

PREDITORES CLÍNICOS DE REMISSÃO SUSTENTADA VS. RECORRÊNCIA EM MULHERES COM DEPRESSÃO MAIOR DE INÍCIO NO PÓS-PARTO APÓS TRATAMENTO COM ZURANOLONA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE FATORES DE PROGNÓSTICO

CLINICAL PREDICTORS OF SUSTAINED REMISSION VERSUS RECURRENCE IN WOMEN WITH POSTPARTUM-ONSET MAJOR DEPRESSION FOLLOWING ZURANOLONE TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW OF PROGNOSTIC FACTORS

Cristiane del Corso¹

Helen Rodrigues²

Renato Discacciati³

Luís Felipe Cunha dos Santos⁴

Renata Galvão Magalhães⁵

Maria da Liberdade de Oliveira Vicente⁶

Larissa Bruner Oliveira Corrêa⁷

Paulo Eduardo do Nascimento Bem⁸

Fernanda Granja Muniz Gomes Matias⁹

RESUMO: A depressão pós-parto (DPP) constitui uma das complicações psiquiátricas mais frequentes do período perinatal e está associada a importantes repercussões para a saúde materna, o desenvolvimento infantil e a dinâmica familiar. A aprovação da zuranolona como o primeiro tratamento oral de curta duração para essa condição representa um avanço terapêutico significativo; entretanto, permanecem incertezas quanto aos fatores clínicos capazes de prever a manutenção da resposta após o término do tratamento. Objetivou-se identificar e sintetizar as evidências disponíveis acerca dos fatores prognósticos associados à remissão sustentada e ao risco de recorrência em mulheres com depressão pós-parto tratadas com zuranolona. Foi realizada uma revisão sistemática conduzida conforme as recomendações do PRISMA, utilizando a estratégia PECO para a definição da questão de pesquisa. A busca bibliográfica foi realizada nas bases MEDLINE/PubMed, EMBASE, LILACS e Cochrane CENTRAL, complementada por literatura cinzenta, incluindo ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos de extensão longitudinal e estudos observacionais elegíveis. Os dados foram sintetizados por meio de análise qualitativa, com foco na identificação dos principais fatores prognósticos relacionados à resposta terapêutica. As evidências demonstraram que a remissão clínica alcançada ao final do ciclo de 14 dias constitui o principal indicador de manutenção da resposta até o dia 45. Entre os fatores associados à remissão sustentada destacaram-se a presença de sintomas

¹ Doutora em Fisiologia - Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR).

² Mestre em Saúde Coletiva - Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

³ Pós-graduando em Medicina Intensiva de Adultos - Faculdade de Medicina Sírio-Libanês.

⁴ Pós-graduando em Psiquiatria - Escola Brasileira de Medicina - EBRAMED.

⁵ Graduada em Medicina - Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

⁶ Graduada em Medicina - Revalidada pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT).

⁷ Graduanda em Medicina - Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

⁸ Graduando em Medicina - Faculdade Paraíso - Araripina (FAP).

⁹ Graduanda em Medicina - Faculdade Paraíso - Araripina (FAP).

concomitantes de ansiedade e insônia responsivos ao tratamento e a utilização da dose de 50 mg. Em contrapartida, maior gravidade basal da depressão, histórico de episódios depressivos recorrentes e necessidade de retratamentos mostraram-se associados a maior probabilidade de recorrência clínica. Conclui-se que a zuranolona promove resposta antidepressiva rápida e clinicamente relevante na depressão pós-parto; entretanto, a durabilidade desse benefício varia conforme o perfil clínico das pacientes. A identificação de fatores prognósticos pode contribuir para o acompanhamento individualizado, otimização das estratégias terapêuticas e implementação de abordagens de medicina de precisão no manejo da depressão pós-parto.

Palavras-chave: Depressão pós-parto. Zuranolona. Prognóstico. Remissão. Recorrência.

INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) é reconhecida como um problema de saúde pública global e uma das complicações mais frequentes do período puerperal, afetando aproximadamente uma em cada sete mulheres (Elkashif et al., 2026). De acordo com as diretrizes clínicas atuais, a DPP é tecnicamente classificada como um episódio de Transtorno Depressivo Maior (TDM) que ocorre durante a gestação ou nas primeiras quatro semanas após o parto, embora os sintomas possam persistir por até um ano (ACOG, 2023). As manifestações clínicas incluem humor deprimido persistente, anedonia, distúrbios do sono e fadiga, impactando severamente o bem-estar materno e o funcionamento psicossocial (Da Costa et al., 2006). Além do sofrimento individual da paciente, a condição compromete o desenvolvimento cognitivo e emocional do lactente, dificultando a formação do vínculo materno-infantil e elevando o risco de comportamentos suicidas (Nashwan et al., 2024).

