

N-Metil-3,4-Metilenodioxianfetamina no tratamento de Transtornos Depressivos: revisão integrativa

*N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine in the
treatment of Depressive Disorders: integrative review*

*N-Metil-3,4-metilenodioxianfetamina en el tratamiento de
los Trastornos Depresivos: revisión integradora*

Vinícius Nascimento Cavalcante da Silva¹, Giovanni Coelho Racca de
Freitas², Julia Martins de Lima Moscatelli³, Raquel Rangel Maciel
Cardoso⁴, Vanessa de Oliveira Alves⁵, Sandra Regina Mota Ortiz⁶

1. Estudante de Medicina, cursando o 7º semestre (4º ano), Universidade São Judas. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-2443-2768>

2. Estudante de Medicina, cursando o 11º semestre (6º ano), Universidade São Judas. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-3346-9909>

3. Estudante de Medicina, cursando o 5º semestre (3º ano), Universidade São Judas. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-0126-4709>

4. Estudante de Medicina, cursando o 5º semestre (3º ano), Universidade São Judas. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-3334-3498>

5. Psicologia, Mestre em Ciências do Envelhecimento, Universidade São Judas. Guarulhos-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6943-0445>

6. Ciências Biológicas, Pós-Doutorado, Universidade São Judas. São Paulo-SP, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0956-2021>

Resumo

Introdução. Este trabalho investiga o potencial terapêutico do MDMA (N-Metil-3,4-Metilenodioxianfetamina) no tratamento do Transtorno Depressivo, condição psiquiátrica caracterizada por humor deprimido persistente e anedonia. A pesquisa parte da limitação dos tratamentos tradicionais, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), que apresentam resposta lenta, podendo levar semanas para aliviar os sintomas. Nesse contexto, o MDMA, um psicodélico atípico, surge como alternativa promissora por atuar em múltiplos neurotransmissores e proporcionar alívio mais rápido. **Objetivo.** Avaliar a eficácia, segurança e mecanismos de ação do MDMA no Transtorno Depressivo e em condições relacionadas, como o Transtorno de Estresse Pós-Traumático. **Método.** Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura em bases como PubMed, SciELO, LILACS e Periódicos da CAPES, utilizando descritores específicos para identificar ensaios clínicos publicados entre 2018 e 2024. **Resultados.** Foram selecionados sete artigos para análise. Os estudos indicam que o MDMA, administrado em doses controladas (75mg a 180mg) em sessões supervisionadas, promove redução significativa dos sintomas depressivos, mesmo em casos resistentes a tratamentos convencionais. Os efeitos terapêuticos incluem melhora rápida do humor, aumento da empatia e redução do isolamento emocional, com benefícios sustentados por meses. Eventos adversos, como taquicardia e náusea, foram leves e transitórios. **Conclusão.** Os achados sugerem que o MDMA é uma alternativa viável para o tratamento do Transtorno Depressivo, especialmente em casos refratários. No entanto, são necessários mais estudos para validar sua eficácia, segurança e viabilidade clínica, além de superar desafios regulatórios e logísticos.

Unitermos. MDMA; Transtorno Mental; Alucinógenos; Terapêutica

Abstract

Introduction. This study investigates the therapeutic potential of MDMA (N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine) in the treatment of Major Depressive Disorder, a psychiatric condition characterized by persistent depressed mood and anhedonia. The research addresses the limitations of traditional treatments, such as selective serotonin reuptake inhibitors

(SSRIs), which have a slow response and may take weeks to alleviate symptoms. In this context, MDMA, an atypical psychedelic, emerges as a promising alternative due to its action on multiple neurotransmitters and its ability to provide faster relief. **Objective.** To evaluate the efficacy, safety, and mechanisms of action of MDMA in Major Depressive Disorder and related conditions, such as Post-Traumatic Stress Disorder. **Method.** An integrative literature review was conducted using databases such as PubMed, SciELO, LILACS, and CAPES Journals, with specific descriptors to identify clinical trials published between 2018 and 2024. **Results.** Seven articles were selected for analysis. The studies indicate that MDMA, administered in controlled doses (75mg to 180mg) in supervised sessions, promotes a significant reduction in depressive symptoms, even in treatment-resistant cases. Therapeutic effects include rapid mood improvement, increased empathy, and reduced emotional isolation, with benefits sustained for months. Adverse events, such as tachycardia and nausea, were mild and transient. **Conclusion.** The findings suggest that MDMA is a viable alternative for the treatment of Major Depressive Disorder, especially in refractory cases. However, further studies are needed to validate its efficacy, safety, and clinical feasibility, as well as to address regulatory and logistical challenges.

