



COMITÊ NACIONAL DE CLIMATÉRIO

INIBIDORES DA NEUROKININA: UMA NOVA OPÇÃO NÃO HORMONAL PARA TRATAMENTO DOS SINTOMAS VASOMOTORES DO CLIMATÉRIO

Profa. Dra. Lúcia Costa-Paiva, Profa. Titular de Ginecologia da Universidade Estadual de Campinas

Todos os membros Comitê de Climatério-SBRH

Os sintomas vasomotores (fogachos, ondas de calor, sudorese e palpitações) são uma queixa muito comum, relatada por cerca de 70% a 80% das mulheres climatéricas, sendo que aproximadamente 36% apresentam sintomas vasomotores severos, com grande impacto na qualidade de vida.¹ A terapia hormonal (TH) com estrogênio é o tratamento de primeira linha mais eficaz para esses sintomas, reduzindo em 75% a frequência e em 87% a severidade das ondas de calor. Entretanto, é importante ressaltar que, para mulheres com contraindicação à terapia hormonal ou que, por razões pessoais, não desejam fazer uso da TH, há indicação de utilizar tratamentos não hormonais para alívio desses sintomas.²

Dentre as opções não hormonais, os inibidores da neurokinina são uma nova classe de medicamentos já aprovados nos Estados Unidos e na Europa para tratar das ondas de calor da menopausa.

Os principais são:

- **Fezolinetanto** – primeiro antagonista de NK3 aprovado para tratamento dos sintomas vasomotores moderados a graves da menopausa.
- **Elinzanetanto** – antagonista dos receptores NK1 e NK3. Tem apresentado resultados promissores em estudos clínicos e já foi aprovado em alguns países.

Mecanismos de ação dos inibidores da neurokinina no tratamento dos sintomas vasomotores da menopausa

Os antagonistas dos receptores de neurokinina constituem uma nova classe de tratamentos não hormonais para os sintomas vasomotores (SVM) da menopausa. Seu mecanismo de ação está relacionado à ação no sistema nervoso central, particularmente em um grupo de neurônios chamados neurônios KNDy (*kisspeptin/neurokinin B/dynorphin*), localizados predominantemente no núcleo arqueado do hipotálamo. Esses neurônios produzem os

neuropeptídeos kisspeptina, neurocinina B (NKB) e dinorfina e participam da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e da termorregulação. O estradiol exerce um efeito inibitório sobre os neurônios KNDy, mantendo sob controle a produção e a liberação de neurocinina B (NKB). Durante a menopausa, a redução dos níveis de estradiol diminui esse efeito inibitório, levando à maior atividade dos neurônios KNDy e ao aumento da sinalização da NKB. A NKB, por meio da ativação dos receptores NK3, interfere nos mecanismos hipotalâmicos de termorregulação e favorece o aparecimento dos sintomas vasomotores, como fogachos e sudorese noturna. Assim, a queda do estradiol na menopausa pode ser entendida como a retirada de um “freio” sobre o sistema KNDy/NKB, resultando em maior atividade dessa via e instabilidade do controle da temperatura corporal.³⁻⁵

Essa compreensão levou ao desenvolvimento do fezolinetanto, um antagonista seletivo dos receptores NK3 (NK3R). Esse medicamento bloqueando a ação da neurocinina B (NKB) sobre esses receptores, reduzindo a atividade excessiva dos neurônios KNDy e contribuindo para a estabilização dos mecanismos hipotalâmicos responsáveis pela termorregulação. Seu mecanismo de ação é não hormonal: o fezolinetanto não atua sobre os receptores estrogênicos nem repõe estradiol, mas interfere diretamente na via neuronal responsável por desencadear os sintomas vasomotores (SVM).⁴⁻⁶

