



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

O possível uso da psicoterapia assistida por 3,4-metilenodioxi-metanfetamina (MDMA) na PTSD

Francisco André Vieira Marques Calisto

Orientado por:

Prof. Doutor Samuel Filipe Gomes Pombo

Co-orientado por:

Dr. Diogo Ferreira

Junho'2021

Resumo

Introdução: A Perturbação de Stress Pós-Traumático (PTSD) é uma perturbação mental complexa caracterizada por lembranças recorrentes e intrusivas de um evento traumático. Estima-se a prevalência desta perturbação em cerca de 1-9.2% da população adulta mundial e cerca de 13,5-30% da população que lida com situações de elevada exposição a trauma. A fisiopatologia da perturbação não é completamente compreendida e o tratamento consiste, por regra, na terapia cognitivo-comportamental focada no trauma e/ou terapêuticas farmacológicas. Ainda assim, parte dos doentes apresenta sintomatologia inadequadamente controlada, ou resistência à terapêutica. Sequelas do incorreto seguimento destes doentes são várias desde limitações ocupacionais, dificuldades nos relacionamentos interpessoais, perda de produtividade ao suicídio. A 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) apresenta-se como uma potencial alternativa, encontrando-se em estudo a sua utilização.

Objetivo: Explorar a viabilidade do uso de psicoterapia assistida por MDMA no tratamento da PTSD, avaliando a sua utilização, riscos, segurança e questões éticas associadas.

Métodos: Para esta revisão sistemática qualitativa, foram realizadas pesquisas literárias nos motores de busca Pubmed, SciELO, Science Direct, NCBI, entre 2010 e 2021, de ensaios clínicos que incidissem sobre a utilização de 3,4-metilenodioximetanfetamina no tratamento da PTSD.

Resultados: Os 6 ensaios clínicos incluídos nesta revisão conseguiram demonstrar, através do controlo com placebos inativos e ativos, que o uso da psicoterapia assistida por MDMA era eficaz, a curto e a longo prazo, com um bom perfil de segurança e eficácia.

Conclusões: Conclui-se após a análise nesta revisão, que a psicoterapia assistida por MDMA foi administrada de forma segura, eficaz e com efeitos duradouros no tratamento da PTSD crónica e resistente ao tratamento.

Palavras-chave: “PTSD”, “Post-Traumatic Stress Disorder”, “MDMA”, “3,4-Methylenedioxymethamphetamine”, “Treatment-resistant PTSD”, “MDMA-assisted psychotherapy”.

Abstract

Introduction: Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a complex mental disorder characterized by recurrent and intrusive memories of a traumatic event. The prevalence of this disorder is estimated to be at 1-9.2% of the world's adult population and at 13.5-30% of the population dealing with situations of high-trauma exposure. The disorder's pathophysiology is not fully understood and treatment usually consists of trauma-focused cognitive-behavioral therapy and/or pharmacological therapies. Even so, some patients have inadequately controlled symptoms, or are resistant to therapy. Sequels of incorrect follow-up of these patients are varied, ranging from occupational limitations, difficulties in interpersonal relationships, loss of productivity to suicide. 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA) presents itself as a potential alternative, and its use is being studied.

Objective: Explore the feasibility of using MDMA in the treatment of PTSD, evaluating its use, risks, safety and associated ethical issues.

Methods: For this qualitative systematic review, literature searches were performed in the Pubmed, SciELO, Science Direct, NCBI search engines, between 2010 and 2021, of clinical trials that focused on the use of 3,4-methylenedioxy-methamphetamine in the treatment of PTSD.

Results: The 6 clinical trials included in this review were able to demonstrate, through control with inactive and active placebos, that the use of MDMA-assisted psychotherapy was effective, in short and long term follow-up, with a good safety and efficacy profile.

Conclusions: From the analysis in this review, MDMA-assisted psychotherapy was administered safely, effectively, and with lasting effects in the treatment of chronic and treatment-resistant PTSD.

Key words: "PTSD", "Post-Traumatic Stress Disorder", "MDMA", "3,4-Methylenedioxymethamphetamine", "Treatment-resistant PTSD", "MDMA-assisted psychotherapy".

ÍNDICE

Abreviaturas e Acrónimos	5
Introdução	7
PTSD	7
MDMA	9
Metodologia	12
Resultados	12
Discussão	20
Conclusões	23

Abreviaturas e Acrónimos

PTSD – *Post-Traumatic Stress Disorder* / Perturbação de Stress Pós-traumático

DSM-IV-R - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition revised

DSM-V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

MDMA – *3,4-Methylenedioxy-methamphetamine* / 3,4-metilenodioxo-metanfetamina

FDA – *US Food and Drug Administration*

SSRI – *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* / Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina

SNRI - *Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* / Inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina

ECG - Electrocardiograma

TFPT – *Trauma-focused Psychological Therapies* / Psicoterapias direcionadas ao trauma

PE – *Prolonged Exposure* / Terapia de Exposição Prolongada

CPT – *Cognitive Processing Therapy* / Terapia de Processamento Cognitivo

CT-PTSD – *Cognitive Therapy for PTSD* / Terapia Cognitiva para a PTSD

EMDR – *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* / Terapia de Dessensibilização e reprocessamento por meio dos movimentos oculares

BTD - *“breakthrough therapy designation”* / Terapia inovadora

CAPS: *Clinician-Administered PTSD Scale*

IES-R: *Impact of Event Scale – revised*

SCL-90-R : *Symptom Checklist 90-Revised*

LTFU: *Long Term Follow-up*

PDS: *Posttraumatic Diagnostic Scale*

BDI-II: *Beck Depression Inventory-II*

PSQI: *Pittsburgh Sleep Quality Index*

PTGI: *Posttraumatic Growth Inventory*

DES-II: *Dissociative Experience Scale – II*

SDS: *Sheehan Disability Scale*~

NEO-PI-R: *Neuroticism-Extraversion-Openness-Personality Inventory-Revised*

GAF: *Global Assessment of Functioning*

C-SSRS: *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*

TEAE: eventos adversos emergentes do tratamento

SAE: eventos adversos graves

AE: eventos adversos

Introdução

PTSD

A Perturbação de Stress Pós-traumático (PTSD) é uma perturbação comum, com carácter debilitante e que muitas vezes atinge um estado de cronicidade (55). Esta patologia envolve sintomas, subdivididos em quatro categorias, que se desenvolvem após exposição a um evento traumático: revivência do trauma, evitamento, alterações negativas da cognição e humor e alterações da excitação e da reatividade.

O diagnóstico é clínico e baseia-se nos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* (DSM-5). Para cumprir critérios de diagnóstico, os pacientes devem ter sido expostos direta ou indiretamente a um evento traumático e devem ter sintomas de cada uma das categorias anteriores durante pelo menos 1 mês (66).

