ao evento traumático de maneira mais rápida e eficaz, especialmente num ambiente seguro e confiável das terapias baseadas em exposição. Isso acontece justamente devido aos efeitos psicoativos do MDMA.

A psicoterapia auxiliada por MDMA, em conjunto com várias sessões não medicamentosas, foi comprovada ser eficaz na redução dos sintomas de TEPT após apenas 2 ou 3 administrações, com remissão a longo prazo. Após comparar os resultados com os dois medicamentos aprovados para TEPT, paroxetina e sertralina, o FDA considerou a psicoterapia auxiliada por MDMA como Terapia Inovadora e foram aprovados os estudos de fase 3 em larga escala em 2018 (MITHOEFER *et al.*, 2019).

Os 6 estudos de fase 2 tiveram desenhos e protocolos similares entre si. Foram conduzidos entre abril de 2004 e março de 2017 em cinco clínicas de estudo em diferentes países: Estados Unidos, Canadá, Suíça e Israel (Tabela 1).

1	<p>Autores: Mithoefer, M., <i>et al.</i></p> <p>Nome do estudo: <i>Phase II Clinical Trial Testing the Safety and Efficacy of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy in Subjects With Chronic Posttraumatic Stress Disorder</i></p>	<p>Código: <b>NCT 00090064</b></p> <p>Número de participantes: 23</p> <p>Ano de início: 2004 Ano de conclusão: 2010</p> <p>Local: Estados Unidos</p>
2	<p>Autores: Oehen, P., <i>et al.</i></p> <p>Nome do estudo: <i>Phase II Pilot Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Assisted Psychotherapy in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)</i></p>	<p>Código: <b>NCT 00353938</b></p> <p>Número de participantes: 14</p> <p>Ano de início: 2006 Ano de conclusão: 2011</p> <p>Local: Suíça</p>
3	<p>Autores: Pacey., I., <i>et al.</i></p> <p>Nome do estudo: <i>Phase II Pilot Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) Assisted Psychotherapy in Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)</i></p>	<p>Código: <b>NCT 01958593</b></p> <p>Número de participantes: 6</p> <p>Ano de início: 2013 Ano de conclusão: 2017</p> <p>Local: Canadá</p>
4	<p>Autores: Mithoefer, M., <i>et al.</i></p> <p>Nome do estudo: <i>Randomized, Triple-Blind, Phase 2 Pilot Study Comparing 3 Different Doses of MDMA in Conjunction With Manualized Therapy in 24 Veterans, Firefighters and Police Officers With Chronic Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)</i></p>	<p>Código: <b>NCT 01211405</b></p> <p>Número de participantes: 26</p> <p>Ano de início: 2010 Ano de conclusão: 2016</p> <p>Local: Estados Unidos</p>
5	<p>Autores: Kotler, M., <i>et al.</i></p> <p>Nome do estudo: <i>A Randomized, Double-Blind, Active Placebo-Controlled Phase 2 Pilot Study of MDMA-assisted Psychotherapy in People With</i></p>	<p>Código: <b>NCT 01689740</b></p> <p>Número de participantes: 10</p>

	<i>Chronic, Treatment-Resistant Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)</i>	Ano de início: 2013 Ano de conclusão: 2017  Local: Israel
6	Autores: d'Otalora, M., <i>et al.</i>  Nome do estudo: <i>A Randomized, Double-Blind, Dose Response Phase 2 Pilot Study of Manualized MDMA-Assisted Psychotherapy in Subjects With Chronic, Treatment-Resistant Posttraumatic Stress Disorder (PTSD)</i>	Código: <b>NCT 01793610</b>  Número de participantes: 29  Ano de início: 2012 Ano de conclusão: 2017  Local: Estados Unidos

Tabela 1 - Informações de investigador principal, nome, código, número de participantes, ano de início e de conclusão e local dos 6 estudos clínicos de fase 2 para a psicoterapia auxiliada por MDMA.

Num estudo de longo prazo, analisando os 6 estudos de fase 2, Jerome e colegas (2020) concluíram que a psicoterapia auxiliada por MDMA é um tratamento eficaz para o TEPT com melhora dos sintomas sustentada por até 3,8 anos.

Três sessões preparatórias não medicamentosas de 90 minutos são precedidas da primeira sessão com o MDMA. O objetivo é criar uma relação de confiança entre o participante e o terapeuta. As sessões assistidas por MDMA possuem 8 horas de duração e foram realizadas mensalmente com uma equipe de terapeutas que criam um ambiente seguro e de apoio. Nestas sessões, o participante alterna entre momentos de reflexão enquanto usa máscara de dormir e ouve música e momentos de discussão com os terapeutas em relação aos pensamentos, emoções e memórias que lhe vêm à mente. Aqui, é importante que os terapeutas ofereçam ao participante o suporte e encorajamento necessários para que ele consiga expor o que estiver vindo à tona, principalmente memórias traumáticas ou qualquer outro conteúdo relevante. Caso o participante não consiga progredir neste processo, é oferecido um redirecionamento (FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018).

A abordagem citada leva em consideração os efeitos farmacológicos do MDMA que facilitam o reprocessamento de memórias traumáticas – oferecendo

uma forma mais clara de enxergá-las – e permitem que o participante permaneça calmo e sem dissociações. Além disso, o participante geralmente tem *insights* importantes relacionados a outros aspectos de sua vida, o que também vem a ser de grande ajuda em sua recuperação de modo geral. A terapia possui flexibilidade em seu manejo, tendo elementos de diferentes psicoterapias que vêm à tona espontaneamente. Posteriormente à sessão com MDMA, o participante tem mais 3 sessões – uma na manhã seguinte e outras duas ao longo do mês – com o intuito de integrar e entender as experiências catalisadas com o fármaco (FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018).