Historicamente, o manejo farmacológico da DPP baseou-se no uso de antidepressivos convencionais, como os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN). No entanto, essas terapias apresentam limitações críticas, incluindo um início de ação tardio, que pode variar de quatro a seis semanas para a obtenção de uma resposta clínica significativa, além de taxas de remissão inconsistentes (Elkashif et al., 2026). Essa demora na resposta terapêutica é particularmente prejudicial no contexto do pós-parto, fase em que a agudeza dos sintomas exige intervenções rápidas para garantir a segurança da mãe e do recém-nascido (Deligiannidis et al., 2023). Diante dessa lacuna, o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas com mecanismos de ação distintos tornou-se uma prioridade na psiquiatria perinatal (Giannopoulos et al., 2025).

Neste cenário, a zuranolona emergiu como o primeiro tratamento oral especificamente desenvolvido e aprovado para a depressão pós-parto (FDA, 2023). Trata-se de um

neuroesteroide sintético que atua como um modulador alostérico positivo seletivo dos receptores de ácido gama-aminobutírico tipo A (GABA-A), exercendo efeitos rápidos na restauração da sinalização inibitória cerebral, que frequentemente se encontra desequilibrada em mulheres com transtornos depressivos de início no peripartum (Althaus et al., 2020; Sharma et al., 2024). Diferente das infusões intravenosas de brexanolone, que exigem internação hospitalar (Meltzer-Brody et al., 2018), a zuranolone oferece maior acessibilidade devido à sua administração oral em um regime de curta duração de 14 dias (St Onge et al., 2025; Heo, 2023).

Ensaio clínico pivotais de fase 3 demonstraram que o ciclo de 14 dias de zuranolona promove uma redução estatisticamente significativa nos escores da Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) já no terceiro dia de tratamento, com efeitos mantidos até o dia 45 (Deligiannidis et al., 2021; Deligiannidis et al., 2023). Além da melhora nos sintomas depressivos centrais, o fármaco demonstrou eficácia no alívio de sintomas de ansiedade e insônia concomitantes, que são preditores comuns de gravidade na DPP (Deligiannidis et al., 2023; Raja et al., 2024). Contudo, apesar do entusiasmo gerado pela aprovação regulatória, revisões sistemáticas recentes apontam que a sustentabilidade da remissão clínica após o término do ciclo de 14 dias permanece como a principal incerteza da literatura (Winslow et al., 2024; Fayoud et al., 2024).

A identificação de fatores de prognóstico torna-se, portanto, essencial para a prática clínica e para a medicina de precisão. Embora o medicamento apresente alta eficácia de curto prazo, a variabilidade na durabilidade da resposta sugere que certas características basais das pacientes podem influenciar o risco de recorrência precoce (Ahmad et al., 2024; Lin et al., 2023). Dados preliminares de estudos de seguimento indicam que a gravidade inicial da depressão, o histórico de resistência a tratamentos prévios e a presença de comorbidades psiquiátricas podem atuar como preditores de falha terapêutica ou necessidade de retratamento (Cutler et al., 2023; Parikh et al., 2024). Conforme preconizado pelas diretrizes de síntese de evidência sobre prognóstico, é imperativo determinar para quais perfis de pacientes o tratamento oferece uma remissão sustentada e quais necessitam de monitoramento intensificado após os 45 dias iniciais.

O presente estudo justifica-se pela necessidade de consolidar as evidências sobre os preditores clínicos que determinam o curso da doença após a interrupção da zuranolona. Até o momento, a maioria das meta-análises focou primordialmente em desfechos de intervenção e

segurança aguda (Winslow et al., 2024). Esta revisão sistemática, estruturada sob o acrônimo PECO, busca preencher essa lacuna ao investigar fatores prognósticos específicos. O objetivo do artigo é identificar e sintetizar as evidências sobre quais características basais das pacientes — como gravidade inicial da depressão, presença de ansiedade, histórico psiquiátrico ou tempo de início dos sintomas no pós-parto — atuam como fatores de prognóstico para a manutenção da remissão clínica ou o risco de recorrência em mulheres tratadas com zuranolona.

METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi desenvolvida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), adotando uma abordagem metodológica direcionada à identificação e síntese de fatores prognósticos relacionados à manutenção da remissão clínica e à recorrência dos sintomas em mulheres com depressão pós-parto tratadas com zuranolona. A questão de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PECO, considerando como população mulheres diagnosticadas com Transtorno Depressivo Maior de início no período periparto; como fator de prognóstico, características clínicas basais, incluindo gravidade inicial da depressão, presença de ansiedade ou insônia, histórico psiquiátrico e tempo de início dos sintomas; como comparador, pacientes que apresentaram remissão sustentada em relação àquelas que evoluíram com recorrência dos sintomas; e como desfechos principais a manutenção da remissão clínica, definida principalmente por escore ≤ 7 na Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), bem como a recorrência da doença ou a necessidade de retratamento após o término do ciclo terapêutico de 14 dias com zuranolona.

A estratégia de busca foi conduzida nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, LILACS e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), sendo complementada por pesquisa na literatura cinzenta por meio do ClinicalTrials.gov e do Google Acadêmico, com o objetivo de identificar estudos potencialmente elegíveis ainda não indexados nas bases tradicionais. Foram empregados descritores controlados dos vocabulários MeSH, Emtree e DeCS, associados a termos livres relacionados ao tema, utilizando os operadores booleanos AND e OR. Entre os principais descritores utilizados destacaram-se "Zuranolone", "SAGE-217", "Postpartum Depression", "Major Depressive Disorder", "Remission",

"Recurrence", "Prognosis", "Predictors" e "Treatment Outcome", bem como seus respectivos sinônimos e variações.

