



Brexanolona e depressão pós-parto: haverá lugar em Portugal?

Brexanolone and postpartum depression: is there a place for it in Portugal?

Miguel Felizardo*✉, Catarina Freitas**

RESUMO

Introdução: A depressão pós-parto é definida como um episódio depressivo *major*, relacionado temporalmente com o parto, tendo características específicas nomeadamente a presença de mais sintomas ansiosos e obsessivos, a reposta mais lenta ao tratamento, a necessidade de associação de psicofármacos mais frequente e a provável relação com a queda hormonal após o parto. O tratamento recomendado para a depressão pós-parto, apesar das suas especificidades, é o mesmo que para qualquer episódio depressivo *major*. Recentemente foi aprovada nos Estados Unidos da América a brexanolona, o primeiro fármaco específico para o tratamento da depressão pós-parto.

Objetivos: Os objetivos dos autores foram realizar uma revisão bibliográfica acerca da brexanolona, discutindo posteriormente a sua importância e aplicabilidade, principalmente em Portugal.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas principais plataformas de pesquisa científica, utilizando os termos *brexanolone*,

allopregnanolone e *postpartum depression treatment*, e consultada a bula de administração da brexanolona, aprovada pela *Food And Drug Administration*.

Resultados e Conclusões: A brexanolona é um análogo da pregnanolona, metabolito endógeno da progesterona, administrada na forma endovenosa. Tem um efeito rápido, com manutenção dos resultados terapêuticos aos 30 dias após administração, principalmente em casos de depressão pós-parto grave. É um fármaco seguro, mas com necessidade de vigilância médica, pelo risco de sedação excessiva e perda de consciência. Apesar de não ser provável que a brexanolona seja um fármaco de primeira linha na depressão pós-parto, pode ser uma opção atrativa em casos de depressão grave resistente a outros tratamentos, ou quando é necessária uma resposta rápida.


Palavras-Chave: Depressão pós-parto; Brexanolona; Allopregnanolona.

ABSTRACT

Background: *Postpartum depression is defined as a major depressive episode, related*

*Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro; ✉ a26721@fcsaude.ubi.pt.

** Departamento de Saúde Mental, Unidade Local de Saúde de Matosinhos

 <https://orcid.org/0000-0001-6936-2809>

Recebido / Received: 14/02/2020 - Aceite / Accepted: 10/02/2022

temporarily related to childbirth, with specific characteristics, namely the presence of more anxious and obsessive symptoms, the slower response to treatment, the more frequent need for association of psychotropic drugs and the probable relationship with hormonal decrease after delivery. The recommended treatment for postpartum depression, despite its specificities, is the same as for any major depressive episode. Brexanolone, the first specific drug for the treatment of postpartum depression, has recently been approved in the United States of America.

Aims: The authors' objectives were to carry out a bibliographic review about brexanolone, later discussing its importance and applicability, mainly in Portugal.

Methods: A bibliographic search was carried out on the main scientific research platforms, using the terms brexanolone, allopregnanolone and postpartum depression treatment. The brexanolone administration leaflet, approved by the FDA, was also consulted.

Results and Conclusions: Brexanolone is an analogue of pregnanolone, an endogenous metabolite of progesterone, administered intravenously. It has a rapid effect, with maintenance of therapeutic results at 30 days after administration, especially in cases of severe postpartum depression. It is a safe drug, but in needs of medical surveillance, due to the risk of excessive sedation and loss of consciousness. Although brexanolone is unlikely to be a first-line treatment in postpartum depression, it can be an attractive option in cases of severe depres-

sion, resistant to other treatments, or when a rapid response is needed.

Key-Words: Postpartum depression; Brexanolone, Allopregnanolone.

INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto é definida como um episódio depressivo maior que está temporalmente em relação com o parto¹. A entidade de depressão periparto, reconhecida pela Associação Americana de Psiquiatria em 2013, engloba os casos de depressão com início nas quatro semanas após o parto ou durante a gravidez². É sabido, no entanto, que em muitos casos, a sintomatologia tem início após as quatro semanas pós-parto, com estudos a considerar até dois meses, três meses, seis meses e até um ano³.

Sendo uma das complicações mais frequentes no pós-parto, com prevalências estimadas de 15-20%³ e com consequências significativamente negativas, é recomendado o seu rastreio por rotina^{4,5}.