No estudo de fase 3, Mitchell e colaboradores (2021) demonstraram que o MDMA reduz significativamente a pontuação do CAPS-5 em comparação com placebo ( $P < 0,0001$ ,  $d = 0,91$ ; Gráfico 1). A redução média em tal pontuação nos participantes que completaram o tratamento foi de -24,4 (d.p. = 11,6) no grupo com MDMA e de -13,9 (d.p. = 11,5) no grupo placebo. O MDMA não induziu eventos adversos de potencial de abuso da substância, suicídio ou prolongamento do intervalo QT (duração da atividade elétrica ventricular, cuja alteração indica arritmia ventricular). Os dados indicam que a terapia auxiliada por MDMA constitui um tratamento altamente eficaz e seguro em pacientes com TEPT grave em comparação com a terapia com placebo.

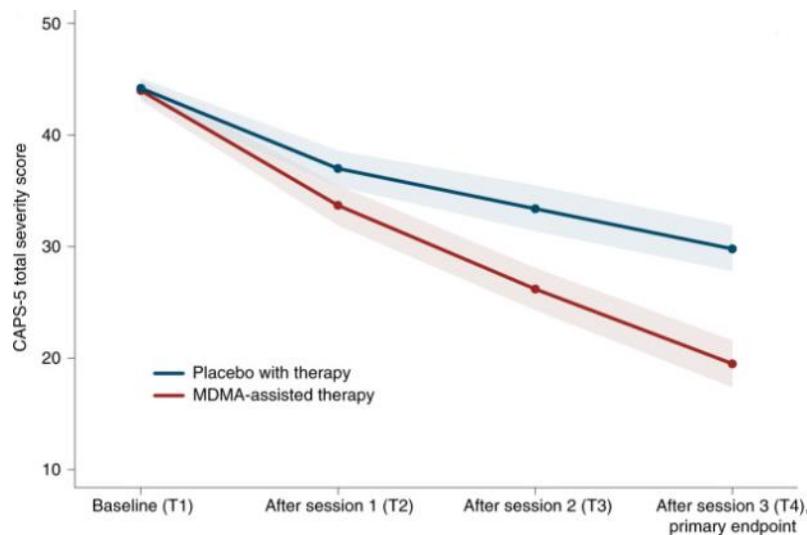


Gráfico 1 - Mudança no valor total de CAPS-5 de T1 até T4 ( $n = 89$  (MDMA  $n = 46$ )) como desfecho primário (MITCHELL et al, 2021)

No gráfico, observa-se uma melhora significativa nos pacientes. No desfecho primário, 18 semanas após o início, 28 dos 42 participantes (67%) do grupo MDMA não atendiam mais os critérios de diagnóstico de TEPT, enquanto no grupo placebo apenas 12 dos 37 participantes (32%) tiveram este desfecho. Além disso, no grupo MDMA, 14 dos 42 participantes (33%) tiveram remissão dos sintomas. No grupo placebo, apenas 2 dos 37 participantes (5%) tiveram remissão (Gráfico 2).

