

AVANÇOS E EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA DA ZURANOLONA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO PÓS-PARTO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ADVANCES AND EVIDENCE ON THE EFFECTIVENESS OF ZURANOLONE IN THE TREATMENT OF POSTPARTUM DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW

AVANCES Y EVIDENCIAS SOBRE LA EFICACIA DE LA ZURANOLONA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN POSPARTO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Priscila Sanchez Barbosa¹
Larissa Silva Mascarenhas²
Ana Luiza de Souza Monteiro³
Talita Fernandes Santos⁴
Rita Adriana Britto Santos⁵
Ian Pedro Zedafó Santos Carvalho⁶
Denise dos Santos Dias⁷
Elicleide Dias da Silva Porto⁸
Dercio de Oliveira Santos⁹
Laryssa Andrade da Luz Santos¹⁰

RESUMO: A depressão pós parto constitui uma condição clínica prevalente e de impacto significativo na saúde materna e no desenvolvimento infantil, apresentando desafios relevantes no contexto do tratamento farmacológico. As limitações das abordagens antidepressivas convencionais, especialmente no que se refere à eficácia, aceitabilidade e segurança no período puerperal, reforçam a necessidade de terapias direcionadas a mecanismos neurobiológicos específicos dessa condição. Nesse cenário, a zuranolona emerge como uma alternativa terapêutica baseada na modulação do sistema gabaérgico. O objetivo deste estudo foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós parto. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA 2020 e registrada na plataforma PROSPERO. Foram incluídos estudos clínicos realizados em humanos, abrangendo ensaios clínicos randomizados, análises pós hoc, estudos farmacocinéticos e comparações indiretas de eficácia. A síntese das evidências indica que a zuranolona apresenta eficácia clínica consistente na redução dos sintomas depressivos, associada a perfil de segurança favorável. Os estudos analisados também apontam melhora de sintomas frequentemente associados à depressão pós parto, como ansiedade e distúrbios do sono, além de dados que sustentam sua viabilidade no contexto da amamentação. Conclui-se que a zuranolona representa um avanço relevante no tratamento farmacológico da depressão pós parto, ao oferecer uma abordagem terapêutica alinhada às particularidades neurobiológicas do período puerperal, com implicações teóricas e práticas para o cuidado em saúde mental materna.

Palavras-chave: Saúde mental materna. Neuroesteroides. Sistema gabaérgico. Tratamento farmacológico. Puerpério.

ABSTRACT: Postpartum depression is a prevalent clinical condition with significant impact on maternal health and child development, posing relevant challenges in the context of pharmacological treatment. Limitations of conventional antidepressant approaches,

¹Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – BA.

²Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – BA.

³Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – BA.

⁴Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – BA.

⁵Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – BA.

⁶Graduando em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – BA.

⁷Graduanda em medicina no Centro Universitário de Excelência – Unex- Feira de Santana – BA.

⁸Graduada em Enfermagem pelo no Centro Universitário Nobre – Unifan- Feira de Santana – BA.

⁹Licenciado em Biologia e Graduando em Farmácia no Centro Universitário Nobre – Unifan – Feira de Santana BA.

¹⁰Doutora em Fitotecnologia pela Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – UFRB – Cruz das Almas - Ba e Graduanda em Farmácia no Centro Universitário Nobre – Unifan.

particularly regarding efficacy, acceptability, and safety during the puerperal period, highlight the need for therapies targeting neurobiological mechanisms specific to this condition. In this context, zuranolone emerges as a therapeutic alternative based on modulation of the GABAergic system. The objective of this study was to analyze the available scientific evidence on the effectiveness of zuranolone in the treatment of postpartum depression. This is a systematic literature review conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines and registered in the PROSPERO platform. Clinical studies conducted in humans were included, encompassing randomized controlled trials, post hoc analyses, pharmacokinetic studies, and indirect efficacy comparisons. The synthesis of evidence indicates that zuranolone demonstrates consistent clinical efficacy in reducing depressive symptoms, associated with a favorable safety profile. The analyzed studies also report improvement in symptoms frequently associated with postpartum depression, such as anxiety and sleep disturbances, in addition to data supporting its feasibility in the context of breastfeeding. It is concluded that zuranolone represents a relevant advance in the pharmacological treatment of postpartum depression by offering a therapeutic approach aligned with the neurobiological particularities of the puerperal period, with theoretical and practical implications for maternal mental health care.

Keywords: Maternal mental health. Neurosteroids. GABAergic system. Pharmacological treatment. Puerperium.

RESUMEN: La depresión posparto constituye una condición clínica prevalente con un impacto significativo en la salud materna y en el desarrollo infantil, y plantea desafíos relevantes en el contexto del tratamiento farmacológico. Las limitaciones de los enfoques antidepresivos convencionales, especialmente en lo que respecta a la eficacia, la aceptabilidad y la seguridad durante el período puerperal, refuerzan la necesidad de terapias dirigidas a mecanismos neurobiológicos específicos de esta condición. En este escenario, la zuranolona emerge como una alternativa terapéutica basada en la modulación del sistema gabaérgico. El objetivo de este estudio fue analizar las evidencias científicas disponibles sobre la eficacia de la zuranolona en el tratamiento de la depresión posparto. Se trata de una revisión sistemática de la literatura, realizada de acuerdo con las directrices PRISMA 2020 y registrada en la plataforma PROSPERO. Se incluyeron estudios clínicos realizados en humanos, que abarcaron ensayos clínicos aleatorizados, análisis post hoc, estudios farmacocinéticos y comparaciones indirectas de eficacia. La síntesis de las evidencias indica que la zuranolona presenta una eficacia clínica consistente en la reducción de los síntomas depresivos, asociada a un perfil de seguridad favorable. Los estudios analizados también señalan la mejoría de síntomas frecuentemente asociados a la depresión posparto, como la ansiedad y los trastornos del sueño, además de datos que respaldan su viabilidad en el contexto de la lactancia materna. Se concluye que la zuranolona representa un avance relevante en el tratamiento farmacológico de la depresión posparto, al ofrecer un enfoque terapéutico alineado con las particularidades neurobiológicas del período puerperal, con implicaciones teóricas y prácticas para la atención en salud mental materna.

