



USO DE 3,4-METILENODIOXMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

USE OF 3,4-METHYLENEDIOX METHAMPHETAMINE IN THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

USO DE 3,4-METILENODIOXMETANFETAMINA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Estela Oliveira Rodrigues¹, Ana Carolina Bastos e Gomes¹, Maria Victoria Reis Couto², Rafael Willian Rodarte³, Camila Alencastro Costa Moreira⁴, Elisangela Vaz Kochhann⁴, Matheus Mattar Marangoni¹, Afonso Vilela Neves Júnior¹, Ana Laura Dessimoni de Oliveira¹, Carollayne Mendonça Rocha³

e3122416

<https://doi.org/10.47820/recima21.v3i12.2416>

PUBLICADO: 12/2022

RESUMO

Introdução: O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) se caracteriza pela persistência de reações intensas a lembranças de um evento traumático. Nos últimos anos, houve uma série de estudos neurocientíficos e clínicos examinando o potencial de 3,4-metilenodioxmetanfetamina (MDMA) como um tratamento para transtorno do estresse pós-traumático. O objetivo desse estudo é sintetizar os estudos disponíveis em busca de melhores informações sobre o uso do MDMA como um novo tratamento para TEPT. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. A busca ocorreu nas principais bases de dados, com os descritores "N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine", "MDMA", "ecstasy", "Stress Disorders", "Post-Traumatic", "PTSD", combinados entre si por operadores booleanos. Após a avaliação crítica, obteve-se uma amostra final de 5 estudos. Resultados e discussão: Estudos apontaram que o uso de MDMA em pacientes com TEPT foi capaz de promover melhora dos sintomas em comparação ao uso de placebo, além de atenuar de maneira expressiva os escores de CAPS-5 e Escala de Incapacidade de Sheehan. Não foram observados efeitos adversos graves, porém devem ser feitos mais estudos para atestar a segurança dessa substância. Conclusão: Portanto, o uso do MDMA se mostrou eficaz no tratamento de transtorno de estresse pós-traumático em todos os estudos analisados, tendo boa tolerabilidade entre os pacientes e com melhora prolongada dos sintomas após o fim do tratamento. Mais estudos devem ser conduzidos para que seja atestada a segurança em diferentes perfis de pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: MDMA. Transtorno de estresse. Neurologia.

ABSTRACT

Introduction: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is characterized by persistent intense reactions to memories of a traumatic event. In recent years, there have been several neuroscientific and clinical studies examining the potential of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) as a treatment for posttraumatic stress disorder. The purpose of this study is to synthesize the available studies in search of better information on the use of MDMA as a new treatment for PTSD. Methodology: This is an integrative literature review. The search occurred in major databases, with the descriptors "N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine", "MDMA", "ecstasy", "stress disorders", "Post-Traumatic", "PTSD", combined with each other by Boolean operators. After critical appraisal, a final sample of 5 studies was obtained. Results and discussion: Studies showed that the use of MDMA in PTSD patients was able to promote symptom improvement when compared to placebo, besides significantly reducing CAPS-5 and Sheehan Disability Scale scores. No serious adverse effects were observed, but more studies should be done to attest to the safety of this substance. Conclusion: Therefore, the use of MDMA proved to be effective in the treatment of post-traumatic stress disorder in all studies analyzed, with good tolerability among patients and with prolonged improvement of symptoms after

¹ Universidade Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS

² Faculdade de Minas BH - FAMINAS-BH

³ Universidade José de Rosário Vellano - Unifenas BH

⁴ Universidade Municipal Franco Montoro - FMPFM



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE 3,4-METILENODIOXMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO
Estela Oliveira Rodrigues, Ana Carolina Bastos e Gomes, Maria Victoria Reis Couto, Rafael Willian Rodarte,
Camila Alencastro Costa Moreira, Elisangela Vaz Kochhann, Matheus Mattar Marangoni, Afonso Vilela Neves Júnior,
Ana Laura Dessimoni de Oliveira, Carollayne Mendonça Rocha

the end of treatment. Further studies should be conducted to attest to the safety in different patient profiles.

