

Endocrinologia e Medicina Estética

Edição X

Capítulo 7

FUNDAMENTOS ENDÓCRINOS E TERAPIA DA DEPRESSÃO PÓS- PARTO

GABRIELA DANTAS CARVALHO¹
GUILHERME BARROSO LANGONI DE FREITAS²

¹Docente – Departamento de Medicina, Universidade Federal do Maranhão.

²Docente – Departamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá- UEM.

Palavras-chave: Depressão Pós-parto; Pré-natal; Neurobiologia

DOI

10.59290/5294270300

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) é uma das complicações psiquiátricas mais prevalentes do ciclo gravídico-puerperal, acometendo aproximadamente 10–20% das mulheres, com estimativas médias em torno de 15% quando avaliada nos primeiros 12 meses após o parto, intervalo mais frequentemente adotado em estudos epidemiológicos e clínicos (O'HARA & MC-CABE, 2013; SHOREY *et al.*, 2018; GAVIN *et al.*, 2005). O risco de desenvolvimento da DPP é influenciado por múltiplos fatores, incluindo condições socioeconômicas desfavoráveis, história prévia de transtornos psiquiátricos, exposição a eventos estressores no período perinatal e idade materna. Estudos populacionais descrevem maior vulnerabilidade tanto em mulheres mais jovens, especialmente adolescentes e adultas jovens, quanto em gestantes de idade materna avançada, geralmente acima de 35 anos, variando conforme o contexto socioeconômico e cultural analisado. Do ponto de vista diagnóstico, a prevalência reportada depende do instrumento utilizado, sendo frequentemente baseada em escalas de rastreamento validadas, como a *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), ou em entrevistas clínicas estruturadas segundo critérios do DSM, o que contribui para a heterogeneidade dos resultados observados na literatura.

Os impactos da DPP extrapolam o sofrimento psíquico materno, estando associados a prejuízos relevantes no vínculo materno-infantil, maior risco de desmame precoce, comprometimento do cuidado parental e alterações no desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental da criança (GAVIN *et al.*, 2005; SHOREY *et al.*, 2018). Além disso, dados de vigilância epidemiológica indicam que o suicí-

dio constitui uma das principais causas de mortalidade materna tardia em países de alta renda, frequentemente superando causas obstétricas diretas após o primeiro ano pós-parto. Esses achados reforçam a gravidade clínica da DPP e evidenciam a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e direcionadas a esse período específico da vida reprodutiva feminina (HOWARD *et al.*, 2014).

Historicamente, o manejo farmacológico da depressão pós-parto seguiu o mesmo paradigma terapêutico da depressão maior não relacionada ao ciclo reprodutivo, com predomínio do uso de antidepressivos clássicos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), associados ou não à psicoterapia. Embora esses fármacos apresentem eficácia estabelecida na depressão maior, sua efetividade na DPP é variável, caracterizando-se por latência terapêutica prolongada e taxas relevantes de resposta incompleta (STEWART & VIGOD, 2016). Além disso, o uso de ISRS no período perinatal tem sido amplamente discutido à luz de possíveis repercussões no neurodesenvolvimento infantil. Estudos observacionais sugerem uma associação entre a exposição intrauterina a ISRS, alterações no sistema serotoninérgico em períodos críticos do desenvolvimento e aumento do risco de transtornos do espectro autista (TEA), hipótese biologicamente plausível considerando o papel central da serotonina na organização cortical, na migração neuronal e na sinaptogênese. Embora a magnitude dessa associação seja variável entre os estudos e fortemente influenciada por fatores de confusão, como a gravidade da psicopatologia materna e a vulnerabilidade genética, os dados disponíveis sustentam a relevância dessa hipótese e justificam cautela clínica e investigação contínua (HVIID *et al.*, 2013; SUJAN *et al.*, 2017).

Do ponto de vista farmacológico e clínico, os antidepressivos clássicos também apresentam um perfil de efeitos adversos que pode ser particularmente problemático no período pós-parto, incluindo exacerbação inicial de ansiedade, distúrbios do sono, disfunção sexual e sintomas gastrointestinais, fatores que impactam negativamente a adesão terapêutica em um contexto de elevada demanda física e emocional (PAYNE & MAGUIRE, 2019; STEWART & VIGOD, 2016). Adicionalmente, sabe-se que os ISRS atravessam a placenta e estão presentes no leite materno em concentrações variáveis, podendo estar associados a quadros de adaptação neonatal e alterações transitórias do tônus serotoninérgico no recém-nascido. Esses aspectos, somados à incerteza quanto aos efeitos de longo prazo da modulação serotoninérgica precoce, contribuem para a hesitação no uso desses fármacos e para a elevada taxa de subtratamento ou interrupção precoce da terapêutica farmacológica na DPP.

