

Uso do resmetirom para o tratamento da Esteatohepatite Não Alcoólica (NASH): uma revisão integrativa

Use of resmetirom for the treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH): an integrative review

Uso de resmetirom para el tratamiento de la Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA): una revisión integrativa

DOI:10.34119/bjhrv7n3-151

Submitted: April 19th, 2024

Approved: May 10th, 2024

Carolina Viana Marques de Lacerda Barreto

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UnidomPedro

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: rolbarreto82@gmail.com

Mirella da Silva Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UnidomPedro

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: misialmeida.1@gmail.com

Leila Márcia Fróes da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UnidomPedro

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: leilamfroes@gmail.com

Mila Lago Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário UnidomPedro

Endereço: Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: lagomila@hotmail.com

Manuela Souza Costa Fragoso

Especialista em Saúde Pública e Graduanda em Medicina

Instituição: UNEX Feira de Santana

Endereço: Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: manucostafragoso@hotmail.com

Claudia Maria Oliveira Nunes

Graduada em Fisioterapia e Nutrição, Graduanda em Medicina

Instituição: UNEX Feira de Santana

Endereço: Feira de Santana, Bahia, Brasil

E-mail: claudia.nunes78@yahoo.com.br

Mariane Mendes e Silva

Graduada em Enfermagem, Graduanda em Medicina
Instituição: UNEX Feira de Santana
Endereço: Feira de Santana, Bahia, Brasil
E-mail: nanny.src@hotmail.com

Viviane Silva Medeiros

Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: viviannemedeiros04@gmail.com

Dandara Victoria Rocha Magalhães

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário UnidomPedro
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: 2410300030@unidompedro.com

Hanna Thielly Santana Cruz

Especialista em Implantodontia, Graduanda em Medicina
Instituição: UNEX Feira de Santana
Endereço: Feira de Santana, Bahia, Brasil
E-mail: h.thielly@yahoo.com.br

Indira Gabriela Figueirêdo Oliveira Rios

Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário UnidomPedro
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: indiragfo@gmail.com

Camila Correia de Araujo Santos

Graduada em Enfermagem, Graduanda em Medicina
Instituição: Faculdade Zarns
Endereço: Salvador, Bahia, Brasil
E-mail: milcorreia@hotmail.com

Andrew Pereira da Silva

Graduando em Medicina
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Endereço: Caruaru, Pernambuco, Brasil
E-mail: andrew.pereira@ufpe.br

RESUMO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) inclui duas condições distintas: o fígado gorduroso não alcoólico (NAFL) e a esteatohepatite não alcoólica (NASH), a qual é diagnosticada quando há evidência de atividade inflamatória e lesão de hepatócitos em um tecido hepático com esteatose. A NASH possui prevalência de até 12% da população. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia do resmetirom em pacientes com esteatohepatite não alcoólica (NASH), a partir de ensaios clínicos 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; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível e que abordassem acerca do resmetirom em pacientes com esteatohepatite não alcoólica. Os resultados deste estudo sugerem que o resmetirom apresenta eficácia na redução da gordura hepática, além de demonstrar um bom perfil de tolerabilidade ao medicamento pelos pacientes com NASH avaliados nos estudos. Esses achados ressaltam o potencial do resmetirom como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da NASH e da fibrose hepática, indicando a possibilidade de redução de, pelo menos, um estágio dessas condições. No entanto, são necessários estudos adicionais para confirmar e ampliar esses resultados, assim como para avaliar mais profundamente o perfil de segurança e eficácia do resmetirom em longo prazo.

Palavras-chave: resmetirom, Esteatohepatite Não Alcoólica, ensaio clínico.

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes two distinct conditions: non-alcoholic fatty liver (NAFL) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is diagnosed when there is evidence of inflammatory activity and hepatocyte damage in liver tissue with steatosis. NASH has a prevalence of up to 12% of the population. The present review study sought to evaluate new studies on the efficacy of resmetirom in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH), based on 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: clinical trials; articles published in the last 5 years (2019-2024); that had the full text available and that addressed resmetirom in patients with non-alcoholic steatohepatitis. The results of this study suggest that resmetirom is effective in reducing liver fat, in addition to demonstrating a good tolerability profile for the drug by patients with NASH evaluated in the studies. These findings highlight the potential of resmetirom as a promising therapeutic option for the treatment of NASH and liver fibrosis, indicating the possibility of reducing at least one stage of these conditions. However, additional studies are needed to confirm and expand these results, as well as to further evaluate the long-term safety and efficacy profile of resmetirom.