Em 1858, Louis-Victor Marcé publicou uma extensa monografia com descrições clínicas detalhadas de 79 mulheres com sintomas psiquiátricos durante a gravidez e no período pós-parto, com 62,5% destas diagnosticadas com melancolia durante a gravidez e 22,7% no pós-parto.⁶ Os primeiros relatos contemporâneos de quadros de depressão pós-parto surgiram na década de 50, num estudo de Pitt, em que 33 de 305 mulheres desenvolveram uma “depressão atípica”, caracterizada por sintomas neuróticos proeminentes, irritabilidade, ansiedade, fobias e depressão⁷. Atualmente assume-se que se enquadra na sintomatologia presente num episódio depressivo maior, com

humor deprimido, anedonia, alterações do peso e/ou apetite, agitação ou inquietação psicomotora, sentimentos de culpa ou inutilidade e pensamentos de morte^{2,8}. No entanto, determinadas características são mais frequentes no episódio depressivo pós-parto, como os sintomas ansiosos^{9,10} e obsessivo-compulsivos¹¹⁻¹³. A depressão pós-parto está associada a repercussões na mãe, no bebê e na família. A sintomatologia depressiva está relacionada com padrões de interação mãe-bebê menos afetivos, mais ambivalentes e indecisos^{14,15}, o que se repercute no desenvolvimento psicomotor da criança, com maior irritabilidade e choro, hipoatividade, menos vocalizações e dificuldades no sono e alimentação¹⁶⁻¹⁸. Estudos de *follow-up* com crianças de mães com depressão pós-parto demonstram que essas crianças têm menos segurança afetiva, mais alterações de comportamento e maior atraso no desenvolvimento cognitivo e afetivo¹⁹⁻²³.

A etiologia da depressão pós-parto parece estar relacionada com a queda hormonal brusca após o parto, quer de estrogênio, quer de progesterona, que estão associados à regulação de diversos sistemas neurotransmissores, incluindo o serotoninérgico²⁴. Outras hormonas neurorreguladoras também têm sido estudadas, como a prolactina, a ocitocina, o cortisol e as hormonas tiroideias, com resultados ainda não conclusivos²⁵.

Estudos epidemiológicos na população portuguesa apontam para prevalências de depressão pós-parto entre 11,7% e 16,6%, de acordo com o sistema diagnóstico utilizado.²⁶ Através da utilização da Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (EPDS) em mulheres adultas e adolescentes dois a três meses após o parto,

Figueiredo *et al* (2007), encontraram quadros depressivos com gravidade moderada a grave (EPDS>12) em 9,3% das primeiras e 25,9% das segundas.²⁷ Augusto *et al* (1996), encontraram scores de EPDS>13 em 13,1% das 352 mulheres avaliadas, entre os dois e os cinco meses após o parto.²⁸

O tratamento de primeira linha para a depressão pós-parto é a medicação antidepressiva, nomeadamente inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), tal como em qualquer episódio depressivo²⁹, havendo também papel de relevo para a terapia cognitivo-comportamental, principalmente em casos de gravidade ligeira ou na prevenção da depressão pós-parto em mulheres de risco^{30,31}. No entanto, a depressão pós-parto parece ter uma resposta terapêutica distinta de um episódio depressivo *major* em outro período da vida, mais demorada e requerendo mais do que uma medicação³².

A brexanolona foi recentemente aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento endovenoso da depressão pós-parto. Sendo um neuroesteróide análogo da alopregnanolona, um metabolito da progesterona, parece ter especificidade para o episódio depressivo *major* durante o período pós-parto³³.

OBJETIVOS

Os autores pretendem realizar uma revisão narrativa, não sistemática, acerca da brexanolona, tendo em conta mecanismos e rapidez de ação, segurança na amamentação e tolerabilidade, eficácia e aplicabilidade na prática clínica, comparando-a com o tratamento de primeira linha aprovado para a depressão pós-parto, os ISRS.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas principais plataformas de pesquisa científica (Pubmed® e UptoDate®), utilizando os termos *brexanolone*, *allopregnanolone* e *postpartum depression treatment*. Foi ainda consultada a bula de administração da brexanolona aprovada pela FDA.