Keywords. MDMA; Mental Disorder; Hallucinogens; Therapeutics

RESUMEN

Introducción. Este trabajo investiga el potencial terapéutico del MDMA (N-Metil-3,4-metilendioxi-anfetamina) en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, una condición psiquiátrica caracterizada por estado de ánimo deprimido persistente y anhedonia. La investigación aborda las limitaciones de los tratamientos tradicionales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que tienen una respuesta lenta y pueden tardar semanas en aliviar los síntomas. En este contexto, el MDMA, un psicodélico atípico, surge como una alternativa prometedora debido a su acción sobre múltiples neurotransmisores y su capacidad para proporcionar un alivio más rápido. **Objetivo.** Evaluar la eficacia, seguridad y mecanismos de acción del MDMA en el Trastorno Depresivo Mayor y condiciones relacionadas, como el Trastorno de Estrés Postraumático. **Método.** Se realizó una revisión integradora de la literatura en bases de datos como PubMed, SciELO, LILACS y Periódicos CAPES, utilizando descriptores específicos para identificar ensayos clínicos publicados entre 2018 y 2024. **Resultados.** Se seleccionaron siete artículos para el análisis. Los estudios indican que el MDMA, administrado en dosis controladas (75 mg a 180 mg) en sesiones supervisadas, promueve una reducción significativa de los síntomas depresivos, incluso en casos resistentes a tratamientos convencionales. Los efectos terapéuticos incluyen una mejora rápida del estado de ánimo, un aumento de la empatía y una reducción del aislamiento emocional, con beneficios sostenidos durante meses. Los eventos adversos, como taquicardia y náuseas, fueron leves y transitorios. **Conclusión.** Los hallazgos sugieren que el MDMA es una alternativa viable para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor, especialmente en casos refractarios. Sin embargo, se necesitan más estudios para validar su eficacia, seguridad y viabilidad clínica, además de superar los desafíos regulatorios y logísticos.

Palabras clave. MDMA; Enfermedad Mental; Alucinógenos; Terapéutica

Trabalho realizado na Universidade São Judas, São Paulo-São Paulo, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 25/02/2025

Aceito em: 27/08/2025

Endereço para correspondência: Vanessa O Alves. Rua Xapuri 1236. Jardim Cumbica. Guarulhos-SP, Brasil. Email: vanessadeoliveira673@gmail.com

INTRODUÇÃO

Depressão

O Transtorno Depressivo (TD) é uma condição psiquiátrica grave caracterizada por um humor deprimido persistente e uma marcante perda de interesse ou prazer em

atividades cotidianas, fenômeno conhecido como anedonia¹. Esses sintomas centrais podem ser acompanhados por outras manifestações, como alterações no sono (insônia ou hipersônia), mudanças no apetite (perda ou aumento de peso), fadiga, dificuldade de concentração, sentimento de culpa ou inutilidade e, em casos mais severos, pensamentos recorrentes de morte ou suicídio². Considerada uma das formas mais prevalentes dos transtornos depressivos, o Transtorno Depressivo Maior (TDM) não apenas causa sofrimento emocional intenso, mas também impacta significativamente o funcionamento social, profissional e pessoal do indivíduo, podendo levar à incapacitação. Do ponto de vista biológico, o TDM é entendido como um distúrbio mental associado a desequilíbrios neuroquímicos, particularmente envolvendo neurotransmissores como a serotonina, dopamina e noradrenalina, que desempenham papéis cruciais na regulação do humor, do prazer e da resposta ao estresse³.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o desenvolvimento do TDM está relacionado não só a fatores ambientais e bioquímicos, mas também genéticos⁴. Nesse sentido, estudos afirmam que essa patologia é sensivelmente mais hereditária nas mulheres do que nos homens⁵.

De acordo com a *Pan American Health Organization*⁶, o TDM afeta cerca de 300 milhões de pessoas no âmbito mundial, tendo o início dos sintomas comumente acontecendo durante a 3ª década da vida. Dentre esse

número, aproximadamente 800 mil pessoas se suicidam. Já conforme o Ministério da Saúde⁷, a prevalência de TDM ao longo da vida no Brasil está em torno de 15,5%, sendo que a prevalência na rede de atenção primária à saúde é de 10,4%.

No entanto, apesar do conceito de TDM estar presente em diversos debates atuais, aumentando cada vez mais sua visibilidade, seu diagnóstico e tratamento ainda são cercados por estigmas e preconceitos que trazem inúmeros prejuízos aos pacientes que sofrem dessa doença⁸.

Psicodélicos

Os psicodélicos são uma classe de drogas alucinógenas que produzem efeitos perceptivos, sensoriais e cognitivos alterados⁹. Eles são conhecidos por induzir experiências intensas e vívidas, que podem incluir alucinações, mudanças na percepção do tempo e do espaço, e uma sensação de conexão ampliada com o ambiente e consigo mesmo. Os psicodélicos podem ser naturais, também denominados de clássicos, como o LSD (ácido lisérgico), a psilocibina encontrada em certos cogumelos ("cogumelos mágicos") e a DMT (dimetiltryptamina) presente na ayahuasca, ou sintéticos como o MDMA (ecstasy) e cetamina.