Keywords: resmetirom, Non-Alcoholic Steatohepatitis, clinical trial.

RESUMEN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) incluye dos afecciones distintas: hígado graso no alcohólico (HGNA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que se diagnostica cuando hay evidencia de actividad inflamatoria y daño a los hepatocitos en el tejido hepático con esteatosis. La EHNA tiene una prevalencia de hasta el 12%. El presente estudio de revisión tuvo como objetivo evaluar nuevos estudios sobre la eficacia de resmetirom en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) a partir de ensayos clínicos publicados en la literatura médica actual. Se trata de una investigación de revisión integrativa realizada a través de la base de datos PubMed, que tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos; artículos publicados en los últimos 50 años (2019-2024); que tenía texto completo disponible y que abordaba el resmetirom en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Los resultados de este estudio sugieren que resmetirom tiene eficacia en la reducción de la grasa hepática, además de demostrar un buen perfil de tolerabilidad al fármaco para los pacientes con EHNA evaluados en los estudios. Estos hallazgos ponen de relieve el potencial de resmetirom como una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la EHNA y la fibrosis hepática, lo que indica la posibilidad de reducir al menos una etapa de estas enfermedades. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales para confirmar y ampliar estos

resultados, así como para evaluar aún más el perfil de seguridad y eficacia de resmetirom a largo plazo.

Palabras clave: resmetirom, Esteatohepatitis No Alcohólica, ensayo clínico.

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é uma condição definida pelo acúmulo ectópico de gordura no fígado, denominada esteatose hepática, quando não existe outra causa definida de acúmulo secundário de gordura no órgão. Por mais que uma pequena deposição de gordura no fígado possa estar presente em adultos saudáveis, a deposição de gordura em, no mínimo, 5% dos hepatócitos é um quadro patológico. A DHGNA inclui duas condições distintas: o fígado gorduroso não alcoólico (NAFL) e a esteatohepatite não alcoólica (NASH), a qual é diagnosticada quando há evidência de atividade inflamatória e lesão de hepatócitos em um tecido hepático com esteatose (Hester et al., 2020; Kaplan et al., 2019; Pang et al., 2019).

Sabe-se que algumas condições estão associadas à DHGNA e à NASH, a exemplo da obesidade, a qual apresenta forte associação com as doenças citadas. Ademais, a síndrome metabólica também está associada à DHGNA, sendo que até 75% dos pacientes com resistência à insulina e *diabetes mellitus* tipo 2 apresentam doença hepática gordurosa com maior prevalência de cirrose. Pode-se citar, ainda, outras condições metabólicas e genéticas que estão associadas à DHGNA, dentre as quais incluem a síndrome dos ovários policísticos, as lipodistrofias, as doenças mitocondriais e a doença de Wilson (Calzadilla et al., 2019; Garcia-Carretero et al., 2019; Milosevic et al., 2019).

A DHGNA, incluindo as condições NAFL e NASH, é a principal etiologia de enzimas hepáticas anormais nos países desenvolvidos. Verifica-se que a prevalência de NASH em adultos nos Estados Unidos é de até 12% da população, o que vem apresentando aumento em decorrência de uma maior prevalência das condições predisponentes. Além disso, existe uma variação étnica na prevalência, sendo mais pronunciada entre os hispânicos, seguidos pelos caucasianos. Além disso, tal condição pode se desenvolver em qualquer idade e a sua prevalência apresenta aumento com o envelhecimento (Calzadilla et al., 2019; Garcia-Carretero et al., 2019; Milosevic et al., 2019).