O mecanismo neurológico atual da PTSD propõe que existem respostas exageradas e descontroladas por parte da amígdala, associadas a uma deficiente inibição do *feedback* negativo da mesma, por parte do córtex pré-frontal ventromedial, do córtex orbitofrontal e do hipocampo (19,52,49,16,59).

As pessoas que sofrem desta perturbação normalmente tentam evitar pensamentos, emoções ou a discussão de temas que estejam de alguma forma relacionados com o trauma sofrido, sejam eles desastres naturais, violência sexual ou presenciar e vivenciar outras circunstâncias ameaçadoras da vida. No entanto, o trauma é muitas vezes revivido através de lembranças, memórias recorrentes e intrusivas, episódios ("*flashbacks*") dissociativos e/ou pesadelos (66,43,1).

A PTSD é considerada uma perturbação grave e com elevado risco de vida, estando muitas vezes associada a um aumento da mortalidade e risco de suicídio. Esta tem a capacidade de ter um impacto negativo nas atividades de vida diária, muitas vezes resultando, entre outros, numa fraca capacidade de relação interpessoal, diminuição da capacidade funcional cognitiva e psicossocial, e no surgimento de comorbilidades como

a depressão, o abuso de substâncias, a perturbação de ansiedade e perturbações de personalidade (24).

Estima-se que a prevalência da PTSD na população em geral seja de 1-9.2% (66), chegando a atingir os 13,5-30% em ambientes de trabalho com alta exposição a trauma (militares, veteranos e socorristas entre outros) (9). É importante referir que uma grande percentagem das pessoas com a doença tende a recair num período inferior a 3 anos. (44).

Quanto à terapêutica da PTSD, esta inclui o tratamento farmacológico e a psicoterapia.

Em relação à farmacoterapia, a *US Food and Drugs Administration* (FDA) apenas aprovou 2 fármacos para o tratamento da mesma: a Sertralina e a Paroxetina, ambos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRI). No entanto, a sua eficácia é limitada, estão associados a potenciais efeitos adversos, necessitam de uma toma a longo prazo para surtirem algum efeito e se descontinuados, pode verificar-se um recrudescimento dos sintomas (33,2).

Existem outras opções farmacológicas, *off-label*, com o objetivo de reduzir a gravidade dos sintomas e do seu impacto na qualidade de vida diária do doente. São o caso de outros antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores de humor e benzodiazepinas. Todavia, os seus riscos e benefícios no tratamento da PTSD não foram devidamente estudados (39).

Em relação à terapêutica não farmacológica, existem psicoterapias direcionadas ao trauma, consideradas como tratamentos de primeira linha (51). Entre elas incluem-se a Terapia de Exposição Prolongada (TEP), a Terapia de Processamento Cognitivo (TPC), a Terapia Cognitiva para a PTSD (TC-PTSD) e a Terapia de Dessensibilização e Reprocessamento por meio dos movimentos oculares (TDR) (12).

Para terapias baseadas na exposição ao trauma, é necessário em expor o doente repetitiva e progressivamente ao estímulo subjacente, controlando a sua resposta, de modo a evitar estados de ansiedade gerados pelo estímulo e facilitar a extinção do medo provocado pelo mesmo (37,46).

Para terapias cognitivas, é necessário que o doente reavalie as crenças distorcidas que tem em relação ao seu trauma, muitas vezes associadas a memórias emocionalmente angustiantes (46).

Quando comparada com a terapia farmacológica, a psicoterapia revelou uma maior eficácia e benefícios mais duradouros, tudo isto com uma maior *compliance* (6,33). No entanto, as duas formas de tratamento são frequentemente usadas em combinação (57,53,56,67).

Apesar de algum número de pessoas beneficiar destas terapêuticas, uma grande parte dos doentes (cerca de 33-60%) não consegue atingir o estado de remissão da doença, independentemente do esquema terapêutico usado (4,7). Isto acontece pela falta de adesão, pelo efeito terapêutico demorado ou pela resistência da patologia à terapêutica.

Devido à sua cronicidade e ao elevado número de pacientes que não obtêm uma resposta satisfatória com as terapias disponíveis atualmente, há uma necessidade urgente de novas opções de tratamento para a PTSD.

Atualmente, existe um pequeno, mas crescente interesse na avaliação da eficácia da combinação de certos agentes farmacológicos com psicoterapias. Um desses agentes é a 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA).

MDMA

O MDMA não é uma substância psicadélica “clássica”. Este estimula a liberação de serotonina, norepinefrina, dopamina e pode atuar diretamente em alguns recetores adrenérgicos, colinérgicos e serotoninérgicos (17). Eleva também os níveis de prolactina, vasopressina (VP), hormona adrenocorticotrófica (ACTH) e cortisol (22,15,27,8).

A sua atividade nos recetores 5-HT1A e 5-HT1B atenua os sentimentos de tristeza e ansiedade, reduz a resposta de medo da amígdala e aumenta os níveis de autoconfiança (21). O seu efeito no aumento dos sentimentos de proximidade, compaixão e empatia contribuem para um estado de humor positivo (62,28). O aumento da dopamina e da noradrenalina aumentam os níveis de excitação e consciência (26,54), promovendo a

extinção do medo (45). Os efeitos do MDMA nos recetores alfa-2, que contribuem para os efeitos da substância psicoativa na termorregulação (5), também podem contribuir para um efeito de relaxamento / sedação paradoxal (20).

Foi também demonstrado que o MDMA facilita a libertação de oxitocina, hormona associada ao vínculo infantil precoce, podendo aumentar os níveis de empatia e proximidade (30,32,29,61) e diminuir a atividade da amígdala relacionada com o medo, causando uma diminuição na resposta ao stress e ansiedade social (42, 43).

A administração clínica de MDMA geralmente causa um aumento da pressão arterial e frequência cardíaca, da temperatura corporal (63,36,23), rigidez da mandíbula, bruxismo, redução do apetite, baixa concentração e equilíbrio prejudicado (41). Efeitos adversos mais graves não foram observados nos últimos anos de administrações monitorizadas (13). Humor depressivo, no entanto, foi observado em indivíduos saudáveis após a administração de MDMA em ambientes controlados (64,35,34).

Um grande estudo (63) em que 166 indivíduos receberam MDMA em ambiente controlado, não demonstrou eventos adversos. O documento concluiu que *"a administração de MDMA foi, em geral, segura em indivíduos fisicamente e psiquiatricamente saudáveis e em ambiente médico."*

Em comparação com outros estimulantes (particularmente cocaína, anfetaminas e metanfetaminas), a dependência de MDMA é muito rara. Nos últimos anos de estudos clínicos com MDMA, raramente se observou o uso ilícito de *"ecstasy"* após uso clínico (42).