RESULTADOS

Farmacocinética e farmacodinâmica da brexanolona

A brexanolona é uma molécula análoga da allopregnanolona, metabolito endógeno da progesterona (Figura 1). É um neuroesteróide com ação nos receptores GABA_A, potenciando a sua ação inibitória³⁴ (Figura 2).

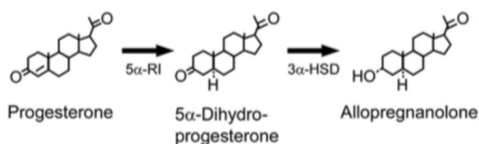


Figura I: Síntese da allopregnanolona (adaptado de Takei Y et al., 2016)³¹.

O tempo de exposição-resposta à brexanolona é desconhecido³⁵. A farmacocinética da brexanolona é dose proporcional em intervalos entre 30mcg/kg/hora e 270mcg/kg/hora (três vezes a dose máxima recomendada). As concentrações séricas atingidas com 60mcg/kg/hora e 90mcg/kg/hora são aproximadamente 52ng/mL e 79ng/mL. A distribuição da brexanolona nos tecidos parece ser extensa, o que é sugerido por um volume de distribuição de cerca de 3L/kg. A sua ligação a proteínas é maior que 99% e independente das concentra-

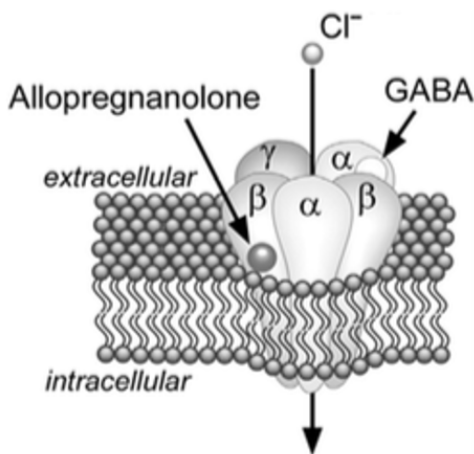


Figura II: Ação da allopregnanolona no receptor GABA_A (adaptado de de Takei Y et al., 2016)³¹

ções plasmáticas. A semivida da brexanolona é de nove horas, com uma *clearance* de cerca de 1L/hora/kg. A brexanolona não é metabolizada pelo CYP, mas através de três vias principais, cetoredução, glicuronidação e sulfatação. Os seus metabolitos principais são três, farmacologicamente inativos. Relativamente à excreção, a maioria é nas fezes (47%) e na urina (42%)³⁶.

Racional para a aprovação pela FDA

A brexanolona é comercializada pela *Sage Therapeutics* com o nome comercial *Zulresso™*, sendo o primeiro fármaco a ser aprovado pela FDA com esta indicação³⁴.

A justificação para o seu estudo na depressão pós-parto está relacionada com os níveis de allopregnanolona que aumentam na gravidez, atingindo o pico no terceiro trimestre, e descem abruptamente depois do parto³⁴.

A brexanolona parece ter efeito na depressão e na ansiedade ao modular o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal através da neurotransmissão GABAérgica, responsável pela mediação da resposta ao stress³³.

O fármaco foi aprovado com base em dois estudos randomizados, duplo-cegos, caso-controle, num total de 246 mulheres com seis meses ou menos de pós-parto e sintomatologia depressiva *major* com início durante a gravidez ou nas quatro semanas após o parto. No primeiro estudo as mulheres incluídas tinham uma pontuação na *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) maior ou igual a 26 (depressão grave) e no segundo estudo entre 20 e 25 (depressão moderada). Em ambos os estudos, o *score* diminuiu consideravelmente após 60 horas de administração de brexanolona (*endpoint* primário). No entanto, na reavaliação aos 30 dias após o tratamento, apenas as mulheres do primeiro estudo mantinham pontuações significativamente baixas³⁷ (Tabela I).

Administração e monitorização

A brexanolona é administrada por via endovenosa através de perfusão durante 60 horas com débito variável^{34,37} (Tabela II).

Tabela II. Débito de administração endovenosa em perfusão da brexanolona ao longo das 60 horas³⁷.

