

EFICÁCIA DO FEZOLINETANTE NO MANEJO DE SINTOMAS VASOMOTORES ASSOCIADOS À MENOPAUSA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**Efficacy of Fezolinetante in the management of vasomotor symptoms associated with menopause: an integrative review**

Karine Sarmento Santos¹, Adenilson Raimundo de Oliveira Junior², Luiza Lira Amorim², Bárbara Leite Viana², Ana Luiza Almeida Alvarenga², Danielle Angeli Valverde Maia², Arthur Oliveira Campos Araújo², Wescla Magalhães Barreto², Sarah Tenório Muniz Cardoso², Roseide Mascarenhas Carneiro³, Jeová Júnior da Costa Viegas⁴, Andrew Pereira da Silva⁵

RESUMO

Sintomas vasomotores (SVM) são caracterizados por ondas de calor e suores noturnos e acometem grande parte das mulheres durante o período de transição da menopausa. Dentre as opções de tratamento não hormonais preconizados por diretrizes para o manejo de SVM, está incluído o fezolinetante, desenvolvido para tratamento potencial de VMS associados à menopausa, sendo um medicamento antagonista seletivo não hormonal do receptor de neurocinina-3 (NK3R). O presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança do fezolinetante no manejo de sintomas vasomotores associados à menopausa, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca do uso do fezolinetante em mulheres com sintomas vasomotores associados à menopausa. Ficou constatado que o fezolinetante, nas doses de 30 mg e 45 mg, é eficaz na redução significativa da frequência e gravidade dos sintomas vasomotores em mulheres, sustentando seus benefícios até a 52ª semana de tratamento. Além de proporcionar uma melhora clínica substancialmente significativa, o fezolinetante foi geralmente bem tolerado, com efeitos adversos mínimos relatados. No entanto, são necessárias investigações adicionais para determinar a sensibilidade específica de subgrupos étnicos, como mulheres asiáticas, e para otimizar a dosagem ideal do fármaco nessas populações.

Palavras-chave: Fezolinetante; Sintomas Vasomotores; Menopausa; Ensaio Clínico.

ABSTRACT

Vasomotor symptoms (VMS) are characterized by hot flashes and night sweats and affect most women during the menopause transition period. Among the non-hormonal treatment options recommended by guidelines for the management of SVM, includes fezolinetant, developed for the potential treatment of VMS associated with menopause, being a selective non-hormonal antagonist of the neurokinin-3 receptor (NK3R). The present review study sought to evaluate new studies on the efficacy and safety of fezolinetant in the management of vasomotor symptoms associated with menopause, based on randomized clinical trials published in current medical literature. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: randomized clinical trials; articles published in the last year (2023-2024); which had full text available in English, Portuguese or Spanish and which addressed the use of fezolinetant in women with vasomotor symptoms associated with menopause. It was found that the fezolinetant, in doses of 30 mg and 45 mg, is effective in significantly reducing the frequency and severity of vasomotor symptoms in women, sustaining its benefits until the 52nd week of treatment. In addition to providing substantially significant clinical improvement, fezolinetant was generally well tolerated, with minimal adverse effects reported. However, additional investigations are needed to determine the specific sensitivity of ethnic subgroups, such as Asian women, and to optimize optimal drug dosing in these populations.

Keywords: XFezolinetante; Vasomotor Symptoms; Menopause; Clinical Trial.

- 1 - Centro universitário UniFG - Brumado
- 2 - Faculdade Zarns
- 3 - Faculdade Estácio de Alagoinhas - IDOMED
- 4 - Universidade Maria Auxiliadora - UMAX
- 5 - Universidade Federal de Pernambuco

Autor de correspondência

Karine Sarmento Santos



INTRODUÇÃO

Sintomas vasomotores (SVM) são caracterizados por ondas de calor e suores noturnos e acometem grande parte das mulheres durante o período de transição da menopausa. Sabe-se que cerca de 80% das mulheres na perimenopausa referem a presença de SVM durante as 2 semanas anteriores neste contexto. Ainda, outro estudo verificou uma prevalência de até 50% de sintomas vasomotores em mulheres ao final dos 50 anos de idade. Ao persistirem por um período médio de 7 anos, os SVM podem afetar, de forma significativa, o sono e a qualidade de vida da população feminina, o que gera alterações de humor e impacto nas atividades laborais e em relacionamentos interpessoais.¹⁻⁶