Posto isto, surgiu um renovado interesse no uso do MDMA como terapêutica, uma vez que apresenta uma alternativa promissora na PTSD e em diversas outras patologias que não são controladas através dos métodos terapêuticos disponíveis atualmente, como são o caso de perturbações alimentares e de ansiedade entre outros.

Porém, apesar destes avanços, persiste ainda um preconceito em relação a esta substância, dada a sua história controversa.

Como explica Sessa *et al.* (18), os psicoterapeutas que usavam o MDMA no início dos anos 80, quando era chamado de *"Adam"* ou *"Empathy"*, desejavam mantê-lo dentro

da comunidade científica. Na altura, foi publicada uma série de estudos. Estes descreveram o uso do MDMA com indivíduos, casais e grupos. No entanto, esta substância foi rebatizada como "Ecstasy" e o seu uso recreativo espalhou-se. Em 1984, em resposta às crescentes apreensões da droga pela polícia, a *Drug Enforcement Administration* (DEA) anunciou que pretendia banir esta substância.

Todavia, a 16 de agosto de 2017, a FDA concedeu a designação de terapia inovadora, "breakthrough therapy designation" (BTD), para a psicoterapia assistida por MDMA no tratamento da PTSD. Para ser elegível para BTD, deve demonstrar-se que a substância se destina a tratar uma condição séria e com risco de vida, tendo por base evidência preliminar apoiando uma vantagem substancial, clinicamente, sobre outros medicamentos existentes (18).

Resumindo, o reaparecimento repentino de emoções, que estiveram presentes durante o trauma inicial, torna a PTSD numa perturbação angustiante para as pessoas que sofrem da mesma. Em estudos com voluntários saudáveis, o MDMA reduziu o impacto de memórias negativas (70,71). Através de estudos neuroimagiológicos, conseguiu-se propor um mecanismo plausível para esse efeito, no qual o MDMA suprime a atividade da amígdala, em resposta a estímulos negativos (71,72). Assim, a nível psicoterapêutico, o MDMA parece facilitar a terapia de exposição a estas mesmas emoções. O MDMA também foi capaz de melhorar as conexões sociais e assim facilitar o processo terapêutico neste aspeto (29,73). Portanto, a psicoterapia assistida por MDMA visa reativar e, em seguida, extinguir esta memória emocional (69).

Este trabalho tem como objetivo efetuar uma revisão literária da evidência científica existente atualmente, relativamente ao possível uso da psicoterapia assistida por MDMA como terapêutica da PTSD resistente ao tratamento.

Metodologia

No contexto da presente revisão de literatura, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados, particularmente, Pubmed, SciELO e Google Scholar. A pesquisa de artigos teve como palavras-chave: “PTSD”, “3,4-Methylenedioxyamphetamine”, “Post-traumatic Stress Disorder”, “MDMA”, “3,4-Methylenedioxyamphetamine”, “Treatment-resistant PTSD” e “MDMA-assisted psychotherapy”. Foram selecionados apenas ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados controlados, publicados nos últimos 11 anos, comparando a psicoterapia assistida por MDMA (doses de 125, 100 e 75 mg) com a mesma psicoterapia acompanhada de doses menores de MDMA (doses de 25, 30 e 40 mg - placebo ativo) ou um placebo inativo. Não foi imposta qualquer limitação em relação ao tamanho da amostra populacional ou ao local onde decorreu o estudo. Segundo a metodologia previamente descrita e após a exclusão de artigos duplicados foram selecionados 6 estudos (39,41,47,45,38,42), 5 ensaios clínicos de fase 2 (sendo que um deles (42), complementa um “*follow-up*” de outro (41) e um último estudo científico de fase 3, todos abordando o uso da psicoterapia assistida por MDMA.

Resultados

Os 6 ensaios clínicos incluídos nesta revisão conseguiram demonstrar, através do controlo com placebos inativos e ativos, que o uso da psicoterapia assistida por MDMA era possível, a curto e a longo prazo, com um bom perfil de segurança e eficácia. O primeiro (41,42), abordou o uso do MDMA face a um placebo inativo, enquanto que o segundo (47), terceiro (39) e quarto (48) abordam o uso do MDMA face a um placebo ativo. O estudo científico de fase 3 (38), abordou o uso de psicoterapia assistida por MDMA face a um placebo inativo. O resumo dos artigos abordados nesta revisão encontra-se na tabela apresentada de seguida.

Autor	Tipo de Estudo	Dose de MDMA	Amostra	Placebo	Resultados
Mithoefer MC et al., (2010)	estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	2 tomas de 125 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 2-2.5h depois)	N=20	Inativo	<p>CAPS (média): - MDMA: Linha de base: 79.2 2 meses após 2ª sessão experimental: 25.5</p> <p>-Placebo: Linha de base: 79.6 2 meses após 2ª sessão experimental: 59.1</p> <p>IES-R (média): - MDMA: Linha de base: 44.9 2 meses após a 2ª sessão experimental: 15</p> <p>- Placebo: 45.1 2 meses após a 2ª sessão experimental: 32.6</p> <p>CAPS (média) (crossover) - MDMA: 65.6 4-6 semanas após a 2ª sessão experimental: 33.9</p>
Mithoefer Mc et al., (2012)	Estudo de "follow-up" de Mithoefer MC et al., (2010)		N=19		<p>CAPS (média): - 2 meses após 2ª sessão experimental: 24.6 - LTFU: 23.7</p> <p>IES-R (média): - 2 meses após 2ª sessão experimental: 19.8 - LTFU: 22.1</p>
Oehen P et al., (2012)	estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo ativo	3 tomas de 125 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 2.5h depois)	N=12	Ativo <ul style="list-style-type: none"> MDMA: 3 tomas de 25 mg (1 toma opcional de 12,5 mg, 2.5h após as tomas de 25 mg) 	<p>CAPS (média): - MDMA <ul style="list-style-type: none"> T0 - 66.4 T1 - 63 T2 - 50.8 - Placebo <ul style="list-style-type: none"> T0 - 63.4 T1 - 60.0 T2 - 66.5 </p> <p>PDS (média): - MDMA <ul style="list-style-type: none"> T0 - 30 T2 - 21.4 - Placebo <ul style="list-style-type: none"> T0 - 23.5 T2 - 30.8 </p> <p>CAPS no LTFU (média): -MDMA: 42.4 -Crossover: 31.5</p>

