



NARRATIVE REVIEW ARTICLE ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

Psicoterapia Assistida por MDMA: um Novo Paradigma no Tratamento da Perturbação de Stress Pós-Traumático Resistente? MDMA-Assisted Psychotherapy: A New Paradigm in the Treatment of Resistant Post-Traumatic Stress Disorder?

✉ PEDRO MOTA^{*1,2}, JOANA PROENÇA BECKER^{3,4}, MANUEL JOÃO QUARTILHO⁵

¹ Médico Interno de Psiquiatria, Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

² SPACE – Sociedade Portuguesa de Aplicação Clínica de Entógenos, Porto, Portugal

³ Professora Assistente, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁴ Observatório do Trauma, Centro de Estudos Sociais – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

⁵ Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Coimbra. Assistente Hospitalar Graduado de Psiquiatria do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Resumo

A perturbação de *stress* pós-traumático (PSPT) é uma doença psiquiátrica comum, geralmente crónica, com severas implicações na qualidade de vida da pessoa afetada e da sua família, e que tem vindo a apresentar um crescente reconhecimento enquanto problema de Saúde Pública. Nas últimas duas décadas, estudos clínicos com 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) têm vindo a demonstrar o seu papel promissor enquanto potencializador psicoterapêutico em doentes com PSPT, tendo a psicoterapia assistida por MDMA inclusivamente recebido em 2017 a designação de *breakthrough therapy*.

Estes estudos têm vindo a ser replicados em vários locais do mundo, segundo estritos protocolos, estando atualmente a sua aprovação para uso clínico prevista para 2023. Em maio de 2021, foram publicados os primeiros resultados de estudos de fase III, nos quais os participantes que receberam psicoterapia assistida por MDMA experienciaram uma redução significativa e duradoura nos sintomas de PSPT. Os efeitos pró-sociais e interpessoais agudos do MDMA têm demonstrado melhorar significativamente a qualidade da aliança terapêutica, potenciando a adesão ao tratamento da PSPT e o seu *outcome*. Os clínicos sugerem que o MDMA pode catalisar o processamento terapêutico, permitindo que os pacientes permaneçam emocionalmente envolvidos enquanto revisitam experiências traumáticas sem se tornarem oprimidos. Tendo em conta a prevalência da PSPT e as limitações encontradas com os tratamentos atualmente disponíveis, foi realizada uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de examinar a utilização da psicoterapia assistida por MDMA na perturbação de *stress* pós-traumático, apresentando uma contextualização histórica desta molécula, os seus potenciais efeitos nos diferentes sintomas desta patologia e identificando áreas prioritárias para intervenção e investigações futuras.

Abstract

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a common psychiatric illness, usually chronic, with severe implications for the quality of life of the affected person and their family, and which has been increasingly recognized as a Public Health problem. In the last two decades, clinical studies with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) have been demonstrating its promising role as a psychotherapeutic catalyst in patients with PTSD, and in 2017 MDMA-assisted psychotherapy was named breakthrough therapy by the Food and Drug Administration (FDA).

These studies have been replicated in several locations around the world, according to strict protocols, and its approval for clinical use is currently scheduled for 2023. In May 2021, the first results of phase III studies were published, in which participants who received MDMA-Assisted Psychotherapy experienced a significant and lasting reduction in

Recebido/Received: 2022-02-06

Aceite/Accepted: 2022-10-12

Publicado Online/Published Online: 2022-11-30

Publicado/Published: 2022-12-30

* Autor Correspondente/Corresponding Author: Pedro Mota | 93.pedromota@gmail.com | Falta morada

© Author(s) (or their employer(s)) and SPPSM Journal 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPPSM 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.

Nenhuma reutilização comercial.

PTSD symptoms. The acute prosocial and interpersonal effects of MDMA have been shown to significantly improve the quality of the therapeutic alliance, enhancing adherence to PTSD treatment and its outcome. Clinicians suggest that MDMA can catalyze therapeutic processing, allowing patients to remain emotionally engaged while revisiting traumatic experiences without becoming overwhelmed.

Taking into account the prevalence of PTSD and the limitations found with currently available treatments, a literature review was carried out with the aim of examining the use of MDMA assisted psychotherapy in post-traumatic stress disorder, presenting a historical contextualization of this molecule, its potential effects on different symptoms of this disorder and identifying priority areas for intervention and future investigations.