A partir de diretrizes internacionais, verifica-se que a terapia hormonal (TH) baseada em estrogênio é o padrão ouro para o tratamento dos sintomas vasomotores. Entretanto, sabe-se que tal terapia se associa a elevados riscos de acidente vascular cerebral e tromboembolismo venoso, além de neoplasias da mama quando um progestogênio está incluído, ou câncer endometrial quando um progestogênio não está incluído na terapia hormonal. Além disso, existem terapias não hormonais para mulheres que desejam tratamento e possuem contra-indicações à TH ou que preferem não utilizar a TH ou, ainda, não obtiveram resposta ou toleraram a TH.⁷⁻¹⁰

Dentre as opções de tratamento não hormonais preconizados por diretrizes

para o manejo de SVM, estão incluídos os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN), a gabapentina, o fezolinetante, a terapia cognitivo-comportamental e a hipnose clínica, possuindo evidências de nível 1 de alta qualidade neste contexto. Nesse caso, os ISRS e os IRSN são visualizados, de forma geral, como tendo eficácia leve a moderada, apesar de apresentarem efeitos adversos que incluem boca seca, sonolência, náuseas, tontura e disfunção sexual.¹¹⁻¹³

O fezolinetante, em especial, desenvolvido para tratamento potencial de VMS associados à menopausa, é um medicamento antagonista seletivo não hormonal do receptor de neurocinina-3 (NK3R), o qual realiza o bloqueio da ligação da neurocinina B nos neurônios produtores de kisspeptina, neurocinina e dinorfina (KNDy), promovendo a restauração da sensibilidade normal do centro termorregulador.¹⁴⁻¹⁶

Isso é explicado pelo centro termorregulador no hipotálamo cerebral que é inervado pelos neurônios produtores de kisspeptina, neurocinina e dinorfina (KNDy). Esses neurônios são estimulados pelo neuropeptídeo neurocinina B, os quais atuam nos receptores da neurocinina 3, e que são inibidos pelo estrogênio. A partir da queda

dos níveis de estrogênio durante a transição da menopausa, a ativação mediada pelo receptor da neurocinina 3 não apresenta mais oposição, o que promove a hipertrofia dos neurônios KNDy, além de uma atividade alterada no centro termorregulador. Dessa maneira, o centro termorregulador ativa os efetores da dissipação de calor, gerando sintomas vasomotores, o que causa perda de calor através da pele, que é sentida como ondas de calor, suor e calafrios.

17,18

Determinados estudos demonstraram, a partir do uso do fezolinetante, uma redução rápida e substancial na frequência e gravidade dos VMS, o que promoveu melhorias na qualidade de vida relacionada à saúde da população feminina.¹⁹ Diante disso, o presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia e segurança do fezolinetante no manejo de sintomas vasomotores associados à menopausa, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual.

METODOLOGIA

O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em julho de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical

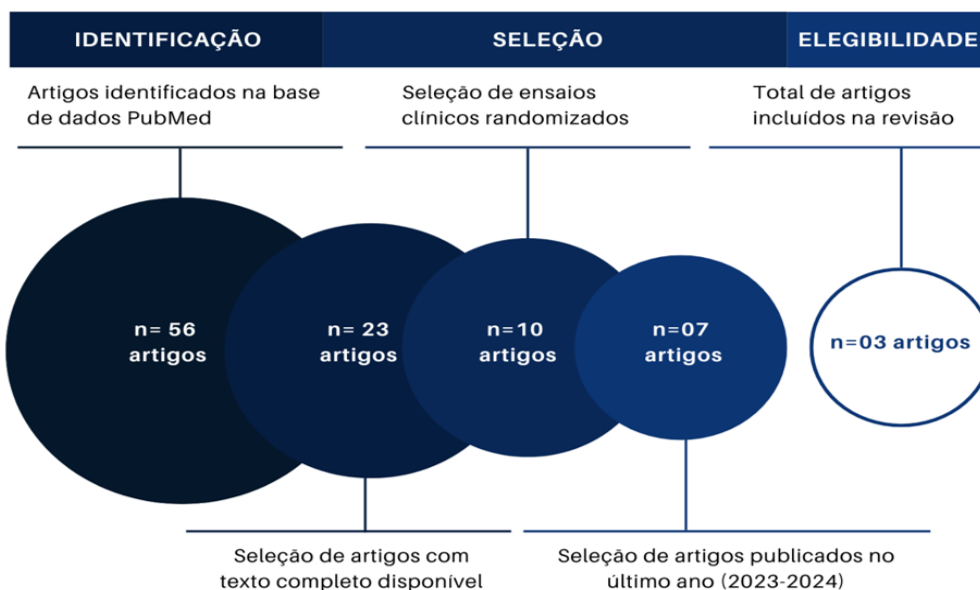
Subject Headings (MeSH): “Fezolinetant” e “Menopause”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Fezolinetante” e “Menopausa”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso do fezolinetante em mulheres com sintomas vasomotores associados à menopausa. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 56 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 23 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 10 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2023-2024), foram encontrados 07 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Johnson et al., 2023	Nappi et al., 2023	Ruan et al., 2024
Título	<i>Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT</i>	<i>Treating moderate-to-severe menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant: analysis of responders using pooled data from two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2)</i>	<i>Efficacy and safety of fezolinetant for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause among women in East Asia: a phase 3 randomized study (MOONLIGHT I)</i>
Objetivos	Avaliar a eficácia e segurança do fezolinetante para o tratamento de sintomas vasomotores (VMS) moderados a graves associados à menopausa.	Caracterizar a eficácia do fezolinetante para o tratamento de sintomas vasomotores (SVM) moderados a graves devido à menopausa usando análise de resposta.	Avaliar a eficácia e a segurança do fezolinetante para sintomas vasomotores (SVM) moderados a graves associados à menopausa em mulheres do Leste Asiático.
Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3.	Análise de dois estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo.	Ensaio clínico randomizado, de fase 3, duplo-cego.
Método/Amostragem	Mulheres com idades entre 40 e 65 anos com média mínima de 7 VMS moderados a graves/dia foram randomizadas para 12 semanas de placebo uma vez ao dia, fezolinetante 30 mg ou fezolinetante 45 mg. As que completaram o estudo foram randomizadas para fezolinetante 30/45 mg por 40 semanas adicionais.	Esta análise pré-especificada usou dados agrupados de dois estudos (SKYLIGHT 1 e 2). A análise do respondedor foi realizada por medidas de resultados relatados pelo paciente (PRO) para avaliar os participantes que alcançaram uma mudança clinicamente significativa.	Mulheres na pós-menopausa com VMS moderada a grave (frequência média mínima nos 10 dias antes da randomização, ≥ 7 /dia) receberam fezolinetante 30 mg/dia ou placebo (semanas 1-12), seguido por uma fase de extensão aberta com fezolinetante 30 mg/dia (semanas 13-24).

<p>Principais Resultados</p>	<p>Ambas as doses de fezolinetante reduziram significativamente a frequência e gravidade de VMS versus placebo. Eventos adversos sérios emergentes do tratamento foram pouco frequentes.</p>	<p>O fezolinetante foi associado a uma melhora clinicamente significativamente maior em resultados relatados pelo paciente (PRO) importantes, incluindo frequência de VMS.</p>	<p>O fezolinetante foi geralmente seguro, mas não reduziu a frequência ou a gravidade da VMS versus placebo em mulheres na pós-menopausa neste estudo.</p>
-------------------------------------	--	--	--

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

DISCUSSÃO

A maior parte das mulheres com idade entre 40 e 64 anos apresentam sintomas vasomotores (SVM) por todo o mundo, caracterizados por ondas de calor intenso ou suores noturnos e que são associados com a transição da menopausa, período em que há uma atividade neuronal desproporcional no centro termorregulador do hipotálamo.²⁰⁻²² Embora diretrizes internacionais defendam a terapia hormonal como padrão ouro para o tratamento desses sintomas, riscos como acidente vascular cerebral, tromboembolismo venoso e câncer de mama ou de endométrio se apresentam como contraindicações para algumas mulheres que desejam tratar os SVM.^{21,22}

Entre as opções de terapias não hormonais disponíveis para esse público estão o uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSN), gabapentina e o uso de fezolinetante. No entanto, a eficácia leve a moderada dos ISRS e IRSN observada em ensaios comparativos diretos com terapia hormonal, além da ocorrência de efeitos adversos ao uso da gabapentina administrada em altas doses, necessária para se alcançar uma eficácia

semelhante à da terapia hormonal, se apresentam como empecilhos na escolha e adesão ao tratamento dos SVM por algumas mulheres.²²