A maior parte dos pacientes com DHGNA e NASH não apresentam sintomas, e a doença é diagnosticada, em geral, de forma incidental em exames de sangue de rotina. Porém, alguns

pacientes com NASH podem apresentar dor ou desconforto no quadrante superior direito do abdome, o que pode ser gerado em decorrência do estiramento capsular do fígado causado pela hepatomegalia. O exame físico, por sua vez, é inespecífico e pode mostrar hepatomegalia secundária à esteatose hepática, áreas com *acantose nigricans* pela resistência à insulina ou estigmas de cirrose hepática, dentre os quais incluem o eritema palmar, telangiectasias, icterícia, esplenomegalia e ascite em casos de cirrose hepática (Cotter; Charlton, 2019; Galvin et al., 2019).

O tratamento da NASH, por sua vez, é baseado na modificação do estilo de vida do paciente, o que objetiva atingir pelo menos 5% a 10% de perda de peso. Desse modo, busca-se atingir tanto a melhora bioquímica quanto a histológica, observadas em pacientes que tiveram perda de peso, o que é possível obter a partir da redução de calorias em combinação com exercícios físicos. As tiazolidinedionas demonstram certo benefício na melhoria da sensibilidade à insulina nos adipócitos e na prevenção da lipólise inadequada em pacientes com NASH. Já o transplante de fígado é considerado o último recurso em pacientes com cirrose descompensada, sendo que a DHGNA pode apresentar recorrência mesmo após a realização do transplante (Imprialos et al., 2018).

Sabe-se que o receptor do hormônio tireoidiano (THR)- β é responsável pela regulação das vias metabólicas no fígado, sendo frequentemente prejudicado na esteatohepatite não alcoólica. Pacientes com NASH apresentam níveis reduzidos de atividade do hormônio tireoidiano no fígado, o que leva ao comprometimento da função hepática. Assim, o resmetirom atua como um agonista seletivo de THR- β oral, utilizado uma vez ao dia, direcionado ao fígado, com atuação clínica para o tratamento de NASH (Sinha et al., 2019). Diante disso, o presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia do resmetirom em pacientes com esteatohepatite não alcoólica (NASH), a partir de ensaios clínicos publicados na literatura médica atual.

2 METODOLOGIA

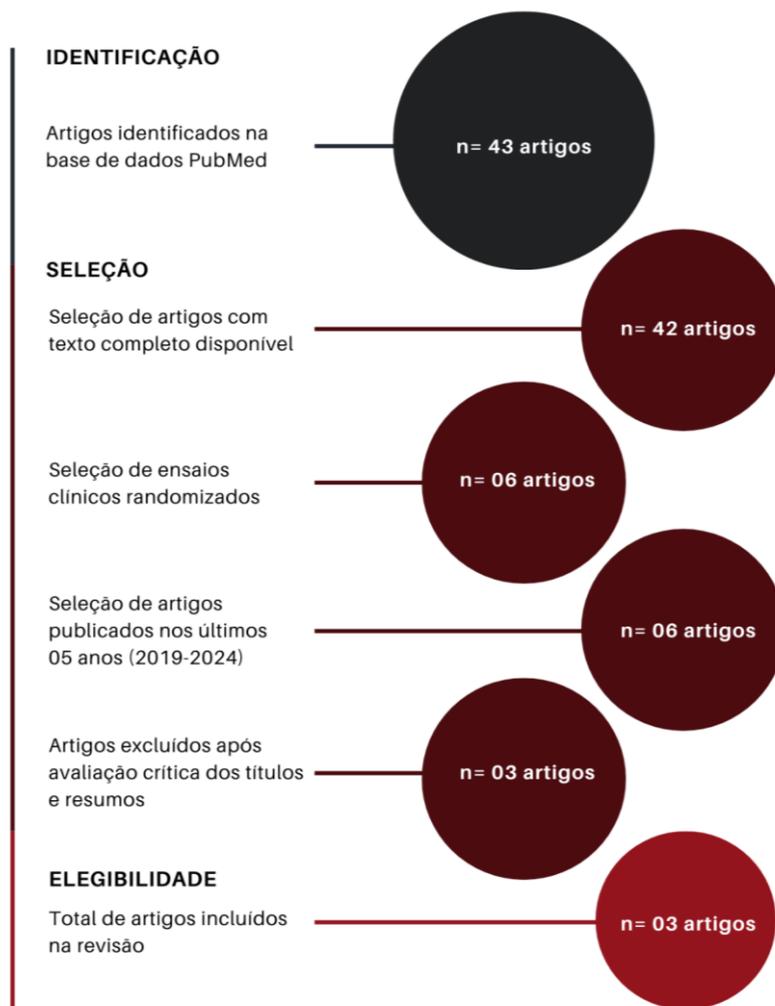
O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em maio de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Resmetirom” e “Non-alcoholic steatohepatitis”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Resmetirom” e “Esteatohepatite não alcoólica”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos; artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso do resmetirom em pacientes com esteatohepatite não alcoólica. Foram excluídos artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