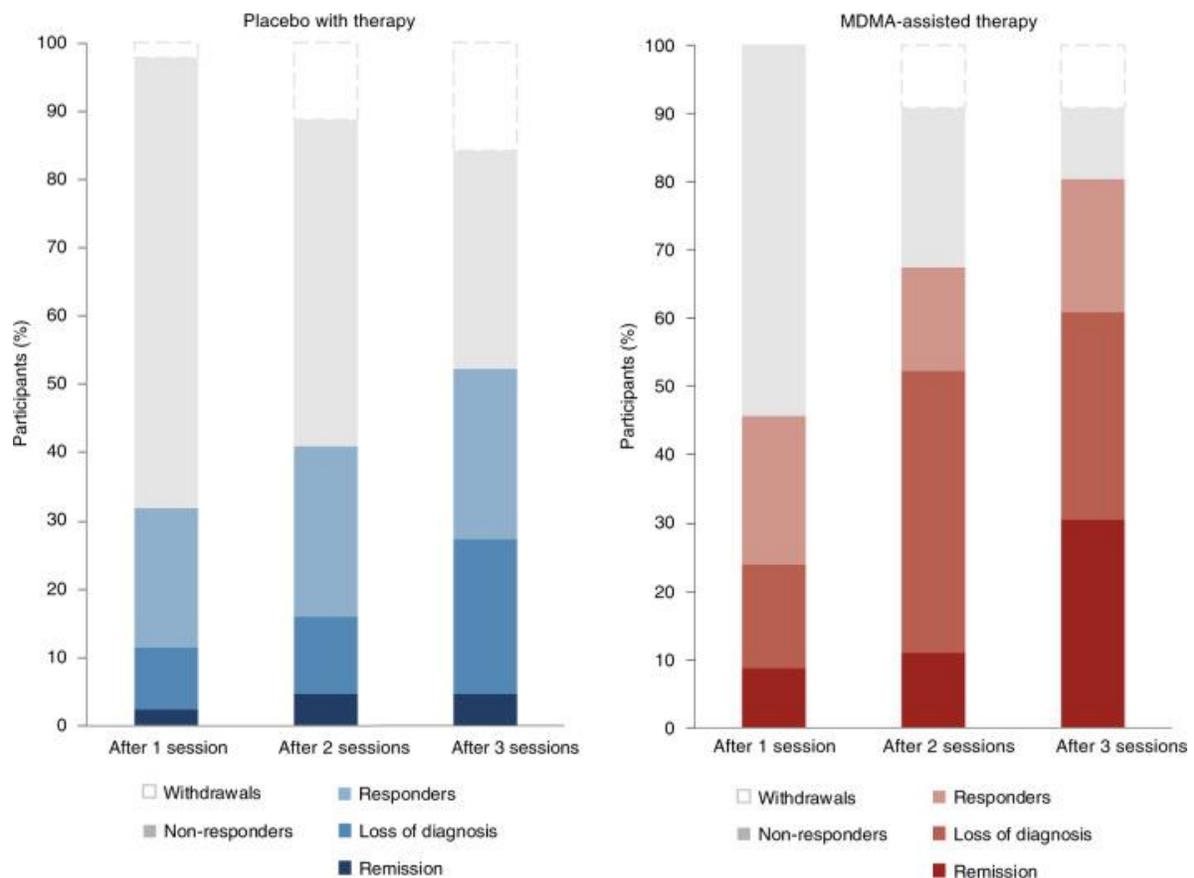


Gráfico 2 - Resposta de tratamento e remissão nos grupos MDMA e placebo como porcentagem do total de participantes randomizados (MDMA, n=46; placebo, n=44) (MITCHELL et al, 2021)

Em ambos os grupos, os participantes foram segmentados em 3 tipos: respondentes (melhora clínica significativa definida como uma redução de até 10 pontos no CAPS-5), perda de diagnóstico (medida específica de diagnóstico no CAPS-5) e remissão (perda de diagnóstico e pontuação final de CAPS-5 de até

11). Os não respondentes são aqueles que tiveram uma redução menor do que 10 na pontuação de CAPS-5 (MITCHELL *et al.*, 2021).

Os eventos adversos mais prevalentes observados foram em sua maioria passageiros com severidade de leve a moderado. Incluem nessa lista rigidez muscular, apetite reduzido, náuseas, hiperidrose e sensação de frio. É importante ressaltar que não houve aumento de eventos adversos relacionados a suicídio no grupo MDMA (MITCHELL *et al.*, 2021).

Houve eventos adversos graves durante o estudo em dois participantes do grupo placebo. Um deles reportou dois episódios de comportamento suicida e outro reportou ideação suicida, levando-o a hospitalização. Cinco participantes do grupo placebo e três do grupo MDMA reportaram eventos adversos de interesse especial (EAIE) de ideação suicida, comportamento suicida ou automutilação. Foi realizado um monitoramento durante o ensaio clínico que mostrou que mais de 90% dos participantes já apresentaram ideação suicida em algum momento da vida e que 37% do grupo MDMA e 32% do grupo placebo reportaram ideação suicida no início do estudo. Apesar disso, a prevalência de participantes com ideação suicida nunca ultrapassou a do início do estudo e a ideação suicida considerada grave foi mínima e ocorreu majoritariamente no grupo placebo (MITCHELL *et al.*, 2021).

#### **4.1 Efeitos do MDMA**

O MDMA consiste numa substância psicoativa que aumenta a atividade de serotonina, norepinefrina e dopamina por bloquear proteínas transportadoras ligadas à membrana e por inibir a recaptação desses neurotransmissores nas vias mesolímbica e mesocortical. Além disso, a substância estimula a sinalização de ocitocina, cortisol, prolactina e vasopressina (FEDUCCIA & DUVAUCHELLE, 2008). A interação entre estes neurotransmissores e hormônios dá origem a uma série de efeitos que supostamente melhoram a resposta à psicoterapia, tais como aumento da introspecção e manutenção da aliança terapêutica (FEDUCCIA e MITHOEFER, 2018).

Os efeitos típicos do MDMA são atribuídos majoritariamente à ativação do sistema serotoninérgico. A atividade dos receptores 5-HT1A e 5-HT1B atenua os sentimentos de depressão e ansiedade, reduz a resposta ao medo da amígdala e aumenta a autoconfiança. O aumento dos níveis de dopamina e noradrenalina aumentam a atenção e prontidão, o que estimula a participação e o compromisso do paciente na terapia. Tal efeito ajuda também na extinção do medo. O MDMA também estimula os receptores alfa 2 adrenérgicos, causando uma sensação de relaxamento pela ação na termorregulação do corpo (SESSA *et al.*, 2019).

Estudos em animais demonstraram que os níveis elevados do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (*Brain Derived Neurotropic Factor* - BDNF) na amígdala aumenta o efeito da extinção do medo e, por isso, os pacientes são capazes de lembrar de memórias doloridas – as quais, na maioria das vezes, são evitadas pela forte carga emocional que carregam – de forma segura (SESSA *et al.*, 2019).

Voluntários sob efeitos do MDMA reportaram sentimentos de simpatia e amizade e passaram mais tempo interagindo uns com os outros do que o grupo placebo (CURRY *et al.*, 2019). Além disso, o MDMA também aumenta os níveis de confiança e generosidade nos pacientes. O estímulo na liberação de ocitocina aumenta os níveis de empatia e proximidade, além de diminuir a ansiedade e a resposta ao estresse (SESSA *et al.*, 2019).

Apesar de tais efeitos sociais serem leves, possuem grande relevância nos benefícios terapêuticos observados na psicoterapia auxiliada por MDMA. Os sentimentos pró-sociais, o aumento da tolerância com memórias desagradáveis e o aumento da empatia e autocompaixão fazem com que haja uma forte aliança terapêutica (SESSA *et al.*, 2019).

Um estudo mostrou que roedores sob uso repetido de MDMA possuem uma resposta neuroquímica sensibilizada para outros tratamentos farmacológicos. Isso também enquadra a sensibilização de comportamento, que caracteriza o aprimoramento progressivo de diversos comportamentos, como observado acima (CURRY *et al.*, 2019).