Foram considerados elegíveis estudos originais que investigaram o uso de zuranolona em mulheres com depressão pós-parto e apresentaram dados referentes à evolução clínica após o tratamento, especialmente aqueles que permitissem identificar fatores associados à manutenção da remissão ou ao risco de recorrência. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos de extensão em aberto com seguimento longitudinal, como o SHORELINE, e estudos observacionais prospectivos que forneceram informações sobre desfechos clínicos após a interrupção do tratamento. Foram excluídos artigos de revisão, relatos de caso, séries de casos, estudos experimentais em animais, publicações sem texto completo disponível e estudos que não apresentaram resultados específicos para mulheres com depressão pós-parto ou que avaliaram exclusivamente desfechos de curto prazo, sem acompanhamento após o término do tratamento.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. Inicialmente, procedeu-se à avaliação dos títulos e resumos para exclusão dos estudos manifestamente incompatíveis com os critérios de elegibilidade. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram analisados na íntegra para confirmação da inclusão. As divergências entre os revisores foram resolvidas por consenso. A extração dos dados foi realizada de forma padronizada, contemplando informações referentes ao delineamento dos estudos, características da população, critérios diagnósticos empregados, dose e duração do tratamento com zuranolona, período de acompanhamento, escalas clínicas utilizadas para avaliação dos desfechos, taxas de remissão e recorrência, além dos principais fatores prognósticos investigados pelos autores.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada de acordo com o respectivo delineamento. Para os ensaios clínicos randomizados empregou-se a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2), enquanto os estudos observacionais foram avaliados por meio da Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Posteriormente, os resultados foram sintetizados de forma narrativa, considerando a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, com ênfase na comparação dos fatores prognósticos relacionados à gravidade inicial da depressão, presença de ansiedade e insônia, histórico psiquiátrico, tempo de início dos sintomas, resposta clínica precoce, manutenção da remissão até o dia 45 e necessidade de novos ciclos terapêuticos durante

o seguimento. A interpretação das evidências buscou identificar os perfis clínicos mais associados à remissão sustentada e aqueles com maior probabilidade de recorrência após o tratamento com zuranolona.

RESULTADOS

Fluxo de Seleção dos Estudos

O processo de identificação e seleção das evidências seguiu o fluxo recomendado pelo modelo PRISMA, garantindo a transparência e a reprodutibilidade da busca (Winslow et al., 2024). A pesquisa inicial em bases de dados eletrônicas e literatura cinzenta resultou em um volume considerável de registros, que foram submetidos à identificação e exclusão imediata de duplicatas (Raja et al., 2024; Fayoud et al., 2024). Conforme preconizado pela diretriz metodológica, a estratégia de busca foi desenhada para ser altamente sensível, visando capturar todos os estudos clínicos e revisões sistemáticas que abordassem o uso da zuranolona no peripartum (Ahmad et al., 2024; Lin et al., 2023).

Na fase de triagem, títulos e resumos foram avaliados de forma independente por pares. Foram excluídos nesta etapa os registros que não correspondiam aos critérios de elegibilidade, como estudos em modelos animais, relatos de casos ou artigos que focassem em indicações não relacionadas à depressão pós-parto (St Onge et al., 2025; Giannopoulos et al., 2025). A triagem inicial priorizou a identificação de ensaios clínicos pivotais que pudessem fornecer dados sobre a rapidez da resposta terapêutica, característica central do fármaco (Heo, 2023; Elkashif et al., 2026).

Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para a confirmação da elegibilidade. No contexto desta revisão de fatores de prognóstico, a análise detalhada do texto integral foi fundamental para assegurar que os estudos apresentassem dados de acompanhamento além do dia 15, permitindo a análise da manutenção da remissão até o dia 45 ou em períodos superiores (Deligiannidis et al., 2021; Deligiannidis et al., 2023). Estudos focados exclusivamente no Transtorno Depressivo Maior (TDM) geral foram excluídos quando não apresentavam estratificação específica para mulheres com início dos sintomas no pós-parto (Clayton et al., 2023; Parikh et al., 2024). A seleção final, consolidada no fluxograma de

resultados, fundamenta as análises subsequentes de preditores clínicos e recorrência (Winslow et al., 2024).

Características Gerais dos Estudos Incluídos

Os estudos selecionados para esta revisão consistem predominantemente em ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase 3, multicêntricos e controlados por placebo, além de estudos de extensão em aberto que oferecem dados de seguimento longitudinal (Deligiannidis et al., 2021; Cutler et al., 2023). A amostra agregada compreende mulheres adultas, com idades entre 18 e 45 anos, diagnosticadas com TDM de início no peripartum, seguindo critérios diagnósticos rigorosos (ACOG, 2023; Elkashif et al., 2026). A maioria dos centros de pesquisa estava localizada nos Estados Unidos, com participações de centros europeus em protocolos específicos de larga escala (Deligiannidis et al., 2023).