Palavras-Chave: Alucinogénios; N-Metil-3,4-Metilenodioxianfetamina; Perturbação de Stress Pós-Traumático; Psicoterapia

Keywords: Hallucinogens; N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine; Psychotherapy; Stress Disorders, Post-Traumatic

INTRODUÇÃO

A perturbação de stress pós-traumático (PSPT) é uma doença psiquiátrica comum, geralmente crónica, com severas implicações na qualidade de vida da pessoa afetada e da sua família, e que tem vindo a apresentar um crescente reconhecimento enquanto problema de Saúde Pública.¹

As opções de tratamento da PSPT são maioritariamente psicoterapêuticas, de modelo cognitivo-comportamental (TCC), sendo que destas a terapia de exposição prolongada (EP) é uma das técnicas mais reconhecidas e unanimemente aceites. Esta é baseada no mecanismo de *flooding*, a qual requer que o paciente reviva as experiências traumáticas dissociadamente de uma ameaça real, de forma a induzir a extinção da resposta de medo. Apesar de ser considerada a terapêutica de primeira linha, a EP está longe de ser a terapia perfeita: a remissão dos sintomas após 40 meses de *follow-up* do tratamento é apenas alcançada em cerca de 44% dos pacientes sujeitos a esta terapia, uma vez que estas sessões, emocionalmente exigentes, frequentemente agravam os sintomas dos pacientes antes que estes melhorarem.¹ Além disso, apresenta taxas de abandono de cerca de 30%, o que pode ser explicado pelos efeitos que o trauma exibe na capacidade de conceber relações interpessoais de confiança, afetando, portanto, a aliança de trabalho entre o paciente e o terapeuta e prejudicando a eficácia do tratamento.²

Fármacos serotoninérgicos, como os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), são recomendados em *guidelines* internacionais de tratamento da PSPT, embora sejam principalmente usados no tratamento de comorbilidades associadas, com uma grande proporção de pacientes permanecendo sintomáticos. A sertralina e a paroxetina são os ISRS aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) como primeira linha de tratamento farmacológico, embora se estime que 40%-60% dos pacientes não respondam eficazmente a estes fármacos.³ Vários estudos também relatam uma baixa adesão à terapêutica farmacológica nestas populações, sobretudo relacionada com a perceção de que a medicação não é eficaz, mas também devido aos seus efeitos colaterais e ao estigma social relativamente à utilização de medicação psicotrópica, agravando sentimentos

de vergonha e autculpabilização que comprometem a recuperação.^{4,5}

Nas últimas duas décadas, estudos clínicos com 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), uma substância psicadélica sintética, têm vindo a demonstrar o seu papel promissor enquanto potencializador psicoterapêutico em doentes com PSPT, tendo a psicoterapia assistida por MDMA inclusivamente recebido em 2017 a designação de *breakthrough therapy* pela FDA.⁶ Em maio de 2021, foram publicados os primeiros resultados de estudos de fase III, nos quais os participantes que receberam psicoterapia assistida por MDMA experienciaram uma redução significativa e duradoura nos sintomas de PSPT após apenas 3 sessões de 8 horas de duração, com um intervalo de 3 a 5 semanas entre elas.⁷ Estes estudos têm vindo a ser replicados em vários locais do mundo, segundo estritos protocolos, estando atualmente a sua aprovação para uso clínico prevista para 2023, apenas dependente da conclusão de um novo estudo de fase III já em andamento. Os efeitos pró-sociais e interpessoais agudos do MDMA têm demonstrado melhorar significativamente a qualidade da aliança terapêutica, potenciando a adesão ao tratamento da PSPT e o seu *outcome*. Os clínicos sugerem que o MDMA pode catalisar o processamento terapêutico, permitindo que os pacientes permaneçam emocionalmente envolvidos enquanto revisitam experiências traumáticas sem se tornarem oprimidos.⁷

Tendo em conta a prevalência da PSPT e as limitações encontradas com os tratamentos atualmente disponíveis, foi realizada uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de examinar a utilização da psicoterapia assistida por MDMA na perturbação de stress pós-traumático, apresentando uma contextualização histórica desta molécula, os seus potenciais efeitos nos diferentes sintomas desta patologia e identificando áreas prioritárias para intervenção e investigações futuras.