Por sua vez, o fezolinetante, um antagonista não hormonal seletivo do receptor de neurocinina 3 aprovado na dose de 45 mg pela Food and Drug Administration (FDA) para tratamento dos SVM de graus moderado e grave, apresenta atividade de moderação da atividade neuronal no centro termorregulador hipotalâmico.²² Seu mecanismo de ação encontra-se intimamente ligado à fisiologia que promove esses sintomas. Ao bloquear a ligação do neuropeptídeo específico que estimula o centro termorregulador, que se encontra sem a inibição do estrogênio necessária na transição da menopausa, o fezolinetante promove a restauração da sensibilidade do centro termorregulador e reduz a frequência e a gravidade dos SVM associados à menopausa.^{20,22}

Recentemente, três estudos caracterizaram ainda mais a eficácia do uso do fezolinetante no tratamento dos SVM de graus moderado a grave. O primeiro deles o fez utilizando uma análise de resposta com base na frequência dos SVM e nos resultados relatados pelas pacientes do estudo SKYLIGHT¹. Para isso, 1.022 mulheres com idades entre 40 e

65 anos e que buscavam tratamento de alívio para seus SVM de graus moderado a grave, definida pela metodologia do estudo com uma média mínima de sete ondas de calor por dia, foram randomizadas em grupos que receberam fezolinetante nas doses de 30 mg (n = 339) e 45 mg (n = 341) ou placebo (n = 342) durante 12 semanas.²⁰

Foi observado que nos grupos que receberam fezolinetante nas doses de 45 e 30 mg, houve redução superior a 50% na frequência dos SVM na 12ª semana do estudo por 23% e 11% das participantes, respectivamente, em comparação com o grupo placebo. Houve, também, redução de 100% na frequência dos SVM para 8% e 4% para as participantes que receberam fezolinetante 45 e 30 mg respectivamente. Além disso, o uso deste fármaco foi associado a uma melhora clínica significativa dos SVM de acordo com os resultados relatados pelas pacientes do estudo e com as pontuações dos escores utilizados.²⁰

Dessa forma, os autores desse estudo fornecem mais evidências para a utilidade do fezolinetante como uma opção viável de tratamento não hormonal dos SVM e destacam o benefício clinicamente significativo experimentado pelas mulheres do estudo como um ponto que pode facilitar o diálogo entre médicos e pacientes.²⁰

Outro recente estudo avaliou o uso do fezolinetante em um período maior com base nos dados do estudo SKYLIGHT². Nesse caso, 500 participantes do estudo anterior que haviam completado o período de 12 semanas, foram randomizadas para receber fezolinetante nas

doses de 30 mg (n = 166) e 45 mg (n = 167) ou placebo (n = 167), uma vez ao dia por mais 40 semanas, observando desfechos como mudanças na gravidade e frequência dos SVM.²¹

Ao final da 52ª semana do estudo, foi observado que ambas as doses de fezolinetante reduziram significativamente a frequência e a gravidade, embora efeitos adversos tenham sido relatados por 2% e 1% por aqueles que receberam fezolinetante nas doses de 30 e 45 mg, respectivamente. A análise dos resultados mostrou uma redução diária de 2 a 3 episódios de SVM no grupo que recebeu fezolinetante a mais que o grupo placebo até a 12ª semana que foi sustentada até o final da 52ª semana. Além disso, houve melhora do sono para as pacientes que receberam fezolinetante na dose de 45 mg, descobertas que os autores do estudos referem apoiar o desenvolvimento do fezolinetante como uma nova opção terapêutica não hormonal para mulheres com SVM.²¹

Por fim, o MOONLIGHT¹, outro recente estudo, foi conduzido para avaliar eficácia e segurança do uso do fezolinetante para o tratamento dos SVM em mulheres do leste asiático na pós menopausa, diferentemente dos estudos anteriores que foram conduzidos em países da Europa e América do Norte. Nele, 302 mulheres com SVM graves, definidos pelo estudo por uma frequência mínima de 7 ondas de calor diárias ou 50 semanais, foram randomizadas para receber fezolinetant 30 mg/dia (n = 150) ou placebo (n = 152) durante 12 semanas.²²

Ao final da 12^a semana de estudo, foi observada mudança na média dos mínimos quadrados da linha de base referente às frequências diárias e gravidades dos SVM no grupo que recebeu fezolinetante de -0,55 em comparação com o placebo. No entanto, embora tenha ocorrido uma redução numericamente maior da linha de base entre os parâmetros avaliados, não houve redução significativa desses valores, aspecto que os autores defendem uma investigação adicional quanto à sensibilidade das mulheres asiáticas ao uso e à dose ideal do fezolinetante para este subgrupo. Apesar disso, o uso do fezolinetante na dose de 30 mg foi observado como seguro e bem tolerado. ²²

