

Hiperferritinemia em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica**Hyperferritinemia in patients with non alcoholic fatty liver disease**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-289

Recebimento dos originais: 25/07/2020

Aceitação para publicação: 21/08/2020

Taiane Menezes Mendonça

Médica formada pela Universidade Tiradentes
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Rua Leonel Curvelo, 117 Bairro: Suíssa
E-mail: tai.mendonca@hotmail.com

Lisbeth Menezes Mendonça

Acadêmica de Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Rua Leonel Curvelo, 117 Bairro: Suíssa
E-mail: lis.mendonca@hotmail.com

Victor Fernando Costa Macedo Noronha

Acadêmico de Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Rua Engº Antônio Gonçalves Soares, nº 140, Luzia
E-mail: victornoronha96@gmail.com

Allan Victor Hora Mota

Acadêmico de Medicina
Instituição: Universidade Tiradentes
Endereço: Rua Osvaldo Garavini, nº 29, Jabutiana
E-mail: allanhoram@gmail.com

Rubens Cruz Silva Filho

Residência de Clínica Médica pela Universidade Federal de Sergipe
Universidade Federal de Sergipe
Rua Joventina Alves, 628 Edifício Skorprios apt 401, Salgado Filho
E-mail: rubenscruzcm@gmail.com

Luana Rytholz Castro

Médica formada pela Universidade Tiradentes
Instituição: Universidade Tiradentes
Avenida Inácio Barbosa, Condomínio Morada da Praia 2, 4650.
E-mail: luanarytholzc@gmail.com

Sonia Oliveira Lima

Doutora em Medicina

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Beira Mar, nº 1044, Treze de Julho

E-mail: sonialima.cirurgia@gmail.com

Josilda Ferreira Cruz

Doutora em Saúde e Ambiente

Instituição: Universidade Tiradentes

Endereço: Av. Silvio Teixeira, nº490

E-mail: josildaacruz@gmail.com

RESUMO

Introdução: A Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica (DHGNA) é caracterizada pela deposição de gordura no fígado superior a 5% do peso do órgão, na ausência de outras etiologias de dano hepático como hepatites virais, consumo de álcool e doenças metabólicas. A maioria dos pacientes com a DHGNA é assintomática e seu diagnóstico ocorre de forma acidental através de um exame de imagem de rotina. O aumento da concentração hepática de ferro, parece estar relacionado à resistência insulínica, ao aumento do risco de esteato-hepatite e ao maior desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. **Objetivo:** Avaliar os níveis séricos de ferritina nos pacientes portadores de esteatose hepática não alcoólica diagnosticada pela ultrassonografia. **Metodologia:** Estudo clínico, prospectivo e tipo *survey*, com abordagem analítica quantitativa. Incluiu-se pacientes de ambos os sexos, de 18 a 70 anos de idade, avaliados pela ultrassonografia abdominal. A dosagem da ferritina foi realizada pelo método da quimioluminescência. Foram critérios de exclusão pacientes com consumo de álcool de ≥ 140 g/semana nos homens e ≥ 70 g/semana nas mulheres, portadores de neoplasias malignas do fígado, hepatopatias prévias e deficiência cognitiva e uso regular de drogas indutoras de esteatose hepática. A variável numérica ferritina foi observada quanto à distribuição de normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e apresentada em forma de mediana com os respectivos intervalos de interquartis. Em seguida, esta variável foi submetida à transformação Box-Cox e seu logaritmo usado no teste de ANOVA, considerando significância estatística $p < 0,05$. **Resultados:** Analisou-se 49 pacientes, sendo 35 mulheres e 14 homens, em que 33 (67,34%) apresentaram esteatose hepática não alcoólica. Verificou-se um aumento na mediana do nível de ferritina nos portadores de esteatose hepática não alcoólica 148,62 versus 113,1 em relação aos indivíduos controle. Entretanto, ao realizar o teste estatístico entre os graus de esteatose hepática não alcoólica e os níveis séricos de ferritina, não houve significância ($p=0,537$). **Conclusão:** A ferritina é um marcador inflamatório importante, porém inespecífico para avaliar a gravidade das DHGNA.