MDMA, UM ENTACTÓGENO

O MDMA foi sintetizado pela primeira vez em 1912, inicialmente com o intuito de ser comercializado como um fármaco inibidor do apetite, sendo as suas propriedades

psicoativas completamente desconhecidas à época.⁸ Mesmo que o mecanismo de ação do MDMA não seja ainda totalmente compreendido, esta tem sido uma substância regularmente estudada em modelos humanos e animais desde a década de 1980, não havendo registo de mortes ou eventos adversos graves desde o início dos estudos clínicos com esta substância.⁹

Vários são os recetores, neurotransmissores e processos intermediários responsáveis pelos efeitos do MDMA (**Tabela 1**), sendo estes principalmente devidos à sua ação na transmissão serotoninérgica, embora também atue na transmissão de noradrenalina e, em menor grau, de dopamina. Além disso, o MDMA também induz importantes efeitos neuro-hormonais, sendo o mais importante a estimulação da libertação de ocitocina e cortisol.¹⁰

O MDMA promove uma libertação maciça de serotonina, seguida por um período de depleção, antes da retoma aos níveis basais, uma ação mediada por diferentes mecanismos: estimulação, libertação e inibição da recaptção de 5-hidroxitriptamina (5-HT) e bloqueio da enzima monoaminoxidase A (MAO-A), responsável pelo metabolismo da 5-HT. O efeito inicial do MDMA sobre a concentração extracelular de 5-HT é reversível, retornando aos valores basais 3 a 4 horas após a administração da substância. Deste modo, os seus efeitos geralmente atingem o pico 2 horas após a sua administração, apresentando um tempo de semi-vida de cerca de 8 horas.¹¹

Quimicamente, o MDMA assemelha-se às anfetaminas, uma vez que contém a estrutura central da fenetilamina comum a essa classe de psicoestimulantes. Também, a substância psicadélica mescalina se assemelha estruturalmente com o MDMA, pelo que não é surpreendente que esta substância produza efeitos que se assemelhem tanto aos dos psicoestimulantes, como também dos psicadélicos.¹² Ao contrário destes últimos, alterações da sensopercepção provocadas pelo MDMA são pouco intensas ou frequentes, e os seus efeitos interoceptivos são distintos daqueles produzidos por qualquer uma dessas classes.¹³

A estimulação direta dos recetores 5-HT_{2A} é a propriedade farmacológica que define os psicadélicos serotoninérgicos clássicos, como a psilocibina. Comparado com esta, o MDMA tem uma afinidade mais fraca para este recetor. Porém, ainda que seja um assunto regularmente discutido, vários autores defendem que o MDMA deverá ser também classificado como “psicadélico”, tendo em conta a sua ação agonista nos recetores 5-HT_{2A} e ao facto desse termo se traduzir literalmente como “manifestação da mente”; assim, sugerem que haja uma subdivisão em *psicadélicos clássicos* (psilocibina, LSD, mescalina e dimetiltryptamina) e *psicadélicos não-clássicos* (onde se inclui o MDMA).¹² De facto, os efeitos cognitivos agudos resultantes da farmacodinâmica do MDMA incluem humor positivo, sensação de bem-estar, felicidade, sensação de relaxamento físico e ansiólise, aumento da sensibilidade e responsividade emocional, aumento da autoconfiança, avaliação positivamente alterada de si mesmo - ao mesmo tempo que diminui preocupações sobre a avaliação negativa de outros -, maior abertura, extroversão e sociabilidade e sensação de proximidade com outras pessoas.¹⁴ Esta combinação única de

efeitos foi definida como uma “síndrome pró-social”, o que levou alguns autores a afirmar que o MDMA não deveria ser restrito à sua designação tradicional como uma anfetamina, mas sim pertencer a uma nova subclasse de substâncias psicadélicas chamadas “empatógenas”, substâncias psicoativas que cultivam empatia, gerando sensações de conexão aumentada, abertura e compaixão.¹⁵ No entanto, o termo “empatógeno” foi repensado por etimologicamente também poder aludir ao *páthos* (doença). Prevendo a sua utilização terapêutica, optou-se pela designação de “entactógeno”, com raízes na palavra latina *tactus* (toque) e nas palavras gregas *en* (dentro) e *gen* (produzir): substâncias como o MDMA produzem um “toque interno” que é farmacologicamente distinto da atividade de qualquer outra classe de substâncias.¹⁶