Os chamados psicodélicos clássicos, além de seus efeitos característicos, parecem estar relacionados à indução de mania, que é uma questão importante a ser considerada para o delineamento de pesquisa e protocolos clínicos¹⁰. Enquanto os psicodélicos atípicos são um grupo heterogêneo

com efeitos subjetivos sobrepostos que envolvem diferentes mecanismos de ação. Os psicodélicos no geral têm sido utilizados há milhares de anos em contextos culturais, religiosos e rituais, mas também foram objeto de interesse científico por seu potencial terapêutico no tratamento de condições como TDM, TEPT (Transtorno do Estresse Pós-Traumático) e Ansiedade, embora seu uso recreativo também seja comum.

Nesse sentido, o MDMA, ou 3,4-metilenodioximetanfetamina, é uma fenetilamina, substância química sintética semelhante à classe das anfetaminas. Popularmente chamado de "ecstasy", tem sido utilizado para fins recreativos devido aos seus efeitos psicotrópicos. Esses efeitos são facilitados por diversos mecanismos, incluindo liberação de monoaminas, inibição da recaptação dos transportadores de serotonina e norepinefrina, inibição da monoamina oxidase, agonismo parcial dos receptores de serotonina (5-HT 2A, 5-HT 1A e 5-HT receptores 2C) e aumento nas concentrações sanguíneas de ocitocina¹¹.

Atualmente, o MDMA tem sido estudado por conta de seu mecanismo de ação e seus supostos efeitos entactogênicos, servindo para diminuir barreiras emocionais, amortecer respostas condicionadas ao medo e melhorar a introspecção¹². Além disso, foi proposto que o MDMA poderia exercer um papel no tratamento da depressão, seja como um agente farmacológico de início rápido ou como adjuvante da psicoterapia¹³. No entanto, apesar dessas hipóteses

estarem de acordo com a teoria da depressão monoaminérgica e os princípios em torno da terapia psicológica, evidências experimentais explícitas de um efeito antidepressivo da MDMA raramente foram estabelecidas.

Na atualidade, o tratamento de primeira linha para a depressão, com o uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), normalmente levam cerca de 6 semanas para produzir uma mudança terapêutica ideal, enquanto o MDMA poderia oferecer alívio instantâneo¹⁴. Esse início rápido é uma perspectiva atraente para a depressão resistente ao tratamento (TRD), onde atualmente a única opção terapêutica é a terapia eletroconvulsiva (ECT).

No entanto, além dos benefícios psicológicos, o uso da 3,4-metilenodioximetanfetamina também implica riscos à saúde devido a sua ação potencialmente tóxica, uma vez que seu uso desenfreado leva a danos irreversíveis por conta dos efeitos cumulativos dessa droga. Os sintomas da intoxicação aguda causada por esse psicodélico incluem midríase, taquicardia, diaforese e hipertensão¹⁵. Dentre as complicações orgânicas destaca-se a insuficiência renal e hepática aguda, convulsões e rabdomiólise. Quando os efeitos da droga geram a síndrome da hiperpirexia há uma facilitação para o desenvolvimento de efeitos sistêmicos graves que, se não cuidados, levam à morte.

Contudo, os estudos iniciais e recentes sobre o uso terapêutico da MDMA têm mostrado resultados promissores, especialmente no tratamento do TEPT¹⁶. Então, considerando as semelhanças entre os mecanismos

subjacentes ao TEPT e ao TDM, como a disfunção no processamento emocional e o impacto negativo na qualidade de vida, a MDMA surge como um potencial intervenção inovadora para o tratamento da TRD.

A administração de MDMA em um ambiente clínico controlado pode proporcionar uma janela terapêutica única, onde os pacientes podem experienciar alívio temporário dos sintomas depressivos e obter reflexões significativas sobre suas condições. Isso pode ser particularmente útil para pacientes que não respondem aos antidepressivos tradicionais ou às psicoterapias convencionais.

Aspectos Legais

O MDMA é classificado como uma substância controlada em muitos países sob convenções internacionais de controle de drogas, como a Convenção sobre Substâncias Psicotrópicas de 1971 das Nações Unidas. Essa convenção agrupa o MDMA na Lista I, reservada para substâncias com alto risco de abuso e sem uso médico aceito¹⁷.

Nos Estados Unidos, o MDMA está na Tabela I da *Drug Enforcement Administration* (DEA), o que indica que não é aceito para uso medicinal. No entanto, uma potencial mudança está em andamento. Em 2017, a *Food and Drug Administration* (FDA) concedeu ao MDMA a designação de “terapia inovadora” para uso em psicoterapia assistida no tratamento do TEPT. Esse reconhecimento gerou um crescente interesse no uso dessa substância como agente terapêutico para o TDM^{18,19}.