Nas últimas décadas, entretanto, avanços consistentes no entendimento das adaptações neuroendócrinas da gestação e do puerpério têm modificado de forma substancial essa perspectiva. Evidências experimentais e clínicas demonstram que a depressão pós-parto está intimamente relacionada à retirada abrupta de esteroides ovarianos após o parto, à disrupção da neuroesteroidogênese e à consequente alteração da neurotransmissão inibitória mediada por receptores GABA-A, em interação dinâmica com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e os sistemas de resposta ao estresse (MAGUIRE & MODY, 2008; MELTZER-BRODY *et al.*, 2018; PAYNE & MAGUIRE, 2019). Esse novo arcabouço neurobiológico não apenas aprofunda a compreensão da DPP como uma condição distinta, mas também fundamenta o desenvolvimento de abordagens farmacológicas direcionadas aos seus mecanismos centrais, inaugu-

rando uma nova era no tratamento dessa condição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vias Neurobiológicas da Depressão Pós-Parto

A gestação e o puerpério representam o período de maior plasticidade neuroendócrina da vida reprodutiva feminina, caracterizado por adaptações profundas nos sistemas hormonais, neurotransmissores e circuitos de resposta ao estresse. Durante a gravidez, há elevação progressiva e sustentada dos níveis de estradiol e progesterona, com produção placentária significativa, culminando em concentrações séricas muito superiores às observadas fora do período gestacional. Após o parto, entretanto, ocorre uma retirada abrupta desses esteroides ovarianos, em especial da progesterona, configurando um verdadeiro colapso hormonal. Evidências experimentais e clínicas indicam que essa retirada abrupta atua como um gatilho neurobiológico central para a depressão pós-parto em mulheres vulneráveis, mais do que os níveis hormonais absolutos em si (BLOCH *et al.*, 2000; MELTZER-BRODY *et al.*, 2018).

A progesterona exerce papel fundamental no sistema nervoso central não apenas como hormônio reprodutivo, mas também como precursora de neuroesteroides biologicamente ativos, com destaque para a alopregnanolona. Esse neuroesteroide é um potente modulador alostérico positivo dos receptores GABA-A, principal sistema inibitório do cérebro, promovendo efeitos ansiolíticos, antidepressivos e reguladores da resposta ao estresse. Durante a gestação, os níveis elevados de progesterona sustentam concentrações aumentadas de alopregnanolona no cérebro, levando a uma adaptação progressiva dos receptores GABA-A, incluindo alterações na composição de subunidades e na sensibilidade sináptica. No pós-parto, a queda abrupta da progesterona resulta em redução acentuada

da da alopregnanolona, expondo um sistema GABAérgico previamente adaptado a níveis elevados de neuroesteroides, agora incapaz de manter o tônus inibitório adequado (MAGUIRE & MODY, 2008; MAGUIRE, 2019).

Particular atenção tem sido dada aos receptores GABA-A contendo a subunidade delta, predominantemente extrasinápticos, responsáveis pela inibição tônica e pelo controle fino da excitabilidade neuronal. Estudos em modelos animais demonstram que a falha na regulação dessas subunidades durante o período periparto resulta em comportamento depressivo e ansioso no pós-parto, mesmo na ausência de alterações comportamentais durante a gestação. Fêmeas com disfunção adaptativa desses receptores exibem hipersensibilidade ao estresse e alterações marcantes no comportamento materno, reforçando o papel central da neurotransmissão GABAérgica na fisiopatologia da depressão pós-parto (MAGUIRE & MODY, 2008; LUSCHER *et al.*, 2011).

A disfunção do sistema GABAérgico no puerpério não ocorre de forma isolada, mas interage de maneira estreita com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), principal regulador da resposta ao estresse. Durante a gestação, observa-se uma modulação fisiológica do eixo HPA, com alterações na secreção de cortisol e na sensibilidade aos glicocorticoides, fenômeno considerado adaptativo para proteger o feto e a mãe. No pós-parto, a integridade da inibição GABAérgica é essencial para a normalização desse eixo. A redução da alopregnanolona e a consequente perda do tônus inibitório facilitam a hiperativação do eixo HPA, resultando em respostas exacerbadas ao estresse, alterações na liberação de CRH e cortisol e maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas depressivos (PAYNE & MAGUIRE, 2019; MELTZER-BRODY *et al.*, 2018).