DO ÊXTASE À PROIBIÇÃO

Em 1976, várias décadas após ter sido sintetizada, Alexander Shulgin descreveu o efeito psicoativo do MDMA, apresentando-o, juntamente com David Nichols, a Leo Zeff, o primeiro psicoterapeuta a usar o MDMA como um adjunto à psicoterapia.¹⁶ O uso clínico de MDMA tornou-se amplamente popular entre os psicoterapeutas norte-americanos, embora as descobertas preliminares não tenham sido tornadas públicas por receio que esta nova recém-descoberta ferramenta “psicadélica” captasse a atenção das autoridades e dos *media*, na sequência das políticas da “Guerra às Drogas” que o Presidente Richard Nixon imperou como resposta aos movimentos de contracultura dos anos 1960 e que resultou na interrupção praticamente total da investigação clínica de outras substâncias psicadélicas (como o LSD ou a psilocibina). Assim, os efeitos do MDMA em humanos não foram inicialmente tornados públicos, sendo que o primeiro relatório abrangente sobre o uso clínico de MDMA como um adjunto à psicoterapia foi divulgado, em privado, em 1983. Nesse documento, o psiquiatra George Greer detalhou 29 sessões terapêuticas, devidamente consentidas pelos pacientes, conduzidas usando os métodos originais de Zeff, através dos quais o MDMA era utilizado de forma a induzir um estado alterado de consciência facilmente controlável, facilitando a comunicação ao eliminar a resposta neurofisiológica de medo que normalmente é percecionada como uma ameaça à integridade emocional do paciente.¹⁷ Estas sessões permitiam ao paciente vivenciar intensa autodescoberta, acompanhada de sentimentos de amor e empatia, onde a comunicação era reforçada e uma forte aliança terapêutica cultivada, tendo sido observados resultados terapêuticos duradouros.¹⁶

Paralelamente ao entusiasmo crescente em torno do potencial terapêutico do MDMA, a disseminação desta substância para fora dos ambientes clínicos controlados marcou a década de 1980, na qual o “ecstasy” – assim designados os manipulados contendo MDMA – viu o seu uso recreativo tornar-se progressivamente mais popular enquanto *club drug*. Este crescente consumo desmedido foi acompanhado por uma onda de alarme e apreensão por parte da sociedade, dos *media* e das autoridades governamentais

norte-americanas, resultando, em 1985, na classificação do MDMA como *Schedule I drug (Controlled Substances Act)*, por parte da *Drug Enforcement Administration*.¹⁶ Esta designação contempla as substâncias psicotrópicas consideradas como apresentando alto potencial de abuso, desprovidas de potencial uso terapêutico, e desprovidas de segurança mesmo sob supervisão médica. Esta classificação fez ecoar uma proibição do uso desta substância por todo o mundo (assemelhando-se ao ocorrido na década anterior com as outras substâncias psicadélicas), tendo imediatamente emergido uma tentativa de a travar, com propostas da sua reclassificação como *Schedule III*, a qual contemplaria potencial uso terapêutico e baixo potencial

de abuso, permitindo a continuidade da investigação científica e das sessões terapêuticas; não surpreendentemente, esta proposta foi rejeitada. Contudo, esta interrupção forçada da investigação científica do MDMA enquanto ferramenta psicoterapêutica serviria de mote para a criação, no ano seguinte, da *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies* (MAPS), aquela que viria a ser a principal força motriz da investigação das substâncias psicadélicas nas décadas seguintes, responsável pela obtenção de uma aprovação legal em 2001 que deu início ao estudos clínicos do uso do MDMA na perturbação de stress pós-traumático, que ultimamente resultariam no seu reconhecimento enquanto *breakthrough therapy*, em 2017, por parte da FDA.¹⁸

Tabela 1. Tabela resumo de como os efeitos do MDMA contribuem para o tratamento dos sintomas de PSPT e suas correlações neurofisiológicas