KEYWORDS: MDMA. Stress disorders. Neurology.

RESUMEN

Introducción: El trastorno de estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por la persistencia de reacciones intensas a los recuerdos de un evento traumático. En los últimos años, ha habido una serie de estudios neurocientíficos y clínicos que examinan el potencial de la 3,4-metilenedoxmetanfetamina (MDMA) como tratamiento para el trastorno de estrés postraumático. El objetivo de este estudio es sintetizar los estudios disponibles en busca de mejor información sobre el uso de MDMA como un nuevo tratamiento para el TEPT. Metodología: Se trata de una revisión integradora de la literatura. La búsqueda ocurrió en las principales bases de datos, con los descriptores "N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine", "MDMA", "ecstasy", "Stress Disorders", "Post-Traumatic", "PTSD", combinados entre sí por operadores booleanos. Después de la evaluación crítica, se obtuvo una muestra final de 5 estudios. Resultados y discusión: Los estudios han indicado que el uso de MDMA en pacientes con TEPT fue capaz de promover la mejoría de los síntomas en comparación con el uso de placebo, además de atenuar significativamente las puntuaciones CAPS-5 y la Escala de Discapacidad de Sheehan. No se han observado efectos adversos graves, pero se deben realizar más estudios para atestiguar la seguridad de esta sustancia. Conclusión: Por lo tanto, el uso de MDMA demostró ser eficaz en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático en todos los estudios analizados, teniendo buena tolerabilidad entre los pacientes y con mejoría prolongada de los síntomas después del final del tratamiento. Se deben realizar estudios adicionales para atestiguar la seguridad en diferentes perfiles de pacientes.

PALABRAS CLAVE: MDMA. Trastorno de estrés. Neurología.

INTRODUÇÃO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) se caracteriza pela persistência de reações intensas a lembranças de um evento traumático, humor alterado, sensação de ameaça iminente, sono perturbado e hipervigilância.⁽¹⁾

Na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V), o transtorno de estresse pós-traumático é definido por várias características agrupadas em sete categorias principais, que se concentram na exposição a um evento traumático ou com risco de vida, momento e presença de sintomas de TEPT, interação com gatilhos relacionados ao transtorno, evolução de efeitos adversos vinculados ao evento traumático, alteração relacionada ao trauma de excitação e reatividade, persistência do distúrbio, consequências relacionadas ao distúrbio em prejuízos funcionais e a delimitação de que o diagnóstico de TEPT não é causado pela ingestão de medicamentos ou consumo de álcool.⁽²⁾

Nas últimas décadas, uma grande quantidade de pesquisas foi realizada sobre TEPT, esses projetos ao longo dos anos acrescentaram ao conhecimento médico e à compreensão do cérebro, comportamento humano, os efeitos do estresse persistente no sistema do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, alteração do estresse no circuito límbico-amigdaliano, bem como estratégias de tratamento mais eficazes. Os tratamentos anteriores passaram nos testes rigorosos de estudos duplo-cegos e controlados por placebo e continuam em uso.⁽³⁾



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE 3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO
Estela Oliveira Rodrigues, Ana Carolina Bastos e Gomes, Maria Victoria Reis Couto, Rafael Willian Rodarte,
Camila Alencastro Costa Moreira, Elisângela Vaz Kochhann, Matheus Mattar Marangoni, Afonso Vilela Neves Júnior,
Ana Laura Dessimoni de Oliveira, Carollayne Mendonça Rocha

Existe uma variedade de terapias para tratar o TEPT, mas a resistência ao tratamento permanece alta, com muitos portadores experimentando a condição crônica. O engajamento em psicoterapia focada no trauma é difícil para alguns pacientes, especialmente aqueles com desregulação afetiva extrema associada à recordação de memórias traumáticas. ⁽⁴⁾ Muitos tratamentos atuais de psicoterapia para TEPT, como exposição prolongada e terapia de processamento cognitivo, concentram-se na diminuição das respostas de estresse a estímulos externos e internos relacionados ao trauma. ⁽⁵⁾