Horas	Dose
0-4	30 mcg/kg/h
4-24	60 mcg/kg/h
24-52	90 mcg/kg/h ^a
52-56	60 mcg/kg/h
56-60	30 mcg/kg/h

^ase mal tolerado pode ser diminuído para 60 mcg/kg/h.

Deve ser usada a oximetria periférica durante todo o tratamento e ser avaliada a sedação a cada duas horas. Na existência de hipoxemia o tratamento deve ser descontinuado. Se sedação excessiva deve ser interrompido o tratamento até melhoria e retomado com dose mais baixa^{34,37}.

Tabela I. Pontuação na HAM-D às 60 horas de administração e follow-up de 30 dias nos estudos realizados³⁴.

	Pontuação após 60 horas de administração	Diferença na pontuação aos 30 dias após administração ^a
Estudo 1 (n=138, DPP severa)		
Brexanolona (max. 90mcg/kg/h)	-17,7 ^b	-17,6 ^b
Brexanolona (max. 60mcg/kg/h)	-19,5 ^b	-19,5 ^b
Placebo	-14,0	-13,8
Estudo 2 (n=108, DPP moderada)		
Brexanolona (max. 90mcg/kg/h)	-14,6 ^b	-14,7
Placebo	-12,1	-15,2

^aVariação média da pontuação na HAM-D em relação à pontuação basal

^bp<0,05 vs placebo

Efeitos secundários, segurança e tolerabilidade

Os efeitos secundários mais frequentes (5% ou mais das mulheres e mais que nos grupos controlo) foram sedação, cefaleias, tonturas, vertigens, boca seca, calores e perda de consciência. É recomendado que as mulheres sejam monitorizadas para sedação excessiva e perda de consciência. Devem ser acompanhadas durante as interações com os seus bebés e quanto a comportamentos ou ideação suicidas. Tendo em conta estes riscos a FDA desenvolveu um programa para administração da brexanolona (Risk Evaluation and Mitigation Strategy Program), que exige que apenas as mulheres nele incluídas possam ser tratadas com o fármaco³⁴.

Os estudos realizados em animais com brexanolona mostraram que esta não é segura na gravidez, havendo risco de neurotoxicidade do feto. Relativamente à amamentação, todos os estudos realizados excluíram mulheres a amamentar, pelo que não há dados sobre a sua segurança. Sabe-se, no entanto, que a brexanolona é excretada no leite materno, pelo que os riscos/benefícios deveram ser discutidos com o médico prescritor³⁴.

O efeito da brexanolona no intervalo QT foi avaliado em estudos de fase 1, randomizados, duplo-cegos, caso-controlo em 30 adultos saudáveis. Não se verificou aumento do intervalo QT com 1,9 vezes a dose máxima recomendada de 90mcg/kg/hora³⁴.

A sua administração com fármacos depressores do SNC pode ter risco aditivo e em conjunto com antidepressivos aumenta o risco de eventos relacionados com a sedação³⁴.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A brexanolona é um fármaco inovador para o tratamento da depressão pós-parto, já que tem em conta as especificidades do episódio depressivo neste período, que se pressupõe ter etiologia, pelo menos em parte, hormonal. Isto é apoiado pela rápida resposta terapêutica, ao contrário do ISRS. Parece ser um fármaco com poucas contraindicações e efeitos secundários, para além do risco de sedação e de perda de consciência (pouco frequente) e de não ser seguro na gravidez. Não há dados em relação à amamentação, devendo ser avaliados riscos e benefícios, tal como na maioria dos psicofármacos utilizados no pós-parto, exceto os não excretados no leite materno.

O facto de ser um tratamento endovenoso, com duração de 60 horas e necessidade de vigilância médica, requer internamento, que idealmente seria parcial e em unidades mãe-bebé. Em Portugal não existe este tipo de estruturas, ao contrário dos Estados Unidos da América e de outros países europeus, o que resultaria em afastamento da mãe do seu bebé, com as consequências que daí advêm (vinculação, agravamento de sintomas de culpa relacionados com a depressão, inadequação de cuidados, entre outros).

Para além disso, os tratamentos atualmente em uso para a depressão pós-parto parecem ser eficazes na maioria dos casos, com a mínima invasibilidade possível, com a psicoterapia reservada para casos ligeiros, os ISRS para casos moderados e graves (por vezes com necessidade de associação de outros psicofármacos como antipsicóticos atípicos ou benzodípias) e a eletroconvulsivoterapia para casos

refratários. Isto é corroborado com os resultados dos estudos da brexanolona em relação à manutenção da remissão de doença aos 30 dias, muito mais frágeis em casos moderados, apesar da sua indicação terapêutica para depressão pós-parto moderada a grave.