Efeitos do MDMA	Relação com o tratamento dos sintomas de PSPT	Correlação neurobiológica
Reduz sintomatologia depressiva e de ansiedade; reduz a ansiedade e o reconhecimento do medo; reduz a agressividade e defensividade; aumenta a autoconfiança.	Fornece ao paciente uma experiência de humor positivo e redução da ansiedade para iniciar a terapia. Aumenta a colaboração e capacidade de foco no trauma sem que o doente se sinta emocionalmente sobrecarregado.	Libertação de 5-hidroxitriptamina pré-e pós-sináptica nos recetores 5-HT1A e 5-HT1B.
Estimula alterações nas perceções de significados.	Fornece ao paciente a oportunidade de ver velhos problemas sob uma nova perspetiva.	Libertação de serotonina por aumento da atividade nos recetores 5-HT2A.
Aumenta os níveis de excitação; aumenta a consciência dos estímulos externos.	O efeito estimulante aumenta a motivação para se envolver na terapia. Melhora a evocação de memórias dependentes do estado de excitação do doente.	Libertação de dopamina e noradrenalina.
Promove o relaxamento.	Reduz a hipervigilância associada à PSPT.	Aumento da atividade do recetor adrenérgico α_2 .
Melhora a aprendizagem do processo de extinção do medo; aumenta a neuroplasticidade.	Permite que o paciente reflita sobre as memórias traumáticas durante a psicoterapia sem ficar emocionalmente sobrecarregado. Facilita a reconsolidação da memória.	Libertação de noradrenalina e cortisol. Aumento do <i>brain-derived neurotrophic factor</i> (BDNF).
Aumenta a conexão emocional e aumenta os sentimentos de confiança e empatia; maior propensão a usar palavras relacionadas com amizade, apoio e intimidade; reduz fenómenos de percepção de rejeição social.	Melhora a relação entre o paciente e o terapeuta. Fornece ao paciente a capacidade de refletir sobre as memórias traumáticas. Promove a discussão sobre aspetos mais amplos das relações sociais e emocionais do doente. Oportunidade de refletir sobre um funcionamento social mais amplo do doente.	Vários fatores, incluindo libertação de oxitocina.
Reconhecimento aprimorado de rostos felizes e reconhecimento reduzido de expressões faciais negativas.	Aumenta os níveis de empatia partilhada e funcionamento pró-social.	Aumento da ativação do córtex pré-frontal e diminuição da atividade da amígdala.
Resposta de medo subjetivo reduzido na recordação de memórias negativas.	Oportunidade de refletir sobre memórias dolorosas de trauma durante a psicoterapia.	Redução do fluxo sanguíneo cerebral na amígdala e no hipocampo.

Adaptado de Sessa B, et al. A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Front Psychiatry*. 2019;10:138.¹⁰

PSICOTERAPIA ASSISTIDA POR MDMA: *BREAKTHROUGH THERAPY*

Após décadas a estimular o retorno da investigação clínica das substâncias psicadélicas no tratamento de diferentes patologias psiquiátricas, a MAPS obteve a designação *breakthrough therapy* por parte da FDA para a psicoterapia

assistida por MDMA no tratamento da PSPT. Para ser elegível como *breakthrough therapy* – a qual garante uma análise prioritária para uma potencial aprovação final - uma entidade deverá demonstrar que o tratamento experimental se destina a uma condição severa e potencialmente letal, com evidências preliminares que apoiam uma vantagem

substancial relativamente aos restantes medicamentos existentes para essa mesma condição. Comparativamente aos dados usados para a aprovação da paroxetina e da sertralina – os únicos tratamentos farmacológicos aprovados pela FDA para a PSPT –, os estudos conduzidos pela MAPS demonstraram que a psicoterapia assistida por MDMA apresentava maior segurança e eficácia, assim como consideravelmente mais baixas taxas de abandono terapêutico.⁶ A obtenção desta designação acelerou o desenvolvimento dos estudos multicêntricos de fase III, os quais precedem a aprovação legal para o uso clínico das substâncias. Em maio de 2021, foram publicados os resultados do primeiro estudo de fase III coordenado pela MAPS, os quais uma vez mais reforçam as conclusões dos estudos anteriores, revelando superior eficácia e segurança, mesmo naqueles com PSPT resistente ou com importantes comorbilidades associadas, incluindo PSPT do subtipo dissociativo, depressão e história de perturbação do uso de substâncias.⁷ Também em maio de 2021, foi publicado o estudo de Tedesco *et al* (2021), cujo objetivo foi conduzir uma meta-análise e uma revisão sistemática dos efeitos da psicoterapia assistida por MDMA na PSPT, bem como discutir os potenciais benefícios e efeitos adversos relativos à dosagem e estabilidade do tratamento.¹⁹ Todos os estudos incluídos foram conduzidos e suportados pela MAPS em vários centros clínicos por todo o mundo, procurando usar um modelo de psicoterapia que está já devidamente protocolado. A maioria dos estudos adota um número total de 15 sessões de psicoterapia em regime de ambulatório: três sessões de preparação, seguidas de três sessões, intervaladas entre si por 3 a 5 semanas, em que ocorre a administração de MDMA (75-125 mg) e a cada uma das quais se seguem três importantes sessões de integração da experiência. Os resultados convergem na eficácia e segurança do uso de MDMA como um tratamento adjuvante à psicoterapia para PSPT crónico resistente ao tratamento convencional, não tendo sido verificados efeitos colaterais significativos (apenas diminuição do apetite, ansiedade e cefaleia). Para inclusão neste estudo, os autores definiram como sendo resistente a PSPT a presença de sintomas há pelo menos seis meses, sem resposta clínica significativa a pelo menos uma opção de tratamento de primeira linha, ISRSs ou psicoterapia (TCC/EP).¹⁹ A verificação de uma redução significativa nas pontuações das escalas de sintomas de PSPT, persistente no *follow-up* a curto e longo prazo após psicoterapia assistida por MDMA, enfatiza a potencial longevidade dos efeitos terapêuticos deste tratamento.¹⁹