Palabras clave: Salud mental materna. Neuroesteroides. Sistema gabaérgico. Tratamiento farmacológico. Puerperio.

INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) é uma condição prevalente e debilitante que afeta entre

10% e 20% das mulheres no período puerperal, sendo reconhecida como uma das principais causas de morbidade psiquiátrica associada à maternidade (Faden; Citrome, 2020; Kaufman; Carlini; Deligiannidis, 2022). Seus sintomas incluem humor deprimido, anedonia, distúrbios do sono e do apetite, fadiga, sentimentos de culpa e, em casos mais graves, ideação suicida, comprometendo não apenas a saúde materna, mas também o vínculo materno-infantil e o desenvolvimento cognitivo e emocional da criança, o que evidencia seu impacto social e intergeracional (Meltzer-Brody; Kanes, 2020; Gunduz-Bruce; Takahashi; Huang, 2021).

Tradicionalmente, o tratamento da DPP envolve intervenções psicoterapêuticas associadas ao uso de antidepressivos convencionais, especialmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Contudo, essas abordagens apresentam limitações relevantes, incluindo latência terapêutica prolongada, resposta clínica variável, efeitos adversos e preocupações relacionadas à segurança durante a amamentação, o que pode comprometer a adesão e a efetividade do tratamento no período puerperal (Faden; Citrome, 2020; Kaufman; Carlini; Deligiannidis, 2022).

Diante dessas limitações, esforços recentes da ciência médica têm se concentrado no desenvolvimento de terapias inovadoras capazes de promover resposta antidepressiva mais rápida e clinicamente significativa. Nesse contexto, a zuranolona, um modulador alostérico positivo dos receptores GABA-A com ação neuroesteroide, emerge como uma alternativa terapêutica promissora. Trata-se de um fármaco de administração oral, aprovado recentemente pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DPP, cuja farmacodinâmica está relacionada ao fortalecimento da neurotransmissão inibitória gabaérgica, mecanismo intimamente associado à regulação do humor (Meltzer-Brody *et al.*, 2023; Patterson *et al.*, 2023).

Ensaios clínicos de fase avançada demonstraram que a zuranolona promove redução rápida e sustentada dos sintomas depressivos em mulheres com DPP, com início de efeito observado nos primeiros dias de tratamento e perfil de tolerabilidade favorável, representando um avanço significativo em relação às terapias convencionais (Deligiannidis *et al.*, 2021; Deligiannidis *et al.*, 2023).

Embora a zuranolona represente um avanço terapêutico relevante, seu uso ainda não foi autorizado em diversos países, incluindo o Brasil, onde sua liberação regulatória ainda não ocorreu. Esse hiato reforça a necessidade de sistematizar criticamente as evidências científicas já disponíveis, de modo a subsidiar a preparação de profissionais de saúde e instituições para a futura incorporação dessa tecnologia terapêutica na prática clínica obstétrica.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo analisar os avanços e evidências sobre a

eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto.

MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como uma revisão sistemática da literatura, previamente registrada na plataforma PROSPERO, sob o número CRD420251104281. A condução metodológica seguiu rigorosamente as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), assegurando transparência, rastreabilidade e reprodutibilidade em todas as etapas do processo. A adoção desse delineamento metodológico permitiu uma análise estruturada e crítica dos avanços científicos disponíveis, oferecendo uma síntese robusta das evidências sobre a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto, com relevância para a prática clínica contemporânea.

Foram incluídos estudos originais de natureza observacional e experimental, conduzidos em humanos, que abordaram explicitamente a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto. Os delineamentos elegíveis compreenderam ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos clínicos controlados, análises pós-hoc baseadas em dados de ensaios clínicos e estudos observacionais com avaliação de desfechos clínicos relacionados à resposta antidepressiva.

Foram considerados elegíveis estudos que avaliaram desfechos como redução da gravidade dos sintomas depressivos, resposta terapêutica, remissão clínica, melhora funcional e sintomas associados relevantes ao período puerperal, como ansiedade e distúrbios do sono. Também foram incluídos estudos que, embora não avaliando diretamente desfechos primários de eficácia, apresentaram evidências clínicas aplicáveis à tomada de decisão terapêutica, como análises comparativas indiretas, efetividade clínica e segurança no contexto do pós-parto.

A busca restringiu-se a estudos publicados em português e inglês, sem delimitação inicial de ano, contemplando publicações até 2024. Foram excluídos estudos duplicados, artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas, meta-análises, editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações, relatos de caso, séries de casos, estudos pré-clínicos e publicações conduzidas exclusivamente em populações com transtorno depressivo maior fora do período puerperal.

A identificação dos estudos foi realizada por meio da consulta a bases de dados eletrônicas amplamente reconhecidas na área da saúde. Foram utilizadas as bases PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus e ClinicalTrials.gov, selecionadas por sua abrangência e relevância na indexação de ensaios clínicos e estudos observacionais em psiquiatria, farmacologia e saúde materna. Adicionalmente, foi realizada busca manual nas

listas de referências dos artigos incluídos, com o objetivo de identificar estudos potencialmente relevantes não recuperados nas buscas eletrônicas.