A eficácia clínica do fezolinetanto foi demonstrada nos estudos de fase 3 SKYLIGHT 1 e SKYLIGHT 2. No SKYLIGHT 1, mulheres de 40 a 65 anos com SVM moderados a graves receberam placebo, fezolinetant 30 mg ou 45 mg uma vez ao dia. Ambas as doses produziram redução significativamente maior na frequência e na intensidade dos SVM nas semanas 4 e 12 em comparação ao placebo, com início do efeito já na primeira semana e manutenção durante todas as 52 semanas do estudo.⁷ Resultados semelhantes foram observados no SKYLIGHT 2, confirmando a eficácia do fezolinetanto na redução dos SVM.⁸ Além disso, o fezolinetanto também promoveu melhora significativa dos distúrbios do sono, avaliada pelo instrumento PROMIS Sleep Disturbance–Short Form 8b, com benefício observado a partir da quarta semana de tratamento e mantido até a semana 12.^{7,8}

A segurança em longo prazo foi avaliada no SKYLIGHT 4, estudo de 52 semanas que incluiu 1.830 mulheres. A incidência global de eventos adversos foi semelhante entre placebo e fezolinetanto. O efeito adverso mais comum foi a cefaleia, que ocorreu em 9,0% das usuárias de fezolinetanto 45 mg e em 9,2 % das usuárias de placebo, ou seja, sem diferença em relação ao placebo, mostrando que não foi um efeito direto da medicação. Não houve também aumento do risco de espessamento endometrial, hiperplasia ou câncer endometrial.⁹ Elevações de transaminases hepáticas superiores a três vezes o limite superior da normalidade ocorreram em pequena proporção das participantes e foram mais frequentes com a dose de 45 mg (2% vs. 1% no grupo placebo), embora não tenham sido observados casos de lesão hepática grave induzida por medicamentos. Os aumentos de ALT ou AST foram geralmente assintomáticos e isolados, intermitentes ou transitórios, retornando aos níveis basais durante o tratamento ou logo após a sua interrupção.⁹

O fezolinetanto foi aprovado pelo FDA nos Estados Unidos em maio de 2023 e, posteriormente, pela Anvisa no Brasil em junho de 2026, sob o nome comercial Veoza®, para o tratamento dos sintomas vasomotores moderados a graves associados à menopausa na dose de 45 mg via oral uma vez ao dia.

Já o elinzanetanto apresenta mecanismo semelhante, porém atua como antagonista dual tanto nos receptores NK1 quanto NK3. O bloqueio do NK3R reduz a sinalização da NKB, de forma semelhante ao fezolinetanto, enquanto o antagonismo do NK1R interfere na sinalização da substância P. A substância P é um neuropeptídeo da família das taquicininas que atua principalmente por meio dos receptores NK1 e participa da modulação de diferentes funções do sistema nervoso central, incluindo dor, náusea, sono e termorregulação. Assim, o elinzanetanto promove um antagonismo simultâneo dos receptores NK1 e NK3 envolvidos nos sintomas da menopausa.^{10,11} Entretanto, embora estudos clínicos demonstrem melhora dos distúrbios do sono com elinzanetanto, não está estabelecido quanto desse efeito decorre diretamente do bloqueio do NK1 ou secundariamente da redução dos próprios fogachos.

A eficácia do elinzanetanto foi demonstrada nos estudos **OASIS 1 e OASIS 2**, ensaios de fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. O tratamento com elinzanetanto 120 mg uma vez ao dia promoveu redução significativamente maior que o placebo na frequência e na intensidade dos SVM nas semanas 4 e 12, além de melhora dos distúrbios do sono e da qualidade de vida relacionada à menopausa.¹²

O **OASIS 3** avaliou a eficácia e a segurança durante 52 semanas. O elinzanetanto 120 mg produziu redução estatisticamente significativa da frequência dos SVM na semana 12 em comparação ao placebo, com manutenção do benefício ao longo do acompanhamento. Dados estatísticos também mostram melhora dos distúrbios do sono e qualidade de vida. Não foram observados sinais de hepatotoxicidade ou hiperplasia endometrial.¹³

Com base nos resultados dos estudos OASIS 1, 2 e 3, o elinzanetanto foi aprovado pelo FDA em 24 de outubro de 2025, sob o nome comercial Lynkuet®, para o tratamento de sintomas vasomotores moderados a graves associados à menopausa.¹⁴ A dose recomendada é de 120 mg uma vez ao dia, administrada ao deitar.¹⁴ No Brasil ainda está em fase de tramitação pelas agências regulatórias.

