



## FARMACODINÂMICA DO RESMETIROM: IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO DA ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA

CARLA BEATRIZ RODRIGUES SILVA

### RESUMO

A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) é uma condição hepática progressiva associada à inflamação e acúmulo de gordura no fígado, frequentemente ligada a comorbidades como hipertensão e diabetes. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recentemente aprovou o resmetirom para o tratamento de adultos com NASH não cirrótica, preenchendo uma lacuna terapêutica significativa no manejo dessa condição complexa. Esta revisão bibliográfica explora em detalhes os mecanismos farmacodinâmicos do resmetirom e os resultados de diversos estudos clínicos que respaldam sua eficácia e segurança como tratamento para NASH. O resmetirom, um agonista seletivo do receptor beta do hormônio tireoidiano (THR- $\beta$ ), demonstrou consistentemente reduzir a gordura hepática e melhorar parâmetros lipídicos em pacientes com NASH, abrindo portas para uma nova abordagem terapêutica. Além disso, evidências sugerem que o resmetirom pode melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com NASH, um aspecto crucial no manejo desses pacientes de forma holística. Os resultados dos estudos de fase 3 confirmaram a eficácia do resmetirom, com melhorias significativas na resolução da NASH e na melhoria da fibrose hepática. Embora efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais tenham sido observados, o resmetirom mostrou-se geralmente seguro e bem tolerado, destacando seu potencial como uma ferramenta terapêutica viável para pacientes com NASH. Em conclusão, o resmetirom emerge como uma opção terapêutica promissora, oferecendo uma nova esperança para pacientes enfrentando os desafios da NASH. No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar seus efeitos a longo prazo, bem como sua eficácia em diferentes populações de pacientes. Portanto, um acompanhamento contínuo e estudos adicionais são cruciais para a compreensão completa do papel do resmetirom no tratamento da NASH.

**Palavras-chave:** Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica; Fígado; Fígado Gorduroso; Síndrome Metabólica; Cirrose Hepática.

### 1 INTRODUÇÃO

A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) representa um desafio crescente para a saúde pública no Brasil, em consonância com a tendência global de aumento da obesidade e doenças metabólicas relacionadas. Como uma forma progressiva da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), caracteriza-se pela inflamação hepática e acúmulo de gordura no fígado. Esta condição frequentemente está associada a comorbidades como hipertensão arterial e diabetes tipo 2, podendo evoluir para cicatrizes hepáticas e disfunção hepática significativa ao longo do tempo (Cotrim et al., 2016; Powell et al., 2021).

A progressão da DHGNA pode variar desde esteatose hepática até esteato-hepatite, e em casos mais graves, pode progredir para cirrose e carcinoma hepatocelular. Fatores multifatoriais influenciam essa condição, incluindo etnia, gênero, idade, dislipidemia, fatores genéticos e estilo de vida, especialmente uma dieta rica em alimentos processados, gorduras

saturadas, sacarose e sódio (Henriques et al., 2016; Azevedo, 2019).

Recentemente, a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o Rezdiffra (resmetirom) para o tratamento de adultos com NASH não cirrótica, que apresentam cicatrizes hepáticas moderadas a avançadas, em combinação com dieta e exercício. O resmetirom, um agonista parcial do receptor do hormônio tireoidiano, demonstrou eficácia na redução do acúmulo de gordura no fígado, preenchendo uma lacuna significativa no tratamento existente para pacientes com danos hepáticos significativos devido à NASH (FDA, 2023).

Diante desse contexto, esta revisão bibliográfica tem como objetivo fornecer uma visão abrangente sobre a NASH, explorando os mecanismos farmacodinâmicos do resmetirom no tratamento desta condição. Além disso, serão apresentados os resultados dos estudos clínicos que respaldaram a aprovação do resmetirom, oferecendo uma análise detalhada dos benefícios terapêuticos dessa nova opção de tratamento.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica que teve início com a busca em publicações científicas nacionais e internacionais, indexadas em bases de dados como: PubMed; SciELO (Scientific Electronic Library Online); além disso, foram consultados livros e outras fontes relevantes no tema, disponíveis no Google Acadêmico, publicados a partir do ano de 2019.