Nos últimos anos, houve uma série de estudos neurocientíficos e clínicos examinando o papel potencial da psicoterapia assistida por drogas adjuvantes usando 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) como um tratamento para transtorno do estresse pós-traumático. Usado apenas duas ou três vezes, sob supervisão médica cuidadosa e apoio psicoterapêutico especializado, o MDMA parece facilitar a recordação de memórias traumáticas sem que o usuário se sinta sobrecarregado pelo afeto negativo que geralmente acompanha tais memórias. ⁽⁴⁾

3,4-Metilenodioximetanfetamina é um composto psicoativo tradicionalmente classificado como uma anfetamina psicodélica; isso se deve à sua relação química com vários psicoestimulantes e alucinógenos. Embora os efeitos subjetivos do MDMA sejam reminiscentes desses compostos psicoativos, a natureza de sua fenomenologia foi considerada suficientemente única para justificar uma nova classificação como um entactógeno: um termo cunhado por David Nichols que significa “tocar por dentro”. Existe uma forte correlação entre a diminuição dos sintomas de TEPT e o uso de psicoterapia assistida por MDMA. ⁽⁶⁾

Portanto, o objetivo desse estudo é sintetizar os estudos disponíveis em busca de melhores informações sobre o uso do MDMA como um novo tratamento para TEPT, visto que os tratamentos utilizados atualmente não se mostram tão eficazes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o uso de 3,4-metilenodioximetanfetamina no tratamento de transtorno de estresse pós-traumático. Esta categoria de trabalho consiste em uma busca de pesquisas que sejam relevantes sobre um determinado assunto, possibilitando identificar lacunas a serem preenchidas com a realização de outros estudos, proporcionando uma organização do estado atual do conhecimento e reflexões para a implementação de novas intervenções. ⁽⁷⁾

Seguindo a ordem de elaboração da revisão integrativa, que se dá por: elaboração da pergunta norteadora, busca na literatura, coleta de dados e análise crítica dos estudos selecionados ⁽⁸⁾, a questão norteadora definida foi: “O tratamento de TEPT com MDMA é eficaz e seguro em todos os pacientes?”. A busca na literatura se deu através da consulta nas bases de dados eletrônicas PubMed e Scielo. A pesquisa foi realizada através dos seguintes descritores: *N-Methyl-3,4-*



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE 3,4-METILENODIOXMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO
Estela Oliveira Rodrigues, Ana Carolina Bastos e Gomes, Maria Victoria Reis Couto, Rafael Willian Rodarte,
Camila Alencastro Costa Moreira, Elisângela Vaz Kochhann, Matheus Mattar Marangoni, Afonso Vilela Neves Júnior,
Ana Laura Dessimoni de Oliveira, Carollayne Mendonça Rocha

methylenedioxyamphetamine, MDMA, ecstasy, Stress Disorders, Post-Traumatic, PTSD combinados entre si por operadores booleanos.

Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se: apenas artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022, com estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: artigos sem desfecho clínico, bem como artigos de opinião, estudos de caso ou reflexão, editoriais, documentos ministeriais, capítulos de livro, teses e dissertações. Pontua-se ainda que os artigos encontrados em mais de uma base de dados foram contabilizados apenas uma vez.

A seleção ocorreu através da leitura de títulos, resumos e quando necessária, a leitura íntegra dos textos para selecioná-los conforme os critérios de inclusão e exclusão. A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados após leitura completa deles. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa. Após a avaliação crítica, obteve-se uma amostra final de 5 estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após leitura e seleção dos artigos que compõem a síntese dos resultados desse estudo, foi obtida uma amostra final de 5 componentes para a tabela 1.