Mithoefer MC et al., (2018)	estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo ativo	<p>2 tomas de 125 mg + 1 toma "open-label" de 125 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5-2h depois)</p> <p>2 tomas de 75 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5-2h depois)</p> <p>Grupo dos 30 mg e 75 mg: 3 tomas "open-label" de 100-125 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5-2h depois)</p>	N=24	<p>Ativo</p> <ul style="list-style-type: none"> MDMA: <p>2 tomas de 30 mg (1 toma opcional de 15 mg, 1.5-2h após as tomas de 30 mg)</p>	<p>Entre outros:</p> <p>CAPS (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 87.4 75mg – 82.4 125 mg – 89.7 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 76 75mg – 24.1 125 mg – 45.3 - LTFU <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 52.7 75mg – 28.3 125 mg – 37.8 <p>BDI-II</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 30.4 75mg – 24.7 125 mg – 36.6 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 25.9 75mg – 9.3 125 mg – 12 - LTFU <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 15.2 75mg – 11 125 mg – 10.5 <p>PTGI</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 23.9 75mg – 29.9 125 mg – 31.5 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 12.3 75mg – 66 125 mg – 65.2 - LTFU <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 49 75mg – 74.1 125 mg – 78.2 <p>DES-II</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 13.5 75mg – 17.7 125 mg – 17.6 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 15.2 75mg – 9.2 125 mg – 8.8 -LTFU <ul style="list-style-type: none"> 30 mg – 10.5 75mg – 9.6 125 mg – 12.5
-----------------------------	--	--	------	--	--

Autor	Tipo de Estudo	Dose de MDMA	Amostra	Placebo	Resultados
Ot'laora GM et al., (2018)	estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	<p>2 tomas de 125 mg + 1 toma "open-label" de 100-125 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5h depois)</p> <p>2 tomas de 100 mg + 1 toma "open-label" de 100-125 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5h depois)</p> <p>Grupo dos 40mg: 3 "open-label" de 100-125 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5h depois)</p>	N=27	Ativo <ul style="list-style-type: none"> MDMA: 2 tomas de 40 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5h depois) 	<p>Entre outros:</p> <p>CAPS (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 84.8 100 mg – 94.4 125 mg – 93.5 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 73.3 100 mg – 70.0 125 mg – 64.3 - "open-label": <ul style="list-style-type: none"> 40 mg (3 tomas) – 35.2 100 mg (1 toma) – 37.7 125 mg (1 toma) – 50 <p>- LTFU: 31</p> <p>BDI-II</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 23.8 100 mg – 28.2 125 mg – 29.3 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 12.3 100 mg – 18.3 125 mg – 17.3 - "open-label": <ul style="list-style-type: none"> 40 mg (3 tomas) – 9.6 100 mg (1 toma) – 10.2 125 mg (1 toma) – 13.6 <p>- LTFU: 7.3</p> <p>DES-II</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 14.4 100 mg – 28.4 125 mg – 21.5 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 14.2 100 mg – 15.2 125 mg – 15.1 - "open-label": <ul style="list-style-type: none"> 40 mg (3 tomas) – 6.6 100 mg (1 toma) – 10.6 125 mg (1 toma) – 7 <p>- LTFU: 5.5</p> <p>PSQI</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Baseline</i> <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 12 100 mg – 13 125 mg – 11.7 - Após 2ªsessão experimental <ul style="list-style-type: none"> 40 mg – 11.2 100 mg – 9.4 125 mg – 9.1 - "open-label": <ul style="list-style-type: none"> 40 mg (3 tomas) – 11.2 100 mg (1 toma) – 7.4

Autor	Tipo de Estudo	Dose de MDMA	Amostra	Placebo	Resultados
Mitchell JM et al., (2021)	estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo	1ª toma: 80 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5-2h depois) 2ª toma e 3ª toma: 120 mg (1 toma opcional de metade da dose inicial, 1.5-2h depois)	N=90	Inativo	<ul style="list-style-type: none"> • 125 mg (1 toma) – 7.7 - LTFU: 5.4 <p>CAPS (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDMA <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> - 44 • T4 - 19.6 - Placebo <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> – 44.2 • T4 – 30.3 <p>SDS (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDMA <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> – 6.8 • T4 – 3.1 - Placebo <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> – 7.4 • T4 – 5.4 <p>BDI-II (média):</p> <ul style="list-style-type: none"> - MDMA <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> – 30.5 • T4 – 10.8 - Placebo <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> – 34.9 • T4 – 24.1

Tabela 1: resumo dos artigos abordados. Legenda: **CAPS:** *Clinician-Administred PTSD Scale*, **IES-R:** *Impact of Event Scale - revised*, **LTFU:** *Long Term Follow-up*, **PDS:** *Posttraumatic Diagnostic Scale*, **T0:** *baseline* < 4 semanas antes da toma de MDMA e depois de descontinuar terapêuticas psicotrópicas, **T1:** 3 semanas após 2ª sessão com MDMA, **T2:** fim do tratamento, 3 semanas após 3ª sessão com MDMA, **BDI-II:** Beck Depression Inventory-II, **PTGI:** Posttraumatic Growth Inventory, **DES-II:** Dissociative Experience Scale - II, **SDS:** Sheehan Disability Scale, **T4:** 18 semanas após *baseline*.

Observaram-se bastantes elementos em comum entre os vários estudos analisados. Isto tornou possível um meio de comparação entre eles. Todos usaram uma metodologia semelhante, a nível do processo de recrutamento, dos critérios de inclusão e exclusão, das medições de sinais vitais e dos acompanhamentos pré/pós-sessão terapêutica. Os participantes tinham PTSD crónica com sintomas que duravam mais de 6 meses e pontuações de CAPS ≥ 50 (41,42,47,39,48) ou ≥ 35 (38) no momento da inscrição. Tanto homens como mulheres, com 18 anos e com uma resposta inadequada a pelo menos um psicofármaco e/ou psicoterapia podiam participar. Era necessário também a