A estratégia de busca foi elaborada utilizando descritores controlados e termos livres, combinados por operadores booleanos, conforme as especificidades de cada base de dados. Em inglês, a principal estratégia de busca adotada foi: “zuranolone” AND “postpartum depression” AND “SAGE-217” AND “clinical trial”. Foram utilizadas estratégias complementares para ampliar a sensibilidade da busca, incluindo variações terminológicas como “postnatal depression”. Em português, foram empregados os termos equivalentes: “zuranolona” AND “depressão pós-parto” “zuranolona” AND “depressão puerperal”. Todas as estratégias de busca foram documentadas em planilha eletrônica, contendo as combinações utilizadas, as bases consultadas e o número de registros identificados, garantindo a transparência e a reprodutibilidade do processo.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas sequenciais. Inicialmente, os registros recuperados nas bases de dados foram compilados, e os estudos duplicados foram removidos. Em seguida, realizou-se a triagem dos títulos e resumos, conduzida por dois revisores independentes, com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

Na segunda etapa, os estudos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação da elegibilidade. Em situações de discordância entre os revisores, a decisão final foi tomada por consenso, assegurando imparcialidade e rigor metodológico. Ao final desse processo, foram selecionados os estudos que compuseram a amostra final da revisão.

A extração dos dados foi realizada de forma padronizada e sistemática, por meio de uma planilha eletrônica previamente estruturada. Foram coletadas informações referentes aos autores, ano de publicação, delineamento do estudo, características da população, objetivos, intervenção, métodos utilizados, desfechos avaliados e principais resultados relacionados à eficácia da zuranolona. Essa organização permitiu a comparação entre os estudos incluídos, a identificação dos principais avanços terapêuticos e a síntese das evidências disponíveis sobre a eficácia clínica da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi conduzida de forma estratificada, considerando o delineamento metodológico de cada pesquisa. Essa abordagem permitiu uma análise mais precisa e adequada da robustez das evidências apresentadas.

Para os ensaios clínicos randomizados, utilizou-se o instrumento Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0), conforme recomendado pela Colaboração Cochrane. Esse instrumento avalia domínios relacionados ao processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados de

desfecho incompletos, mensuração dos desfechos e relato seletivo dos resultados, permitindo classificar o risco de viés como baixo, algumas preocupações ou alto risco.

Os estudos observacionais, incluindo análises pós-hoc e estudos farmacocinéticos com dados humanos, foram avaliados por meio dos checklists do Joanna Briggs Institute (JBI), apropriados para estudos analíticos não randomizados. Esses instrumentos consideram critérios como clareza dos objetivos, definição da população, adequação da amostra, validade e confiabilidade das medidas, controle de fatores de confusão e rigor da análise dos dados.

Os estudos de eficácia comparativa indireta e de efetividade clínica, baseados em dados secundários de ensaios clínicos, também foram avaliados utilizando instrumentos do JBI, com ênfase na transparência metodológica, na adequação das comparações e no controle de vieses inerentes a análises indiretas.

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada de forma independente, e os resultados foram considerados na interpretação crítica dos achados, contribuindo para uma síntese equilibrada e confiável das evidências sobre a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto.