No Brasil, a 3,4-metilenodioximetanfetamina é classificada como uma substância proibida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária e consta na lista F1 da Portaria SVS/MS nº 344 de 12 de maio de 1998²⁰. Consequentemente, o acesso a essa substância é estritamente regulado, exigindo longos processos burocráticos para a realização de estudos na área. Contudo, o aumento da aceitação e interesse na comunidade científica sobre o potencial terapêutico deste psicodélico, aliado à necessidade de novos tratamentos para transtornos mentais, pode levar a uma reavaliação da regulamentação no futuro.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo investigar o potencial terapêutico do MDMA no tratamento do TDM e condições relacionadas, como o TEPT, explorando sua eficácia, segurança e mecanismos de ação. Para isso, será realizada uma revisão sistemática da literatura científica atual, avaliando os efeitos da MDMA no alívio de sintomas como humor deprimido, anedonia, alterações de sono e apetite, além de seus mecanismos neurobiológicos, com foco na modulação de neurotransmissores e redes neuronais. Também serão discutidos aspectos de segurança, efeitos adversos e implicações éticas e sociais do uso da MDMA como terapia. Diante disso, a pergunta que norteará o presente trabalho será: Qual é o potencial terapêutico da MDMA no tratamento dos Transtornos Depressivos, considerando sua eficácia, segurança, mecanismos de ação e implicações éticas e sociais?

MÉTODO

Tipo de estudo

Para compor este trabalho, procuramos conduzir uma revisão integrativa da literatura visando verificar de forma ampla o potencial terapêutico do MDMA no tratamento do TDM e condições relacionadas, como o TEPT, explorando sua eficácia, segurança e mecanismos de ação. As fontes de informação utilizadas compreenderam as bases de dados eletrônicas Pubmed, Lilacs, Scielo e Periódicos da Capes. A pesquisa nessas bases foi realizada empregando os seguintes descritores: "Farmacologia", "N-Metil-3,4-Metilenodioxianfetamina", "Tratamento" e "Depressão". Os termos foram convertidos para o inglês com o intuito de garantir a inclusão de trabalhos em línguas estrangeiras, resultando na seguinte adaptação dos termos: "Pharmacology", "N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine", "Therapeutics" e "Depression". Tais descritores foram combinados por operadores booleanos "AND" e "OR" da seguinte forma: Pharmacology AND N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine; MDMA AND Depression; Therapeutics AND Depression; Pharmacology AND N-Methyl-3,4-methylenedioxyamphetamine AND Depression.

As categorias de análise foram definidas através de um processo de revisão da literatura, onde foram identificados termos que abordaram a interseção entre o Potencial Terapêutico do MDMA e o TD. É importante ressaltar que a

seleção desses termos também levou em conta a busca na plataforma DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde).

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão adotados para este artigo foram:

- Ensaios clínicos que investigaram o uso do MDMA no tratamento do TD ou de outras condições psiquiátricas que incluem sintomas depressivos, como TEPT e Transtorno de Estresse Pós-Traumático Complexo (TEPT-C);
- Estudos que utilizaram o MDMA como intervenção principal ou em combinação com outras terapias;
- Estudos que avaliaram a eficácia, segurança e mecanismos de ação do MDMA na redução dos sintomas depressivos;
- Pesquisas publicadas em inglês, português ou espanhol;
- Estudos publicados entre 2018 e 2024.

Critérios de exclusão

Já os critérios de exclusão empregados foram:

- Pesquisas em animais;
- Artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor, revisões de literatura e estudos com metodologia inadequada ou não especificada;
- Pesquisas onde o MDMA foi usado em contextos não terapêuticos;

Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos neste trabalho foi realizada de forma independente por dois revisores, que atribuíram pontuações à qualidade metodológica, com eventuais discrepâncias resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor, quando necessário. Foram considerados critérios como a clareza dos objetivos, a adequação do desenho do estudo, a representatividade da amostra, o controle de vieses e a robustez das análises estatísticas. Para garantir a confiabilidade e a validade das evidências, utilizou-se planilhas de Excel desenvolvidas especificamente para este fim, permitindo a organização e categorização dos dados em tabelas. Essa abordagem rigorosa assegurou que apenas estudos com critérios metodológicos adequados e de alta qualidade fossem incluídos na análise final.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após uma busca realizada nas quatro bases de dados escolhidas, identificou-se um total de 258 artigos relacionados ao tópico de pesquisa. As estratégias de busca resultaram na identificação de 121 publicações na base PubMed, 17 na base SciELO, dois na base LILACS e 118 na base Periódicos Capes. Estas publicações foram revisadas, e por consenso entre os revisores, sete registros foram selecionados para inclusão na presente revisão. O principal motivo de exclusão durante a triagem inicial foi a não conformidade com os critérios de inclusão pré-definidos.

Após a análise dos títulos e resumos, 242 artigos foram finalmente excluídos por não abordarem o desfecho de interesse, resultando em 16 artigos para avaliação completa. Posteriormente, nove trabalhos foram excluídos por não abordarem o tema central do trabalho. Nenhum estudo adicional foi incluído após uma busca ativa nas referências dos artigos selecionados, resultando em um total de sete artigos que foram finalmente incluídos nesta revisão. A Figura 1 apresenta o fluxograma das etapas de seleção dos artigos.