descontinuação de qualquer psicofármaco antes do início do estudo. O método de terapia utilizado foi semelhante, disponibilizado e atualizado em formato de manual (68), tornando assim possível instituir uma psicoterapia semelhante em todos os estudos. O método incluiu períodos de introspeção alternados com períodos de comunicação entre os terapeutas e o participante. O método visava permitir que os participantes revivessem experiências traumáticas enquanto permaneciam emocionalmente envolvidos, mesmo que existissem sentimentos de ansiedade, dor ou luto, sem se sentirem oprimidos. Os participantes foram submetidos a duas ou três sessões de terapia não medicamentosa de 90 minutos antes da primeira sessão experimental. As doses de MDMA administradas diferiram um pouco entre os estudos. Administraram-se doses ativas de 125mg (41,42, 47,39,48), doses de 120 mg (38), doses de 100 mg (48) e doses de 75 mg (39). Em relação aos placebos para controlo, administraram-se placebos inativos (41,42, 38), placebos ativos de MDMA de 25 mg (47), de 30 mg (39) e de 40 mg (48). As doses foram administradas durante duas sessões de psicoterapia de 8 horas com intervalos de 3–5 semanas. A dose inicial foi seguida aproximadamente 1,5–2,5 h mais tarde por uma dose suplementar opcional igual à metade da dose inicial. Os participantes podiam aceitar ou recusar a dose. Após as sessões experimentais de 8 horas, os participantes permaneceram no local do estudo durante a noite. No dia seguinte, voltavam a encontrar-se com os psicoterapeutas numa sessão de integração de 90 minutos para abordar e processar a sessão experimental sendo que mais duas ou três sessões de integração ocorreram durante o mês após cada sessão experimental. Durante 7 dias após cada sessão experimental, a equipa de terapia supervisionava os participantes em breves telefonemas para avaliar o bem-estar e a segurança. Os *outcome* primários de todos os estudos basearam-se na pontuação do CAPS (pré-tratamento, pós-tratamento e a longo prazo). Em relação aos *outcome* secundários, existiram algumas diferenças: embora quase todos os ensaios clínicos tivessem um *outcome* secundário em comum, avaliaram-se outros, dependendo de estudo para estudo. Analisou-se então a pontuação do IES-R (41,42), do PDS (47), do BDI-II (48,39,38), do DES-II e PSQI (48,39), do PTGI, GAF e NEO-PI-R (39) e por último do SDS (38). Os grupos de controlo por placebo tiveram a opção de receber duas a três sessões de open-label com dose ativa de MDMA. As avaliações de estado geral foram

administradas no início e nas visitas de acompanhamento ocorrendo 1 a 2 meses após as segundas e terceiras sessões experimentais e em pontos de tempo adicionais em alguns estudos. Avaliadores cegos independentes, não presentes durante as sessões de terapia, administraram o CAPS. A segurança foi avaliada rastreando-se as taxas de reações relatadas espontaneamente (subconjunto de eventos adversos (AEs)) durante as sessões experimentais e nos 7 dias seguintes. Registaram-se também AEs emergentes do tratamento (TEAEs), que não foram coletadas na lista de reações relatadas espontaneamente ou foram reações que continuaram por 7 dias ou mais após as sessões experimentais. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram medidas em intervalos de 15 a 30 minutos e a temperatura corporal a cada 60 a 90 minutos durante as sessões experimentais. Relatos de ideação e comportamentos suicidas foram recolhidos, em todas as visitas e duas vezes durante os 7 dias de contato, usando o C-SSRS.

Em quase todos os ensaios clínicos, no *outcome* primário, a mudança na pontuação total do CAPS da linha de base para depois da segunda sessão experimental foi significativamente diferente entre o controle (0-40 mg) e grupos ativos (75-125 mg). O grupo ativo (-53.7, σ : 7.7, ρ : 0.015 (41); -15.6, σ : 19.7, ρ : 0.066 (47); -44.4, σ : 28.7, ρ : 0.004 para 125mg e -58.3, σ : 9.8, ρ : 0.0005 para 75mg (39); -29.2 σ : 29.5 para 125mg e -24.4, σ : 24.2 para 100 mg (48) e -24,4, σ :11.6 para 80-120 mg (38)) teve a maior queda média em comparação ao grupo controle (-20.5, σ : 9.4 (41); +3.1, σ : 7.6 (47); -11,4, σ : 12.7 para 30 mg (39); -11.5, σ : 21.2 para 40 mg (48) e -13,9, σ : 11.5 (38)). De acordo com a avaliação CAPS no *endpoint* de 1–2 meses após duas sessões experimentais, mais participantes no grupo ativo não preencheram os critérios de diagnóstico de PTSD do que no grupo controle. A melhoria dos *outcome* secundários também foi evidentemente maior, em geral, para o grupo de dose ativa do que no grupo controle, segundo os dados apresentados na tabela 1.

As elevações da pressão arterial, pulso e temperatura corporal foram maiores no grupo MDMA e retornaram espontaneamente aos valores basais no final da sessão em ambos os grupos. Não existiram complicações médicas resultantes ou intervenções farmacológicas. Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) mais comumente relatados em todas as doses incluíram eventos nas seguintes classes:

psiquiátricos, gastrointestinais e gerais. Os TEAEs psiquiátricos relatados com maior frequência foram ansiedade, humor depressivo, e irritabilidade. A maioria foi classificada como leve ou moderada, e a sua frequência diminuiu ao longo dos 7 dias após uma sessão experimental. No dia das sessões experimentais cegas, as reações mais relatadas pelos participantes em ambos os grupos foram ansiedade, tontura, fadiga, dor de cabeça, rigidez da mandíbula, falta de apetite e náuseas. A maioria das reações esperadas foi classificada como leve ou moderada, e a frequência das notificações diminuiu ao longo dos 7 dias após uma sessão experimental. Nenhuma mudança na função neurocognitiva foi detectada. Não existiram SAEs inesperados relacionados com MDMA. Quatro SAEs foram relatados durante o período de tratamento cego, incluindo um caso de ideação suicida (30 mg), um SAE de exacerbação de extrassístoles ventriculares foi relatado durante uma sessão aberta (125 mg) e um SAE de comportamento suicida antes da exposição ao MDMA na primeira sessão experimental (39). Não existiu nenhum relato de comportamento suicida durante o período de tratamento após a dosagem. Durante a fase de tratamento, a ideação suicida aumentou temporariamente em alguns participantes, sendo mais comum no grupo de MDMA ativo, embora, a relação causal com o processo psicoterapêutico de memórias traumáticas ou com o próprio MDMA não pudesse ser determinada.

O LTFU consistiu em duas visitas, uma com o avaliador independente que conduzia o CAPS e uma reunião com os terapeutas. A avaliação LTFU ocorreu aproximadamente 12 meses após a última sessão ativa de MDMA. As medições de resultados foram administradas no acompanhamento de longo prazo. A saída do tratamento foi definida como os dados do último *endpoint*, após a sessão de MDMA de dose ativa total final, antes da avaliação LTFU. O *outcome* primário foi a análise da variação na cotação da CAPS, desde a última sessão de MDMA de dose ativa final, até ao follow-up de 12 meses. Esta mostrou reduções significativas na gravidade dos sintomas de PTSD desde a saída do tratamento para o LTFU (-0.9 (42), -8.4 (47), -7.5 para 125 mg, +4,2 para 75 mg e -23.3 para 30 mg (39), valor médio de 31 (48)), demonstrando a eficácia e estabilidade dos resultados do tratamento da psicoterapia assistida por MDMA. A frequência de participantes que não preencheu os critérios de PTSD à saída do tratamento para o LTFU aumentou também. No LTFU os participantes dos estudos relataram experimentar

benefícios que duraram ou continuaram a crescer após o fim dos ensaios clínicos. Nenhum participante relatou qualquer prejuízo funcional como grave, e todos os participantes que relataram algum prejuízo durante o tratamento, também relataram pelo menos um benefício. O efeito adverso mais comumente relatado foi o humor depressivo.