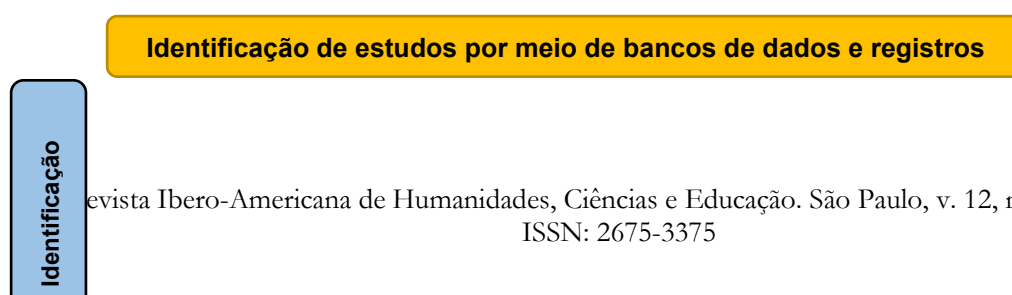
RESULTADOS

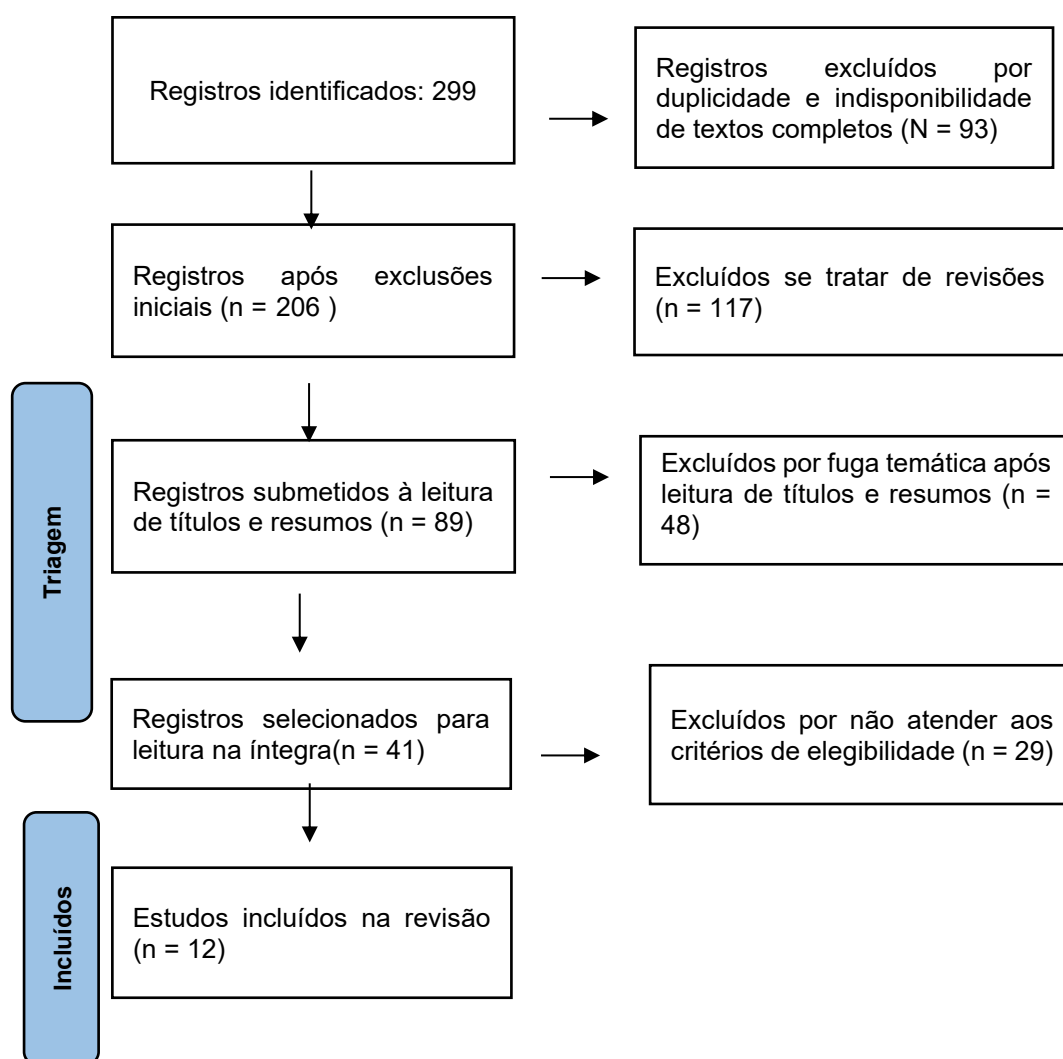
6

A busca bibliográfica resultou na identificação inicial de 299 registros. após a exclusão de 93 registros por duplicidade e indisponibilidade de textos completos, permaneceram 206 estudos para as etapas subsequentes. em seguida, 117 registros foram excluídos por não se tratarem de revisão de literatura, restando 89 estudos para a triagem por título e resumo.

Nessa etapa, 48 registros foram excluídos por fuga temática após a leitura de títulos e resumos, resultando em 41 estudos selecionados para leitura na íntegra. após a avaliação dos textos completos, 29 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade. dessa forma, 12 estudos foram incluídos na revisão final (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção do material do estudo





Fonte: Elaborada pelos próprios autores

Os estudos incluídos apresentaram diferentes delineamentos metodológicos. Do total, 50,0% corresponderam a ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados, que avaliaram diretamente a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto. 33,3% dos estudos consistiram em estudos observacionais ou análises secundárias, incluindo análises pós-hoc e estudos farmacocinéticos conduzidos em humanos, enquanto 16,7% utilizaram comparações indiretas de eficácia, baseadas em dados secundários de ensaios clínicos previamente publicados. A maioria das investigações foi publicada entre 2021 e 2024 e envolveu populações humanas adultas.

Os desfechos avaliados concentraram-se predominantemente na redução da gravidade dos sintomas depressivos, mensurada por escalas validadas, especialmente a Hamilton Depression Rating Scale e a Edinburgh Postnatal Depression Scale. Outros desfechos incluíram o tempo de início da resposta clínica, a manutenção do efeito terapêutico ao longo do

seguimento, a presença de sintomas associados, como ansiedade e distúrbios do sono, além de parâmetros de segurança, incluindo eventos adversos e exposição do lactente durante a amamentação.

Nos ensaios clínicos randomizados, a zuranolona esteve associada a reduções estatisticamente significativas dos escores depressivos quando comparada ao placebo. A melhora clínica foi observada precocemente, com início de efeito relatado a partir do terceiro dia de tratamento, mantendo-se ao longo dos períodos de acompanhamento, que variaram entre 30 e 45 dias. Alguns estudos também descreveram melhora concomitante de sintomas de ansiedade e insônia. Os eventos adversos relatados foram, em sua maioria, de intensidade leve a moderada, com baixa taxa de descontinuação do tratamento.

Os estudos observacionais e análises pós-hoc relataram resposta clínica rápida e sustentada após o uso da zuranolona, além da manutenção dos benefícios após o término do tratamento. Os estudos farmacocinéticos demonstraram baixa transferência da zuranolona para o leite materno, com valores de dose relativa infantil inferiores aos limites considerados clinicamente relevantes, e perfis farmacocinéticos compatíveis com o uso no período pós-parto.

Os estudos de comparações indiretas de eficácia indicaram maior redução dos escores depressivos com a zuranolona em comparação aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, especialmente a partir da segunda semana de tratamento, além de diferenças favoráveis quanto ao tempo de início da resposta clínica.

De forma descritiva, os estudos relataram que o uso da zuranolona esteve associado a redução rápida, significativa e sustentada dos sintomas depressivos em mulheres com depressão pós-parto, acompanhada de perfil de segurança favorável e baixa exposição do lactente durante a amamentação, conforme observado nos diferentes delineamentos metodológicos analisados.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi conduzida de forma estratificada, considerando o delineamento metodológico específico de cada pesquisa, com o objetivo de assegurar uma análise crítica adequada da robustez e da confiabilidade das evidências apresentadas. Essa abordagem permitiu a aplicação de instrumentos distintos e apropriados, conforme as recomendações internacionais para avaliação do risco de viés em diferentes tipos de estudo.

Os ensaios clínicos randomizados e controlados, que constituíram a maior parte dos estudos incluídos e avaliaram diretamente a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto, foram analisados por meio do instrumento Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0), conforme recomendado pela Colaboração Cochrane. Essa ferramenta avalia cinco domínios centrais:

processo de randomização, desvios da intervenção pretendida, dados de desfecho incompletos, mensuração dos desfechos e relato seletivo dos resultados. De modo geral, esses estudos apresentaram baixo risco de viés, com adequada geração da sequência aleatória, mascaramento duplo, definição clara dos desfechos primários e análises estatísticas compatíveis com os objetivos propostos.