A Tabela 1 apresenta as principais informações dos 7 artigos selecionados que obtiveram como resultado o favorecimento do uso do MDMA para a redução dos sintomas depressivos.

Figura 1. Fluxograma da pesquisa

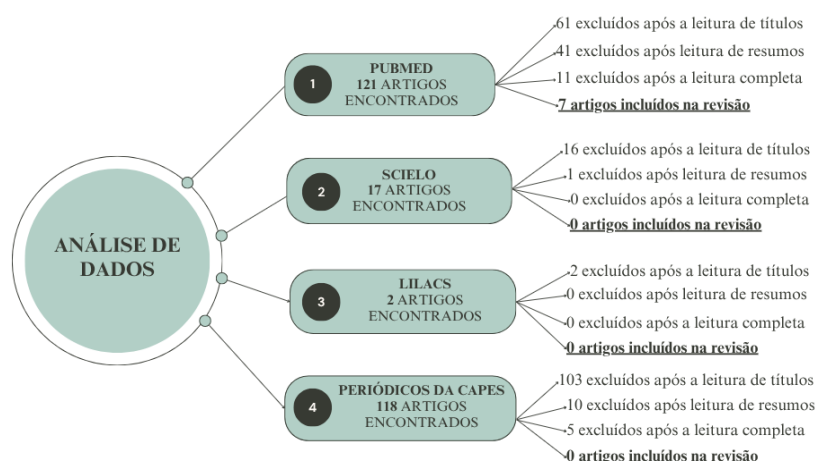


Tabela 1. Informações dos artigos selecionados.

AUTORES/ANO	MÉTODO	RESULTADOS E/OU CONCLUSÃO
Schimid <i>et al.</i> 2021 ²¹	Método observacional descritivo para analisar os efeitos do LSD e do MDMA em pacientes tratados dentro do programa suíço de uso compassivo entre 2014 e 2018	LSD e MDMA foram usados em grupo para tratar TEPT e depressão grave, induzindo alterações agudas na consciência e experiências místicas, similares às observadas em sujeitos de pesquisa.
Jones <i>et al.</i> 2022 ²²	Estudo observacional usou dados de uma grande amostra (N=213.437) nacionalmente representativa de adultos dos EUA.	O uso de MDMA e psilocibina foi associado a menor risco de depressão, enquanto outras substâncias não mostraram esse efeito.
Wolfson <i>et al.</i> 2020 ²³	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, comparando MDMA (125mg) e placebo em 18 participantes.	O grupo MDMA teve maior redução da ansiedade, mas sem diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo (p=0,056). MDMA foi bem tolerado.
Yang <i>et al.</i> 2022 ²⁴	Estudo observacional com dados da Pesquisa Nacional sobre Uso de Drogas e Saúde (2015-2020, N=241.675), usando modelos lineares generalizados para avaliar a relação entre o uso de alucinógenos e saúde mental.	O uso de LSD e outros alucinógenos foi associado a maior risco de depressão e suicidalidade, enquanto o uso de ecstasy foi associado a menor risco de sofrimento psicológico e pensamentos suicidas.
Jones 2023 ²⁵	Estudo observacional com dados da National Survey on Drug Use and Health (2005-2019, N=596.187), usando regressão logística multivariável para avaliar a interação entre raça/etnia e o uso de MDMA/psilocibina na depressão.	O uso de MDMA/psilocibina foi associado a menor risco de depressão para participantes brancos e hispânicos, mas não para minorias raciais não hispânicas.
Jerome <i>et al.</i> 2020 ²⁶	Estudo com sessões de psicoterapia assistida por MDMA (75–125mg).	Redução significativa dos sintomas de TEPT ao longo do tempo, com melhora contínua após 12 meses. 67% dos participantes não atendiam mais aos critérios de TEPT, e a maioria relatou benefícios.
Mitchell <i>et al.</i> 2021 ²⁷	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico.	Redução significante nos sintomas de TEPT no grupo MDMA (CAPS-5: -24,4±11,6) em comparação com o placebo (-13,9±11,5; P<0,0001, d=0,91).

A investigação sobre o potencial terapêutico do MDMA para o TD apresenta um panorama promissor, conforme evidências preliminares destacadas em alguns estudos^{26,27}. Pesquisas controladas sugerem que, quando administrada em sessões supervisionadas, a MDMA pode levar a uma redução significativa dos sintomas depressivos, mesmo em casos resistentes a tratamentos convencionais²⁶. Ensaios

com indivíduos acometidos por TEPT demonstraram uma melhora clínica significativa após sessões com MDMA combinada com terapia psicológica, sugerindo possível aplicação para condições depressivas²¹⁻²⁶. Em um estudo controlado por placebo com pacientes diagnosticados com sintomas depressivos severos, o uso do MDMA foi associado a uma redução significativa nos escores de depressão e melhora na funcionalidade geral dos pacientes²⁷.