A sensibilização comportamental causada pelo MDMA pode indicar que a droga traz mudanças neurobiológicas relevantes que precisam ser estudadas a fundo. Não só ajudaria a entender os mecanismos de ação da alteração de comportamento causada pela droga, mas também os mecanismos endógenos que ditam o comportamento normal (CURRY *et al.*, 2019).

O mecanismo pelo qual a psicoterapia auxiliada por MDMA tem efeitos tão duradouros ainda não é clara. No entanto, estima-se que está estritamente relacionado com o papel do fármaco no desenvolvimento e, principalmente, na persistência da sensibilização comportamental.

Curiosamente, outro processo psicológico do MDMA que pode resultar nos efeitos observados é o aumento da sensação de “autenticidade”. A autenticidade é um termo que pode ter diversas interpretações, especialmente dentro da filosofia. Para a psicologia, é definida como a sensação de estar conectado ao seu interior, aumentando a autocompreensão e a abertura para reconhecimentos de aspectos pessoais. As ações e as relações interpessoais também podem mudar positivamente (KERNIS & GOLDMAN, 2006). Baggott e colegas (2016) mostraram que o MDMA aumenta as sensações de autenticidade, autoestima e autoaceitação.

Frye *et al.* (2014) reportou que o MDMA (0,75 e 1,5 mg/kg) reduz o efeito da rejeição social no humor e na autoestima do paciente. Além disso, neste estudo, foi observado também que os pacientes tendem a ter menos distorções da realidade quando há uma carga negativa nos fatos – efeito comum na depressão – em comparação com o grupo placebo. Os achados sugerem que o MDMA atenua a resposta a emoções e vivências negativas. Por isso, tal efeito pode também contribuir para os benefícios terapêuticos do MDMA, visto que dá abertura aos pacientes para falarem de seus problemas de forma livre e clara.

A reconsolidação da memória e a extinção do medo são dois processos diferentes, mas em ambos o MDMA possui ação. A reconsolidação da memória é definida por um tipo de neuroplasticidade na qual há um processo de desestabilização, reativação e alteração da memória com informações adicionais por meio da terapia. Criando-se um ambiente seguro e confortável ao paciente

durante a reativação da memória traumática, mecanismos moleculares promovem a reconsolidação da memória com sentimentos positivos, como amor e empatia (FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018).

O processo de aprendizagem da extinção pode ser subdividido em diferentes fases, assim como outros tipos de aprendizagem e memória. Para se estudar este processo, inicialmente é feita uma associação entre um estímulo e um desfecho, tornando aquele estímulo condicionado. Após repetidas exposições ao estímulo condicionado sem apresentar o desfecho, a associação é invalidada e o processo de extinção da memória se consolida (HAMACHER-DANG *et al.*, 2013).

Tais efeitos são resultado de uma série de mecanismos moleculares mediados pelo MDMA. Na tabela 2, pode-se observar os efeitos do MDMA sobre algumas moléculas endógenas.

<b>Moléculas mediadas por MDMA</b>	<b>Mecanismos de memória, aprendizagem e extinção do medo</b>
Serotonina	Induz estado afetivo positivo, criando um ambiente seguro para modificar memórias de medo  Estimula expressão de dopamina  Estimula expressão de ocitocina
Dopamina	Aumenta a atenção  Aumenta a predição de erro  Desestabiliza traços de memória  Reforça o comportamento positivo
(Nor)epinefrina	Aumenta a sensibilidade emocional  Aumenta capacidade de aprendizado e memória  Aprimora a aprendizagem de extinção

	Regula efeitos do cortisol
Acetilcolina	Estimula a plasticidade sináptica Estimula secreção de glutamato (nAChR)
Glutamato	Estimula a plasticidade sináptica
BDNF	Aprimora aprendizagem e memória Regula plasticidade sináptica
Ocitocina	Regula aprendizagem reforçado socialmente Inibe ação da amígdala
Cortisol	Aumenta a sensibilidade emocional Regula aprendizagem e memória

Tabela 2 - Moléculas reguladas pelo MDMA e suas ações associadas à memória, aprendizagem e extinção do medo (adaptado de FEDUCCIA & MITHOEFER, 2018).

## 4.2 Fisiopatologia do Transtorno de Estresse Pós-traumático

Uma das modificações morfológicas mais comuns em pacientes com TEPT é a atrofia do hipocampo. Pelo menos em parte, pode ser causada pela perda de astrócitos. Os astrócitos são responsáveis pela síntese e secreção de fatores neurotróficos importantes para a vitalidade dos neurônios, como por exemplo o BDNF, e contribuem com a manutenção da transmissão sináptica e regulação do crescimento e plasticidade neuronais. Sua ação comprometida pode aumentar a vulnerabilidade das células ao estresse e até causar morte celular. Estresse crônico também pode reduzir o volume dos astrócitos em 56% e o número de ramificações em 58% (LI *et al.*, 2022).

Os astrócitos estão envolvidos em diversas patologias, visto que alterações nestas células podem resultar em desequilíbrios no Sistema Nervoso Central (SNC). Algumas evidências sugerem que os astrócitos contribuem na formação de memórias traumáticas e no desenvolvimento de transtornos relacionados ao estresse (LI *et al.*, 2022).

Um estudo realizado por Saur e colegas (2016) analisou a densidade de astrócitos *Glial Fibrillary Acidic Protein* (GFAP)-positivos (presente no citoplasma dos astrócitos) no hipocampo e córtex frontal de animais após experiências estressantes (choque no pé e imobilização) (Fig. 1). A diminuição de tal densidade corresponde com comprometimentos no comportamento e na cognição.