Tabela 1: estudos selecionados após aplicação de critérios de seleção

Autor	Ano	Título	Tipo de estudo	Pontos-chave
MITCHELL, Jennifer M. <i>et al.</i> (9)	2021	<i>MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study</i>	ECR duplo cego, controlado por placebo	Em comparação com a terapia manual com placebo inativo, a terapia assistida com MDMA é altamente eficaz em indivíduos com TEPT grave, e o tratamento é seguro e bem tolerado, mesmo naqueles com comorbidades.
MITHOEFER, Michael C. <i>et al.</i> (10)	2019	<i>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</i>	ECR duplo cego	A psicoterapia assistida por MDMA foi eficaz e bem tolerada em uma grande amostra de adultos com TEPT. Esses estudos apoiam a expansão para os ensaios de fase 3 e levaram a FDA a conceder a designação de Terapia Inovadora



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

USO DE 3,4-METILENODIOXMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO
 Estela Oliveira Rodrigues, Ana Carolina Bastos e Gomes, Maria Victoria Reis Couto, Rafael Willian Rodarte,
 Camila Alencastro Costa Moreira, Elisangela Vaz Kochhann, Matheus Mattar Marangoni, Afonso Vilela Neves Júnior,
 Ana Laura Dessimoni de Oliveira, Carollayne Mendonça Rocha

				para este tratamento promissor.
JEROME, Lisa <i>et al.</i> (11)	2020	<i>Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials</i>	-	Os sintomas de TEPT foram reduzidos 1 a 2 meses após a psicoterapia assistida por MDMA, e a melhora dos sintomas continuou pelo menos 12 meses após o tratamento.
OT'ALORA G, Marcela <i>et al.</i> (12)	2018	3, 4- <i>Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized phase 2 controlled trial</i>	ECR	Os sintomas de transtorno de estresse pós-traumático permaneceram abaixo da linha de base em 12 meses de acompanhamento ($p < 0,001$), com 76% ($n=25$) não preenchendo os critérios de transtorno de estresse pós-traumático.
JARDIM, Alvaro V. <i>et al.</i> (13)	2020	3, 4- <i>methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for victims of sexual abuse with severe post-traumatic stress disorder: an open label pilot study in Brazil</i>	Estudo piloto <i>open-label</i>	Todas as reduções foram superiores a 30%, o que é indicativo de melhora clinicamente significativa. Os resultados secundários incluíram pontuações mais baixas do Inventário Depressivo de Beck e pontuações mais altas do Inventário de Crescimento Pós-Traumático e Avaliação Global de Funcionamento.

ECR: ensaio clínico randomizado, MDMA: 3, 4-methylenedioxymethamphetamine, TEPT: transtorno de estresse pós-traumático.

Mitchell *et al.*, em seu ECR, utilizaram terapia assistida por MDMA para o tratamento de pacientes com TEPT grave, incluindo aqueles com comorbidades comuns, como dissociação, depressão, histórico de transtornos por uso de álcool e substâncias e infância trauma. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, recebendo ou MDMA ou placebo. Assim, foi observado que o MDMA induziu atenuação significativa da pontuação CAPS-5 (desfecho do TEPT) em comparação com o placebo; o mesmo ocorreu com a pontuação da Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS),



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE 3,4-METILENODIOXMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO
Estela Oliveira Rodrigues, Ana Carolina Bastos e Gomes, Maria Victoria Reis Couto, Rafael Willian Rodarte,
Camila Alencastro Costa Moreira, Elisangela Vaz Kochhann, Matheus Mattar Marangoni, Afonso Vilela Neves Júnior,
Ana Laura Dessimoni de Oliveira, Carollayne Mendonça Rocha

que diminuiu significativamente a pontuação total. Não foram observados efeitos adversos de potencial abuso, suicídio ou prolongamento do intervalo QT.⁽⁹⁾

A partir da mesma hipótese (eficácia do MDMA no tratamento de TEPT), Mithoefer *et al.* realizaram a avaliação de seis ensaios clínicos randomizados, conduzidos de abril de 2004 a fevereiro de 2017 em cinco centros de estudos. Após duas sessões experimentais, o grupo ativo teve reduções importante no escore CAPS-IV, de forma que 54,2% não atenderam mais aos critérios diagnósticos de TEPT após a intervenção (contra 22,6% no grupo controle).⁽¹⁰⁾

Ao avaliar à longo prazo os efeitos dos tratamentos com MDMA, Jerome *et al.* puderam inferir que, 12 meses após a sessão final de tratamento, ainda foi possível observar melhoras na sintomatologia e quadro clínico da TEPT. A maioria dos participantes do estudo relatou benefícios, incluindo melhores relações interpessoais e bem-estar. Em contrapartida, uma minoria de pacientes relatou danos decorrentes da participação do estudo.⁽¹¹⁾