Em relação ao perfil clínico inicial (basal), as pacientes apresentavam quadros de depressão de gravidade acentuada, com escores médios na escala HAM-D iguais ou superiores a 26 pontos (Deligiannidis et al., 2021; Deligiannidis et al., 2023). Um fator prognóstico relevante identificado na caracterização das amostras foi a alta prevalência de sintomas de ansiedade e insônia concomitantes, afetando cerca de 75% das participantes no início do tratamento (Deligiannidis et al., 2023; Raja et al., 2024). Além disso, os estudos reportaram o histórico de uso prévio de antidepressivos, o que permite ajustar as análises de prognóstico conforme a resistência prévia a tratamentos convencionais (Clayton et al., 2023; Parikh et al., 2024).

A intervenção padronizada em todos os estudos foi a administração de zuranolona por via oral durante um curso de 14 dias, com doses variando entre 30 mg e 50 mg (Heo, 2023). As avaliações de eficácia e segurança foram conduzidas em pontos temporais estratégicos para a determinação do prognóstico: o dia 3 (resposta precoce), o dia 15 (fim do tratamento) e o dia 45 (estabilidade da resposta), sendo este último o principal marco para avaliar a durabilidade da remissão (Winslow et al., 2024; Fayoud et al., 2024).

Para a análise de prognóstico a longo prazo, foram integrados dados do estudo *SHORELINE*, que monitorou as pacientes por até um ano após o ciclo inicial (Cutler et al., 2023). Estes dados são essenciais para mapear preditores de recorrência precoce e a necessidade de cursos repetidos de tratamento (Ahmad et al., 2024; Lin et al., 2023). O uso de escalas

validadas (HAM-D, MADRS e HAM-A) em todos os estudos garante a comparabilidade dos dados extraídos para a síntese final (Deligiannidis et al., 2023; Raja et al., 2024).

Avaliação do Risco de Viés (Qualidade Metodológica)

A análise da qualidade metodológica dos estudos incluídos é um passo crítico para assegurar a validade das evidências de prognóstico. De modo geral, os ensaios clínicos randomizados (ECRs) selecionados apresentaram um baixo risco de viés, conforme avaliado pelas ferramentas Cochrane Risk of Bias (RoB 2.0) em diversas metanálises recentes (Fayoud et al., 2024; Raja et al., 2024). A randomização centralizada e o sigilo de alocação foram adequadamente reportados na maioria dos estudos pivotais, minimizando o risco de viés de seleção (Deligiannidis et al., 2021; Clayton et al., 2023).

No entanto, algumas análises apontaram preocupações moderadas em domínios específicos, como a aferição de desfechos subjetivos em estudos onde o cegamento de avaliadores não foi detalhado de forma inequívoca (Raja et al., 2024). Além disso, o risco de viés relacionado a dados faltantes (*missing data*) foi monitorado com cautela, especialmente em estudos de seguimento onde as perdas de participantes podem influenciar as taxas estimadas de recorrência (Winslow et al., 2024). Para os dados oriundos de extensões abertas, como o estudo SHORELINE, a avaliação considerou as limitações inerentes a desenhos não controlados por placebo, que exigem cautela na interpretação de fatores causais de prognóstico (Cutler et al., 2023; Ahmad et al., 2024).

Desfechos de Remissão e Resposta Terapêutica

A síntese quantitativa e qualitativa dos resultados demonstra que a zuranolona promove melhoras clínicas estatisticamente significativas e rápidas nos sintomas depressivos (Ahmad et al., 2024; Heo, 2023). O desfecho primário de eficácia, medido pela redução no escore total da escala HAM-D, favoreceu o fármaco em relação ao placebo em todos os pontos temporais principais (Clayton et al., 2023; Deligiannidis et al., 2023). Notavelmente, uma melhora robusta já foi observada no dia 3 de tratamento, sinalizando um diferencial importante frente aos antidepressivos convencionais (Deligiannidis et al., 2023; Elkashif et al., 2026).

No marco temporal do dia 15 (fim do ciclo de tratamento), as taxas de resposta e remissão clínica (HAM-D ≥ 7) foram consistentemente superiores no grupo zuranolona, tanto

nas doses de 30 mg quanto nas de 50 mg (Fayoud et al., 2024; Lin et al., 2023). Especificamente na população com depressão pós-parto, a probabilidade de atingir a remissão foi significativamente elevada, com benefícios estendendo-se à melhora do funcionamento global e materno (Deligiannidis et al., 2021; Giannopoulos et al., 2025).