3 RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 43 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 42 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos, encontraram-se como resultado 06 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 05 anos (2019-2024), foram encontrados 06 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados os 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	HARRISON et al., 2019	HARRISON et al., 2023	HARRISON et al., 2024
Título	<i>Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial</i>	<i>Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial</i>	<i>A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis</i>
Objetivos	Avaliar a segurança e eficácia do resmetirom em pacientes com esteatohepatite não alcoólica (NASH).	Avaliar a segurança do resmetirom em adultos com doença hepática gordurosa não alcoólica e suposta NASH.	Avaliar a eficácia e segurança do resmetirom em pacientes com NASH.
Tipo de Estudo	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Estudo de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.
Método/Amostr	125 pacientes foram	Os pacientes foram	966 pacientes adultos com

a	distribuídos aleatoriamente na proporção de 2:1 para receber 80 mg de resmetirom ou placebo correspondente, por via oral uma vez ao dia. Medições seriadas de gordura hepática foram obtidas nas semanas 12 e 36, e uma segunda biópsia hepática foi obtida na semana 36.	randomizados para três braços duplo-cegos (100 mg de resmetirom (n = 325), 80 mg de resmetirom (n = 327) ou placebo (n = 320)) ou 100 mg de resmetirom de rótulo aberto (n = 171).	diagnóstico de NASH confirmados por biópsia e um estágio de fibrose hepática foram distribuídos aleatoriamente em uma proporção de 1:1:1 para receber resmetirom uma vez ao dia na dose de 80 mg ou 100 mg ou placebo.
Principais Resultados	Os pacientes tratados com resmetirom (n = 78) mostraram uma redução relativa da gordura hepática em comparação com placebo (n = 38) na semana 12 (32,9% de resmetirom vs 10,4% de placebo) e semana 36 (37,3% resmetirom vs 8,5% placebo).	O resmetirom foi seguro e bem tolerado. Efeitos adversos ocorreram em 86,5% (100 mg de resmetirom em rótulo aberto), 86,1% (100 mg de resmetirom), 88,4% (80 mg de resmetirom) e 81,8% (placebo) dos pacientes.	A resolução da NASH sem agravamento da fibrose foi alcançada em 25,9% dos pacientes no grupo de resmetirom de 80 mg e 29,9% daqueles no grupo de resmetirom de 100 mg, em comparação com 9,7% daqueles no grupo de placebo.

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

4 DISCUSSÃO

Até 25% dos pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) apresentam a doença em sua forma ativa e progressiva conhecida como esteatohepatite não alcoólica (NASH). Essa condição metabólica é definida pela presença de 5% ou mais de esteatose hepática associada a dano hepatocelular e inflamação. Além disso, a NASH pode evoluir para fibrose avançada, cirrose, hipertensão portal e carcinoma hepatocelular, além de estar associada ao aumento do risco cardiovascular (Harrison et al., 2023; Harrison et al., 2024; Harrison et al., 2019).

Embora a NASH apresente prevalência global estimada entre 4 a 6% com tendência ao aumento em razão do aumento da prevalência global da obesidade, não existe tratamento aprovado para essa disfunção metabólica, restando apenas as modificações de estilo de vida que, embora eficazes, por vezes se tornam difíceis para o paciente alcançar e manter (Harrison et al., 2023; Harrison et al., 2024; Harrison et al., 2019).