Além da interação com o eixo HPA, a retirada abrupta de esteroides ovarianos impacta

diretamente a plasticidade sináptica, a neurogênese e a função de circuitos límbicos envolvidos na regulação do humor, como o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal. O estradiol, por exemplo, exerce efeitos neuroprotetores e moduladores da transmissão glutamatérgica e serotoninérgica, enquanto a alopregnanolona influencia a estabilidade emocional por meio do controle da excitabilidade neuronal. A perda simultânea desses efeitos moduladores no pós-parto cria um ambiente neurobiológico propício à desregulação emocional, especialmente em mulheres com vulnerabilidade prévia ou exposição a fatores estressores adicionais (BLOCH *et al.*, 2000; GORDON *et al.*, 2015).

Esse conjunto de evidências sustenta a compreensão da depressão pós-parto como uma condição neuroendócrina distinta, caracterizada não apenas por alterações nos níveis hormonais, mas sobretudo por uma falha nos mecanismos adaptativos do cérebro frente às mudanças abruptas do ambiente hormonal. A centralidade do sistema GABA-A e da neuroesteroidogênese nesse processo oferece uma explicação coerente para a limitação dos antidepressivos clássicos e fundamenta o desenvolvimento de estratégias farmacológicas direcionadas à restauração da inibição tônica e da estabilidade neurobiológica no período pós-parto.

Tratamento

O tratamento farmacológico da depressão pós-parto historicamente baseou-se na extrapolação de estratégias utilizadas na depressão maior, com predomínio do uso de antidepressivos clássicos, especialmente os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, associados ou não à psicoterapia. Embora esses fármacos apresentem utilidade clínica em parte das pacientes, sua aplicação no puerpério é limitada por latência terapêutica prolongada, taxas relevantes de resposta incompleta, efeitos adversos que comprometem adesão em um período de elevada de-

manda funcional e, sobretudo, pela ausência de especificidade mecanística para as adaptações neuroendócrinas e neuroesteroidais características desse período (STEWART & VIGOD, 2016; PAYNE & MAGUIRE, 2019). Nesse cenário, o desenvolvimento de moduladores alostéricos positivos do receptor GABA-A, inspirados na fisiologia dos neuroesteroides endógenos, representa uma mudança conceitual no tratamento da depressão pós-parto, ao alinhar diretamente mecanismo farmacológico e fisiopatologia.

Brexanolona

Mecanismo de Ação e Racional Farmacológico

A brexanolona é uma formulação intravenosa de alopregnanolona, neuroesteroide endógeno derivado da progesterona, com potente ação como modulador alostérico positivo dos receptores GABA-A, tanto em sítios sinápticos quanto extrasinápticos. Seu racional farmacológico baseia-se na restauração rápida do tônus inibitório cerebral comprometido após a retirada abrupta de progesterona e alopregnanolona no pós-parto, corrigindo uma falha adaptativa central do sistema GABAérgico e reduzindo a hiperexcitabilidade neuronal associada aos sintomas depressivos e ansiosos. Essa abordagem distingue-se claramente dos antidepressivos clássicos, por atuar diretamente em um mecanismo neurobiológico específico do puerpério (MAGUIRE & MODY, 2008; WALTON & MAGUIRE, 2019).

Posologia e Forma de Administração

A brexanolona é administrada por infusão intravenosa contínua durante 60 horas, em ambiente hospitalar ou unidade especializada, com esquema de titulação progressiva até dose alvo, seguida de fase de manutenção e desmame. Esse regime foi desenhado para garantir níveis estáveis do neuroesteroide no sistema nervoso

central, reproduzindo de forma controlada a exposição sustentada observada durante a gestação (KANES *et al.*, 2017).

Eficácia Clínica

Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, demonstraram redução significativa e clinicamente relevante nos escores de depressão, particularmente na escala HAMD, com início de resposta observado ainda durante o período de infusão e manutenção do benefício ao longo do seguimento. A grande vantagem clínica é a rapidez de resposta em quadros moderados a graves, cenário em que tempo é essencial para benefício e segurança da paciente, especialmente quando há comprometimento funcional importante, prejuízo no cuidado materno e risco psicossocial elevado (MELTZER-BRODY *et al.*, 2018).