Discussão

De forma a averiguar a viabilidade, segurança e eficácia do uso da psicoterapia assistida por MDMA como terapêutica da PTSD crónica e resistente ao tratamento será, de seguida, feita uma análise dos resultados dos 6 estudos apresentados previamente.

Demonstrou-se que a psicoterapia assistida por MDMA podia ser usada num grupo selecionado de indivíduos com PTSD crónica e resistente ao tratamento. Esta produziu melhorias clínicas, que foram estatisticamente significativas nos sintomas de PTSD. Com o LTFU (42,39,47,48), demonstrou-se que era possível existir um benefício sustentado ao longo do tempo, sem casos de abuso de drogas subsequentes e sem relatos de declínio neurocognitivo. Esses resultados indicam que houve uma relação risco/benefício favorável a longo prazo para o tratamento de PTSD, com apenas algumas doses de MDMA puro, administrado num ambiente de suporte, em conjunto com psicoterapia. A falta de evidências de declínio neurocognitivo ou outros eventos adversos graves associados ao MDMA nos ensaios clínicos e nos LTFUs são dados a favor da segurança da utilização desta terapêutica. Os resultados favoráveis do LTFU, obtidos um ano ou mais, após os estudos, sugeriram que a robustez e a duração da melhoria sintomática observada não eram facilmente atribuíveis a uma resposta ao placebo ou a uma remissão espontânea. A componente de acompanhamento de longo prazo foi provada como componente chave no acompanhamento destes doentes e desta terapêutica. Uma característica óbvia deste modelo de tratamento é que ele envolve um período inicial de grande contacto entre paciente e terapeuta. Tanto as sessões de preparação quanto as sessões de integração parecem ser importantes para a segurança e o efeito terapêutico. Todavia, os estudos tiveram várias limitações. Existiram algumas

variações, pequenas, nos *designs* dos estudos, como diferenças no tempo de medições de *outcome*, doses testadas, número de sessões experimentais duplamente cegas. As amostras eram pequenas, a população foi relativamente homogênea e carecia de diversidade racial e étnica e a distribuição da maioria dos participantes pelos sexos não foi equiparável a todos os estudos (41,42,39,47,48,38). Ao se optar por usar um placebo inativo (41,38), a nova experiência subjetiva foi uma forte pista para os participantes, sobre a que grupo estariam atribuídos, assim como o foi o aumento do pulso e da pressão arterial dos sujeitos para os investigadores (41,39,47,48). Alguns participantes com placebo ativo mostraram efeitos parciais do MDMA em doses baixas, acabando estas por ser menos bem toleradas psicologicamente e exigindo uma maior interação do terapeuta do que a dose totalmente ativa (47,39,48). Uma outra limitação foi o desequilíbrio entre o número de indivíduos com placebo ativo e dose completa. Existiu também uma relação benefício-risco confusa quanto ao facto de todos os estudos serem financiados e organizados por um único patrocinador (MAPS – *Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies*). Por um lado, considera-se uma mais-valia o facto de todos os dados recolhidos dos estudos e a sua análise, o *coaching* dos terapeutas e respetivas equipas serem realizadas pela mesma organização, MAPS, apontado para uma maior acreditação dos seus relatórios. Por outro lado, essas características podem também ser causadoras de resultados enviesados ou riscos inerentes. Todavia, dadas as dificuldades inerentes ao financiamento da pesquisa de uma substância psicoativa experimental, que é rigidamente regulamentada em todo o mundo, muitas poucas organizações estão em posição de conduzir pesquisas sobre MDMA ou outros componentes semelhantes. Demonstrou-se também que a terapia assistida por MDMA induz o início rápido da eficácia do tratamento, mesmo naqueles com PTSD grave e naqueles com comorbilidades associadas, incluindo a PTSD dissociativa, depressão, história de perturbações por uso de álcool e substâncias e trauma infantil (38). Ao se descontinuarem os psicofármacos antes do início dos estudos, pretendeu-se estudar melhor o efeito da psicoterapia assistida por MDMA nos pacientes, sem nenhuma interferência possível. Não só a terapia assistida por MDMA é eficaz em indivíduos com PTSD grave, como também pode apresentar um perfil de segurança favorável ao paciente, quando comparamos os efeitos adversos desta terapêutica com os de outras

terapias farmacológicas de primeira linha (33,2). Em comparação com as terapias farmacológicas e comportamentais de primeira linha atuais (18,33,2,12,25), a terapia assistida por MDMA tem o potencial de transformar dramaticamente o tratamento para PTSD. Demonstrou-se que o tamanho do efeito da psicoterapia assistida por MDMA foi maior do que para qualquer outra farmacoterapia de PTSD previamente identificada (18,33). No entanto, para avaliar diretamente a superioridade, seria necessária uma comparação direta da terapia assistida por MDMA com SSRIs, por exemplo. Posto isto, aconselha-se à realização de mais estudos para avaliar a segurança e eficácia de novas terapêuticas, entre elas a psicoterapia assistida por MDMA, para PTSD crónica, resistente à terapêutica e em pessoas com comorbilidades específicas. (38,25). Os vários ensaios clínicos testaram os efeitos do MDMA, usando um modelo no qual ambos os grupos de tratamento receberam terapia de suporte. Os participantes que receberam MDMA e terapia de suporte tiveram uma melhoria, mais visível em comparação com aqueles que receberam placebo com terapia de suporte, sugerindo que o MDMA aumentou os efeitos da mesma. É importante ressaltar, de novo, que não existiram problemas de segurança importantes relatados em relação ao MDMA. Embora o potencial de abuso, risco cardiovascular e suicídio tenham sido registados, o MDMA não mostrou induzir ou potencializar qualquer uma dessas condições. Além disso, embora existisse frequentemente um aumento transitório da pressão arterial durante as sessões de MDMA, era esperado, com base nos dados de vários estudos de fase 2 e em estudos anteriores em voluntários saudáveis (63, 41,42,48,39,47). Os resultados sugerem possíveis benefícios a longo prazo além da redução dos sintomas de PTSD e, portanto, justificam uma investigação mais aprofundada. No geral, não existem implicações clínicas imediatas, de curto prazo, resultantes da análise destes estudos. A psicoterapia assistida por MDMA é um dos mais recentes e promissores tratamentos para a PTSD crónica e frequentemente resistente ao tratamento. Porém ainda não pode ser recomendada como tratamento clínico imediato. Para tal, aconselham-se mais ensaios clínicos de fase 3, em maior escala, com uma maior generalização origens étnicas e culturais, para determinar se esta continua a ser uma abordagem segura e eficaz e que possa ser recomendada.