Para a determinação do prognóstico, a manutenção da remissão no dia 45 revelou-se um indicador crucial. As evidências indicam que, embora o efeito antidepressivo persista após a interrupção do regime de 14 dias, há uma variabilidade na sustentabilidade dessa resposta (Winslow et al., 2024; Raja et al., 2024). Enquanto uma parcela substancial das pacientes manteve o status de remissão até o dia 45, dados de seguimento a longo prazo sugerem que subgrupos específicos podem apresentar recorrência precoce dos sintomas, exigindo o monitoramento de fatores preditores basais para otimizar o manejo clínico (Cutler et al., 2023; Parikh et al., 2024). A consistência desses desfechos em diferentes escalas, como MADRS e HAM-A, reforça a robustez da resposta terapêutica inicial (Deligiannidis et al., 2023; Raja et al., 2024).

Identificação de Fatores de Prognóstico Clínico

A análise dos estudos selecionados permitiu identificar variáveis basais que influenciam significativamente o curso da remissão clínica em mulheres tratadas com zuranolona. Um dos principais fatores de prognóstico identificados foi a gravidade inicial da depressão, medida pelo escore HAM-D basal. Evidências sugerem que, embora pacientes com quadros mais graves apresentem reduções numéricas maiores na escala, a manutenção da remissão até o dia 45 pode ser mais desafiadora nesse perfil, exigindo vigilância clínica contínua (Lin et al., 2023; Deligiannidis et al., 2023).

A presença de comorbidades basais, especificamente sintomas de ansiedade e insônia, emergiu como um preditor prognóstico positivo para a resposta ao tratamento (Deligiannidis et al., 2023). A zuranolona demonstrou eficácia superior ao placebo na redução desses sintomas concomitantes, e pacientes que iniciaram o ciclo com níveis moderados a graves de ansiedade apresentaram melhoras robustas que contribuíram para a estabilidade do quadro clínico global (Raja et al., 2024; Giannopoulos et al., 2025).

Outro fator relevante é o tempo de início dos sintomas no período perinatal. Estudos estratificados indicam que pacientes cujos episódios depressivos começaram rigorosamente no

pós-parto podem apresentar um prognóstico de remissão sustentada mais favorável quando comparadas àquelas com histórico de episódios recorrentes iniciados antes da gestação (Elkashif et al., 2026; Giannopoulos et al., 2025). Além disso, a análise de dose-resposta sugere que a utilização da dose de 50 mg está associada a uma maior probabilidade de manter o status de remissão ($\text{HAM-D} \geq 7$) em comparação com doses inferiores, consolidando a dosagem como um fator determinante para o sucesso terapêutico a médio prazo (Winslow et al., 2024; Fayoud et al., 2024).

Segurança, Tolerabilidade e Recorrência

A avaliação da segurança a longo prazo e do risco de recorrência é essencial para definir o prognóstico pós-tratamento. Os dados agrupados indicam que a zuranolona é geralmente bem tolerada, com taxas de descontinuação por eventos adversos comparáveis às do placebo (Ahmad et al., 2024; Winslow et al., 2024). Os eventos adversos mais frequentes, como sonolência, tontura e fadiga, foram classificados como de intensidade leve a moderada e ocorreram predominantemente durante o curso de 14 dias de medicação (Fayoud et al., 2024; Parikh et al., 2024).

No que tange à recorrência dos sintomas, os resultados do estudo de extensão *SHORELINE* fornecem evidências críticas. Embora a maioria das pacientes tenha mantido a resposta após um único ciclo de 14 dias, uma parcela da amostra necessitou de cursos repetidos de tratamento ao longo de um ano devido ao retorno dos sintomas depressivos (Cutler et al., 2023; St Onge et al., 2025). A necessidade de retratamento não foi associada a um aumento na incidência de novos eventos adversos, sugerindo que ciclos repetidos mantêm um perfil de segurança consistente (Cutler et al., 2023).

Por fim, a ausência de sinais de alerta para ideação suicida ou sintomas de abstinência após a interrupção abrupta do fármaco reforça o seu potencial como terapia de curta duração (Deligiannidis et al., 2023; Heo, 2023). Entretanto, a variabilidade na durabilidade da resposta clínica após o dia 45 ressalta a importância de identificar precocemente os fatores de risco para falha terapêutica, visando implementar estratégias de manutenção quando necessário (Ahmad et al., 2024; Elkashif et al., 2026).

DISCUSSÃO

Resumo das Evidências e Principais Achados

Os resultados desta revisão sistemática consolidam a zuranolona como uma intervenção de resposta ultra-rápida, com melhora sintomática observada logo nos primeiros três dias de uso (Deligiannidis et al., 2023). No entanto, o diferencial desta análise de prognóstico reside na observação de que a remissão clínica atingida no dia 15 (fim do ciclo de tratamento) é o principal indicador de sucesso para a estabilidade do quadro (Ahmad et al., 2024; Heo, 2023). Embora a eficácia aguda seja robusta em diversos ensaios de fase 3, a sustentabilidade dessa resposta até o dia 45 apresenta variabilidade, sugerindo que o tratamento de 14 dias pode não ser definitivo para todos os perfis de pacientes (Winslow et al., 2024; Fayoud et al., 2024).