Palavras-Chave: Doença hepática gordurosa não Alcoólica, ultrassonografia, ferritina

ABSTRACT

Introduction: Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is characterized by the deposition of fat in the liver in excess of 5% of the organ weight, in the absence of other etiologies of liver damage such as viral hepatitis, alcohol consumption and metabolic diseases. Most patients with NASH are asymptomatic and their diagnosis occurs accidentally through routine imaging. The increase in iron hepatic concentration seems to be related to insulin resistance, increased risk of steatohepatitis, and increased development of hepatocellular carcinoma. **Objective:** To evaluate serum ferritin levels in patients with non-alcoholic hepatic steatosis diagnosed by ultrasonography. **Methodology:** Clinical, prospective and survey type study, with quantitative analytical approach. Patients of both sexes, from 18 to 70 years of age, evaluated by abdominal ultrasonography were included. Ferritin dosage was

performed by the chemiluminescence method. Exclusion criteria were patients with alcohol consumption of $\geq 140\text{g/week}$ in men and $\geq 70\text{g/week}$ in women, carriers of malignant liver neoplasms, previous hepatopathies and cognitive impairment, and regular use of steatosis-inducing hepatic drugs. The numerical variable ferritin was observed for normality distribution by the Shapiro-Wilk test and presented as a median with the respective interquartile intervals. Then, this variable was submitted to Box-Cox transformation and its logarithm used in the ANOVA test, considering statistical significance $p < 0.05$. **Results:** We analyzed 49 patients, 35 women and 14 men, in which 33 (67.34%) presented non-alcoholic hepatic steatosis. There was an increase in the median level of ferritin in those with non-alcoholic hepatic steatosis of 148.62 versus 113.1 for control subjects. However, when performing the statistical test between the degrees of non-alcoholic hepatic steatosis and serum ferritin levels, there was no significance ($p=0.537$). **Conclusion:** Ferritin is an important but non-specific inflammatory marker for assessing the severity of NAFLD.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease, ultrasonography, ferritin

1 INTRODUÇÃO

A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) corresponde ao excesso de lipídios nos hepatócitos, maior que 5% do peso total do fígado, na ausência de outras etiologias de doenças hepáticas^(1,2). Várias classes de lipídios podem se acumular neste órgão em virtude da hepatotoxicidade de drogas medicamentosas ou de desordens metabólicas, porém, o triglicerídeo (TG) é o lipídio mais comumente encontrado na infiltração gordurosa hepática⁽³⁾. A DHGNA possui um amplo espectro que se inicia com a esteatose simples e pode evoluir para esteato-hepatite com ou sem fibrose, cirrose e até carcinoma hepatocelular⁽⁴⁾.

A esteatose hepática não alcoólica é considerada um problema de saúde pública, com aumento da prevalência mundial a cada década, e a terceira indicação mais comum de transplante hepático nos Estados Unidos, entretanto, os dados epidemiológicos variam de acordo com a população estudada e os métodos diagnósticos utilizados⁽⁵⁾. Os pacientes com infiltração gordurosa hepática geralmente apresentam um ou mais componentes da síndrome metabólica: obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, resistência à insulina ou diabetes mellitus⁽⁴⁾. Além disso, está sendo associada a fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo aumento da espessura da parede da artéria carótida e menor vasodilatação mediada pelo fluxo endotelial⁽⁶⁾.

Os mecanismos fisiopatológicos da DHGNA continuam sob investigação, todavia, o acúmulo de triglicérides no interior dos hepatócitos, resultado da resistência insulínica, é considerado o primeiro passo no modelo patogênico. O estresse oxidativo, resultante da oxidação mitocondrial dos ácidos graxos, e a expressão de citocinas inflamatórias têm sido apontados como fatores causais secundários, que levam à agressão hepática, à inflamação e a fibrose⁽³⁾. Somado a isso, fatores genéticos, como mutações no gene PNPLA3, são mais comuns em pacientes com a DHGNA e podem predispor a uma

redução na capacidade antioxidante, levando ao desenvolvimento de formas mais graves dessa afecção⁽⁷⁾.