PERTURBAÇÃO DE STRESS PÓS-TRAUMÁTICO: SUPERANDO UM DESAFIO

Na perturbação de stress pós-traumático estão identificadas várias alterações estruturais e funcionais relacionáveis com os sintomas, das quais se destacam a atrofia do hipocampo, que pode mediar os *flashbacks* e as respostas de stress a eventos relacionados, a hiperatividade da amígdala, que parece estar relacionada com os sintomas de hipervigilância, reações de medo, ansiedade e memória emocional, assim como a inibição do córtex pré-frontal, que pode estar

associada ao defeito de planeamento, comportamentos impulsivos ou abuso de substâncias. A psicoterapia assistida por MDMA visa não só o processo de extinção de medo, mas também processos de “reconsolidação da memória”. Estes processos representam um tipo de neuroplasticidade que envolve o processo de reativação de uma memória estabelecida, geralmente desestabilizadora, e a sua modificação ou atualização com informações adicionais. Os pacientes são assim capazes de visitar e processar o conteúdo traumático sem se tornarem oprimidos ou invadidos por fenómenos de hiperexcitação ou sintomas dissociativos.¹⁹

Os efeitos únicos do MDMA, sumarizados na **Tabela 1**, estimulados pelo adequado (e necessário) ambiente terapêutico de suporte, permitem gerir as experiências da evocação da memória (pautadas por medo e ansiedade intensos) com a evocação de emoções como amor ou empatia. Estes efeitos neurobiológicos combinados do MDMA aumentam a compaixão e reduzem as defesas e o receio de lesões emocionais, ao mesmo tempo que aumentam a comunicação e a introspeção. Ao modular dinamicamente os circuitos de memória emocional, reduzindo a ativação em regiões do cérebro implicadas na expressão de comportamentos relacionados com o medo e aumentando a conectividade entre a amígdala e o hipocampo, o MDMA permite o reprocessamento de memórias traumáticas e o aumento do envolvimento emocional nos processos psicoterapêuticos. Além disso, uma característica neurológica comumente observada na PSPT é a redução do volume do hipocampo, estrutura envolvida no controle das respostas ao *stress*, memória declarativa e do condicionamento do medo. Estudos usando ressonância magnética demonstraram diminuição do volume do hipocampo em pacientes com PSPT comparativamente com controlos saudáveis, tendo sido demonstrado que o MDMA diminui agudamente a atividade na amígdala esquerda e aumenta o fluxo sanguíneo do córtex pré-frontal.¹⁹ Esta atuação única demonstrou aumentar o sucesso terapêutico, bem como diminuir as taxas de não resposta e abandono da terapêutica, estando documentada a remissão significativa e duradoura de sintomas de PSPT após apenas duas ou três sessões de psicoterapia assistida por MDMA.²⁰

UM NOVO PARADIGMA NO TRATAMENTO DA PERTURBAÇÃO DE STRESS PÓS-TRAUMÁTICO RESISTENTE?

A PSPT revela-se como uma condição particularmente persistente e incapacitante, ainda mais quando associada a outras comorbilidades, como a coocorrência de perturbações do humor, ideação suicida e perturbações do uso de álcool e outras substâncias. Estima-se que mais de 80% das pessoas com diagnóstico de PSPT presente pelo menos uma condição psiquiátrica comórbida. Atendendo a este desafio acrescido e às limitações dos tratamentos atualmente aprovados para esta condição, urge a necessidade de reformular o tratamento das pessoas com PSPT.²¹

