



# Redução do risco cardiovascular em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica: **Papel potencial da ezetimiba**

## Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

Cardiovascular risk reduction in patients with nonalcoholic fatty liver disease: the potential role of ezetimibe

**Autores:** Simon TG, Corey KE, Chung RT, Giugliano R.

**Instituição:** Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School – EUA

**Fonte:** *Dig Dis Sci.* 2016;61(12):3425-3435.

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é a causa mais comum de hepatopatia crônica em países ocidentais, acometendo 30 milhões de indivíduos nos EUA<sup>1,2</sup>. A DHGNA é caracterizada por acúmulo intra-hepático de lipídeos, na ausência de ingesta etílica significativa, infecção viral ou fármacos esteatogênicos<sup>3</sup>.

Considera-se que a DHGNA é a manifestação hepática da síndrome metabólica, estando associada à dislipidemia, obesidade, resistência à insulina<sup>4</sup> e ao aumento do risco de doenças cardiovasculares (DCV)<sup>5,6</sup>. Pacientes com DHGNA apresentam aumento da espessura intimal das artérias carótidas (CIMT)<sup>7</sup>, diminuição da reserva de fluxo coronariano<sup>8</sup>, aterosclerose acelerada, doença arterial coronariana (DAC) precoce e maior risco de acidente vascular cerebral<sup>9</sup>.

Na DHGNA, os lipídeos tóxicos que se acumulam no fígado são compostos de colesterol não esterificado e ácidos graxos, produtos da via exógena do colesterol<sup>10</sup>. Recentemente, a atenção tem sido direcionada ao potencial papel terapêutico dos hipolipemiantes, como as estatinas e os inibidores da absorção de colesterol, como a ezetimiba. **A ezetimiba tem como alvo a proteína Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) que está presente nos enterócitos e no fígado, regulando a absorção do colesterol da dieta e biliar<sup>11</sup>.**

Evidências mostram que a DHGNA, especialmente o subtipo esteato hepatite não alcoólica (NASH), exacerba a resistência à insulina e promove dislipidemia e DCV<sup>12</sup>. Acredita-se que isso decorre da expansão do tecido adiposo visceral, aumento da lipólise, alteração na concentração de lipoproteínas circulantes

e inflamação sistêmica. A expansão da obesidade visceral libera diversas moléculas que promovem resistência à insulina e aterosclerose<sup>13</sup>. Por outro lado, estudos recentes demonstraram que a DHGNA é uma consequência da resistência à insulina, e não sua causa<sup>14</sup>.

Uma metanálise recente com 3497 pacientes mostrou que a DHGNA se associa ao aumento da CIMT e da aterosclerose carotídea<sup>7</sup>. Além da lesão endotelial, os pacientes com DHGNA apresentam comprometimento da capacidade de recuperação de endotélio lesionado, por redução das células progenitoras endoteliais da medula óssea<sup>15</sup>.

Diversos estudos epidemiológicos mostram maior incidência de DCV nos pacientes com DHGNA<sup>16-20</sup>. A associação entre DHGNA e DCV persiste mesmo na ausência de diabetes e fatores de risco cardiovascular tradicionais<sup>21,22</sup>, sendo a DHGNA um preditor independente de DCV<sup>16,19,23</sup>. Os mecanismos específicos envolvidos nessa associação não estão claramente definidos, e a forte relação entre DHGNA, obesidade e resistência à insulina dificulta determinar a causalidade. O aumento do risco cardiovascular parece estar relacionado com a gravidade da DHGNA, sendo maior em pacientes com níveis mais elevados de amino transferase de alanina (ALT)<sup>24,25</sup>. **Ainda, foi demonstrado, em seguimento de 18 anos de 11.154 pacientes e em uma metanálise, que a presença de DHGNA se associa ao aumento da mortalidade cardiovascular<sup>26,27</sup>.**

O tratamento da DHGNA inclui dieta, perda de peso, mudanças do estilo de vida e hipolipemiantes para a redução do risco cardiovascular<sup>3,28,29</sup>.

## de disfunção cardiometabólica<sup>37,42</sup>, e, em dois estudos pilotos, a ezetimiba diminuiu a esteatose hepática e a atividade da DHGNA em biópsias hepáticas após seis e 24 meses de tratamento<sup>43,44</sup>.