Os estudos observacionais e experimentais não randomizados, incluindo análises pós-hoc e estudos farmacocinéticos conduzidos em humanos, foram avaliados utilizando os checklists do Joanna Briggs Institute (JBI), apropriados para estudos analíticos não randomizados. Esses instrumentos consideram critérios relacionados à clareza dos objetivos, definição da população estudada, adequação do tamanho amostral, validade e confiabilidade das medidas, identificação e controle de fatores de confusão, bem como o rigor da análise dos dados. Esses estudos apresentaram, em sua maioria, qualidade metodológica moderada a alta, especialmente no que se refere à padronização dos procedimentos e à precisão das medidas farmacocinéticas, embora apresentem limitações inerentes à ausência de randomização.

Os estudos de eficácia comparativa indireta e de efetividade clínica, baseados em dados secundários de ensaios clínicos, também foram avaliados por meio dos instrumentos do Joanna Briggs Institute, com ênfase na transparência metodológica, na adequação das comparações realizadas e na discussão das limitações associadas às análises indiretas. Esses estudos foram classificados predominantemente como de qualidade metodológica moderada, uma vez que dependem da comparabilidade entre estudos primários e estão sujeitos a vieses relacionados à heterogeneidade dos desenhos originais e às diferenças nos grupos controle.

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada de forma criteriosa e sistemática, e seus resultados foram considerados na interpretação crítica dos achados, contribuindo para uma síntese equilibrada e confiável das evidências disponíveis. De maneira geral, o conjunto dos estudos incluídos apresenta consistência metodológica e risco de viés baixo a moderado, fornecendo suporte robusto para a análise dos avanços e das evidências sobre a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós-parto (Tabela 1).

Tabela 1: Estudos selecionados para compor o estudo.

Ano	Título	Métodos	Resultados	Avaliação da Instrumentalidade metodológica	Instrumento utilizado
2024	The cost-effectiveness of zuranolone versus serotonine uptake inhibitors for treatment of postpartum depression in United States	Modelo econômico baseado em ensaios clínicos	Maior ganho em QALYs e menor custo clínico apresentado	Moderada	JB-I
2024	Indirect comparisons relative efficacy of zuranolone selective serotonin uptake inhibitors for postpartum depression	MAIC e ITC	Maior redução de scores EPDS a partir do dia 15	Moderada	JB-I
2024	The magnitude and sustainability of treatment benefit of zuranolone on function and well-being	Análise de graduação	Melhora funcional significativa apresentada	Alta	RoB (Schragne) 2.0
2024	Zuranolone concentrations in the breast milk of Healthy, lactating Individuals	Estudo fase 1, farmacocinético	Transferência mínima para o leite materno	Alta	JB-I
2023	Zuranolone for the treatment of postpartum Depression	ECR fase 3, placebo-cego	Redução da e sustentada dos sintomas	Alta	RoB (Schragne) 2.0
2023	Effect of Zuranolone Concurrent Anxiety Insomnia Symptoms Women With postpartum Depression	ECR fase 3, placebo-cego	Melhora de ansiedade e insônia	Alta	RoB (Schragne) 2.0
2022	Comparative efficacy and acceptability of pharmacotherapies for postpartum depression	Análise comparativa	Zuranolone e as terapias comparativas são eficazes	Moderada	JB-I
2022	Allopregnanolone concentrations in Breast milk and Plasma from Healthy Volunteers receiving Brexanolone Injection	Estudo farmacocinético	Baixa exposição infantil	Alta	JB-I

Ano	Título	Métodos	Resultados	Avaliação da qualidade metodológica	Instrumento utilizado	
2021	Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression	ECR duplo-cego	Superioridade da zuranolona	Alta	RoB (chrane)	2.0
2020	Brexanolone in Postpartum Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Análise pós-teste de hipótese	Resposta rápida e sustentada	Moderada	JBIR	
2019	Using Matching-Adjusted Indirect Comparisons to Compare the Efficacy of Brexanolone Injection with SSRIs	MAIC	Sustentação da classe	Moderada	JBIR	
2017	Brexanolone (SAGE-injection) in postpartum depression: a randomized controlled trial	ECR	Redução clinicamente significativa	Alta	RoB (chrane)	2.0

Fonte: Elaborada pelos próprios autores

DISCUSSÃO

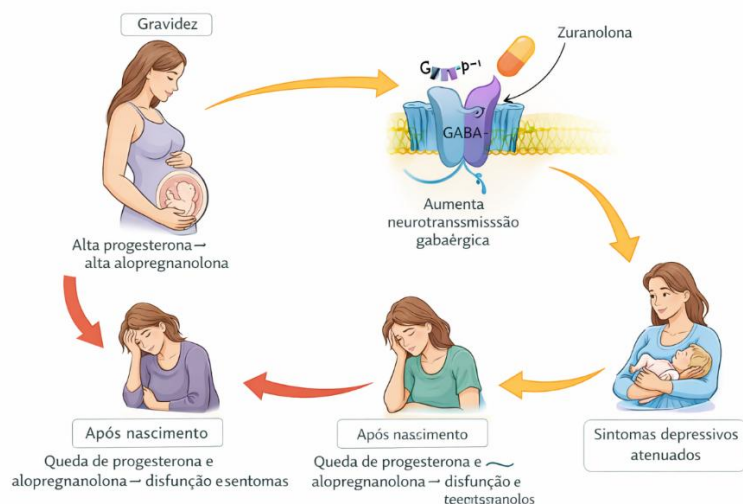
A análise integrada dos estudos incluídos nesta revisão permite avançar na interpretação da depressão do puerpério para além de sua concepção tradicional como uma manifestação contextual da depressão maior. Esta inferência decorre da convergência de evidências observadas desde os primeiros ensaios clínicos com brexanolona até os estudos mais recentes com zuranolona, os quais demonstram um padrão de resposta que sugere a atuação sobre mecanismos neurobiológicos específicos do período após o nascimento (Meltzer Brody et al., 2017; Gerbasi et al., 2020; Deligiannidis et al., 2021; Deligiannidis et al., 2023).