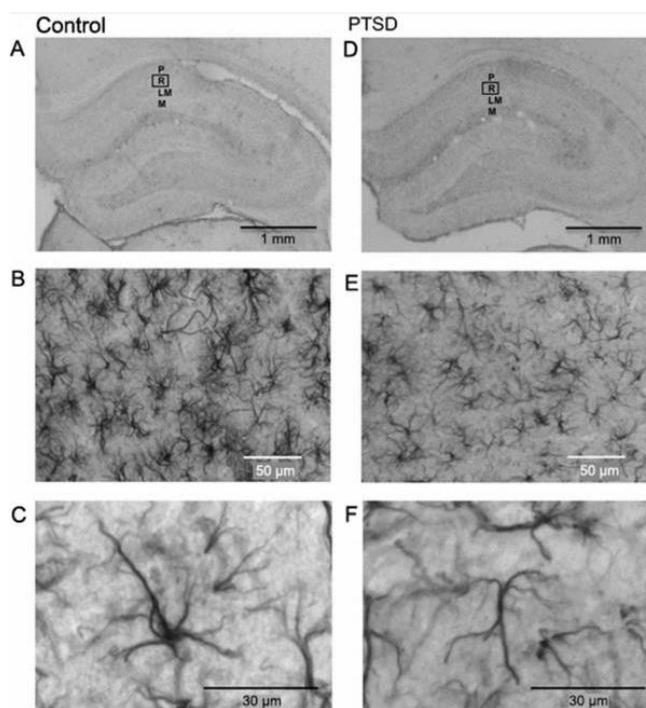


Figura 1 - imagens digitalizadas do hipocampo do paciente controle (A-C) e do paciente com TEPT (D-F) mostrando a densidade de astrócitos (LI *et al.*, 2022).

O TEPT possui fatores genéticos envolvidos demonstrados por Afifi e colegas (2010), indicando que há uma hereditariedade no desenvolvimento do

transtorno de 30 a 40%. A porcentagem pode ser ainda maior quando levamos em conta a influência do meio ambiente na modulação dos genes (LI *et al.*, 2022).

O eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) possui grande relevância no TEPT. Alguns estudos reportaram a diminuição da ativação do eixo HPA causada pela hipersensibilidade de receptores de glicocorticoide (GR) em pacientes com o transtorno. Por isso, polimorfismos em genes envolvidos no *feedback* negativo da atividade do eixo HPA podem ser associados ao TEPT (LI *et al.*, 2022).

A co-chaperona FKBP51 do GR (codificada pelo gene FKBP5) é uma candidata interessante para o TEPT. Sua principal função envolve a redução da sensibilidade do GR. Um fato importante a se ressaltar é que o gene FKBP5 é regulado pelo próprio GR, o que gera um *loop* de *feedback* de acordo com a sensibilidade do receptor. Polimorfismos no gene FKBP5 afetam a regulação da transcrição de FKBP51 dependente do GR e, conseqüentemente, sua sensibilidade. Há fortes evidências que tal polimorfismo é associado com a resposta a traumas na infância e que pode ter um papel importante no desenvolvimento do TEPT (RICHTER-LEVIN *et al.*, 2019).

Mutações em genes que resultam em memórias de medo exageradas também são de interesse. O receptor de interleucina 1 e o regulador da sinalização por proteína G2 (RSG-2), por exemplo, são fatores genéticos comprovados de terem relação com o transtorno. Podemos citar também a proteína da glia S100B, cuja falta pode gerar a potenciação de longa duração (LTP), potencializando as memórias de medo (RICHTER-LEVIN *et al.*, 2019).

Lesões no cérebro, tais como o traumatismo craniano, podem desencadear sintomas semelhantes aos do TEPT (problemas cognitivos e emocionais) e por isso os diagnósticos podem ser confundidos. Nesses casos, há chance de realmente estarem sobrepostos, visto que é comum pacientes que sofreram um traumatismo desenvolverem o TEPT. A amígdala consiste numa estrutura do sistema límbico que está envolvida no processamento emocional e, nos pacientes com TEPT, sua atividade é comprometida. Após lesão cerebral, os neurônios localizados na região basolateral da amígdala exibem intersecções dendríticas maiores até 28 dias depois. Além disso, a imunorreatividade de (GFAP), é

umentada por até 7 dias após a lesão. Tais observações podem indicar alterações relevantes na integridade e excitabilidade neuronal, gerando astrogliose reativa (LI *et al.*, 2022).

## 5. DISCUSSÃO

Num estudo de meta-análise, Hoskins e colaboradores (2015) demonstraram que os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), paroxetina e sertralina, possuem tamanho de efeito (termo utilizado para definir a significância prática de um resultado) pequeno na redução dos sintomas de TEPT. A classe de fármacos obteve efeitos insignificantes ou pequenos/moderados quando comparados com o grupo controle, enquanto os efeitos das terapias focadas no trauma variaram de pequenos a grandes. Em outro estudo, observou-se que a taxa de abandono do tratamento com paroxetina e sertralina foi maior do que o placebo (CIPRIANI *et al.*, 2018).

A Pfizer realizou quatro estudos com desenhos similares entre si para avaliar a sertralina no tratamento de TEPT, com doses flexíveis (50, 100, 150 e 200 mg com 25 mg de dose inicial) e com duração de 12 semanas. Dois dos estudos não encontraram diferenças significativas entre a sertralina e o placebo em nenhum desfecho primário. Uma análise entre os dois estudos com resultados positivos foi realizada, na qual encontrou-se diferença relevante entre o grupo com sertralina e o grupo placebo, porém apenas em mulheres. Como os resultados correspondem com uma melhora na Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), não é claro se a sertralina trata a depressão comórbida – patologia cuja indicação da molécula já era aprovada – ou o TEPT (FEDUCCIA *et al.*, 2019).