Foram pesquisados os seguintes descritores indexados no DeCS, em português, “Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica”, “Fígado”, “Fígado Gorduroso”, “Síndrome Metabólica”, “Cirrose Hepática” e suas variações em inglês. Os critérios de inclusão foram estudos recentes, publicados nos últimos 5 anos, com relevância científica. Artigos que não estavam diretamente relacionados ao tema, desatualizados e/ou ainda com metodologias imprecisas foram excluídos. A pesquisa abrangeu artigos publicados de 2019 a 2024 para garantir a atualidade das informações.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resmetirom, um agonista seletivo do receptor beta do hormônio tireoidiano (THR- $\beta$ ), atua de maneira específica no fígado, visando uma série de alvos moleculares que desempenham papéis cruciais no metabolismo hepático e na patogênese da esteato-hepatite não alcoólica (NASH). Seu mecanismo de ação detalhado oferece insights importantes sobre como esse medicamento contribui para o tratamento da NASH.

Ao ser administrado, o resmetirom atua como um modulador do THR- $\beta$ , um receptor nuclear encontrado predominantemente no fígado. A ativação seletiva deste receptor desencadeia uma cascata de eventos intracelulares que têm efeitos benéficos no metabolismo lipídico e na progressão da DHGNA.

Um dos principais efeitos do resmetirom é a promoção da lipólise e da oxidação dos ácidos graxos no fígado. Ao ativar o THR- $\beta$ , o resmetirom aumenta a expressão de genes envolvidos na  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos e na biogênese mitocondrial. Isso resulta em uma maior capacidade do fígado de metabolizar os ácidos graxos, reduzindo assim o acúmulo de lipídios lipotóxicos e prevenindo danos celulares e inflamação hepática (Harrison et al., 2019).

Além disso, o resmetirom demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes no fígado. Por meio da ativação do THR- $\beta$ , o resmetirom regula a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória e na produção de espécies reativas de oxigênio. Isso ajuda a reduzir a inflamação hepática e a prevenir danos oxidativos nas células do fígado, contribuindo assim para a melhoria da esteato-hepatite não alcoólica (Karim & Bansal, 2023).

Apesar dos benefícios terapêuticos, alguns efeitos adversos foram observados com o uso do resmetirom. Entre os mais comuns estão distúrbios gastrointestinais, como náuseas e diarreia, além de alterações na função hepática. Esses efeitos adversos geralmente são leves a moderados e tendem a diminuir com o tempo ou com a redução da dose do medicamento

(Harrison et al., 2019).

A seguir, serão apresentados os resultados dos estudos clínicos realizados para avaliar a eficácia e segurança do resmetirom no tratamento da esteatohepatite não alcoólica (NASH).

- Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.

Neste estudo clínico, investigou-se o efeito do resmetirom no tratamento da esteatohepatite não alcoólica (NASH), os resultados foram promissores. Durante o período de 36 semanas, os pacientes tratados com resmetirom demonstraram uma redução significativa na gordura hepática em comparação com o grupo placebo. Tanto na semana 12 quanto na semana 36, houve uma redução relativa expressiva da gordura hepática no grupo que recebeu resmetirom em comparação com o grupo placebo. Esses resultados sugerem que o resmetirom tem o potencial de ser eficaz no tratamento da NASH, pois foi capaz de reduzir a gordura hepática em pacientes com essa condição. Além disso, os eventos adversos observados foram principalmente leves ou moderados e equilibrados entre os grupos, com exceção de uma maior incidência de diarreia leve transitória e náuseas com resmetirom. Esses achados indicam que o resmetirom pode ser uma opção terapêutica promissora para pacientes com NASH (Harrison et al., 2019).

- Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH

No estudo de extensão aberta (OLE) de 36 semanas do Resmetirom em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (NASH), os resultados demonstraram eficácia e segurança do Resmetirom em doses diárias de 80 mg e 100 mg, corroborando os achados do estudo principal. O Resmetirom mostrou redução significativa da gordura hepática, avaliada pela fração gorda de densidade de prótons de ressonância magnética (RM-PDFF), com uma redução média de 11,1% e uma redução relativa média de 52,3% na semana 36 do estudo OLE. Além disso, houve redução nos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol, apolipoproteína B e triglicérides desde o início do estudo. Marcadores de fibrose, como rigidez hepática e pró-peptídeo de colágeno N-terminal tipo III (PRO-C3), também foram reduzidos em pacientes tratados com Resmetirom. O Resmetirom foi bem tolerado, com poucos eventos adversos não graves relatados (Harrison et al., 2021).

- Hepatic Fat Reduction Due to Resmetirom in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Improvement of Quality of Life.

Neste estudo, o resmetirom foi avaliado em relação aos seus efeitos na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), utilizando o Short Form-36 ao longo de 36 semanas de tratamento. Cento e vinte e cinco pacientes com NASH foram incluídos, dos quais 84 receberam 80 mg de resmetirom diariamente e 41 receberam placebo. No início do estudo, as pontuações da QVRS não diferiram das normas gerais da população. No entanto, na semana 12 de tratamento, os pacientes que receberam resmetirom apresentaram melhorias significativas nas pontuações de utilidade de Dor Corporal e Forma Curta-6D em comparação com o grupo placebo. Essa melhoria na QVRS continuou até a semana 36 de tratamento com resmetirom. Além disso, os pacientes que alcançaram uma redução da fração de gordura hepática de  $\geq 30\%$  na semana 12 foram independentemente associados a maiores melhorias no Funcionamento Físico e pontuações no Sumário de Componentes Físicos na semana 36. Pacientes com melhora na esteato-hepatite não alcoólica e fibrose hepática na biópsia hepática também apresentaram melhorias nos componentes da QVRS. Esses resultados sugerem que a melhoria da fração de gordura hepática e da pontuação de atividade da doença hepática não alcoólica na biópsia hepática está associada a uma melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com NASH tratados com resmetirom (Younossi et al., 2022).

- Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-

controlled phase 3 trial

Nesse estudo avaliou-se a segurança e tolerabilidade do resmetirom. Tratou-se de um ensaio de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 52 semanas. Os pacientes foram randomizados para três grupos de tratamento: 100 mg de resmetirom, 80 mg de resmetirom ou placebo, além de um grupo que recebeu 100 mg de resmetirom em regime aberto. O desfecho primário foi a incidência de eventos adversos emergentes do tratamento (EOAT) ao longo de 52 semanas. Os principais pontos secundários incluíram mudanças nos níveis de lipoproteínas, gordura hepática e rigidez hepática ao longo do tempo.

Os resultados mostraram que o resmetirom foi seguro e bem tolerado, com uma incidência semelhante de EOAT nos grupos tratados com resmetirom e placebo. Houve uma redução significativa na gordura hepática após 16 e 52 semanas de tratamento com resmetirom em comparação com placebo ( $p < 0,0001$ ). Além disso, houve melhorias nos níveis de lipoproteínas, como LDL-C e apoB, e uma redução na rigidez hepática em pacientes tratados com resmetirom (Harrison et al., 2023).

- A Fase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis O estudo de fase 3 avaliou o resmetirom para o tratamento da esteato-hepatite não alcoólica (NASH) com fibrose hepática. Participaram 966 adultos com NASH confirmada por biópsia e estágio de fibrose F1B, F2 ou F3. Os pacientes foram randomizados para receber resmetirom 80 mg, resmetirom 100 mg ou placebo por 52 semanas. Os desfechos primários foram a resolução da NASH sem agravamento da fibrose e melhora da fibrose em, pelo menos, um estágio sem agravamento da atividade da NASH. Ambas as doses de resmetirom foram superiores ao placebo em alcançar esses desfechos. Eventos adversos mais comuns foram diarreia e náuseas, com incidência semelhante entre os grupos de tratamento (Harrison et al., 2024).