A revisão sistemática de Tedesco *et al* (2021) descreve de que forma as experiências traumáticas e os sintomas de PSPT limitavam a capacidade de os pacientes compreenderem a si mesmos e aos seus problemas.¹⁹ Um ano após

o tratamento com psicoterapia assistida por MDMA, os pacientes tratados por este modelo relataram a sensação de que o tratamento lhes permitiu, ao fim de vários anos após a exposição ao evento traumático, alterar as percepções de si próprios, desenvolvendo maior autocompaixão, o que também lhes permitiu melhorar as relações interpessoais, funcionamento social e adesão terapêutica. Da mesma forma, permitiu reconhecer que as mudanças duradouras ocasionadas pelo tratamento contrastavam com o alívio a curto prazo oferecido pelo consumo de substâncias como o álcool, mas também de psicofármacos como as benzodiazepinas, como estratégia para lidar com o trauma emocional. Também foi enfatizado o facto de que a experiência bem-sucedida com a psicoterapia assistida por MDMA promoveu que os pacientes desenvolvessem maior receptividade a explorar outras modalidades de tratamento, mesmo apesar de todos terem experienciado pouca ou nenhuma melhoria em tratamentos farmacológicos ou psicoterapêuticos precedentes aos ensaios clínicos. O primeiro estudo de fase III usando esta terapia em populações com PSPT resistente incluiu dezasseis veteranos de guerra e concluiu que, dado a PSPT apresentar-se como um forte preditor de incapacidade neste tipo de populações particularmente vulneráveis, a redução robusta da sintomatologia e recuperação funcional social e familiar significativa pode também proporcionar uma grande redução nos custos médicos associados à gestão da morbilidade destas populações.⁷

PERSPETIVAS FUTURAS

A significativa prevalência de PSPT resistente constitui um desafio terapêutico com décadas de duração. Também o estigma construído à volta das substâncias psicadélicas, como o MDMA, levou à abrupta suspensão de toda a investigação promissora levada a cabo nas décadas de 1970 e 1980. Apenas nas últimas duas décadas foi possível retomar estudos clínicos, os quais acabaram por reforçar o papel dos efeitos pró-sociais do MDMA como um importante fator diferenciador no sucesso do tratamento da PSPT com psicoterapia assistida por MDMA face aos restantes tratamentos convencionais. Alguns autores entendem que este representa um modelo inovador capaz de integrar em simultâneo a psicoterapia e a psicofarmacologia, sendo que os atuais protocolos desta

prática promovem a administração em ambientes seguros e controlados, projetados para aumentar a tolerabilidade e a eficácia da psicoterapia, permitindo atenuação – e até remissão – duradoura dos sintomas, com consequente melhoria da qualidade de vida.

Contudo, são ainda limitados os estudos que incluem populações heterogêneas com PSPT, pelo que estas deverão ser objeto de estudos futuros. Da mesma forma, seria também pertinente avaliar o papel deste modelo terapêutico nas formas agudas da PSPT (< 3 meses) ou até mesmo nas reações agudas ao *stress*, uma vez que os estudos até então realizados têm vindo a incidir exclusivamente nas apresentações crónicas e resistentes da doença. Já numa perspetiva de custo-efetividade, a MAPS dará brevemente início aos primeiros estudos que procurarão avaliar a eficácia de uma adaptação deste modelo de forma a ser aplicado em grupo, algo que necessariamente trará novos desafios ainda não conhecidos. Ainda assim, caso se conclua com sucesso o segundo e final ensaio de fase III - do qual resultaria a aprovação da psicoterapia assistida por MDMA para uso clínico -, é de esperar que esta se revele como uma modalidade psicoterapêutica promissora na melhoria da sintomatologia e morbilidade experienciadas pela população que padece de perturbação de *stress* pós-traumático, e que não tem vindo a responder eficazmente aos tratamentos convencionais. Assim, o surgimento de evidência científica como a indicada nesta revisão torna não só premente o investimento na realização de novos estudos visando a aplicação da psicoterapia assistida por MDMA no tratamento da PSPT, mas induz também uma rápida necessidade em formar um crescente número de terapeutas capazes de a administrar, tendo a MAPS vindo a adaptar e a expandir o seu programa formativo de forma a colmatá-la. É à luz desta realidade que também se enquadra a presente revisão, reconhecendo a necessidade de que médicos de psiquiatria, psicólogos e outros técnicos de saúde mental obtenham formação e conhecimento científico estruturado acerca da fenomenologia própria dos estados alterados de consciência induzidos pelo MDMA, que conheçam os seus riscos e que compreendam os seus mecanismos de ação tanto a nível biológico como psicológico, com o objetivo último de - num futuro que se antevê relativamente próximo – poderem vir a facultar este modelo terapêutico a quem dele mais necessite.

