

3,4-METILENODIOXIMETANFETAMINA E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: INTERFACES DE DOIS TEMAS EQUIVOCADAMENTE CONTRAPOSTOS

Lucas Moraes Gonçalves¹, Marcel Pereira Rangel²

¹Acadêmico do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR.
lucasgoncalves@alunos.unicesumar.edu.br

²Orientador, Doutor, Docente do Curso de Medicina, Campus Maringá/PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR.
marcel.rangel@docentes.unicesumar.edu.br

RESUMO

O ecstasy, nome popular da droga cujo princípio ativo é o MDMA, é conhecido e popular sobretudo entre jovens por seus efeitos delirantes e abstracionistas. Usado de forma recreativa e indevida, todos estes efeitos são frutos da ação da droga sobre a liberação e ligação de vários neurotransmissores, principalmente a serotonina. Em convergência com a fisiopatologia dos transtornos de ansiedade, onde se encontram déficits serotoninérgicos em diversas vias nervosas, este estudo se trata de uma revisão bibliográfica de diversas publicações acerca do uso do MDMA em caráter experimental para o tratamento do transtorno de ansiedade. Esperam-se encontrar resultados sólidos relacionados a boa eficácia da psicoterapia assistida por MDMA no tratamento dos transtornos de ansiedade.

PALAVRAS-CHAVE: Serotonina; MDMA; 5-HT; Psicodélicos.

1 INTRODUÇÃO

É sabido que a ansiedade acompanha o homem desde seus primórdios, haja vista seu caráter fisiológico frente às adversidades humanas, transponíveis ou não. Diversos são os estudiosos que de forma muito clara definem a ansiedade como uma emoção, e em especial, American Psychiatric Association (2014), corrobora essa afirmativa no sentido de que a ansiedade se revela pela emoção gerada pela antecipação de ameaça futura, associando-se a estado de alerta e possível tensão muscular.

Em relação ao transtorno de ansiedade, Braga (2010) o apresenta como a conjuntura em que a ansiedade se revela em um caráter patológico na medida em que ela se revela em uma intensidade e duração elevada, relacionando-se ainda, de acordo com Fernandes (2014), com um quadro de dificuldades relacionais, vitimização e baixa autoestima.

Psicologicamente, as emoções revelam em certo grau as necessidades humanas. Tal afirmação é possível pelo conhecimento neurobiológico e anátomo funcional das áreas relacionadas às emoções: o sistema límbico. Das diversas vias atuantes e integradoras deste sistema, para Carlson (2002) destacam-se como origem neurobiológica mais provável para o transtorno de ansiedade o bloqueio ou redução da sensibilidade do sítio de ligação dos receptores benzodiazepínicos às benzodiazepinas, reduzindo o influxo neuronal de ácido gama-aminobutírico (GABA), resultando em ansiedade, uma vez que o retardo da atividade nervosa não acontece, culminando em desordens patológicas nas demais vias relacionadas com serotonina, dopamina, noradrenalina e acetilcolina – desordem nervosa que propicia a manifestação do comportamento ansioso.

Via de regra, o tratamento do transtorno de ansiedade é composto por duas frentes, sendo a primeira baseada na terapia cognitivo-comportamental; e a segunda pela via medicamentosa que se baseia em fármacos inibidores de monoamina oxidase, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepínicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina e (ISRS) e inibidores seletivos de recaptção de serotonina e noradrenalina (ISRSN), sendo os penúltimos a classe mais prescrita. Não obstante haja considerável melhora na qualidade de vida dos pacientes submetidos às terapias medicamentosas, é necessário salientar os já relatados efeitos adversos destas medicações, como diminuição

da atividade psicomotora, interação medicamentosa com outras drogas, como o álcool, e o desenvolvimento de dependência. Tais efeitos são comuns e frequentes, e justificam grande parte dos abandonos terapêuticos.

Em relação aos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, dentre os quais destacam-se a fluoxetina, sertralina, venfalexina e citalopram, seus efeitos biológicos baseiam-se na inibição da bomba de recaptação de serotonina, geralmente laterais aos neurônios pré-sinápticos liberadores de serotonina, resultando em maior permanência da serotonina na fenda sináptica, e por consequência, sua maior atuação. Dentre as diversas funções neurobiológicas desempenhadas também pela serotonina estão a impulsividade, agressividade, ansiedade, estresse, aprendizado e cognição, mas em especial a capacidade modulatória dos humores. De acordo com Watts (2017), o envolvimento da serotonina na regulação do humor é ainda consubstanciada ao fato de que o potente agente mood-enhancing chamado MDMA possui propriedades marcantes de liberação de 5-HT, sendo diversos os estudos que revelam a liberação de serotonina como potencial “melhorador de humor”, colocando em questão a possibilidade terapêutica a partir do MDMA para o transtorno de ansiedade.