#### 4 CONCLUSÃO

A pesquisa revelou que o resmetirom é uma opção promissora para o tratamento da esteato-hepatite não alcoólica (NASH), mostrando eficácia na redução da gordura hepática e melhora dos parâmetros lipídicos. Além disso, o medicamento demonstrou ser seguro e bem tolerado, com efeitos adversos geralmente leves a moderados. Os estudos clínicos revisados confirmam a eficácia do resmetirom, destacando sua capacidade de melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde dos pacientes com NASH. No entanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar seus efeitos a longo prazo e sua eficácia em diferentes populações de pacientes. Em suma, o resmetirom representa uma importante opção terapêutica para pacientes com NASH, preenchendo uma lacuna significativa no tratamento dessa condição hepática progressiva.

#### REFERÊNCIAS

FAHIM, Shahariar Mohammed; TICE, Jeffrey A.; SUH, Kangho; CARLSON, Josh J.; RICHARDSON, Marina; CHU, Janet N.; HERCE-HAGIWARA, Belen; AGBOOLA, Foluso; RIND, David; PEARSON, Steven D.. Resmetirom for nonalcoholic steatohepatitis. **Journal Of Managed Care & Specialty Pharmacy**, [S.L.], v. 29, n. 10, p. 1169-1172, out. 2023. Academy of Managed Care Pharmacy. <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.10.1169>.

FDA approves first treatment for patients with liver scarring due to fatty liver disease. (2024, março 15). **U.S. Food and Drug Administration**; FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>

KARIM, Gres; BANSAL, Meena B. Resmetirom: an orally administered, small-molecule, liver-directed,  $\beta$ -selective thr agonist for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. **European Endocrinology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 60, 2023. Touch Medical Media, Ltd.. <http://dx.doi.org/10.17925/ee.2023.19.1.60>.

HARRISON, Stephen A.; BASHIR, Mustafa; MOUSSA, Sam E.; MCCARTY, Kevin; FRIAS, Juan Pablo; TAUB, Rebecca; ALKHOURI, Naim. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. **Hepatology Communications**, [S.L.], v. 5, n. 4, p. 573-588, 4 jan. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1002/hep4.1657>.

A HARRISON, Stephen; BASHIR, Mustafa R; GUY, Cynthia D; ZHOU, Rong; A MOYLAN, Cynthia; FRIAS, Juan P; ALKHOURI, Naim; BANSAL, Meena B; BAUM, Seth; A NEUSCHWANDER-TETRI, Brent. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 394, n. 10213, p. 2012-2024, nov. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32517-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32517-6).

HARRISON, Stephen A.; TAUB, Rebecca; NEFF, Guy W.; LUCAS, K. Jean; LABRIOLA, Dominic; MOUSSA, Sam E.; ALKHOURI, Naim; BASHIR, Mustafa R.. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 29, n. 11, p. 2919-2928, 16 out. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02603-1>.

PONTE, Isabelle Meneses; LIMA, Matheus Eugênio Sousa; ALBUQUERQUE, Matheus Couto Furtado; VELOSO, Ana Flávia de Holanda; BACHUR, Tatiana Paschoalette Rodrigues. Esteato-hepatite não alcoólica: uma síndrome em evidência. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1077-1094, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n1-084>.

QUEIROZ, J. M. F. Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), caracterização, diagnóstico e tratamento. **Research, Society and Development**, [S.L.], v. 12, n. 14, p. e120121444602, 29 dev. 2023 2525-3409. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i14.44602>. DOI: <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i14.44602>.

YOUNOSSI, Z. M. Hepatic Fat Reduction Due to Resmetirom in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Improvement of Quality of Life. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 1354-1361.e7, jun. 2022 DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.039>.