Em um estudo randomizado que incluiu 25 pacientes obesos com DHGNA, a combinação de ezetimiba e dieta pobre em gorduras diminuiu o LDL-colesterol, triglicérides intra-hepáticos, PCR e os níveis de gordura hepática<sup>39</sup>. No primeiro estudo randomizado que incluiu biópsia hepática pós-tratamento, o uso de ezetimiba por seis meses se associou à melhora do balonamento dos hepatócitos e da fibrose em pacientes com DHGNA<sup>41</sup>.

Recentemente, o estudo MOZART incluiu pacientes com NASH e fez avaliação por ressonância magnética e elastografia em pacientes que receberam ezetimiba ou placebo por 24 semanas. Não ocorreu melhora da histologia hepática, porém apenas 35 dos 50 pacientes repetiram a biópsia pós-tratamento. **Por outro lado, a ezetimiba se associou à redução significativa da gordura hepática, observada em ressonância magnética<sup>45</sup>.**

O uso da ezetimiba concomitante à estatina normalizou o colesterol livre hepático e melhorou os níveis de ALT e a inflamação e fibrose hepáticas em estudo pré-clínico<sup>46</sup>. Entretanto, ainda não se sabe se a combinação de ezetimiba e estatina pode se associar a benefícios particulares e à redução do risco cardiovascular na DHGNA.

**Concluindo, os pacientes com DHGNA apresentam risco maior de DCV. Evidências sugerem que a ezetimiba pode melhorar marcadores bioquímicos e histológicos da DHGNA.**

Embora pacientes com transaminases elevadas tenham sido excluídos da maioria dos estudos randomizados de estatinas na prevenção de DAC, as estatinas parecem ser seguras e eficazes em pacientes com hepatopatia crônica<sup>30</sup>, podendo, inclusive, causar regressão da DHGNA<sup>31,32</sup>. A análise *post-hoc* do estudo GREACE mostrou que pacientes com DAC estável e níveis elevados de transaminases por DHGNA que receberam atorvastatina apresentaram redução de eventos cardiovasculares<sup>33</sup>, porém faltam estudos prospectivos com estatinas em pacientes com DHGNA.

Pacientes que não atingem os níveis-alvo de LDL-colesterol com estatinas podem necessitar do uso de hipolipemiantes adicionais, como a ezetimiba. A ezetimiba é um inibidor potente da NPC1L1, um transportador que regula a absorção de colesterol da dieta e a reabsorção de colesterol hepatobiliar<sup>10</sup>. Ao bloquear o transporte de colesterol mediado pela NPC1L1, a ezetimiba diminui a oferta de colesterol da dieta para o fígado<sup>11</sup>. Com isso, acredita-se que a ezetimiba possa se associar à redução da esteatose hepática e benefícios clínicos na DHGNA<sup>34</sup>.

Estudos pré-clínicos demonstraram que a ezetimiba atenua a esteatose hepática, melhora a resistência à insulina<sup>35</sup> e diminui a expressão gênica lipogênica<sup>36</sup>. Em humanos, **a ezetimiba diminui diversos marcadores**