De forma sucinta, o MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina) é um derivado da metanfetamina, que apresenta propriedades estimulantes, derivadas das anfetaminas, e alucinógenas, derivadas da mescalina, e sua ação se dá na interferência em diversos neurotransmissores, culminando na liberação massiva de serotonina (5-hidroxitriptamina), dopamina e norepinefrina no sistema nervoso central. (MORTON, 2005)

À luz da farmacodinâmica, podem ser apontados alguns pontos de atuação do MDMA além da liberação massiva de 5-HT supracitada: (a) inibição da recaptação de serotonina, (b) bloqueio enzimática da monoaminaoxidase A, responsável pela degradação da serotonina; sobre neurônios dopaminérgicos, (c) bloqueio da recaptação de dopamina, (d) possível aumento indireto da liberação de dopamina através de estímulos serotoninérgicos sob o núcleo da rafe; e (e) mimetismos noradrenérgicos periféricos.

Dentre efeitos adversos, o decréscimo na atividade da enzima triptofano-hidroxilase (TPH), responsável pela síntese de 5-HT, é um dos principais efeitos colaterais moleculares. Haja vista os mimetismos adrenérgicos, os efeitos se manifestam muito além de tremores, mas como elevação da pressão arterial e hipertermia. Sabe-se que o MDMA possui toxicidade leve, em especial aos neurônios serotoninérgicos. Entretanto, há inúmeras controvérsias quanto a possíveis danos ao cérebro humano. Estudos levantam a hipótese de que a neurotoxicidade é mediada pelo óxido nítrico, porém, estudos posteriores relataram a atividade da enzima óxido nítrico sintase como protetiva para a neurotoxicidade induzida pelo MDMA.

Há de se salientar as consequências do uso indiscriminado da substância, revelando-se pelos efeitos da intoxicação aguda, sendo alguns deles a hipertermia, insuficiência renal aguda, insuficiência hepática aguda, convulsões/crises epiléticas, hemorragia cerebral, coagulação intravascular disseminada. Salienta-se ainda que diversas complicações orgânicas relatadas são causas de morte.

Todavia a toxicologia revele como severos os efeitos ao uso indiscriminado do MDMA, em especial frente à intoxicação aguda, estudos onde a droga fora utilizada de forma moderada a fim de se observarem os seus efeitos sob atuação correspondente trazem à luz a propriedade serotoninérgica benéfica da droga frente ao transtorno de ansiedade – um paradoxo a ser explorado e desmistificado.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa integrativa, sendo delineada como descritivo-exploratória, que busca analisar os avanços das pesquisas de

tratamento experimental do transtorno de ansiedade e sua gama a partir da utilização do MDMA. Desse modo, o presente trabalho analisou artigos científicos presentes na plataforma Publish or Perish 7, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, dos anos 2012 a 2020, com preferência para publicações dos últimos 5 anos, ou seja, a partir de 2015. Sendo fatores excludentes artigos anteriores a 2010 e/ou em outro idioma. Para isso, os seguintes termos foram empregados: Transtornos de ansiedade; MDMA.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O presente trabalho conta com a minuciosa análise de 10 artigos até o momento, que de modo claro e conciso apontam resultados positivos para a aplicação clínica do MDMA em pacientes portadores de transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) (MITHOEFER, 2011), transtornos psiquiátricos por vezes desenvolvidos após tratamentos de doenças com risco de vida (WOLFSON *et al.*, 2020), na medida em que se constrói conhecimento dos mecanismos moleculares neurobiológicos pelos quais a regulação positiva relativa à administração de MDMA atua. Sabe-se que tal administração facilita a atuação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a partir do estímulo provocado pela serotonina em sua produção, que por sua vez, teve sua liberação com maior performance a partir do MDMA, em especial à amígdala basolateral (BLA) (YOUNG, 2015)

Em resumo, estudos baseiam-se na administração de dose única de MDMA com acompanhamento médico em duas a três sessões nos 30 dias subsequentes à administração. Ponto favorável a utilização do psicodélico no controle dos transtornos de ansiedade é sua aparente longa duração, havendo estudos relatores de efeitos ainda presentes por até dois anos após a aplicação.