Efeitos Adversos, Segurança e Status Regulatório

O perfil de eventos adversos da brexanolona é dominado por efeitos depressores do sistema nervoso central, incluindo sonolência e sedação. A exigência de ambiente assistido é justificada, pois a brexanolona possui alertas de segurança rigorosos (*Black Box Warning*) devido aos riscos significativos de sedação excessiva e perda súbita de consciência, o que impõe monitorização contínua durante toda a infusão. Essas características limitam a escalabilidade e o acesso, mesmo em países onde o fármaco está disponível. Esse é o dilema central: alta eficácia e rapidez versus logística complexa, custo elevado e necessidade de estrutura, fatores que restringem sua aplicação a cenários assistenciais específicos e selecionados.

Zuranolona

Mecanismo de Ação e Racional Farmacológico

A zuranolona é um análogo oral de neuroesteroide desenvolvido para preservar o mesmo

princípio mecanístico da brexanolona, atuando como modulador alostérico positivo do receptor GABA-A. Seu desenho farmacológico visa restaurar rapidamente a inibição tônica e sináptica mediada por GABA-A em um sistema nervoso que, no pós-parto, perdeu abruptamente o suporte neuroesteroideal da gestação. Ao direcionar-se ao mesmo eixo fisiopatológico central da depressão pós-parto, a zuranolona representa uma tentativa de combinar especificidade mecanística com maior viabilidade clínica (DELIGIANNIDIS *et al.*, 2023).

Posologia e Forma de Administração

A zuranolona é administrada por via oral, em dose diária, por um período curto de 14 dias. Esse regime breve, associado à via oral, constitui uma das principais vantagens do fármaco, permitindo tratamento ambulatorial e reduzindo substancialmente as barreiras logísticas observadas com a brexanolona. Ajustes de dose podem ser necessários devido a interações medicamentosas, especialmente com fármacos que modulam a atividade do CYP3A4.

Eficácia Clínica

Ensaio clínico de fase 3 demonstraram que a zuranolona promove redução significativa dos sintomas depressivos em comparação ao placebo, com início de efeito observado precocemente, em alguns desfechos já nos primeiros dias de tratamento, e manutenção do benefício ao longo do seguimento. Esse perfil reforça o conceito de intervenção farmacológica breve, porém eficaz, em um transtorno cuja fisiopatologia está fortemente relacionada a uma janela temporal específica do ciclo reprodutivo feminino (DELIGIANNIDIS *et al.*, 2023).

Efeitos Adversos, Segurança e Status Regulatório

O perfil de segurança da zuranolona é consistente com sua ação GABAérgica, incluindo

sonolência, tontura, sedação e possível comprometimento psicomotor, o que demanda orientações claras quanto à realização de atividades que exijam atenção plena durante o tratamento. Apesar desses efeitos, a tolerabilidade global observada nos estudos foi considerada favorável.

Por Que a Reposição Hormonal Falhou

Como é sabido que a deficiência hormonal no puerpério, em especial a queda abrupta de progesterona, reduz o substrato para formação de alopregnanolona, é plausível supor que a reposição de progesterona poderia restaurar o eixo progesterona alopregnanolona receptor GABA A e, por consequência, reduzir sintomas depressivos. No entanto, a experiência clínica e a literatura indicam que essa estratégia não se traduz, de forma consistente, em benefício antidepressivo robusto na depressão pós parto. Essa “falha” não invalida o racional fisiopatológico, mas revela que o mecanismo determinante da DPP é mais complexo do que simplesmente normalizar níveis periféricos de um hormônio (BLOCH *et al.*, 2000; MAGUIRE & MODY, 2008; PAYNE & MAGUIRE, 2019).

O primeiro ponto crítico é que progesterona não é sinônimo de alopregnanolona no sistema nervoso central. A progesterona funciona como pró hormônio e depende de conversão intracerebral por enzimas esteroidogênicas para gerar neuroesteroides ativos. No puerpério, exatamente quando ocorre a retirada abrupta do ambiente hormonal gestacional, há indícios de que parte das mulheres vulneráveis apresenta falha adaptativa nesse eixo, seja por diferenças na capacidade de síntese de neuroesteroides, seja por alterações regionais na disponibilidade enzimática, tornando incerto que a progesterona suplementada aumente alopregnanolona no cérebro na magnitude e no tempo necessários para efei-

to clínico (PAYNE & MAGUIRE, 2019; MELTZER-BRODY *et al.*, 2018).