### Referências Bibliográficas:

1. Lazo M, Hernaiz R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Epidemiol*; 2013;178:38–45.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*; 2016;64:73–84.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: ractice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*; 2012;142:1592–1609.
4. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*; 2003;37:917–923.
5. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*; 2016;65:589–600.
6. Mantovani A, Ballestri S, Lonardo A, Targher G. Cardiovascular disease and myocardial abnormalities in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*; 2016;61:1246–1267.
7. Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol*; 2008;49:600–607.
8. Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis*; 2010;211:182–186.
9. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*; 2012;55:885–904.
10. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res*; 2013;52:175–191.
11. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, et al. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract*; 2003;57:363–368.
12. Targher G, Zoppini G, Day CP. Risk of all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic liver disease. *Gut*; 2011;60:1602–1603. (author reply 1603–1604).
13. Sabio G, Das M, Mora A, et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science*; 2008;322:1539–1543.
14. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*; 2013;5:1544–1560.
15. Chiang CH, Huang PH, Chung FP, et al. Decreased circulating endothelial progenitor cell levels and function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE*; 2012;7:e31799.
16. Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*; 2005;54:3541–3546.
17. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*; 2007;30:1212–1218.
18. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*; 2006;44:865–873.
19. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*; 2007;13:1579–1584.
20. Kottronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 2008;28:27–38.
21. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2009;7:234–238.
22. Corey KE, Kartoun U, Zheng H, Chung RT, Shaw SY. Using an electronic medical records database to identify non-traditional cardiovascular risk factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*; 2016;111:671–676.
23. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*; 2008;51:1947–1953.
24. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*; 2006;43:1145–1151.
25. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*; 2012;33:1190–1200.
26. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*; 2013;57:1357–1365.
27. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*; 2011;43:617–649.
28. Corey KE, Chalasani N. Management of dyslipidemia as a cardiovascular risk factor in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2014;12:1077–1084.
29. European Association for the Study of the Liver. *European Association for the Study of the Liver. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *Obes Facts*; 2016;9(European Association for the Study of the Liver).
30. Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*; 2015;62:18–23.
31. Foster T, Budoff MJ, Saab S, Ahmadi N, Gordon C, Guerci AD. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol*; 2011;106:71–77.
32. Hyogo H, Yamagishi S, Maeda S, Kimura Y, Ishitobi T, Chayama K. Atorvastatin improves disease activity of nonalcoholic steatohepatitis partly through its tumour necrosis factor- $\alpha$ -lowering property. *Dig Liver Dis*; 2012;44:492–496.
33. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post hoc analysis. *Lancet*; 2010;376:1916–1922.
34. Kalogirou M, Tsimihodimos V, Elisaf M. Pleiotropic effects of ezetimibe: do they really exist? *Eur J Pharmacol*; 2010;633:62–70.
35. Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*; 2006;12:4369–4376.
36. Jia L, Ma Y, Rong S, et al. Niemann-Pick C1-Like 1 deletion in mice prevents high-fat diet-induced fatty liver by reducing lipogenesis. *J Lipid Res*; 2010;51:3135–3144.
37. Hughes EA, Tracey I, Singhal S, Patel J. Unexpected beneficial effect in the use of ezetimibe in non-alcoholic fatty liver disease. *Med Hypotheses*; 2006;67:1463–1464.
38. Patel JV, Hughes EA. Efficacy, safety and LDL-C goal attainment of ezetimibe 10 mg-simvastatin 20 mg vs. placebo-simvastatin 20 mg in UK-based adults with coronary heart disease and hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract*; 2006;60:914–921.
39. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care*; 2010;33:1134–1139.
40. Enjoui M, Machida K, Kohjima M, et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*; 2010;9:29.
41. Takeshita Y, Takamura T, Honda M, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia*; 2014;57:878–890.
42. Simon TP, Park JG, Corey KE, Chung RT, Giugliano R, on behalf of the IMPROVE IT investigators. Fatty Liver Index is reduced with Ezetimibe in an analysis of 15,095 patients randomized to ezetimibe vs. placebo in the IMPROVE IT trial (oral presentation). *American Heart Association, Scientific Sessions*. Orlando, Florida; 2015.
43. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*; 2011;46:101–107.
44. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: An open-label, pilot study. *Hepatol Res*; 2010;40:566–573.
45. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology*; 2015;61:1239–1250.
46. Luo L, Yuan X, Huang W, et al. Safety of coadministration of ezetimibe and statins in patients with hypercholesterolaemia: a meta-analysis. *Intern Med J*; 2015;45:546–557.



# COMENTÁRIO CRÍTICO

## Inibição da absorção intestinal e hepática de colesterol: atualização das vantagens decorrentes do mecanismo de ação exclusivo da ezetimiba

A ezetimiba é o primeiro fármaco hipolipemiante inibidor da proteína NPC1L1, presente no intestino e no fígado<sup>1</sup>. Com isso, ela inibe a absorção intestinal e a reabsorção hepática do colesterol<sup>1-4</sup>. **Dessa forma, a ezetimiba, além de reduzir a absorção do colesterol da dieta, diminui o colesterol endógeno de origem biliar<sup>5</sup>.**

Devido ao seu mecanismo de ação no intestino e no fígado, a ezetimiba promove reduções significativas dos níveis de LDL-colesterol e promove melhora da síndrome metabólica, da resistência à insulina e da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)<sup>1,6-12</sup>.