Outra questão que se coloca é se é necessário algum tipo de tratamento após os 30 dias. Será necessário introduzir um ISRS? Não existe informação acerca deste tema, o que pressupõe que a decisão deve ser tomada pelo médico prescritor, tendo em conta a história psiquiátrica da doente.

Apesar de não ser provável que a brexanolona seja um fármaco de primeira linha na depressão pós-parto, pode ser uma opção atrativa em casos de depressão grave resistente a outros tratamentos, ou quando é necessária uma resposta rápida por risco para a mulher ou bebé, por exemplo na ideação suicida ou homicida ou nas alterações graves do comportamento.

Alguns estudos têm sugerido outros papéis para a brexanolona, nomeadamente eventual eficácia em outros grupos para além das mulheres com depressão pós-parto, por exemplo a zuranolona, uma molécula semelhante à brexanolona, tem demonstrado ser eficaz não só para a depressão pós-parto, mas também em homens e mulheres com depressão *major*³⁸. Outro dado a ter em conta em estudos preliminares é a hipótese de a brexanolona, tal como a pregnanolona endógena, ter um papel na resiliência, já que para além da sua ação na inibição da neurotransmissão GABAérgica, diminui a resposta ao stress pelas células dendríticas³⁹.

Em conclusão, apesar de a brexanolona ser um tratamento inovador e aparentemente especí-

fico para a depressão pós-parto, tem algumas questões ainda por responder, que deverão ser avaliadas em estudos em breve. Em Portugal neste momento não parece haver capacidade para o seu uso, sendo evidente a necessidade premente de investimento na área da saúde mental perinatal, em termos de estruturas e sensibilização e formação dos profissionais, muito mais urgentes do que a aprovação de um novo fármaco.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo. / *The authors have declared no competing interests exist.*

Fontes de Financiamento / *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo. / *The authors have declared no external funding was received for this study.*

BIBLIOGRAFIA / *REFERENCES*

1. Epperson CN. Postpartum major depression: Detection and treatment. *American Family Physician*. 1999; 59(8):2247–2254.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. APA.2013..
3. Beck CT, Driscoll JW. Postpartum mood and anxiety disorders: a clinician's guide. 1. ed. Sudbury. 2006.
4. Freeman MP, Joffe H, Cohen LS. Postpartum depression: Help patients find the right treatment. *Current psychiatry*. 2012; 11(11):14–21.
5. Evins GG, Theofrastous JP, Galvin SL. Postpartum depression: a comparison of screening