CONCLUSÃO

Com base nos estudos revisados, verificou-se que o fezolinetante, nas doses de 30 mg e 45 mg, é eficaz na redução significativa da frequência e gravidade dos sintomas vasomotores em mulheres, sustentando seus benefícios até a 52^a semana de tratamento. Além de proporcionar uma melhora clínica substancialmente significativa, o fezolinetante foi geralmente bem tolerado, com efeitos adversos mínimos relatados. No entanto, são necessárias investigações adicionais para determinar a sensibilidade específica de subgrupos étnicos, como mulheres asiáticas, e para otimizar a dosagem ideal do fármaco nessas populações. Esses achados reforçam o potencial do fezolinetante como uma promissora alternativa

não hormonal no tratamento dos sintomas vasomotores, incentivando uma consideração mais ampla e informada por parte de médicos e pacientes na escolha terapêutica.

REFERÊNCIAS

1. H 1. Padilla SL, Johnson CW, Barker FD, Patterson MA, Palmiter RD. A neural circuit underlying the generation of hot flushes. *Cell Rep.* 2018;24(2):271-277.
2. Krajewski-Hall SJ, Miranda Dos Santos F, McMullen NT, Blackmore EM, Rance NE. Glutamatergic neurokinin 3 receptor neurons in the median preoptic nucleus modulate heat-defense pathways in female mice. *Endocrinology.* 2019;160(4):803-816.
3. Mishra GD, Chung H-F, Pandeya N, et al. The InterLACE study: design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's Health. *Maturitas.* 2016;92(10):176-185.
4. Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2016;105(1):149-155.
5. Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, Robinson PJ, Davis SR. Moderate-severe vasomotor symptoms are associated with moderate-severe depressive symptoms. *J Womens Health.* 2017;26(7):712-718.
6. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause.* 2021;28(8):875-882.
7. De Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2016;91:153-155.
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19:109-150.
9. Menopause Subgroup Chinese Society of Obstetrics and Gynecology Chinese Medical Association. The 2023 Chinese Menopause Symptom Management and Menopausal Hormone Therapy Guidelines]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2023;58:4-21.
10. Rees M, Abernethy K, Bachmann G, et al. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas.* 2022;158:70-77.
11. "The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2023;30:573-590.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of Menopausal Symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123:202-216.
13. Neves-E-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas.* 2015;81:88-92.
14. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, et al. A phase 2b, randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause. *Menopause.* 2020;27(4):382-392.
15. Depypere H, Timmerman D, Donders G, et al. Treatment of menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant,

- a neurokinin 3 receptor antagonist: a phase 2a trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):5893-5905.
16. Fraser GL, Hoveyda HR, Clarke IJ, et al. The NK3 receptor antagonist ESN364 interrupts pulsatile LH secretion and moderates levels of ovarian hormones throughout the menstrual cycle. *Endocrinology.* 2015;156(11):4214-4225.
17. Depypere H, Lademacher C, Siddiqui E, Fraser GL. Fezolinetant in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(7):681-694.
18. Krull AA, Larsen SA, Clifton DK, Neal-Perry G, Steiner RA. A comprehensive method to quantify adaptations by male and female mice with hot flashes induced by the neurokinin B receptor agonist senktide. *Endocrinology.* 2017;158(10):3259-3268.
19. Santoro N, Waldbaum A, Lederman S, et al. Effect of the neurokinin 3 receptor antagonist fezolinetant on patient-reported outcomes in postmenopausal women with vasomotor symptoms: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, dose-ranging study (VESTA). *Menopause.* 2020;27(12):1350-1356
20. Nappi RE, Johnson KA, Stute P, Blogg M, English M, Morga A, ... & Ottery FD. Treating moderate-to-severe menopausal vasomotor symptoms with fezolinetant: analysis of responders using pooled data from two phase 3 studies (SKYLIGHT 1 and 2). *Menopause.* 2023;31(6):512-521.
21. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, ... & Santoro N. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2023;108(8):1981-1997.
22. Ruan X, Bai W, Ren M, Kim T, Lee JY, Chuang FC, ... & Yu Q. Efficacy and safety of fezolinetant for moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause among women in East Asia: a phase 3 randomized study (MOONLIGHT I). *Journal of International Medical Research.* 2024;52(5):1-19.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.