Assim, os estudos demonstram que o bloqueio dos receptores de neurocinina constitui uma estratégia terapêutica eficaz para os sintomas vasomotores da menopausa. Ao atuar sobre a hiperatividade do circuito KNDy decorrente da redução estrogênica, esses medicamentos interferem diretamente em um dos principais mecanismos neuronais envolvidos nos sintomas vasomotores, sem reposição de estrogênio.

Apesar de a TH continuar sendo o tratamento mais eficaz para sintomas vasomotores, com outros benefícios, como melhora dos sintomas geniturinários, prevenção da perda de massa óssea e outros benefícios secundários, essas novas medicações não hormonais representam uma alternativa não hormonal adicional, eficaz e segura para mulheres com contraindicação à

terapia hormonal ou que optam por não utilizá-la, proporcionando melhora dos sintomas vasomotores e do sono, com impacto positivo na qualidade de vida no climatério.

Referências bibliográficas

1. Todorova L, Bonassi R, Guerrero Carreño FJ, Hirschberg AL, Yuksel N, Rea C, et al. Prevalence and impact of vasomotor symptoms due to menopause among women in Brazil, Canada, Mexico, and Nordic Europe: a cross-sectional survey. **Menopause**. 2023;30(12):1179-1189. doi:10.1097/GME.0000000000002265.
2. The North American Menopause Society. The 2023 nonhormone therapy position statement of the North American Menopause Society. **Menopause**. 2023;30(6):573-590. doi:10.1097/GME.0000000000002200.
3. Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. **Front Neuroendocrinol**. 2013;34(3):211-227. doi:10.1016/j.yfrne.2013.07.003.
4. Conklin M, Santoro N. Neurokinin receptor antagonists as potential non-hormonal treatments for vasomotor symptoms of menopause. **Ther Adv Reprod Health**. 2023;16:26334941231177611. doi:10.1177/26334941231177611.
5. Modi M, et al. Fezolinetant: a new nonhormonal treatment for vasomotor symptoms. **J Pharm Technol**. 2023;39(6):291-297. doi:10.1177/87551225231198700.
6. Fraser GL, Lederman S, Waldbaum A, Kroll R, Parikh C, English M, 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.
7. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. **Lancet**. 2023;401(10382):1091-1102. doi:10.1016/S0140-6736(23)00085-5.
8. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, et al. Efficacy and safety of fezolinetant in moderate to severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 randomized controlled trial (SKYLIGHT 2). **J Clin Endocrinol Metab**. 2023;108(8):1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058.
9. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, et al. Safety of fezolinetant for vasomotor symptoms associated with menopause: a randomized controlled trial (SKYLIGHT 4). **Obstet Gynecol**. 2023;141(4):737-747. doi:10.1097/AOG.0000000000005114.
10. Elinzanetant: First Approval. **Drugs**. 2025. doi:10.1007/s40265-025-02244-3.
11. Kling JM, et al. Searching for an oasis from the vasomotor symptoms of menopause: Could elinzanetant be the answer? **Mayo Clin Proc**. 2024. doi:10.1016/j.mayocp.2024.11.008.
12. Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, et al. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. **JAMA**. 2024;332(16):1343-1354. doi:10.1001/jama.2024.14618.
13. Pinkerton JV, et al. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 randomized clinical trial. **JAMA**. 2025. PMID:40920404.
14. U.S. Food and Drug Administration. Lynkuet (elinzanetant) capsules: prescribing information. Silver Spring (MD): FDA; 2025. Approval date: October 24, 2025.