A melhora da DHGNA observada com a ezetimiba adquire importância clínica à medida que novos estudos demonstraram associação entre o risco cardiovascular e a DHGNA, independentemente da presença dos fatores de risco tradicionais para doença cardiovascular<sup>13,14</sup>, sendo que o risco cardiovascular aumenta com a gravidade da DHGNA<sup>15,16</sup>. No entanto, ainda há dúvidas se a DHGNA é apenas um marcador de risco ou se existe alguma relação causal entre a DHGNA e o risco cardiovascular<sup>17</sup>.

A ezetimiba pode ser utilizada como monoterapia ou associada às estatinas, potencializando a redução dos níveis de LDL-colesterol, já que o mecanismo de ação da ezetimiba, atuando na NPC1L1 intestinal e hepática, é diferente das estatinas<sup>1,5</sup>. A ezetimiba é um fármaco seguro tanto em monoterapia, quanto associada à estatina<sup>18</sup>, pois é metabolizada pelas enzimas do sistema do citocromo CYP450, o que lhe confere ausência de interações medicamentosas clinicamente significativas<sup>5,18</sup>.

**Estudos clínicos demonstraram que a ezetimiba, em combinação a uma estatina, associa-se a uma maior redução do LDL-colesterol do que elevar a dose da estatina.** Então, isso se associa também a menos efeitos adversos que podem ocorrer com estatinas em doses altas<sup>18-20</sup>. Um estudo randomizado e duplo-cego mostrou que a associação de ezetimiba à atorvastatina 10 mg promoveu redução do LDL-colesterol semelhante à obtida com a dose máxima (80 mg) de atorvastatina, além de promover melhora dos níveis de HDL-colesterol, triglicérides e proteína C-reativa de alta sensibilidade<sup>20</sup>.

Em outro estudo randomizado e duplo-cego, a associação de ezetimiba à rosuvastatina promoveu redução de 21% dos níveis de

LDL-colesterol, enquanto dobrar a dose da rosuvastatina promoveu melhora de apenas 5,7% destes níveis ( $p < 0,01$ ). A ezetimiba ainda se associou à maior porcentagem de pacientes que atingiram níveis de LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL e abaixo de 70 mg/dL em comparação com a dose dobrada de rosuvastatina<sup>19</sup>. Esses resultados são importantes no momento da decisão, já que as diretrizes recomendam diminuir os níveis de LDL-colesterol para menos de 70 mg/dL ou, quando não for possível, reduzir em 50% ou mais os níveis iniciais<sup>21,22</sup>.

Um estudo importante para a prática clínica – estudo IMPROVE-IT – foi publicado recentemente no *New England Journal of Medicine*, demonstrando redução maior de eventos cardiovasculares com o uso da ezetimiba, em associação à estatina, em comparação ao uso isolado de estatina. Esse foi um grande estudo randomizado, que incluiu mais de 18 mil pacientes que apresentaram síndrome coronariana aguda, e níveis baixos a intermediários de LDL-colesterol (50 a 125 mg/dL ou entre 50 e 100 mg/dL se já em uso de estatina)<sup>23</sup>.

**Os pacientes que utilizaram a ezetimiba em associação à estatina apresentaram redução da ocorrência de AVC isquêmico em 21% e de infarto do miocárdio em 13%, além de alcançarem diminuições significativas em todos os demais parâmetros metabólicos,** representando uma razão de risco de 0,936 (intervalo de confiança 95%: 0,89-0,99;  $p = 0,016$ ) em comparação ao uso isolado de estatina, em seguimento de sete anos<sup>23</sup>, reforçando o papel importante da ezetimiba em pacientes de alto risco cardiovascular.

**Concluindo, a ezetimiba é um fármaco hipolipemiante com exclusiva ação inibitória da absorção intestinal e reabsorção hepática do colesterol, associando-se a reduções significativas dos níveis de LDL-colesterol. A possibilidade de utilização da ezetimiba tanto em monoterapia quanto associada a uma estatina, reforça seu importante e significativo papel na redução do risco cardiovascular, especialmente em pacientes em alto risco, incluindo aqueles com DHGNA. Estes fatos conferem à ezetimiba amplas possibilidades de aplicações terapêuticas, todas baseadas em seu mecanismo de ação diferenciado e exclusivo<sup>1,2,4,8,9,11-13,16</sup>.**

Comentário realizado pelo comitê médico da SIIC.