A FALHA DO MODELO MONOAMINÉRGICO E A RESPOSTA GABAÉRGICA

Os avanços na compreensão da fisiopatologia da depressão pós-parto (DPP) evidenciam que o transtorno envolve alterações neuroendócrinas específicas, destacando-se a abrupta queda dos níveis de progesterona e de seu principal metabólito neuroativo, a alopregnanolona. Durante a gestação, o cérebro recebe uma carga extrema de alopregnanolona, que atua como um modulador alostérico positivo dos receptores GABA-A.

Para compensar este excesso e manter a homeostase, o sistema nervoso promove uma dessensibilização e *downregulation* desses receptores. No momento do parto, os níveis desse ligante caem subitamente, deixando os receptores inoperantes e o sistema inibitório descalibrado (Meltzer-Brody; Kanes, 2020; Gunduz-Bruce; Takahashi; Huang, 2021). Esta falha adaptativa e o descompasso temporal entre a queda hormonal e a recuperação funcional do sistema nervoso central são sintetizados na Figura 1.

Figura 1. Modelo conceitual da depressão pós parto como condição neurobiológica específica do puerpério. A figura ilustra o descompasso temporal entre as alterações neuroendócrinas do pós parto e a readaptação funcional dos sistemas regulatórios centrais, conforme interpretado a partir dos estudos clínicos analisados



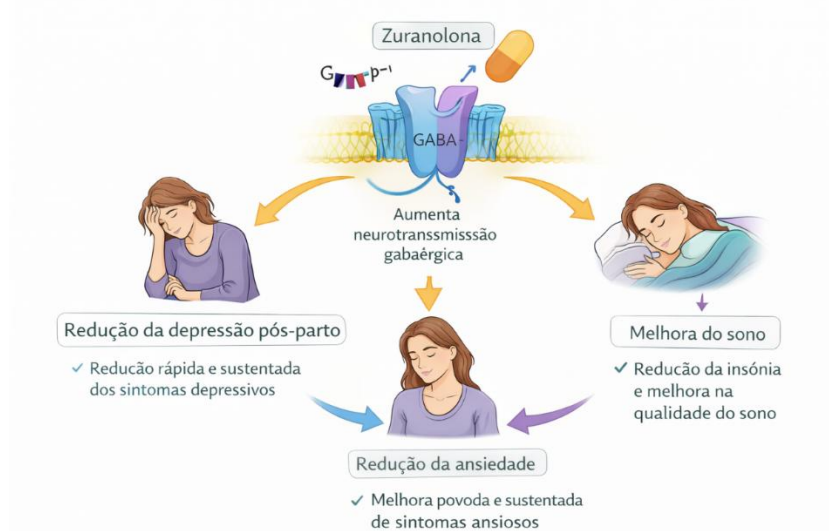
Fonte: Elaborada pelos próprios autores

Este mecanismo explica por que a DPP responde preferencialmente a intervenções de ação rápida, contrastando com os antidepressivos convencionais, como os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). Fundamentados na hipótese monoaminérgica, os ISRS (como sertralina e fluoxetina) buscam elevar os níveis de serotonina na fenda sináptica de forma lenta, apresentando uma latência terapêutica prolongada que pode comprometer o vínculo mãe-bebê em um momento crítico (Faden; Citrome, 2020; Kaufman; Carlini; Deligiannidis, 2022). Como o cérebro no puerpério enfrenta um estado de desequilíbrio funcional gabaérgico, os ISRS muitas vezes não oferecem a solução imediata necessária (Vigod et al., 2019; Zhang et al., 2022).

O CONCEITO DE RESET NEUROQUÍMICO E A PLASTICIDADE RÁPIDA

Um elemento central e inovador é a natureza da resposta observada com a zuranolona. Como um modulador alostérico positivo de nova geração, ela se acopla aos receptores GABA-A (tanto sinápticos quanto extrasinápticos), restaurando a neurotransmissão inibitória de forma direta e amplificada (Patterson et al., 2023). A Figura 2 apresenta esta hipótese mecânica integrada, demonstrando como a estabilização do sistema gabaérgico gera uma cascata de melhora funcional.

Figura 2. Hipótese mecânica integrada da ação da zuranolona na depressão pós parto. A modulação gabaérgica é associada a uma cascata funcional envolvendo melhora do sono e redução da ansiedade, culminando na remissão dos sintomas depressivos.



Fonte: Elaborada pelos próprios autores

Diferente dos fármacos de uso contínuo, a zuranolona é administrada em um pulso de catorze dias. A manutenção do benefício clínico após o término sugere o que este estudo propõe como um "reset neuroquímico". O fármaco parece induzir uma forma de plasticidade sináptica rápida que recalibra os receptores, permitindo que a paciente recupere sua autonomia biológica sem a necessidade de uma "muleta química" permanente (Meltzer Brody et al., 2020; Deligiannidis et al., 2024).

SINERGIA CLÍNICA: O FIM DO CICLO DE INSÔNIA E ANSIEDADE

A integração entre melhora do sono, redução da ansiedade e remissão dos sintomas depressivos acrescenta uma dimensão funcional relevante. Os estudos que avaliaram desfechos concomitantes indicam que a intervenção não atua de forma segmentada sobre sintomas isolados, mas sobre um eixo regulatório central (Deligiannidis et al., 2023). A melhora precoce

do sono, descrita de forma consistente, sugere que este desfecho desempenha um papel ativo no processo de recuperação.