Estudos populacionais também apontam associações entre o uso naturalístico de MDMA e menores taxas de episódios depressivos maiores²⁴. Embora ainda não conclusivos, esses achados sustentam a necessidade de ensaios clínicos adicionais direcionados ao tratamento de depressão especificamente. Evidências de estudos com outros psicodélicos também fornecem uma base relevante para a exploração do MDMA como recurso terapêutico.

Uma das características mais marcantes observadas nas pesquisas selecionadas é o rápido início de ação do MDMA, com os participantes frequentemente relatando melhoras nas primeiras semanas após as sessões experimentais²⁶, contrastando com os antidepressivos tradicionais, que podem levar semanas para produzir efeitos terapêuticos. Essa propriedade é particularmente relevante em cenários onde o alívio imediato dos sintomas é crucial, como em casos de ideação suicida. Além disso, os efeitos terapêuticos tendem a persistir por meses após o tratamento inicial, com redução sustentada de sintomas depressivos e melhora funcional geral²³. Esta persistência dos efeitos

diferencia o MDMA de muitos antidepressivos tradicionais que frequentemente requerem administração contínua.

Os protocolos mais comuns envolvem a administração de doses controladas que podem variar de 75mg a 180mg de MDMA, dependendo do protocolo adotado e das necessidades individuais dos pacientes, espaçadas por sessões terapêuticas mensais²⁶. A terapia assistida é conduzida em ambiente controlado, sob supervisão de profissionais treinados, com sessões preparatórias e de integração subsequente ao uso da substância. Essa abordagem integrada é fundamental para maximizar os benefícios terapêuticos, permitindo que os pacientes processem de forma segura e eficaz suas experiências emocionais. Estudos com doses de 75mg a 125mg demonstraram reduções significantes não só no humor deprimido mas também nos sintomas secundários como qualidade do sono e apetite, contribuindo para uma recuperação funcional mais abrangente e para melhoria da qualidade de vida, evidenciando uma relação dose-resposta consistente²⁴⁻²⁶. Essa flexibilidade na posologia visa otimizar os benefícios terapêuticos enquanto minimiza os riscos associados à administração²³.

A combinação do MDMA com psicoterapia potencializa a exploração e reprocessamento de memórias traumáticas e aspectos emocionais complexos, elementos cruciais para a remissão dos sintomas depressivos²⁷. Relatos qualitativos indicam melhora significativa na qualidade de vida, aumento na capacidade de se conectar socialmente e redução do

isolamento emocional²³. A terapia com MDMA também tem demonstrado melhorar a empatia e promover sentimentos de autocompaixão, aspectos cruciais para a reabilitação emocional.

Quanto à segurança, os estudos demonstram que, quando administrado em ambientes controlados e por profissionais treinados, o MDMA é geralmente bem tolerado. Os principais riscos incluem elevação temporária da pressão arterial, taquicardia, náusea e sudorese²⁷. A maioria desses eventos adversos é leve e transitório. Crucialmente, não foram observados efeitos colaterais graves relacionados à ideia suicida em ensaios controlados. Entretanto, há a necessidade de cuidados rigorosos na seleção dos pacientes, principalmente aqueles com histórico de problemas cardiovasculares.

A literatura também sugere a possibilidade de que a MDMA possa ser utilizada em conjunto com outros tratamentos farmacológicos ou não farmacológicos para potencializar os efeitos terapêuticos²⁴. Ensaios clínicos futuros devem explorar essas interações, buscando entender como diferentes abordagens terapêuticas podem ser integradas para maximizar os benefícios para os pacientes.

Estudos comparativos com outros psicodélicos, como psilocibina e LSD, também podem oferecer informações relevantes. Essas substâncias têm mostrado potencial terapêutico significativo, e a comparação com o MDMA pode ajudar a refinar protocolos de tratamento e identificar o perfil ideal de pacientes para cada intervenção²³.

Os resultados reforçam a perspectiva de integrar o MDMA ao arsenal terapêutico para o tratamento do TDM, com potencial aplicação em casos que não respondem às abordagens tradicionais. A combinação de eficácia, tolerabilidade e melhora geral dos sintomas associados destaca a relevância dessa intervenção no contexto da psiquiatria moderna.

Uma limitação significativa reside na escassez de ensaios clínicos focados especificamente no uso da MDMA para o TDM. A maior parte das investigações tem como foco o TEPT^{26,27}. Além disso, há uma necessidade premente de estudos com amostras diversificadas que incluam diferentes faixas etárias, contextos culturais e comorbidades, como sugerido por artigos incluídos nesta pesquisa^{24,25}. Os aspectos culturais podem influenciar a resposta ao tratamento e devem ser considerados em futuras pesquisas.

Os desafios econômicos e legais também desempenham um papel significativo na discussão sobre a adoção terapêutica do MDMA. O custo elevado e a complexidade logística para implementar terapias baseadas na substância em larga escala dificultam sua viabilidade prática. Além disso, em muitos países, incluindo o Brasil, o ecstasy permanece classificado como uma substância ilegal, o que não apenas restringe sua utilização clínica, mas também limita o progresso de pesquisas científicas nessa área²⁰.