Quanto à paroxetina, foram realizados dois estudos, patrocinados pela GlaxoSmithKline, que comprovam superioridade em relação ao placebo na redução do valor de CAPS-2. Num terceiro estudo com doses flexíveis (20–50 mg), a paroxetina foi significativamente melhor do que placebo para o valor de

CAPS-2, mas não em pacientes com “melhora muito significativa” ou “melhora significativa” (FEDUCCIA *et al.*, 2019).

A comparação entre as pontuações de CAPS das três moléculas pode ser encontrada na tabela 3. Observa-se que a diferença para sertralina é de 6,8 a 9,8 pontos, para paroxetina é de 6 a 14 pontos e, para o MDMA, 26,2 pontos.

	Sertraline		Paroxetine		MDMA	
	CAPS-2 (sertraline- placebo)	Dropout %	CAPS-2 (paroxetine- placebo)	Dropout %	CAPS-IV (MDMA- control)	Dropout %
Study 1	-6.8 (effect size 0.31)	29.3%	-14 (effect size 0.56)	35.5%	-26.2 (effect size 0.9)	7.6%
Study 2	-9.8 (effect size 0.37)	28.4%	-11 (effect size 0.45)	39.0%	—	
Study 3	—		-6 (effect size 0.09)	33.0%	—	

Tabela 3 - Comparação entre reduções nos valores de CAPS da sertralina, paroxetina e MDMA (FEDUCCIA *et al.*, 2019)

Observa-se, também, que a sertralina e a paroxetina, apesar de demonstrarem superioridade no CAPS-2 em dois estudos pivotais e serem comercializadas como indicação para TEPT, obtiveram tamanhos de efeito pequenos a médios (0,31–0,37 e 0,45–0,56, respectivamente) e necessitam de dose diária por 12 semanas.

Visto que o TEPT não é um transtorno bem definido, o desenvolvimento de um modelo animal eficaz para pesquisa é um desafio. O diagnóstico se dá por relatos pessoais e sintomas comportamentais, os quais geralmente se sobrepõem a outros tipos de transtornos e abuso de substâncias. Por isso, não há um parâmetro 100% objetivo para definir o transtorno, o que também reflete nos modelos animais: desenvolver o TEPT no animal de forma confiável para se estudar o transtorno não é uma tarefa simples. Uma abordagem que poderia ser utilizada é a farmacológica, na qual a validação é feita pela redução de sintomas causada por um fármaco já indicado para o transtorno (RICHTER-LEVIN *et al.*,

2019). No entanto, como já observado, não existe um tratamento farmacológico de referência para o TEPT que consiga fornecer essa informação de forma precisa.

Nos experimentos com animais, tem-se como base a suposição de que os mecanismos por trás do condicionamento de medo são similares àqueles do TEPT, porém em menores dimensões. Por um lado, a suposição pode estar correta. No entanto, os resultados encontrados aqui indicam que pode haver um mecanismo patológico significativo no TEPT além da simples resposta ao medo diante de uma situação traumática. O condicionamento do medo pode não ser o modelo perfeito para o TEPT, mas, mesmo assim, possui relevância em seu estudo por ajudar a identificar mecanismos provavelmente associados ao desenvolvimento da doença.

Há diferentes protocolos de modelos animais para o TEPT. Todos eles propõem uma exposição do animal a situações de estresse. No modelo de estresse único prolongado, por exemplo, o animal é contido por 2 horas, forçado a nadar por 20 minutos e é posteriormente anestesiado com éter. O intuito é desencadear a onda de cortisol que teoricamente é desencadeada no momento do trauma. A imobilização também é uma maneira de reproduzir o estresse em animais. Podemos citar também o estresse causado por submersão ou pelo odor de um predador (RICHTER-LEVIN et al, 2019).

Além do desafio em reproduzir com eficácia o TEPT em animais devido à falta de conhecimento acerca dos mecanismos neurológicos, há também o de cooperar com comitês de ética de maneira que o tipo e a duração da exposição ao estresse não comprometam a viabilidade do experimento. Ademais, o trauma por si só não é suficiente para desenvolver o transtorno, o que faz o desafio aumentar mais ainda (RICHTER-LEVIN et al, 2019).

Por isso, alguns fatores de risco precisam ser considerados no estudo de pacientes com TEPT. Eles podem ser categorizados em fatores de *background*, experiências de vida distais e fatores proximais. Os fatores de *background* envolvem principalmente fatores genéticos e diferenças individuais na sensibilidade ao estresse e ao trauma. As experiências de vida distais podem interagir com os fatores de *background* por serem adversidades que impactam no

desenvolvimento cerebral durante a infância e a adolescência, induzindo alterações epigenéticas a longo prazo. Os fatores proximais incluem o abuso de álcool e outras drogas, privação de sono e doenças (RICHTER-LEVIN et al, 2019).

A psicoterapia auxiliada por MDMA demonstrou ser efetiva na redução do uso de álcool em pacientes com TEPT (NICHOLAS et al., 2022). Além disso, é importante ressaltar que o tratamento não aumentou o risco de uso, abuso ou dependência de substâncias, nem em relação ao próprio MDMA (JEROME et al., 2020). Comparado a outros estimulantes (tais com cocaína, anfetamina e metanfetamina), o vício pelo MDMA é muito raro (SESSA et al., 2019).

Além do que há na literatura, também é interessante levarmos em consideração o que os pacientes têm a dizer sobre o tratamento. Após a terapia auxiliada por MDMA, Hope declarou:

*“Senti como se eu estivesse literalmente reprogramando meu cérebro e enfrentando todos os padrões de pensamento e estruturas de convicção que faziam com que o TEPT persistisse, e que me faziam reviver o passado repetidamente. Fui capaz de arquivar estas memórias no passado.”* (MARIE CLAIRE).