O segundo ponto é farmacodinâmico e, do ponto de vista da neurobiologia, provavelmente mais determinante: a gestação induz plasticidade do receptor GABA A, incluindo ajustes de composição de subunidades e sensibilidade à modulação neuroesteroidal. Após o parto, o problema pode residir menos na falta do ligante e mais na instabilidade do receptor e do tônus inibitório, sobretudo em receptores extrasinápticos associados à inibição tônica. Nessa situação, repor progesterona pode não reverter de forma previsível a disfunção, porque o “alvo” receptor e o circuito já estão em estado de adaptação inadequada, o que explica por que moduladores diretos do GABA A foram concebidos como estratégia mais racional do que a reposição hormonal periférica (MAGUIRE & MODY, 2008; WALTON & MAGUIRE, 2019).

Um terceiro aspecto, frequentemente subestimado, é a heterogeneidade clínica da DPP. A depressão pós parto não é uma entidade única, mas um espectro de apresentações com contribuições variáveis de estresse psicossocial, história psiquiátrica prévia, inflamação, privação de sono e disfunções do eixo HPA. Assim, mesmo que a reposição de progesterona impactasse a neuroesteroidogênese em algumas pacientes, ela dificilmente seria universalmente eficaz em todas as trajetórias fisiopatológicas, o que tende a diluir resultados em estudos clínicos e limitar reprodutibilidade (HOWARD *et al.*, 2014; MELTZER-BRODY *et al.*, 2018).

Por fim, há limitações práticas e de segurança que restringem o uso amplo e a padronização terapêutica. Formulações, dose, via e janela temporal ideais para modular o eixo neuroesteroidal não estão estabelecidas, e o puerpério é, por si só, um período de risco tromboembólico aumentado e de elevada sensibilidade a efeitos neuropsiquiátricos. Além disso, progesterona e

progestagênios podem produzir sedação, labilidade emocional ou disforia em subgrupos, o que reforça que “repor hormônio” não é uma intervenção neutra do ponto de vista do humor e do comportamento (PAYNE & MAGUIRE, 2019).

Em síntese, a reposição de progesterona falhou como estratégia terapêutica consistente porque a DPP parece ser definida menos por um déficit hormonal periférico isolado e mais por uma falha adaptativa do eixo neuroesteroidal e do receptor GABA A no pós parto. Esse entendimento fortalece a lógica translacional que levou ao desenvolvimento de moduladores diretos do receptor GABA A, capazes de contornar a variabilidade de conversão e atuar no nó fisiopatológico mais próximo da expressão clínica dos sintomas (MAGUIRE & MODY, 2008; MELTZER-BRODY *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A depressão pós-parto é caracterizada como condição neuropsiquiátrica singular, cuja fisiopatologia não pode ser plenamente explicada pelos modelos tradicionais da depressão maior, por conseguinte, a farmacologia com antidepressivos clássicos possuem eficácia limitada. Evidências científicas comprovam que o puerpério é marcado por uma retirada abrupta de esteroides ovarianos, especialmente da progesterona, acompanhada por disrupções profundas na neuroesteroidogênese cerebral e na modulação do receptor GABA A. Essa combinação compromete o tônus inibitório central, desorganiza circuitos límbicos envolvidos na regulação do humor e fragiliza os mecanismos adaptativos do eixo hipotálamo hipofise adrenal. Essas alterações criam um estado de prejuízo da resposta inibitória da via gabaérgica culminando com alterações de humor e DPP.

A extrapolação do tratamento da depressão maior para a depressão pós-parto, com predomínio dos antidepressivos clássicos, mostrou-se insuficiente para uma parcela expressiva das pacientes. A latência terapêutica, a resposta clínica inconsistente e as preocupações relacionadas à segurança materno infantil reforçaram a necessidade de abordagens mais específicas e alinhadas à fisiopatologia do puerpério. Nesse contexto, a hipótese de reposição hormonal com progesterona, embora biologicamente plausível, falhou em produzir benefício clínico robusto e reprodutível, evidenciando que a disfunção central da depressão pós-parto reside menos na deficiência hormonal periférica isolada e mais na falha adaptativa do eixo neuro-esteroidal e do receptor GABA A.