Espera-se, com a presente pesquisa, analisar os demais resultados dos testes clínicos, em especial os testes clínicos randomizados duplo-cegos, os quais fornecem maior segurança e possibilidade de eliminação de fatores extrínsecos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível concluir que apesar de promissora, a pesquisa relacionada ao uso assistido de MDMA, bem como aos demais psicodélicos, em especial os estudos clínicos, caminha a passos lentos. Espera-se com o presente trabalho agregar uma visão geral dos avanços destes mesmos estudos.

Vale ressaltar que as presentes substâncias ainda fazem parte do Anexo I do Ato de Substâncias Controladas (CSA), lei americana que atribui caráter de substâncias não aprovadas para uso medicinal independentemente da extensão e da natureza dos riscos relacionados ao abuso. Apesar de tal Lei não proibir de forma concisa e completa pesquisas relacionadas à substâncias presentes no Anexo I, é obstáculo claro a elas, na medida em que desencoraja pesquisadores haja vista as burocracias envolvidas. (BELOUIN, 2018)

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION *et al.* **DSM-5**: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2014.

BELOUIN, Sean J.; HENNINGFIELD, Jack E. Psicodélicos: Onde estamos agora, por que chegamos aqui, o que devemos fazer. **Neuropharmacology**, v. 142, p. 19/07, 2018.

Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390818300753>.

Acesso em 15 jul. 2021.

BRAGA, João Euclides Fernandes *et al.* Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. **Rev. Bras. Ciênc. Saúde**, p. 93-100, 2010. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-790710?src=similardocs>. Acesso em: 15 jul. 2021.

CARLSON, Neil R.; DE GENNARO, Luigi; BUONARRIVO, Laura. **Fisiologia del comportamento**. 2002.

DANFORTH, Alicia L. *et al.* MDMA-assisted therapy: a new treatment model for social anxiety in autistic adults. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 64, p. 237-249, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584615000603>. Acesso em: 15 jul. 2021.

DANFORTH, Alicia L. *et al.* Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 11, p. 3137-3148, 2018. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-018-5010-9?curator=MediaREDEF&error=cookies_not_supported&code=c8c94342-493a-4ef1-ab30-723071bf6101. Acesso em: 15 jul. 2021.

MAJÍĆ, Tomislav *et al.* Psychotherapy with adjuvant use of serotonergic psychoactive substances: possibilities and challenges. **Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie**, v. 85, n. 7, p. 383-392, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2215036615005763>. Acesso em: 15 jul. 2021.

MITHOEFER, Michael C. *et al.* The safety and efficacy of ± 3 , 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. **Journal of psychopharmacology**, v. 25, n. 4, p. 439-452, 2011. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269881110378371>. Acesso em: 15 jul. 2021

MITHOEFER, Michael C.; GROB, Charles S.; BREWERTON, Timothy D. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 5, p. 481-488, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2215036615005763>. Acesso em: 15 jul. 2021.

MORTON, Jenny. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. **Current opinion in pharmacology**. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489204001912?casa_token=GdFI AERlpe0AAAAA:q1hczsrpQEZ9UevTpAqowL3MEPFAPeneDpaT4P7fHYopwhhfB06i_RJZ epQnymdHOxqjdtZdMh0. Acesso em: 15 jul. 2021.

OT'ALORA G, Marcela *et al.* 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 32, n. 12, p. 1295-1307, 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0269881118806297>. Acesso em: 15 jul. 2021.

WATTS, Rosalind *et al.* Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. **Journal of humanistic psychology**, v. 57, n. 5, p. 520-564, 2017. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0022167817709585?casa_token=r1TZQ2-ZfakAAAAA%3A5BISms85WJmWj4UQFsFEzN2IPpAiLp52EWKkZ8saRmXH-dX80zpi5gp-XxSH7Mx55c39FqWu1fwxng. Acesso em: 15 jul. 2021.

WOLFSON, Philip E. *et al.* MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-15, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-75706-1>. Acesso em 15 jul. 2021

YAZAR-KLOSINSKI, Berra B.; MITHOEFER, Michael C. Potential psychiatric uses for MDMA. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 101, n. 2, p. 194-196, 2017. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.565>. Acesso em: 15 jul. 2021.

YOUNG, M. B. *et al.* 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. **Translational psychiatry**, v. 5, n. 9, p. e634-e634, 2015. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tp2015138>. Acesso em: 15 jul. 2021.