Com este relato, é possível compreender os benefícios terapêuticos do MDMA na psicoterapia e como isso pode mudar a vida dos pacientes que sofrem com o TEPT.

## **6. CONCLUSÃO**

O Transtorno de Estresse Pós-traumático é uma condição dolorosa tanto para o paciente quanto para as pessoas ao redor. Há uma clara necessidade de mais pesquisas relacionadas ao transtorno com o intuito de compreender seus mecanismos fisiopatológicos e os fatores de risco envolvidos. Quando uma memória ou um gatilho desencadeia uma reação exacerbada de medo e as opções de tratamento são escassas – e, como observado neste trabalho, pouco eficazes –, existe uma clara necessidade de buscar novos tratamentos.

O caminho para tal pode ter diversos desafios. A busca por modelos animais que reproduzem o transtorno de forma clara e esta falta de conhecimento acerca dos mecanismos patológicos do TEPT são algumas das dificuldades encontradas. Mesmo assim, pode-se concluir que, administrando de forma adequada, o MDMA possui efeitos únicos sem os quais os resultados de redução de CAPS-5 não seriam tão surpreendentes.

Conclui-se, portanto, que a psicoterapia auxiliada por MDMA para pacientes com Transtorno de Estresse Pós-Traumático é um tratamento eficaz e seguro e com potencial de ajudar milhares de pacientes. Por isso, é de suma importância que tentemos abrir cada vez mais espaço para tratamentos inovadores e que as informações sobre doenças, tratamentos e saúde sejam cada vez mais acessíveis e compartilhadas.

## 7. BIBLIOGRAFIA

WYNN, G. H., BENEDEK, D. M., JOHNSON, L., CHOI, K., ZHANG, L., HU, X. Z., POLLARD, H., URSANO, R. Posttraumatic Stress Disorder. In: **Conn's Translational Neuroscience**. Elsevier Inc. 2017. p. 499–515.

FINK, G. Stress: Concepts, definition and history. In: **The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology**. Elsevier Science Ltd. 2016. p. 549–555.

JAVIDI, H., YADOLLAHIE, M. Post-traumatic Stress Disorder. **The International Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 3, n. 1, 2012.

TOLIN, D. F., FOA, E. B. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. **Psychological Bulletin**, v. 132, n. 6, p. 959 – 992, 2006.

MESSMAN-MOORE, T. L., COOK, N. K. Posttraumatic Stress Disorder. In **Encyclopedia of Mental Health: Second Edition**. Elsevier Inc. 2016. p. 308–312.

American Psychological Association.. PTSD Guideline. 2020. Disponível em: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/treatments>. Acesso em: 15 de julho de 2021.

FEDUCCIA, A. A., MITHOEFER, M. C. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 84, p. 221–228, 2018.

JEROME, L., FEDUCCIA, A., WANG, J. B., HAMILTON, S., YAZAR-KLOSINSKI, B., EMERSON, A., MITHOEFER, M. C. & DOBLIN, R. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 8, p. 2485–2497, 2020.

GOETTER, E.M., BUI, E., OJSERKIS, R.A.. A Systematic Review of Dropout From Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder Among Iraq and Afghanistan Combat Veterans: Dropout From PTSD Treatment in OEF/OIF Veterans. **Journal of Traumatic Stress**, v. 28, n. 5, p. 401–409, 2015.

MOTT, J.M., MONDRAGON, S., HUNDT, N.E., et al. Characteristics of U.S. Veterans Who Begin and Complete Prolonged Exposure and Cognitive Processing Therapy for PTSD: Veterans in Evidence-Based Therapy for PTSD. **Journal of Traumatic Stress**, v. 27, n. 3, p. 265–273, 2014.

STEIN, D.J., ZUNGU-DIRWAYI, N., VAN, G.J., et al. Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. **The Cochrane database of systematic reviews**, n. 4, p. CD002795, 2000.

BRUNET, A.E., SILVA, T.L., SOARES, T., GUIMARÃES, E.R., PIZZINATO, A. Dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares (EMDR) para transtorno de estresse pós- traumático: uma revisão sistemática. **Rev. Interinst. Psicol.**, Juiz de Fora, v. 7, n. 1, p. 119-131, 2014.

MITHOEFER, M. C., WAGNER, M. T., MITHOEFER, A. T., JEROME, L., DOBLIN, R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal of Psychopharmacology** (Oxford, England), v. 25, n. 4, p. 439–452, 2011.

OEHEN, P., TRABER, R., WIDMER, V., SCHNYDER, U. A randomized, controlled pilot study of MDMA ( $\pm$  3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). **Journal of Psychopharmacology** (Oxford, England), v. 27, n. 1, p. 40–52, jan. 2013.

SESSA, B., HIGBED, L., NUTT, D. A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, 2019.

**About MAPS.** Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies - MAPS. Disponível em: <<https://maps.org/about-maps/>>. Acesso em: 12 maio 2022.

MITHOEFER, M.C., MITHOEFER, A.T., FEDUCCIA, A.A., JEROME, L., WAGNER, M, WYMER, J., HOLLAND, J., HAMILTON, S., YAZAR-KLOSINSKI, B., EMERSON, A., DOBLIN, R. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. **The Lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 6, p. 486–497, 2018.

OT'ALORA, G.M., GRIGSBY, J., POULTER, B., VAN DERVEER, J.W., GIRON, S.G., JEROME, L., FEDUCCIA, A.A., HAMILTON, S., YAZAR-KLOSINSKI, B., EMERSON, A., MITHOEFER, M., DOBLIN, R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. **Journal of Psychopharmacology** (Oxford, England), v. 32, n. 12, p. 1295–1307, dez. 2018.