Uma terapia farmacológica em desenvolvimento para o tratamento da NASH envolve o receptor do hormônio tireoidiano (THR)- β devido seu papel na regulação das vias metabólicas hepáticas que costumam estar prejudicadas na NASH e, por consequência, reduzir níveis de atividade desse hormônio no fígado (Harrison et al., 2023; Harrison et al., 2019).

Uma das explicações para essa relação parece estar no papel que o (THR)- β apresenta na redução de triglicerídeos e colesterol e na melhora da sensibilidade à insulina, promovendo,

assim, regeneração hepática e reduzindo os níveis de apoptose locais como já foi demonstrado em animais. Além disso, pacientes com NASH apresentam incidência maior de hipotireoidismo, tanto clínico quanto subclínico, em comparação com pacientes com a mesma idade sem esse diagnóstico (Harrison et al., 2023; Harrison et al., 2019).

É nesse cenário que estão inseridas as pesquisas que abordam o uso do resmetirom, um agonista seletivo do THR- β de uso oral, no tratamento da NASH. Esse fármaco, cerca de 28 vezes mais seletivo que a triiodotironina para o (THR)- β , apresenta captação quase que específica no fígado, o que faz da sua seletividade um benefício em potencial de tratamento da NASH, tendo em vista que ações sistêmicas por excesso de hormônio tireoidiano em coração e ossos tendem a ser evitados com o seu uso (Harrison et al., 2024; Harrison et al., 2019).

Estudos anteriores já haviam demonstrado melhora na redução de triglicerídeos, da esteatose, de marcadores inflamatórios e de fibrose em modelos animais pré-clínicos de NASH. Já em humanos, estudos randomizados que fizeram uso do resmetirom alcançaram redução da gordura hepática o que foi associado a um aumento na taxa de resolução da NASH (Harrison et al., 2023; Harrison et al., 2024; Harrison et al., 2019).

Especificamente, buscando avaliar os efeitos do resmetirom na gordura hepática, recente estudo de fase 2 randomizou 116 pacientes com NASH confirmada por biópsia em grupos que receberam resmetirom 80 mg (n=78) ou placebo (n=38), uma vez ao dia. A esteatose foi avaliada através de fração de gordura por densidade de prótons (PDFF) via ressonância magnética. Após 36 semanas de estudo, os pacientes que receberam resmetirom apresentaram redução relativa da gordura hepática nos dois tempos avaliados (Harrison et al., 2019).

Na semana 12, houve diferença média dos mínimos quadrados relacionados à redução relativa da gordura hepática do grupo experimento em relação ao placebo de 22,5%, ao passo que na semana 36 esse valor chegou a 37,3%. Os resultados deste estudo sugerem a possibilidade promissora de estabelecer associações entre os efeitos histológicos e as alterações detectadas em exames não invasivos, como a PDFF, para avaliar a segurança e eficácia do resmetirom em pacientes diagnosticados com NASH (Harrison et al., 2019).

Em paralelo, dois recentes estudos de fase 3, com metodologias similares, avaliaram segurança e eficácia do uso do resmetirom em adultos com NASH. No estudo MAESTRO-NAFLD-1 um total de 1.143 pacientes foram randomizados em grupos que receberam resmetirom na dose de 100mg (n=325), 80 mg (n=327), placebo (n=320) ou resmetirom de rótulo aberto (n=171) ao longo de 52 semanas (Harrison et al., 2023). Já no MAESTRO-NASH foram randomizados 966 pacientes que receberam resmetirom na dose de 100 mg (n=323), 80 mg (n=322) ou placebo (n=321) ao longo de 52 semanas (Harrison et al., 2024).

O resultado de ambos os estudos apoiam o perfil de tolerabilidade e eficácia do resmetirom no tratamento da NASH. A tolerabilidade avaliada pelo MAESTRO-NAFLD-1 evidenciou a ocorrência de efeitos adversos como diarreia e náuseas durante o início do tratamento em até 88,4% dos pacientes que receberam resmetirom e 81,8% para os pacientes do grupo placebo. As médias quadradas mínimas avaliadas em relação a eficácia para o resmetirom 80 mg e 100 mg em comparação com o placebo incluíram diferenças na redução de colesterol de baixa densidade (LDL-C), apolipoproteína B, triglicérides, esteatose hepática e rigidez hepática avaliada ao final das 52 semanas de estudo (Harrison et al., 2023).