Conclusões

Concluindo, após os dados analisados nesta revisão, pode-se afirmar que a psicoterapia assistida por MDMA foi administrada de forma segura, eficaz e com efeitos duradouros no tratamento da PTSD crónica e resistente ao tratamento. É uma das mais, senão a mais promissora e recente forma de tratamento, com variadas vantagens, aparentes e comprovadas, face a terapias consideradas de primeira linha. Esta nova forma de tratamento tem o potencial de criar um impacto favorável na vida de muitas pessoas que sofrem de PTSD por todo o mundo. É de extrema importância referir que cada vez mais existe, na comunidade científica, um renascimento palpável das substâncias psicadélicas no tratamento de doenças do foro psiquiátrico e que o MDMA ocupa um lugar privilegiado.

Bibliografia

1. Bahji, A. (2020). Efficacy of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder_ A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 15.
2. Batelaan, N. M., Bosman, R. C., Muntingh, A., Scholten, W. D., & Huijbregts, K. M. (2017). Risk of relapse after antidepressant discontinuation in anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and post-traumatic stress disorder: *Systematic review and meta-analysis of relapse prevention trials*. 12.
3. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. F. (1996). Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in Psychiatric Outpatients. 11.
4. Berger, W., Mendlowicz, M. V., Marques-Portella, C., Kinrys, G., Fontenelle, L. F., Marmar, C. R., & Figueira, I. (2010). Pharmacologic Alternatives to Antidepressants in Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. 28.
5. Bexis, S., & Docherty, J. R. (2005). Role of $\alpha 2A$ -adrenoceptors in the effects of MDMA on body temperature in the mouse. *146*, 6.
6. Bisson, J. I., Baker, A., Dekker, W., & Hoskins, M. D. (2020). Evidence-based prescribing for post-traumatic stress disorder. 2.
7. Bradley, R., Greene, J., Russ, E., & Dutra, L. (2005). A Multidimensional Meta-Analysis of Psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*, 14.
8. Buysse, D., Reynolds III, C., Monk, T., Berman, S., & Kupfer, D. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Elsevier*, 28(2).
9. Carleton, R. N., Afifi, T. O., Turner, S., Taillieu, T., & Duranceau, S. (2018). Mental Disorder Symptoms among Public Safety Personnel in Canada. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 11.

10. Carlson, E., & Putnam, F. (1993). An Update on the Dissociative Experiences Scale. *Dissociation*, 6.
11. Costa, P., & McCrae, R. (1992). The NEO Inventories. Em *Neo PI-R professional manual*.
12. Cusack, K. (2016). Psychological Treatments for Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. 54.
13. Doblin, R., Greer, G., Holland, J., Jerome, L., Mithoefer, M. C., & Sessa, B. (2014). A reconsideration and response to Parrott AC (2013) Human psychobiology of MDMA or Ecstasy: An overview of 25 years of empirical research. 4.
14. Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2006). Oxytocin Improves "Mind-Reading" in Humans. 3.
15. Dumont, GJ., Sweep, FC., van der Steen, R., Hermsen, R., Donders, AR., Touw, DJ., van Gerven JM, Buitelaar, JK., Verkes, RJ., (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. 9.
16. Etkin, A. (2012). *Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia*. 23.
17. Feduccia, AA., Holland, J., Mithoefer, MC., (2018). Progress and promise for the MDMA drug development program. 11.
18. Feduccia, A. A. (2019). Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 9.
19. Frewen, P. A., & Lanius, R. A. (2006). Toward a Psychobiology of Posttraumatic Self-Dysregulation. 15.
20. Giovannitti, J. A., Thoms, S. M., & Crawford, J. J. (2015). Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth Prog*, 8.

21. Graeff, G., Guimarães, S. (1996). Role of 5-HT in Stress, Anxiety, and Depression. 13.
22. Grob, C., Poland, R., Chang, L., & Ernst, T. (1995). Psychobiologic effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: Methodological considerations and preliminary observations. *Elsevier*, 73(1–2), 103–107.
23. Harris, D. S., Baggott, M., Mendelson, J. H., Mendelson, J. E., & Jones, R. T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. 10.
24. Haviland, M. G., Banta, J. E., Sonne, J. L., & Przekop, P. (2016). Posttraumatic Stress Disorder–Related Hospitalizations in the United States (2002–2011). *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 204(2), 9.
25. Hoskins, M. D. (2021). Pharmacological-assisted Psychotherapy for Post-Traumatic Stress Disorder: A systematic review and meta-analysis. *EEuropean Journal of Psychotraumatology*, 17.
26. Hysek, C. M. (2011). The Norepinephrine Transporter Inhibitor Reboxetine Reduces Stimulant Effects of MDMA (Ecstasy) in Humans. *Clinical Pharmacology*, 90(2), 10.
27. Hysek, C. M., Domes, G., & Liechti, M. E. (2012). MDMA enhances “mind reading” of positive emotions and impairs “mind reading” of negative emotions. 10.
28. Hysek, C. M., Fink, A. E., Simmler, L. D., Donzelli, M., Grouzmann, E., & Liechti, M. E. (2013). α_1 -Adrenergic Receptors Contribute to the Acute Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine in Humans. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 33(5), 9.
29. Hysek, C., Schmid, Y., Simmler, L., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., Preller, K., Quednow, B., & Liechti, M. (2014). MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(11).

30. Kirkpatrick, M. G., Francis, S. M., Lee, R., & de Wit, H. (2015). Plasma oxytocin concentrations following MDMA or intranasal oxytocin in humans. 19.
31. Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., Gruppe, H., Mattay, V. S., Gallhofer, B., & Meyer-Lindenberg, A. (2015). Oxytocin Modulates Neural Circuitry for Social Cognition and Fear in Humans. 5.
32. Kuypers, K. P., Dolder, P. C., Ramaekers, J. G., & Liechti, M. E. (2017). Multifaceted empathy of healthy volunteers after single doses of MDMA: A pooled sample of placebo-controlled studies. *Journal of Psychopharmacology*, 10.
33. Lee, D. J., & Rasmusson, A. M. (2016). Psychotherapy versus Pharmacotherapy for Posttraumatic Stress Disorder: Systemic Review and Meta-Analyses to Determine First-Line Treatments. *Depression and Anxiety*, 15.
34. Liechti, M. E., Gamma, A., & Vollenweider, F. X. (2001). Gender differences in the subjective effects of MDMA. 8.
35. Liechti, M. E., & Vollenweider, F. X. (2000). Acute Psychological Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are Attenuated by the Serotonin Uptake Inhibitor Citalopram. 22(5), 9.
36. Mas, M., Farré, M., & Camí, J. (1999). Cardiovascular and Neuroendocrine Effects and Pharmacokinetics of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine in Humans. 290, 10.
37. McNally, R. J. (2007). Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clinical Psychology Review*, 10.
38. Mitchell, J. M. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27, 15.