### Referências Bibliográficas:

1. Park SW. Intestinal and Hepatic Niemann-Pick C1-Like 1. *Diabetes Metab J*; 2013;37:240-248.
2. Toth PP, Davidson MH. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*; 2005;5:455-62.
3. Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PH, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res*; 2007;48:699-708.
4. Temel RE, Tang W, Ma Y, Rudel LL, Willingham MC, Ioannou YA, Davies JP, Nilsson LM, Yu L. Hepatic Niemann-Pick C1-like 1 regulates biliary cholesterol concentration and is a target of ezetimibe. *J Clin Invest*; 2007;117:1968-78.
5. Cheng AY. Clinical use of ezetimibe. *Can J Clin Pharmacol*; 2003;10(Suppl A):21A-5A.
6. Zheng S, Hoos L, Cook J, Tetzlöff G, Davis H Jr, van Heek M, Hwa JJ. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Eur J Pharmacol*; 2008;584:118-24.
7. Nomura M, Ishii H, Kawakami A, Yoshida M. Inhibition of hepatic Niemann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 2009;297:E1030-8.
8. Deushi M, Nomura M, Kawakami A, Haraguchi M, Ito M, Okazaki M, Ishii H, Yoshida M. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett*; 2007;581:5664-70.
9. Assy N, Grozovski M, Bersudsky I, Szvalb S, Hussein O. Effect of insulin-sensitizing agents in combination with ezetimibe, and valsartan in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*; 2006;12:4369-76.
10. Labonte ED, Camarota LM, Rojas JC, Jandacek RJ, Gilham DE, Davies JP, Ioannou YA, Tso P, Hui DY, Howles PN. Reduced absorption of saturated fatty acids and resistance to diet-induced obesity and diabetes by ezetimibe-treated and Npc1l1-/- mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 2008;295:G776-83.
11. Chan DC, Watts GF, Gan SK, Ooi EM, Barrett PH. Effect of ezetimibe on hepatic fat, inflammatory markers, and apolipoprotein B-100 kinetics in insulin-resistant obese subjects on a weight loss diet. *Diabetes Care*; 2010;33:1134-9.
12. Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Endo H, Takahashi H, Hosono K, Suzuki K, Mawatari H, Kirikoshi H, Inamori M, Saito S, Iwasaki T, Terachi Y, Kubota K, Maeyama S, Nakajima A. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepatology*; 2010;40:613-21.
13. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2009;7:234-238.
14. Corey KE, Kartoun U, Zheng H, Chung RT, Shaw SY. Using an electronic medical records database to identify non-traditional cardiovascular risk factors in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*; 2016;111:671-676.
15. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP. Elevated serum alanine aminotransferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology*; 2006;43:1145-1151.
16. Bhattia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J*; 2012;33:1190-1200.
17. Simon TG, Corey KE, Chung RT, Giugliano R. Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Potential Role of Ezetimibe. *Dis Dig Sci*; 2016;61(12):3425-3435.
18. Nutescu EA, Shapiro NL. Ezetimibe: A selective cholesterol absorption inhibitor. *Pharmacotherapy*; 2003;23(11):1463-74.
19. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *Am J Cardiol*; 2011;108:523-530.
20. Ballantyne CM, Houry J, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*; 2003;107:2409-2415.
21. Reiner Z, Catapano AL, De Becker G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*; 2011;32:1769-1818.
22. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, Fonseca FA, dos Santos JE, Santos RD, Bertolami MC, Faludi AA, Martinez TLR, Diamant J, Guimarães A, Forti NA, Moriguchi E, Chagas ACP, Coelho OR, Ramires JAF. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*; 2013;101:1-22.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Luca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*; 2015;372(25):2387-97.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016. Indexado na SIIC Data Bases [www.siic.salud.com/pdf/ac\\_hi789\\_n0616.pdf](http://www.siic.salud.com/pdf/ac_hi789_n0616.pdf)

Edição em Português feita pela SIIC Brasil. O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que escreveram o artigo na íntegra e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Supera