Essas limitações enfatizam a necessidade de uma abordagem cuidadosa e fundamentada em evidências para

que o MDMA possa ser considerado uma intervenção viável e segura para o tratamento do TDM. Somente com investigações mais aprofundadas e regulamentações adequadas será possível explorar plenamente o potencial terapêutico dessa substância enquanto se minimizam seus riscos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa reafirma a relevância da investigação científica e terapêutica do MDMA como uma abordagem inovadora e potencialmente revolucionária no tratamento dos transtornos depressivos. Os resultados analisados, embasados em uma revisão de literatura, evidenciam que, em ambientes clínicos controlados e sob supervisão profissional adequada, essa substância pode oferecer benefícios clínicos significativos. A rápida redução dos sintomas depressivos apresentada em alguns estudos aponta para uma promessa terapêutica particularmente relevante, especialmente em casos refratários ao tratamento convencional, nos quais alternativas farmacológicas demoram semanas para manifestar efeitos positivos.

Diferentemente dos antidepressivos tradicionais, que apresentam uma janela de resposta longa, a administração de MDMA tem demonstrado efeitos terapêuticos perceptíveis muitas vezes em apenas uma sessão terapêutica. O caráter atípico dessa substância, ao interagir com os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico, além de elevar os níveis de ocitocina, proporciona uma oportunidade singular para a

reconfiguração emocional dos pacientes. Esses elementos sustentam a hipótese de que a combinação entre o MDMA e abordagens psicoterapêuticas pode promover uma remissão significativa e sustentada dos sintomas depressivos.

A adoção dessa terapia em larga escala tem implicações significativas para o sistema de saúde pública. Inicialmente, pode levar a uma reconfiguração das políticas públicas voltadas para a saúde mental. A inclusão do MDMA como ferramenta terapêutica potencialmente reduziria a pressão sobre os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), tradicionalmente sobrecarregados com pacientes crônicos que não respondem aos tratamentos convencionais. Uma terapia eficaz, com intervenções pontuais e intensivas, pode reduzir o número de pacientes dependentes de tratamentos contínuos, liberando recursos e profissionais para atender a outras demandas.

Além disso, essa abordagem inovadora tem o potencial de minimizar os custos econômicos associados ao tratamento contínuo com antidepressivos e às longas hospitalizações psiquiátricas. A substituição de intervenções farmacológicas prolongadas por terapias assistidas e pontuais com MDMA pode resultar em economia significativa para os cofres públicos, ao mesmo tempo em que melhora os desfechos clínicos dos pacientes.

No campo sociopolítico, a incorporação de terapias psicodélicas, como a assistida por MDMA, pode inaugurar uma era de avanços científicos que promovam um olhar menos estigmatizado sobre a saúde mental e suas

abordagens terapêuticas. Isso demandará, contudo, mudanças legais e institucionais profundas, incluindo a reavaliação do status jurídico do MDMA no Brasil, que atualmente é uma substância controlada e ilegal. Um esforço colaborativo entre pesquisadores, gestores de políticas públicas e órgãos reguladores será fundamental para garantir uma regulamentação ética e científica do uso terapêutico dessa substância.

O impacto dessa inovação transcende a esfera clínica. Psicoterapias assistidas por MDMA têm demonstrado não apenas a capacidade de aliviar sintomas depressivos, mas também de restaurar conexões sociais, melhorar a empatia e ampliar a capacidade dos indivíduos para lidar com adversidades emocionais. O fortalecimento dessas competências emocionais pode repercutir positivamente nas redes sociais dos pacientes, reduzindo a incidência de isolamento social, violência doméstica e conflitos interpessoais.

Contudo, ainda que os avanços sejam promissores, persiste a necessidade de ampliar a base empírica sobre o tema. Ensaio clínicos randomizados com maior abrangência populacional, incluindo diferentes contextos socioculturais, faixas etárias e comorbidades, são fundamentais para consolidar evidências robustas acerca da eficácia e segurança dessa intervenção. A escassez de estudos direcionados exclusivamente ao TDM constitui uma lacuna que deve ser preenchida para que conclusões mais definitivas possam ser alcançadas.

Ademais, a integração do MDMA ao arsenal terapêutico exige o desenvolvimento de protocolos clínicos que priorizem a segurança dos pacientes, com critérios rigorosos de seleção, monitoramento cuidadoso e estratégias de mitigação de potenciais efeitos adversos. O êxito dessa abordagem dependerá também da capacitação de profissionais da saúde para conduzir terapias assistidas por MDMA de forma ética e eficaz.

Por fim, a continuidade das investigações sobre o potencial terapêutico do MDMA, aliada à capacitação de profissionais de saúde para conduzir intervenções seguras e eficazes, poderá transformar radicalmente o cenário da psiquiatria moderna. Com protocolos éticos, uma política pública visionária e o avanço da pesquisa científica, a saúde mental pode ingressar em uma nova era, trazendo esperança, eficiência e dignidade para milhões de pessoas que hoje sofrem com transtornos incapacitantes como o TDM.