39. Mithoefer, M. C. (2018). 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. *12*.
40. Mithoefer, M. C. (2015). A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *MAPS 69*.
41. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2010). The safety and efficacy of \pm 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The first randomized controlled pilot study. *Journal of Psychopharmacology, 14*.
42. Mithoefer, M., Wagner, M., Mithoefer, A., Jerome, L., Martin, S., Yazar-Klosinski, B., Michel, Y., Brewerton, T., & Doblin, R. (2013). Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: A prospective longterm follow-up study. *Journal of Psychopharmacology, 27*(28–39).
43. Morgan, L. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't. *Ann Gen Psychiatry, 7*.
44. Morina, N., Wicherts, J. M., Lobbrecht, J., & Priebe, S. (2014). Remission from post-traumatic stress disorder in adults: A systematic review and meta-analysis of long term outcome studies. *Clinical Psychology Review, 7*.
45. Mueller, D., Porter, J. T., & Quirk, G. J. (2008). Noradrenergic Signaling in Infralimbic Cortex Increases Cell Excitability and Strengthens Memory for Fear Extinction. *7*.
46. Myers, K., & Davis, M. (2006). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry, 31*.

47. Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2012). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology*, 13.
48. Ot'abora, M., Grigsby, J., Poulter, B., Derveer III, J., Giron, S., Jerome, L., Feduccia, A., Hamilton, S., Yazar-Klosinsky, B., Emerson, A., Mithoefer, M., & Doblin, R. (2018). 3,4-Methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 32(12).
49. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., & Liberzon, I. (2016). Biological Studies of Posttraumatic Stress Disorder. 44.
50. Posner, K., Yershova, K. V., & Melvin, A. (2011). The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: Initial Validity and Internal Consistency Findings From Three Multisite Studies With Adolescents and Adults. 21.
51. National Collaborating Centre for Mental Health (2018). "Post-Traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care." *National Center for Biotechnology Information. NICE - National Institute for Health and Care Excellence*.
52. Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). *Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress Disorder and Extinction: Human Neuroimaging Research—Past, Present, and Future*. 7.
53. Rothbaum, B. O., Cahill, S. P., Foa, E. B., Davidson, J. R. T., Compton, J., Connor, K. M., Astin, M. C., & Hahn, C.-G. (2006). Augmentation of sertraline with prolonged exposure in the treatment of posttraumatic stress disorder. 14.
54. Rothman, R. B., Baumann, M. H., Dersch, C. M., Romero, D. V., Rice, K. C., Carroll, F. I., & Partilla, J. S. (2000). Amphetamine-type central nervous system stimulants

- release norepinephrine more potently than they release dopamine and serotonin. 10.
55. Santiago, P. N., Ursano, R. J., Gray, C. L., Pynoos, R. S., Spiegel, D., Lewis-Fernandez, R., Friedman, M. J., & Fullerton, C. S. (2013). A Systematic Review of PTSD Prevalence and Trajectories in DSM-5 Defined Trauma Exposed Populations: Intentional and Non-Intentional Traumatic Events. *PLOS ONE*, 8(4), 5.
 56. Schneier, F. R., Neria, Y., Pavlicova, M., Hembree, E., Suh, E. J., Amsel, L., & Marshall, R. D. (2012). Combined Prolonged Exposure Therapy and Paroxetine for PTSD Related to the World Trade Center Attack: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 9.
 57. Hetrick, S.E., Purcell, R., Garner, B., Parslow, R. (2010). Combined pharmacotherapy and psychological therapies for post traumatic stress disorder (PTSD) (Review). 40.
 58. Simmler, L. D., Hysek, C. M., & Liechti, M. E. (2011). Sex Differences in the Effects of MDMA (Ecstasy) on Plasma Copeptin in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 7.
 59. Stark, E. A. (2015). Post-traumatic stress influences the brain even in the absence of symptoms: A systematic, quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15.
 60. Tedeschi, R. G., & Calhoun, L. G. (1996). The Posttraumatic Growth Inventory: Measuring the Positive Legacy of Trauma. 17.
 61. Thompson, M., Callaghan, P., Hunt, G., Cornish, J., & McGregor, I. (2007). A Role for Oxytocin and 5-HT1A receptors in the prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Neuroscience*, 6.

62. van Wel, H. P., Kuypers, K., Theunissen, E., Bosker, W., Bakker, K., & Ramaekers, J. (2012). Effects of Acute MDMA Intoxication on Mood and Impulsivity: Role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ Receptors. *PLOS ONE*.
63. Vizeli, P., & Liechti, M. E. (2017). Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *Journal of Psychopharmacology*, 13.
64. Vollenweider, F. X. (1998). Psychological and Cardiovascular Effects and Short-Term Sequelae of MDMA ("Ecstasy") in MDMA-Naïve Healthy Volunteers. *19*(4), 11.
65. Weathers, F. W. (2001). Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. 25.
66. American Psychiatric Association (2013). "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5". 5^a ed., *American Psychiatric Association Publishing*.
67. Simon, NM. (2008) "Paroxetine CR Augmentation for Posttraumatic Stress Disorder Refractory to Prolonged Exposure Therapy.", *Physicians Postgraduate Press, Inc*.
68. Nutt, D., & de Wit, H. (2021). Putting the MD back into MDMA. *Nature Medicine*, 27(6), 949–950.
69. Feduccia, A. A., & Mithoefer, M. C. (2018). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 84, 221–228.
70. Carhart-Harris, R. L., Wall, M. B., Erritzoe, D., Kaelen, M., Ferguson, B., De Meer, I., Tanner, M., Bloomfield, M., Williams, T. M., Bolstridge, M., Stewart, L., Morgan, C. J., Newbould, R. D., Feilding, A., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2014). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI

responses to favourite and worst autobiographical memories. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(04), 527–540.

71. Bedi, G., Phan, K. L., Angstadt, M., & de Wit, H. (2009). Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology*, 207(1), 73–83.
72. Carhart-Harris, R. L., Murphy, K., Leech, R., Erritzoe, D., Wall, M. B., Ferguson, B., Williams, L. T. J., Roseman, L., Brugger, S., De Meer, I., Tanner, M., Tyacke, R., Wolff, K., Sethi, A., Bloomfield, M. A. P., Williams, T. M., Bolstridge, M., Stewart, L., Morgan, C., Nutt, D. J. (2015). The Effects of Acutely Administered 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Spontaneous Brain Function in Healthy Volunteers Measured with Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent Resting State Functional Connectivity. *Biological Psychiatry*, 78(8), 554–562.
73. Wardle, M. C., & de Wit, H. (2014). MDMA alters emotional processing and facilitates positive social interaction. *Psychopharmacology*, 231(21), 4219–4229.