Já no MAESTRO-NASH houve melhora da fibrose em 25,9% dos pacientes que fizeram uso do resmetirom 80 mg e até 29,9% dos que receberam resmetirom 100 mg em comparação com o grupo placebo (9,7%). Houve também melhora dos níveis de (LDL-C) em até 13,6% no grupo que recebeu resmetirom 80 mg e 16,3% no grupo resmetirom 100 mg em comparação com o placebo (0,1%). Assim como no MAESTRO-NAFLD-1, os efeitos adversos foram semelhantes entre os grupos de ensaio, não havendo diferença estatística significativa entre os grupos (Harrison et al., 2024).

Com base nos resultados obtidos, os autores de ambos os estudos concluem que o resmetirom demonstra eficácia na melhoria da NASH e da fibrose hepática, reduzindo pelo menos um estágio em pacientes com esse diagnóstico. Além disso, observa-se uma boa tolerabilidade ao medicamento. Essas descobertas destacam o potencial do resmetirom como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da NASH e da fibrose hepática (Harrison et al., 2023; Harrison et al., 2024).

5 CONCLUSÃO

Em suma, os resultados deste estudo sugerem que o resmetirom apresenta eficácia na redução da gordura hepática, além de demonstrar um bom perfil de tolerabilidade ao medicamento pelos pacientes com NASH avaliados nos estudos. Esses achados ressaltam o potencial do resmetirom como uma opção terapêutica promissora para o tratamento da NASH e da fibrose hepática, indicando a possibilidade de redução de, pelo menos, um estágio dessas condições. No entanto, são necessários estudos adicionais para confirmar e ampliar esses resultados, assim como para avaliar mais profundamente o perfil de segurança e eficácia do resmetirom em longo prazo.

REFERÊNCIAS

- CALZADILLA, L. et al. Increasing incidence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation in Australia and New Zealand. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 1, p. 25-34, 2019.
- COTTER, T. G.; CHARLTON, M. R. The triumph of bacchus: the emergence of nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease as the leading causes of mortality from cirrhosis. **Hepatology**, v. 69, n. 3, p. 931-933, 2019.
- GALVIN, Z. et al. Predictors of de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation and associated fibrosis. **Liver Transplantation**, v. 25, n. 1, p. 56-67, 2019.
- GARCIA-CARRETERO, R. et al. Prevalence and clinical features of non-alcoholic steatohepatitis in a hypertensive population. **Hipertension y Riesgo Vascular**, v. 36, n. 3, p. 130-136, 2019.
- HARRISON, S. A. et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet**, v. 394, n. 10213, p. 2012-2024, 2019.
- HARRISON, S. A. et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. **Nature Medicine**, v. 29, n. 11, p. 2919-2928, 2023.
- HARRISON, S. A. et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. **New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 6, p. 497-509, 2024.
- HESTER, D. et al. Among Medicare patients with hepatocellular carcinoma, non-alcoholic fatty liver disease is the most common etiology and cause of mortality. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 54, n. 5, p. 459-467, 2020.
- IMPRIALOS, K. P. et al. The potential role of statins in treating liver disease. **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 331-339, 2018.
- KAPLAN, D. E. et al. Effects of hypercholesterolemia and statin exposure on survival in a large national cohort of patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 156, n. 6, p. 1693-1706, 2019.
- MILOSEVIC, I. et al. Gut-liver axis, gut microbiota, and its modulation in the management of liver diseases: a review of the literature. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 2, p. 395, 2019.
- PANG, Y. et al. Adiposity in relation to risks of fatty liver, cirrhosis and liver cancer: a prospective study of 0.5 million Chinese adults. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 785, 2019.
- SINHA, R. A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and hypercholesterolemia: roles of thyroid hormones, metabolites, and agonists. **Thyroid**, v. 29, n. 9, p. 1173-1191, 2019.