Declaração de Contribuição

PM: Desenho e conceptualização da revisão, escrita do manuscrito.

JPB e MJQ: Revisão crítica do manuscrito; aprovação final

Contributorship Statement

PM: Desenho e conceptualização da revisão, escrita do manuscrito.

JPB e MJQ: Revisão crítica do manuscrito; aprovação final

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

- Morina N, Wicherts JM, Lobbrecht J, Priebe S. Remission from post-traumatic stress disorder in adults: a systematic review and meta-analysis of long term outcome studies. *Clin Psychol Rev.* 2014;34:249-55. doi: 10.1016/j.cpr.2014.03.002.
- Shiner B, D'Avolio LW, Nguyen TM, Zayed MH, Young-Xu Y, Desai RA, et al. Measuring use of evidence based psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Adm Policy Ment Health.* 2013;40:311-8. doi: 10.1007/s10488-012-0421-0.
- Steenkamp MM, Litz BT, Hoge CW, Marmar CR. Psychotherapy for military-related PTSD: A review of randomized clinical trials. *JAMA.* 2015;314:489-500. doi: 10.1001/jama.2015.8370.
- Erbes CR, Curry KT, Leskela J. Treatment presentation and adherence of Iraq/Afghanistan era veterans in outpatient care for posttraumatic stress disorder. *Psychol Serv.* 2009;6:175.
- Fortney JC, Pyne JM, Edlund MJ, Stecker T, Mittal D, Robinson DE, et al. Reasons for antidepressant nonadherence among veterans treated in primary care clinics. *J Clinical Psychiatry.* 2010;71:16967. doi: 10.4088/JCP.09m05528blu.
- Feduccia AA, Jerome L, Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for trauma treatment: safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Front Psychiatry.* 2019;10:650.
- Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.* 2021;27:1025-33. doi: 10.1038/s41591-021-01336-3.
- Bernschneider-Reif S, Öxler F, Freudenmann R. The origin of MDMA ('ecstasy')—separating the facts from the myth. *Pharmazie.* 2006;61:966-72.
- Doblin R, Greer G, Holland J, Jerome L, Mithoefer MC, Sessa B. A reconsideration and response to Parrott AC (2013) "Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research". *Hum Psychopharmacol.* 2014;29:105-8. doi: 10.1002/hup.2389.
- Sessa B, Higbed L, Nutt D. A Review of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Front Psychiatry.* 2019;10:138. doi: 10.3389/fpsy.2019.00138.
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of \pm 3, 4-methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol.* 2011;25:439-52.
- Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark classics in chemical neuroscience: 3, 4-methylenedioxyamphetamine. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9:2408-27.
- Liechti ME, Saur MR, Gamma A, Hell D, Vollenweider FX. Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT₂ antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23:396-404. doi: 10.1016/S0893-133X(00)00126-3.
- Baggott MJ, Coyle JR, Siegrist JD, Garrison KJ, Galloway GP, Mendelson JE. Effects of 3, 4-methylenedioxyamphetamine on socioemotional feelings, authenticity, and autobiographical disclosure in healthy volunteers in a controlled setting. *J Psychopharmacol.* 2016;30:378-87. doi: 10.1177/0269881115626348.
- Bedi G, Hyman D, de Wit H. Is ecstasy an "empathogen"? Effects of \pm 3, 4-methylenedioxyamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry.* 2010;68:1134-40.
- Pentney AR. An exploration of the history and controversies surrounding MDMA and MDA. *J Psychoactive Drugs.* 2001;33:213-21. doi: 10.1080/02791072.2001.10400568.
- Greer GR, Tolbert R. The therapeutic use of MDMA. In: *Ecstasy: The clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA.* Berlin: Springer; 1990. p. 21-35.
- Doblin R. A clinical plan for MDMA (Ecstasy) in the treatment of posttraumatic stress disorder (PTSD): partnering with the FDA. *J Psychoactive Drugs.* 2002;34:185-94.
- Tedesco S, Gajaram G, Chida S, Ahmad A, Pentak M, Kelada M, et al. The Efficacy of MDMA (3, 4-Methylenedioxyamphetamine) for Post-traumatic Stress Disorder in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;13:e15070. doi: 10.7759/cureus.15070.
- Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84:221-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.003.
- Ferrajão PC. Pathways between combat stress and physical health among Portuguese war veterans. *Qual Health Res.* 2017;27:1640-51. doi: 10.1177/1049732317701404.