O desenvolvimento de moduladores alostéricos positivos do receptor GABA A, como a brexanolona e a zuranolona, representou uma quebra de paradigma e avanço na compreensão do mecanismo de ação e fisiopatologia central da depressão pós-parto. A brexanolona de-

monstrou que a restauração rápida do tônus inibitório pode produzir resposta clínica robusta em quadros moderados a graves, enquanto a zuranolona ampliou esse conceito ao oferecer uma alternativa oral, de curta duração, com início de ação precoce. Apesar de ainda não disponíveis no Brasil, esses fármacos redefinem o paradigma terapêutico da depressão pós-parto e reforçam a necessidade de reconhecer essa condição como uma entidade neuroendócrina distinta.

Em conjunto, os avanços na compreensão das vias neurobiológicas do puerpério e o desenvolvimento de terapias direcionadas ao sistema GABAérgico inauguram uma nova fase no manejo da depressão pós-parto. A consolidação desse conhecimento oferece não apenas perspectivas terapêuticas mais eficazes, mas também uma base conceitual sólida para futuras estratégias de prevenção, estratificação de risco e personalização do tratamento, com potencial impacto duradouro na saúde mental materna e no desenvolvimento infantil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BLOCH, M.; DALY, R.C.; RUBINOW, D.R. Endocrine Factors in the Etiology of Postpartum Depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 157, p. 924–930, 2000. DOI: 10.1176/ajp.157.6.924.
- DELIGIANNIDIS, K.M. *et al.* Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression. *The Lancet Psychiatry*, v. 10, p. 526–537, 2023. DOI: 10.1016/S2215-0366(23)00143-0.
- GAVIN, N.I. *et al.* Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics & Gynecology*, v. 106, p. 1071–1083, 2005. DOI: 10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db
- GORDON, J.L. *et al.* Ovarian Hormone Fluctuation, Neurosteroids, and HPA Axis Dysregulation: A Framework for Understanding Perimenstrual Affective Symptoms. *American Journal of Psychiatry*, v. 172, p. 807–815, 2015. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14070918.
- HOWARD, L.M. *et al.* Non-psychotic Mental Disorders in the Perinatal Period. *The Lancet*, v. 384, p. 1775–1788, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62035-0.
- HVIID, A.; MELBYE, M.; PASTERNAK, B. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Pregnancy and Risk of Autism. *The New England Journal of Medicine*, v. 369, p. 2406–2415, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1301449.
- KANES, S. *et al.* Brexanolone (SAGE-547 injection) in Post-partum Depression: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet*, v. 390, p. 480–489, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31264-3.
- LÜSCHER, B.; SHEN, Q.; SAHAY, A. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*, v. 16, p. 383–406, 2011. DOI: 10.1038/mp.2010.120.
- MAGUIRE, J. & MODY, I. GABA(A) receptor plasticity during pregnancy: relevance to postpartum depression. *Nature Neuroscience*, v. 11, p. 695–700, 2008. DOI: 10.1038/nn.2053.
- MAGUIRE, J. Neuroactive steroids and GABAergic involvement in postpartum depression. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 55, p. 100787, 2019. DOI: 10.1016/j.yfrne.2019.100787.
- MELTZER-BRODY, S. *et al.* Brexanolone Injection in Post-partum Depression. *The Lancet Psychiatry*, v. 5, p. 760–770, 2018. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30028-0.
- O'HARA, M.W. & MCCABE, J.E. Postpartum depression: current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 9, p. 379–407, 2013. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612.
- PAYNE, J.L. & MAGUIRE, J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 15, p. 405–433, 2019. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095721.
- SHOREY, S. *et al.* Prevalence of postpartum depression: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Women's Mental Health*, v. 21, p. 341–351, 2018. DOI: 10.1007/s00737-018-0867-6.
- STEWART, D.E. & VIGOD, S. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *The New England Journal of Medicine*, v. 375, p. 2177–2186, 2016. DOI: 10.1056/NEJMcp1607649.
- SUJAN, A.C. *et al.* Associations of Maternal Antidepressant use with Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Population-based Cohort Study. *JAMA*, v. 317, p. 1544–1552, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.12141.
- WALTON, N. & MAGUIRE, J. Allopregnanolone-based treatments for postpartum depression: mechanistic rationale and clinical evidence. *Neuropharmacology*, v. 148, p. 266–280, 2019. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.012.