Sob a perspectiva de Hoffmann *et al.* (2023), a rapidez da zuranolona pode ser atribuída a este efeito cascata: ao estabilizar o sono na primeira noite, o cérebro recupera a resiliência necessária para combater a depressão. Esta observação tem implicações importantes, pois a insônia e a ansiedade são frequentemente os fatores que mais geram incapacidade no puerpério. Ao atacar o núcleo do sofrimento de forma holística, a zuranolona supera a eficácia das abordagens tradicionais (Zhang *et al.*, 2022; Cooper *et al.*, 2024).

4.4 DO RIGOR HOSPITALAR À PRATICIDADE DO DOMICÍLIO

A evolução da classe é evidente ao confrontar os estudos iniciais da brexanolona com os dados da zuranolona. A brexanolona provou que o alvo gabaérgico era o correto, mas a sua administração exigia sessenta horas de infusão e internação (Meltzer Brody *et al.*, 2017). O trabalho de Vigod *et al.* (2019) já sinalizava que esta via era de maior eficácia. A zuranolona materializa este avanço em formato oral, permitindo que o tratamento ocorra no ambiente doméstico, preservando o contacto entre mãe e filho e o vínculo afetivo.

Ademais, a aplicabilidade clínica é sustentada pelos estudos farmacocinéticos que demonstram baixa transferência do medicamento para o leite materno (Wald *et al.*, 2022; Baker *et al.*, 2024). Estes achados removem a barreira histórica da escolha entre o tratamento materno e o aleitamento, permitindo uma intervenção precoce que evita o agravamento do quadro clínico.

No que se refere à gestão de saúde, a análise de relação entre custo e eficácia de Chuang *et al.* (2024) sugere que a zuranolona representa uma estratégia viável ao promover ganhos em qualidade de vida. É importante ressaltar que o fármaco trata a base biológica, mas não exclui a necessidade da psicoterapia. O medicamento estabiliza a neuroquímica para que a terapia possa atuar na reorganização comportamental da paciente.

Apesar das implicações favoráveis, algumas limitações permanecem. Parte das evidências disponíveis baseia-se em análises indiretas, como o método de comparação indireta ajustada (MAIC) e as comparações de tratamento indireto (ITC), que estão sujeitas a vieses (Vigod *et al.*, 2019; Cooper *et al.*, 2024). A ausência de ensaios com confronto direto entre a zuranolona e os antidepressivos convencionais limita conclusões sobre a superioridade em longo prazo. No entanto, a convergência entre a biologia molecular e a clínica confere à

zuranolona um estatuto de padrão de excelência emergente para tratar a depressão do puerpério como a crise neuroendócrina que ela de fato representa.

CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo analisar os avanços e as evidências sobre a eficácia da zuranolona no tratamento da depressão pós parto. A síntese dos estudos incluídos demonstra que a zuranolona apresenta eficácia clínica consistente, com perfil de segurança favorável, configurando se como uma alternativa terapêutica relevante no manejo dessa condição. As evidências analisadas contribuem para o campo ao reforçar a importância de abordagens farmacológicas alinhadas aos mecanismos neurobiológicos específicos do período puerperal, ampliando as perspectivas teóricas sobre a depressão pós parto e oferecendo implicações práticas para a qualificação do cuidado em saúde mental materna.

REFERÊNCIAS

CLAYTON, Anita H.; SUTHOFF, Elizabeth; JAIN, Rakesh; KOSINSKI, Mark; FRIDMAN, Moshe; DELIGIANNIDIS, Kristina; MELTZER-BRODY, Samantha; CHEN, S.; GERVITZ, Leon; HUANG, Ming-Yi; TRIVEDI, Madhukar H.; BONTAPALLY, Vamsi. The magnitude and sustainability of treatment benefit of zuranolone on function and well-being as assessed by the SF-36 in adult patients with MDD and PPD. *Journal of Affective Disorders*, v. 353, p. 345–354, 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2024.01.268.

15

COOPER, Martin; KILVERT, Hannah S.; HODGKINS, Paul; ROSKELL, Neil; ELDARLISSAI, Avi. Using matching-adjusted indirect comparisons to compare efficacy of brexanolone injection with selective serotonin reuptake inhibitors for treating postpartum depression. *CNS Drugs*, v. 33, n. 10, p. 1039–1052, 2019. DOI: 10.1007/s40263-019-00672-w.

DELIGIANNIDIS, Kristina; BULLOCK, Amy; NANDY, I.; DUNBAR, Joi; LASSER, Richard; WITTE, Michael; LECLAIR, Brian; WALD, Jeffrey. Zuranolone concentrations in the breast milk of healthy, lactating individuals. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 44, n. 4, p. 337–344, 2024. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001873.

DELIGIANNIDIS, Kristina; CITROME, Leslie; HUANG, Ming-Yi; ACASTER, Susan; FRIDMAN, Moshe; BONTAPALLY, Vamsi; LASSER, Richard; KANES, Stephen. Effect of zuranolone on concurrent anxiety and insomnia symptoms in women with postpartum depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 84, n. 1, e22m14475, 2023. DOI: 10.4088/JCP.22m14475.

DELIGIANNIDIS, Kristina; MELTZER-BRODY, Samantha; GUNDUZ-BRUCÉ, Hussein; DOHERTY, Jeff; JONAS, Jeff; LI, Sigui; SANKOH, Abdoulaye; SILBER, Catherine; CAMPBELL, Angela; WERNEBURG, Brooke; KANES, Stephen; LASSER, Richard. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression. *JAMA Psychiatry*, Chicago, v. 78, n. 9, p. 951–959, 2021. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1559.