BRADLEY, R., GREENE, J., RUSS, E., DUTRA, L., WESTEN, D. A Multidimensional Meta-Analysis of Psychotherapy for PTSD. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 2, p. 214–227, 2005.

YEN, S., SHEA, M.T., BATTLE, C.L., JOHNSON, D.M., ZLOTNICK, C., DOLAN-SEWELL, R., SKODOL, A., GRILO, C.M., GUNDERSON, J.G., SANISLOW, C.A., ZANARINI, M.C. BENDER, D.S., RETTEW, J.B., McGLASHAN, T.H. Traumatic Exposure and Posttraumatic Stress Disorder in Borderline, Schizotypal, Avoidant, and Obsessive-Compulsive Personality Disorders: Findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, V. 190, n. 8, p. 510-518, 2002.

BRESLAU, N., DAVIS, G.C., ANDRESKI, P., PETERSON, E. Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Population of Young Adults. **Archives of General Psychiatry**, v. 48, n. 3, p. 216–222, 1991.

HETRICK, S.E., PURCELL, R., GARNER, B., PARSLOW, R. Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD). **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, p. CD007316, 2010.

HAKE, H.S., DAVIS, J.K.P., WOOD, R.R., TANNER, M., LOETZ, E.C., SANCHEZ, A., OSTROVSKYY, M., OLESON, E.B., GRIGSBY, J., DOBLIN, R., GREENWOOD, B.N. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) impairs the

extinction and reconsolidation of fear memory in rats. **Physiology & Behavior**, v. 199, p. 343–350, 2019.

FEDUCCIA, A.A., DUVAUCHELLE, C.L. Auditory stimuli enhance MDMA-conditioned reward and MDMA-induced nucleus accumbens dopamine, serotonin and locomotor responses. **Brain Research Bulletin**, v. 77, n. 4, p. 189–196, 2008.

FEDUCCIA, A.A., JEROME, L., YAZAR-KLOSINSKI, B., EMERSON, A., MITHOEFER, M.C., DOBLIN, R. Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, p. 650, 2019.

MITHOEFER, M.C., FEDUCCIA, A.A., JEROME, L., MITHOEFER, A., WAGNER, M., WALSH, Z., HAMILTON, S., YAZAR-KLOSINSKI, B., EMERSON, A., DOBLIN, R. 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.

MITCHELL, J.M., BOGENSCHUTZ, M., LILIENSTEIN, A., 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.

HOSKINS, M., PEARCE, J., BETHELL, A., et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. **British Journal of Psychiatry**, v. 206, n. 2, p. 93–100, 2015.

CIPRIANI, A., WILLIAMS, T., NIKOLAKOPOULOU, A., et al. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. **Psychological Medicine**, v. 48, n. 12, p. 1975–1984, 2018.

CURRY, D.W., BERRO, L.F., BELKOFF, A.R., SULIMA, A., RICE, K.C., HOWELL, L.L. Sensitization to the prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). **Neuropharmacology**, v. 151, p. 13–20, 2019.

KERNIS, M.H., GOLDMAN, B.M. A Multicomponent Conceptualization of Authenticity: Theory and Research. In: **Advances in Experimental Social Psychology**. [s.l.]: Academic Press, 2006, v. 38, p. 283–357.

BAGGOTT, M.J., COYLE, J.R., SIEGRIST, J.D., GARRISON, K.J., GALLOWAY, G.P., MENDELSON, J.E. Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on socioemotional feelings, authenticity, and autobiographical disclosure in healthy volunteers in a controlled setting. **Journal of Psychopharmacology** (Oxford, England), v. 30, n. 4, p. 378–387, 2016.

FRYE, C.G., WARDLE, M.C., NORMAN, G.J. DE WIT, H. MDMA Decreases the Effects of Stimulated Social Rejection. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, v. 117, p. 1–6, 2014.

RICHTER-LEVIN, G., STORK, O., SCHMIDT, M.V. Animal models of PTSD: a challenge to be met. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 8, p. 1135–1156, 2019.

AFIFI, T.O., ASMUNDSON, G.J.G., TAYLOR, S., JANG, K.L. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies. **Clinical Psychology Review**, v. 30, n. 1, p. 101–112, 2010.

WEATHERS, F.W., BOVIN, M.J., LEE, D.J., 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.

U.S. DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS. **Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) - PTSD: National Center for PTSD**. Disponível em: <<https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-int/caps.asp#obtain>>. Acesso em: 01 abril de 2022.

MARIE CLAIRE. **Is Ecstasy the Key to Treating Women with PTSD?** Disponível em: <<https://www.marieclaire.com/health-fitness/news/a15553/mdma-ecstasy-drug-ptsd-treatment/>>. Acesso em: 05 de abril de 2022.

LI, B., ZHANG, D., VERKHRATSKY, A. Astrocytes in Post-traumatic, Stress Disorder. **Neuroscience Bulletin**, p. 1–13, 2022.

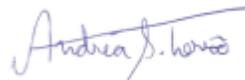
NICHOLAS, C.R., WANG, J.B., COKER, A., MITCHELL, J.M., KLAIRE, S.S., YAZAR-KLOSINSKI, B., EMERSON, A., BROWN, R.T., DOBLIN, R. The effects of MDMA-assisted therapy on alcohol and substance use in a phase 3 trial for treatment of severe PTSD. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 233, p. 109356, 2022.

20/05/2022



Data e assinatura do aluno(a)

20/05/2022



Data e assinatura do orientador(a)