- and routine clinical evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182(5):1080–1082.
6. Marcé LV. *Traité de la folie des femmes enceintes, des nouvelles accouchees et des nourrices, et considérations médico-legales qui se rattachent a ce sujet.* Paris, Bailliere. 1858.
 7. Pitt B. “Atypical” depression following child-birth. *Br J Psychiatry.* 1968; 114(516):1325-35.
 8. Pope S, Watts J, Evans S, McDonald S, Henderson J. Postnatal depression: a systematic review of published scientific literature to 1999. NHMRC. 2000.
 9. Ross LE, Gilbert Evans SE, Sellers EM, Romach MK. Measurement issues in postpartum depression part 1: anxiety as a feature of postpartum depression. *Arch Womens Ment Health.* 2003;6(1):51-7.
 10. Cantilino A. *Depressão pós-parto: prevalência, pensamentos disfuncionais e comorbidade com transtornos ansiosos [tese].* Universidade Federal de Pernambuco. 2009.
 11. Jennings KD, Ross S, Popper S, Elmore M. Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers. *J Affect Disord.* 1999; 54(1-2):21-8.
 12. Wisner KL, Peindl KS, Gigliotti T, Hanusa BH. Obsessions and compulsions in women with postpartum depression. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60(3):176-80.
 13. Zambaldi CF, Cantilino A, Sougey EB. Obsessive-compulsive symptoms in postpartum depression: case reports. *Rev Psiquiatr RS.* 2008; 30(2):155-8.
 14. Herrera E, Reissland N, Shepherd J. Maternal touch and maternal child-directed speech: effects of depressed mood in the postnatal period. *J Affect Disord.* 2004; 81(1):29-39.
 15. Hipwell AE, Goossens FA, Melhuish EC, Kumar R. Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. *Dev Psychopathol.* 2000; 12(2):157-75.
 16. Stanley C, Murray L, Stein A. The effect of postnatal depression on mother-infant interaction, infant response to the Still-face perturbation, and performance on an Instrumental Learning task. *Dev Psychopathol.* 2004; 16(1):1-18.
 17. Cohn JF, Matias R, Tronick EZ, Connell D, Lyons-Ruth K. Face-to-face interactions of depressed mothers and their infants. *New Dir Child Dev.* 1986; (34):31-45.
 18. Field T. Infants of depressed mothers. *Inf Behav Dev.* 1995; 18:1-13.
 19. Campbell SB, Brownell CA, Hungerford A, Spieker SI, Mohan R, Blessing JS. The course of maternal depressive symptoms and maternal sensitivity as predictors of attachment security at 36 months. *Dev Psychopathol.* 2004; 16(2):231-52.
 20. Halligan SL, Murray L, Martins C, Cooper PJ. Maternal depression and psychiatric outcomes in adolescent offspring: a 13-year longitudinal study. *J Affect Disord.* 2007; 97(1-3):145-54.
 21. Grace SL, Evindar A, Stewart DE. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: a review and critical analysis of the literature. *Arch Womens Ment Health.* 2003; 6(4):263-74.
 22. Hay DF, Pawlby S, Sharp D, Asten P, Mills A, Kumar R. Intellectual problems shown by 11-year-old children whose mothers had postnatal depression. *J Child Psychol Psychiatry.* 2001; 42(7):871-89.
 23. Sinclair D, Murray L. Effects of postnatal depression on children’s adjustment to school.

- Teacher's reports. *Br J Psychiatry*. 1998; 172:58-63.
24. Glover V. Do biochemical factors play a part in postnatal depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1992; 16(5):605-15.
 25. Hendrick V, Altshuler LL, Suri R. Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics*. 1998; 39(2):93-101.
 26. Maia BR et al. Epidemiology of perinatal depression in Portugal: categorical and dimensional approach. *Acta Medica Portuguesa*. 2011; 24(supl 2): 3-8.
 27. Figueiredo et al. Depression during pregnancy and the postpartum period in adolescent and adult Portuguese mothers. *Arch Womens Mental Health*. 2007; 10 (3): 103-9.
 28. Augusto et al. Post-natal depression in an urban area of Portugal: comparison of childbearing women and matched controls. *Psychol Med*. 1996; 26 (1):135-41.
 29. Dennis CE, Stewart DE. Treatment of postpartum depression, part I: a critical review of biological interventions. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(9):1242-51.
 30. Misri S, Reebye P, Corral M, Milis L. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(9):1236-41.
 31. Cho HJ, Kwon JH, Lee JJ. Antenatal cognitive-behavioral therapy for prevention of postpartum depression: a pilot study. *Yonsei Med J*. 2008; 49(4):553-62.
 32. Josefsson A, Larsson C, Sydsjo G, Nylander PO. Temperament and character in women with postpartum depression. *Arch Womens Ment Health*. 2007; 10(1):3-7.
 33. Nonacs R. A primer on brexanolone zulesso for postpartum depression. *MGH Center for Women's Mental Health*. 2019.
 34. Brexanolone (Zulesso) for Postpartum Depression. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2019; 61(1571):68-69.
 35. Takei Y, Ando H, Tsutsui K. *Handbook of Hormones*. 1st edition. Japan. 2016; 96C: 544-5.
 36. Highlights of prescribing information Zulesso™. FDA. 2019.
 37. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber R et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018; 392(10152):1058-1070.
 38. Mehta, R, Bhandari, R, Kuhad, A, Kuhad, A. Zuranolone. GABA-A receptor positive allosteric modulator, Treatment of major depressive disorder, Treatment of postpartum depression. *Drugs Fut*. 2019; 44(6): 443.
 39. Lüscher B, Möhler H. Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster resilience. *F1000 Faculty Rev*. 2019:751.