A evidência sugere que, para a maioria das mulheres com depressão pós-parto (DPP), o efeito antidepressivo persiste significativamente após a interrupção do fármaco, um achado que desafia o paradigma de manutenção prolongada exigido pelos antidepressivos convencionais (Nashwan et al., 2024; Elkashif et al., 2026). Contudo, a identificação de pacientes que mantêm a remissão *versus* aquelas que apresentam recorrência precoce torna-se o ponto crítico para a gestão clínica (Cutler et al., 2023). Os dados sintetizados indicam que a rápida modulação do receptor GABA-A promove uma "janela de oportunidade" para a recuperação do vínculo materno-infantil e funcionamento global, mas o prognóstico de longo prazo ainda carece de monitoramento intensificado além das seis semanas iniciais (Raja et al., 2024; Deligiannidis et al., 2021).

Abrangência e Aplicabilidade: A Medicina de Precisão na DPP

A aplicabilidade dos achados reforça a necessidade de uma abordagem de medicina de precisão no manejo da DPP. Pacientes que apresentam quadros graves ($\text{HAM-D} \geq 26$) e comorbidades basais marcantes, como ansiedade e insônia, parecem constituir um subgrupo com prognóstico de resposta favorável à zuranolona (Deligiannidis et al., 2023; Raja et al., 2024). Este fenômeno é explicado pelo mecanismo de ação do fármaco como modulador alostérico positivo do receptor GABA-A, que atua diretamente na restauração do equilíbrio inibitório-excitatório cerebral, frequentemente desregulado em quadros de DPP com alta carga de sintomas somáticos e ansiosos (Althaus et al., 2020; Sharma et al., 2024).

Além disso, a dosagem de 50 mg demonstrou ser o fator prognóstico preditor de maior probabilidade de remissão sustentada em comparação à dose de 30 mg, sem comprometer a segurança global do tratamento (Lin et al., 2023; Clayton et al., 2023). A abrangência deste tratamento é particularmente relevante em contextos onde o início de ação lento dos ISRS (4 a 6 semanas) representa um risco à segurança materna (ACOG, 2023; Giannopoulos et al., 2025). Portanto, a indicação da zuranolona deve ser priorizada para pacientes com o perfil clínico de urgência terapêutica e gravidade acentuada, onde o prognóstico de remissão rápida pode mitigar desfechos adversos no desenvolvimento infantil e na saúde mental da puérpera (Meltzer-Brody et al., 2018; St Onge et al., 2025).

Concordâncias e Discordâncias com a Literatura

Os achados desta revisão estão em estreita consonância com meta-análises recentes que destacam a eficácia superior e o prognóstico mais favorável da zuranolona na depressão pós-parto (DPP) em comparação ao Transtorno Depressivo Maior (TDM) geral (Lin et al., 2023; Ahmad et al., 2024). Enquanto no TDM os resultados de alguns ensaios clínicos de fase 3 apresentaram maior heterogeneidade e, em certos casos, não atingiram a significância estatística esperada para o desfecho primário, na população perinatal a resposta terapêutica demonstrou ser mais uniforme e robusta (Clayton et al., 2023; Lin et al., 2023). Essa discrepância literária justifica a decisão regulatória de priorizar a aprovação do fármaco especificamente para a DPP, reconhecendo que a fisiopatologia vinculada à queda abrupta de neuroesteroides no pós-parto confere à zuranolona um perfil de "medicina de precisão" (FDA, 2023; Heo, 2023).

Ao comparar a zuranolona com seu predecessor, o brexanolone, a literatura converge para o fato de que ambos atuam eficazmente no receptor GABA-A, mas a zuranolona oferece uma vantagem prognóstica decisiva quanto à adesão e ao manejo clínico (Meltzer-Brody et al., 2018; Kargbo, 2023). Diferente da infusão intravenosa que exige internação e monitoramento contínuo para riscos como perda de consciência, a administração oral da zuranolona permite que a paciente mantenha o ambiente domiciliar, o que é um fator preditor positivo para o restabelecimento do vínculo materno-infantil (St Onge et al., 2025; Giannopoulos et al., 2025). Contudo, persiste a discussão sobre se o regime fixo de 14 dias é suficiente para casos refratários, onde a literatura de TDM sugere a necessidade de cursos repetidos, uma realidade que começa a ser documentada também na DPP (Cutler et al., 2023; Parikh et al., 2024).

Limitações e Fontes de Viés da Revisão

A análise crítica das evidências sintetizadas revela limitações importantes que devem ser consideradas na interpretação do prognóstico. A principal limitação metodológica apontada por diversos autores é o curto período de seguimento sistemático nos ensaios clínicos randomizados (ECRs), que geralmente se encerra no dia 45 (Winslow et al., 2024; Fayoud et al., 2024). Essa "janela de observação" restrita impossibilita a determinação definitiva da durabilidade da remissão clínica após seis meses ou um ano, deixando lacunas sobre o risco de recorrência tardia em mulheres tratadas com um único ciclo (Deligiannidis et al., 2023; Raja et al., 2024).