Para atestar a segurança e eficácia da psicoterapia assistida por MDMA, Ot'alora *et al.* realizaram um estudo piloto de resposta à dose com 28 pacientes de forma randomizada. A partir do início do tratamento, ocorreu acompanhamento de 12 meses após a sessão final de MDMA. Em relação aos sintomas de TEPT, permaneceram mais baixos do que o grupo controle no acompanhamento de 12 meses ($p < 0,001$). Não houve eventos adversos graves, tendo boa tolerabilidade de administração.⁽¹²⁾

Jardim *et al.* conduziram um estudo piloto com três pacientes, sendo estes, vítimas de abuso sexual e com diagnóstico de TEPT. Os participantes foram submetidos a sessões mensais de tratamento com MDMA, juntamente a sessões semanais de psicoterapia. Dessa forma, as reduções da pontuação CAPS-IV foram significantes (sempre superiores a 30%) após o acompanhamento final do tratamento. Os eventos adversos mais frequentes foram dores somáticas e angústia.⁽¹³⁾

Dentre as limitações do tratamento com MDMA, observou-se o tamanho das amostras estudadas, visto que para uma cobertura da segurança e eficácia da droga devem ser feitos estudos com diversos grupos de pacientes. Ademais, é necessário avaliar a presença de transtornos psiquiátricos que acompanham o TEPT para que seja estabelecida uma margem de segurança no uso do MDMA.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, o uso do MDMA se mostrou eficaz no tratamento de transtorno de estresse pós-traumático em todos os estudos analisados, tendo boa tolerabilidade entre os pacientes e com melhora prolongada dos sintomas após o fim do tratamento. Mais estudos devem ser conduzidos para que seja atestada a segurança em diferentes perfis de pacientes.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

USO DE 3,4-METILENODIOXMETANFETAMINA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO
Estela Oliveira Rodrigues, Ana Carolina Bastos e Gomes, Maria Victoria Reis Couto, Rafael Willian Rodarte,
Camila Alencastro Costa Moreira, Elisangela Vaz Kochhann, Matheus Mattar Marangoni, Afonso Vilela Neves Júnior,
Ana Laura Dessimoni de Oliveira, Carollayne Mendonça Rocha

REFERÊNCIAS

1. Shalev Arieh, Liberzon Israel, Marmar Charles. Post-traumatic stress disorder. *New England journal of medicine*. 2017;376(25):2459-2469.
2. Mureşanu Ioana Anamaria et al. Evaluation of post-traumatic stress disorder (PTSD) and related comorbidities in clinical studies. *Journal of Medicine and Life*. 2022;15(4):436.
3. Schrader Christian, Ross Abigail. A review of PTSD and current treatment strategies. *Missouri Medicine*. 2021;118(6):546.
4. Sessa Ben. MDMA and PTSD treatment: "PTSD: from novel pathophysiology to innovative therapeutics". *Neuroscience letters*. 2017;649:176-180.
5. Krantz David S, Shank Lisa M, Goodie Jeffrey L. Post-traumatic stress disorder (PTSD) as a systemic disorder: Pathways to cardiovascular disease. *Health Psychology*. 2022;41(10):651.
6. Latimer Dustin et al. MDMA to Treat PTSD in Adults. *Psychopharmacology bulletin*. 2021;51(3):125.
7. Souza Marcela Tavares de, Silva Michelly Dias da, Carvalho Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010;8:102-106.
8. Mendes Karina Dal Sasso, Silveira Renata Cristina de Campos Pereira, Galvão Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto-enfermagem*. 2008;17:758-764.
9. Mitchell Jennifer M. et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*. 2021;27(6):1025-1033.
10. Mithoefer Michael 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*. 2019;236(9):2735-2745.
11. Jerome Lisa et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology*. 2020;237(8):2485-2497.
12. Ot'Alora G, et al. 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2018;32(12):1295-1307.
13. Jardim Alvaro 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. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2020;43:181-185.