DELIGIANNIDIS, Kristina; MELTZER-BRODY, Samantha; GUNDUZ-BRUCE, Hussein; DOHERTY, Jeff; JONAS, Jeff; LI, Sigui; SANKOH, Abdoulaye; SILBER, Catherine; CAMPBELL, Angela; WERNEBURG, Brooke; KANES, Stephen; LASSER, Richard. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 9, p. 951–959, 2021. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1559.

DELIGIANNIDIS, Kristina; MELTZER-BRODY, Samantha; MAXIMOS, Brendon; PEEPER, Elizabeth Q.; FREEMAN, Marlene; LASSER, Richard; BULLOCK, Amy; KOTTECHA, Maya; LI, Sigui; FORRESTAL, Fiona; RANA, Nilanjana; GARCIA, Manny; LECLAIR, Brian; DOHERTY, Jeff. Zuranolone for the treatment of postpartum depression. *The American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 180, n. 9, p. appiajp20220785, 2023. DOI: 10.1176/appi.ajp.20220785.

DELIGIANNIDIS, Kristina; MELTZER-BRODY, Samantha; MAXIMOS, Brendon; PEEPER, Elizabeth Q.; FREEMAN, Marlene; LASSER, Richard; BULLOCK, Amy; KOTTECHA, Maya; LI, Sigui; FORRESTAL, Fiona; RANA, Nilanjana; GARCIA, Manny; LECLAIR, Brian; DOHERTY, Jeff. Zuranolone for the treatment of postpartum depression. *The American Journal of Psychiatry*, v. 180, n. 9, p. appiajp20220785, 2023. DOI: 10.1176/appi.ajp.20220785.

FADEN, Justin; CITROME, Leslie. Intravenous brexanolone for postpartum depression: what it is, how well does it work, and will it be used? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, Londres, v. 10, p. 1–14, 2020. DOI: 10.1177/2045125320968658.

GERBASI, Mark; MELTZER-BRODY, Samantha; ACASTER, Susan; FRIDMAN, Moshe; BONTAPALLY, Vamsi; HODGKINS, Paul; KANES, Stephen; ELDAR-LISSAI, Avi. Brexanolone in postpartum depression: post hoc analyses to help inform clinical decision-making. *Journal of Women's Health*, v. 30, n. 3, p. 385–392, 2020. DOI: 10.1089/jwh.2020.8483.

GUNDUZ-BRUCE, Hussein; TAKAHASHI, Koji; HUANG, Ming-Yi. Development of neuroactive steroids for the treatment of postpartum depression. *Journal of Neuroendocrinology*, Hoboken, v. 34, n. 1, p. e13019, 2021. DOI: 10.1111/jne.13019.

KANES, Stephen; COLQUHOUN, Helen; GUNDUZ-BRUCE, Hussein; RAINES, Sara; ARNOLD, Rebecca; SCHACTERLE, Amy; DOHERTY, Jeff; EPPERSON, C. Neill; DELIGIANNIDIS, Kristina; RIESENBERG, Robert; HOFFMANN, E.; RUBINOW, David; JONAS, Jeff; PAUL, Steven; MELTZER-BRODY, Samantha. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *The Lancet*, v. 390, n. 10093, p. 480–489, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.

KAUFMAN, Yardana; CARLINI, Sara V.; DELIGIANNIDIS, Kristina. Advances in pharmacotherapy for postpartum depression: a structured review of standard-of-care antidepressants and novel neuroactive steroid antidepressants. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, Londres, v. 12, p. 1–19, 2022. DOI: 10.1177/20451253211065859.

MELTZER-BRODY, Samantha; GERBASI, Mark; MAK, Catherine; TOUBOUTI, Youssef; SMITH, Sarah; ROSKELL, Neil; TAN, Robin; CHEN, S.; DELIGIANNIDIS, Kristina. Indirect comparisons of relative efficacy estimates of zuranolone and selective serotonin reuptake inhibitors for postpartum depression. *Journal of Medical Economics*, v. 27, n. 6, p. 582–595, 2024. DOI: 10.1080/13696998.2024.2334160.

MELTZER-BRODY, Samantha; KANES, Stephen. Allopregnanolone in postpartum depression: role in pathophysiology and treatment. *Neurobiology of Stress*, Amsterdã, v. 12, p. 100212, 2020. DOI: 10.1016/j.ynstr.2020.100212.

O'CALLAGHAN, Lasair; CHERTAVIAN, Elizabeth; JOHNSON, Scott J.; FERRIES, Erin; DELIGIANNIDIS, Kristina. The cost-effectiveness of zuranolone versus selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of postpartum depression in the United States. *Journal of Medical Economics*, v. 27, n. 5, p. 492–505, 2024. DOI: 10.1080/13696998.2024.2327946.

PATTERSON, Rebecca; BALAN, Irina; MORROW, A. Leslie; MELTZER-BRODY, Samantha. Novel neurosteroid therapeutics for post-partum depression: perspectives on clinical trials, program development, active research, and future directions. *Neuropsychopharmacology*, Nova Iorque, v. 49, n. 1, p. 67–72, 2023. DOI: 10.1038/s41386-023-01721-1.

WALD, Jeffrey; HENNINGSEN, Anders; HANZE, Eva; HOFFMANN, E.; LI, Haihong; COLQUHOUN, Helen; DELIGIANNIDIS, Kristina. Allopregnanolone concentrations in breast milk and plasma from healthy volunteers receiving brexanolone injection, with population pharmacokinetic modeling of potential relative infant dose. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 61, n. 10, p. 1307–1319, 2022. DOI: 10.1007/s40262-022-01155-w.

ZHANG, Qing; DAI, Xiaoli; LI, Wei. Comparative efficacy and acceptability of pharmacotherapies for postpartum depression: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 950004, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.950004.