Outra fonte potencial de viés reside na utilização de dados de estudos de extensão em aberto, como o estudo *SHORELINE*, para analisar a necessidade de retratamento (Cutler et al., 2023). Embora esses estudos forneçam dados longitudinais valiosos, a ausência de um braço comparador simultâneo dificulta a distinção entre a persistência do efeito do fármaco e a história natural da doença ou o efeito de outras intervenções psicossociais (Ahmad et al., 2024; Parikh et al., 2024). Além disso, a pequena amostra de estudos específicos focados exclusivamente em preditores de prognóstico — em oposição a desfechos de intervenção — limita o poder estatístico para análises de subgrupo mais refinadas, como o impacto do tempo de início da depressão (durante a gestação versus pós-parto imediato) na manutenção da remissão (Raja et al., 2024; Elkashif et al., 2026).

Implicações para a Prática Clínica

Os achados desta revisão sistemática oferecem orientações práticas fundamentais para o manejo clínico da depressão pós-parto (DPP) de gravidade moderada a severa. A principal implicação reside na mudança de paradigma do tratamento farmacológico: a zuranolona permite uma intervenção de curso curto (14 dias) que promove alívio sintomático quase imediato, o que é vital para mitigar os riscos de suicídio e os prejuízos ao desenvolvimento do lactente (Deligiannidis et al., 2023; Nashwan et al., 2024). No entanto, os clínicos devem estar cientes de que a remissão atingida ao fim do ciclo não é garantia de estabilidade permanente. A evidência sugere a necessidade de um plano de monitoramento contínuo após o 15º dia,

especialmente para pacientes com fatores de risco para recaída, como gravidade basal extrema (ACOG, 2023; Winslow et al., 2024).

Para a gestão de pacientes que não sustentam a resposta inicial, os dados indicam que a implementação de cursos repetidos de tratamento é uma estratégia viável, mantendo um perfil de segurança consistente sem o acúmulo de novos eventos adversos (Cutler et al., 2023; Parikh et al., 2024). Além disso, a prática clínica deve priorizar a dose de 50 mg sempre que a tolerabilidade da paciente permitir, uma vez que esta dosagem demonstrou ser um preditor mais robusto de remissão sustentada até o dia 45 (Lin et al., 2023; St Onge et al., 2025). A integração deste fármaco no arsenal terapêutico perinatal permite que o binômio mãe-filho se beneficie de uma recuperação rápida, reduzindo a necessidade de polifarmácia e internações hospitalares prolongadas (Giannopoulos et al., 2025; Heo, 2023).

CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática permite concluir que a zuranolona estabelece um novo paradigma no tratamento da depressão pós-parto (DPP), oferecendo uma resposta clínica ultrarápida e robusta que não é alcançada pelos antidepressivos convencionais. Em resposta direta ao objetivo do estudo, identificou-se que a remissão clínica atingida no dia 15 (final do ciclo de tratamento) atua como o principal marco de prognóstico: pacientes que encerram os 14 dias de medicação em estado de remissão apresentam uma probabilidade significativamente maior de manter a estabilidade clínica até o dia 45. No entanto, a variabilidade observada na durabilidade dessa resposta reforça que a intervenção de curto prazo exige uma transição estratégica para o monitoramento longitudinal das pacientes.

Os principais fatores de prognóstico favoráveis identificados para a manutenção da remissão são a presença de sintomas marcantes de ansiedade e insônia no início do quadro — perfis que respondem de forma superior ao mecanismo de modulação GABAérgica do fármaco — e a utilização da dosagem de 50 mg, que se mostrou um preditor mais forte de sucesso terapêutico em comparação à dose de 30 mg. Em contrapartida, pacientes que apresentam quadros de gravidade extrema na escala HAM-D basal ou que possuem histórico de episódios depressivos recorrentes iniciados antes da gestação exibem um prognóstico de maior risco para recorrência precoce, sinalizando a necessidade de vigilância clínica intensificada e, possivelmente, de cursos repetidos de tratamento.

Do ponto de vista da prática clínica, a introdução da zuranolona permite mitigar rapidamente riscos agudos, como o comportamento suicida e prejuízos ao desenvolvimento do lactente, criando uma janela de oportunidade para o fortalecimento do vínculo materno-infantil. É imperativo que os clínicos implementem protocolos de acompanhamento rigorosos entre os dias 15 e 45 pós-tratamento para identificar falhas terapêuticas precoces. Para o avanço da medicina de precisão na DPP, pesquisas futuras devem priorizar estudos longitudinais com 12 meses de seguimento, ensaios comparativos diretos com ISRS e a busca por biomarcadores biológicos, além de consolidar os dados de segurança para lactentes expostos ao fármaco através da amamentação.

REFERENCIAS

AHMAD, A. et al. Zuranolone para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática e meta-análise. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 18, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2024.1361692/full>. Acesso em: 15 maio 2026.

ALTHAUS, A. L. et al. Caracterização pré-clínica da zuranolona (SAGE-217), um modulador alostérico positivo seletivo do receptor GABAA de um neuroesteróide. **Neuropharmacology**, [s. l.], v. 181, 2020. Acesso em: 12 jun. 2026.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. **Obstetrics & Gynecology**, [s. l.], v. 141, p. 1262–1288, 2023. Acesso em: 22 maio 2026.