REFERÊNCIAS

- 1.Mônego BG, Fonseca RP, Teixeira AL, Barbosa IG, Souza LC, Bandeira DR. Major Depressive Disorder: A Comparative Study on Social-Emotional Cognition and Executive Functions. *Psicol Teoria Pesq* 2022;38:e38217. <https://doi.org/10.1590/0102.3772e38217.en>
- 2.Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017;27:101-11. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- 3.Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry* 2023;28:3243-56. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- 4.Uchida S, Yamagata H, Seki T, Watanabe Y. Epigenetic mechanisms of major depression: Targeting neuronal plasticity. *Psychiatry Clin Neurosci* 2018;72:212-27. <https://doi.org/10.1111/pcn.12621>

- 5.Flint J, Kendler KS. The Genetics of Major Depression. *Neuron* 2014;81:484-503. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.027>
- 6.Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Depressão (Internet). Washington DC: OPAS (acessado em: 06/02/2025). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>
- 7.Brasil. Ministério da Saúde. Depressão (Internet). Brasília: Ministério da Saúde (acessado em 06/02/2025). Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>
- 8.Dubreucq J, Plasse J, Franck N. Self-stigma in Serious Mental Illness: A Systematic Review of Frequency, Correlates, and Consequences. *Schizophr Bull* 2021;47:1261-87. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa181>
- 9.Hosanagar A, Cusimano J, Radhakrishnan R. Therapeutic Potential of Psychedelics in the Treatment of Psychiatric Disorders, Part 1. *J Clin Psychiatry* 2021;82:20ac13786. <https://doi.org/10.4088/JCP.20ac13786>
- 10.Bosch OG, Halm S, Seifritz E. Psychedelics in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Int J Bipolar Disord* 2022;10:18. <https://doi.org/10.1186/s40345-022-00265-5>
- 11.Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2020;177:391-410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
- 12.Raj P, Rauniyar S, Sapkale B. Psychedelic Drugs or Hallucinogens: Exploring Their Medicinal Potential. *Cureus* 2023;15:e48719. <https://doi.org/10.7759/cureus.48719>
- 13.Patel R, Titheradge D. MDMA for the treatment of mood disorder: all talk no substance? *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5:179-88. <https://doi.org/10.1177/2045125315583786>
- 14.Frazer A, Benmansour S. Delayed pharmacological effects of antidepressants. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 1):S23-8. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001015>
- 15.Xavier CAC, Lobo PLD, Fonteles MMDF, De Vasconcelos SMM, Viana GSDB, De Sousa FCF. Êxtase (MDMA): efeitos farmacológicos e tóxicos, mecanismo de ação e abordagem clínica. *Arc Clin Psychiatr* 2008;35:96-103. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000300002>
- 16.Thorarinsdottir H, Gudmundsdottir B, Sigurdsson E. MDMA-assisted therapy for PTSD. *Laeknabladid* 2024;110:254-61. <https://doi.org/10.17992/lbl.2024.05.793>
- 17.Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (UNODC). Marco legal sobre drogas no Brasil (Internet). Brasília: UNODC (acessado em: 06/02/2025). Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/drogas/marco-legal.html>
- 18 Drug Enforcement Administration (DEA). Drug scheduling (Internet). Washington, DC: DEA (acessado em 06/02/2025). Disponível em: <https://www.dea.gov/drug-information/drug-scheduling>

- 19.U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drugs (Internet). Silver Spring: FDA (acessado em 06/02/2025). Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs>
- 20.Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de substâncias controladas (Internet). Brasília: ANVISA (acessado em 06/02/2025). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/controlados/lista-substancias>
- 21.Schmid Y, Gasser P, Oehen P, Liechti ME. Acute subjective effects in LSD- and MDMA-assisted psychotherapy. *J Psychopharmacol* 2021;35:362-74. <https://doi.org/10.1177/0269881120959604>
- 22.Jones GM, Nock MK. Lifetime use of MDMA/ecstasy and psilocybin is associated with reduced odds of major depressive episodes. *J Psychopharmacol* 2022;36:57-65. <https://doi.org/10.1177/02698811211066714>
- 23.Wolfson PE, Andries J, Feduccia AA, Jerome L, Wang JB, Williams E, et al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of anxiety and other psychological distress related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Sci Rep* 2020;10:20442. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75706-1>
- 24.Yang KH, Han BH, Palamar JJ. Past-year hallucinogen use in relation to psychological distress, depression, and suicidality among US adults. *Addict Behav* 2022;132:107343. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107343>
- 25.Jones GM. Race and ethnicity moderate the associations between lifetime psychedelic use (MDMA/ecstasy and psilocybin) and major depressive episodes. *J Psychopharmacol* 2023;37:61-9. <https://doi.org/10.1177/02698811221127304>
- 26.Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2020;237:2485-97. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05548-2>
- 27.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. *Focus (Am J Psychiatr Publ)* 2023;21:315-28. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.23021011>