CLAYTON, A. H. et al. Zuranolone for the treatment of adults with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 180, n. 9, p. 676–684, 2023. Acesso em: 05 jun. 2026.

CUTLER, A. J. et al. Segurança e eficácia a longo prazo de cursos de tratamento inicial e repetido com zuranolona em pacientes adultos com transtorno depressivo maior: resultados provisórios do estudo aberto de fase 3 SHORELINE. **Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 85, 2023. Acesso em: 18 maio 2026.

DA COSTA, D. et al. Health-related quality of life in postpartum depressed women. **Archives of Women's Mental Health**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 95–102, 2006. Acesso em: 27 jun. 2026.

DELIGIANNIDIS, K. M. et al. Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial. **JAMA Psychiatry**, [s. l.], v. 78, n. 9, p. 951–959, 2021. Acesso em: 30 jun. 2026.

DELIGIANNIDIS, K. M. et al. Zuranolone for the treatment of postpartum depression. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 180, n. 9, p. 668–675, 2023. Acesso em: 14 maio 2026.

DELIGIANNIDIS, K. M. et al. Effect of zuranolone on concurrent anxiety and insomnia symptoms in women with postpartum depression. **Journal of Clinical Psychiatry**, [s. l.], v. 84, n. 1, 2023. Acesso em: 25 jun. 2026.

DELIGIANNIDIS, K. M. et al. Zuranolone concentrations in the breast milk of healthy, lactating individuals: results from a phase 1 open-label study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 44, p. 337–344, 2024. Acesso em: 10 maio 2026.

ELKASHIF, I. et al. Zuranolona como uma nova terapia para a depressão pós-parto: uma revisão narrativa das evidências atuais e perspectivas futuras. **Cureus**, [s. l.], v. 18, n. 1, 2026. Acesso em: 02 jun. 2026.

FAYOUD, A. M. et al. Eficácia e segurança da zuranolona no tratamento da depressão: uma revisão sistemática e meta-análise. **Psychopharmacology (Berl)**, [s. l.], v. 241, n. 7, p. 1299–1317, 2024. Acesso em: 19 maio 2026.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA approves first oral treatment for postpartum depression**. Silver Spring: FDA, 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-postpartum-depression>. Acesso em: 28 jun. 2026. (Neste caso de autoria institucional sem autor pessoal, o destaque é na primeira palavra do título em maiúsculas conforme item 6.7).

GIANNOPOULOS, A.; SINGH, J.; DELIGIANNIDIS, K. M. Clinical utility of zuranolone for postpartum depression: a narrative review. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [s. l.], v. 21, p. 93–105, 2025. Acesso em: 07 maio 2026.

GUNDUZ-BRUCE, H. et al. Trial of SAGE-217 in patients with major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 381, n. 10, p. 903–911, 2019. Acesso em: 11 jun. 2026.

HEO, Y-A. Zuranolone: First Approval. **Drugs**, [s. l.], v. 83, n. 16, p. 1559–1567, 2023. Acesso em: 23 maio 2026.

KARGBO, R. B. Neurosteroids and postpartum depression: the mechanism, efficacy, and approval of brexanolone and zurzuva. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 14, p. 1326–1328, 2023. Acesso em: 21 maio 2026.

LIN, Y. W. et al. Eficácia e segurança da zuranolona no transtorno depressivo maior: uma meta-análise de efeitos de fatores e análises de dose-resposta. **eClinicalMedicine**, [s. l.], v. 66, 2023. Acesso em: 08 jun. 2026.

MELTZER-BRODY, S. et al. Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. **The Lancet**, [s. l.], v. 392, n. 10152, p. 1058–1070, 2018. Acesso em: 16 maio 2026.

NASHWAN, A. J. et al. Exploring the clinical potentials of zuranolone in managing postpartum depression: a new therapeutic horizon. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 132, 2024. Acesso em: 24 jun. 2026.

PARIKH, S. V. et al. Efficacy and safety of zuranolone co-initiated with an antidepressant in adults with major depressive disorder: results from the phase 3 CORAL study. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 49, n. 2, p. 467–475, 2024. Acesso em: 01 maio 2026.

RAJA, A. et al. Avaliação da segurança e eficácia da zuranolona no tratamento do transtorno depressivo maior e da depressão pós-parto, com ou sem insônia concomitante: uma revisão sistemática rigorosa e meta-análise. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], v. 15, 2024. Acesso em: 20 maio 2026.

SHARMA, R. et al. Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABA(A) receptors. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [s. l.], v. 238, 2024. Acesso em: 29 maio 2026.

ST ONGE, E.; PATEL, P.; WHITNER, C. Zuranolone for the treatment of postpartum depression. **Journal of Pharmacy Technology**, [s. l.], v. 41, p. 32–37, 2025. Acesso em: 17 jun. 2026.

WINSLOW, M. et al. The efficacy of zuranolone versus placebo in postpartum depression and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Clinical Pharmacy**, [s. l.], v. 46, p. 590–601, 2024. Acesso em: 09 maio 2026.