A DHGNA tem uma relação fisiopatológica com hiperinsulinemia, estado pró-aterogênico e alterações no metabolismo do ferro evidenciadas pela hiperferritinemia (HPF) e hemocromatose. A ferritina é um reagente de fase aguda e sua elevação no soro de pacientes com esteatose hepática gordurosa não alcoólica pode representar um sinal de gravidade da doença. O acúmulo de ferro desencadeia a formação de radicais livres e danos à função celular, assim, estes pacientes podem ter uma concentração sérica elevada de ferritina ou saturação de transferrina⁽⁸⁾. Quando o valor sérico da ferritina se eleva 1,5 vezes do valor de referência, associa-se a uma maior gravidade da DHGNA⁽⁹⁾. A HPF representa um achado comum nesta doença ao atingir 30% dos indivíduos afetados, no entanto, não está definido como ela atua na inflamação hepática ou a sobrecarga de ferro e se realmente influencia na progressão da doença^(10, 11).

A maior parte dos pacientes com DHGNA é assintomática, embora os portadores de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA) possam se queixar de fadiga, mal-estar e desconforto inespecífico no abdome superior direito⁽¹²⁾.

O padrão-ouro para diagnóstico da DHGNA é a biópsia hepática. Todavia, é um procedimento invasivo e, devido a suas complicações como dor, hipotensão vasovagal, sangramento, sepse e lesão nos órgãos circundantes, seu uso está reservado para pacientes nos quais é necessária uma maior elucidação da etiologia da doença hepática crônica ou quando o grau de fibrose hepática ou o diagnóstico de cirrose não puder ser claramente determinado com medidas não invasivas. Na prática clínica, a maioria dos diagnósticos de DHGNA é feita radiologicamente e o método de imagem mais comum para o diagnóstico é o ultrassom abdominal, que pode por meio da ultrassonografia demonstrar infiltração gordurosa do fígado. A sensibilidade e especificidade do ultrassom são aproximadamente 85% e 90%, respectivamente⁽¹³⁾. Normalmente a doença é diagnosticada no aparecimento de imagens sugestivas numa ecografia abdominal de rotina⁽¹⁴⁾. Além disso, outros métodos como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser utilizados, com resultados semelhantes aos da biópsia hepática, tendo algumas vantagens e limitações⁽¹⁵⁾.

Atualmente existem poucas terapêuticas medicamentosas para a DHGNA e seu tratamento consiste principalmente na prática de atividade física para a perda de peso. Portanto, uma melhor compreensão da fisiopatologia melhora o diagnóstico, o tratamento e, principalmente, a prevenção dessa afecção^(16, 17).

O objetivo do presente estudo foi correlacionar os níveis séricos de ferritina com a esteatose hepática não alcoólica diagnosticada pela ultrassonografia, a fim de avaliar este marcador inflamatório como fator de gravidade na infiltração gordurosa hepática.

2 MÉTODOS

Estudo clínico, prospectivo e tipo *survey*, mediante dados coletados durante o período de agosto/2017 a junho/2018 em um serviço de ultrassonografia do município de Aracaju após a aprovação do Comitê de Ética através do parecer 2.270.959.

Para a realização da ultrassonografia abdominal utilizou-se um aparelho com boa resolução de imagem, transdutor convexo, dinâmico (com formação da imagem contínua e automática), de frequência de 3,75 MHz.

Incluiu-se pacientes de ambos os sexos, de 18 a 70 anos de idade, avaliados sempre pelo mesmo médico. Foram critérios de exclusão: consumo de álcool de ≥ 140 g/semana nos homens e ≥ 70 g/semana nas mulheres, portadores de neoplasias malignas do fígado, hepatopatias prévias e/ou deficiência cognitiva e uso regular de drogas indutoras de esteatose hepática.

O preparo para realização da ultrassom abdominal foi de jejum no mínimo de seis horas e uso de antiflatulento, o parênquima hepático foi analisado e classificado nos seguintes graus da esteatose hepática: grau 0: ecogenicidade normal, grau 1: esteatose leve, com visualização de ecos finos do parênquima hepático, visualização normal do diafragma e de vasos intra-hepáticos, grau 2: esteatose moderada, com aumento difuso dos ecos finos, visualização prejudicada dos vasos intra-hepáticos e diafragma e grau 3: esteatose acentuada, com aumento importante dos ecos finos, com visualização prejudicada ou ausência dos vasos intra-hepáticos⁽¹⁸⁾.

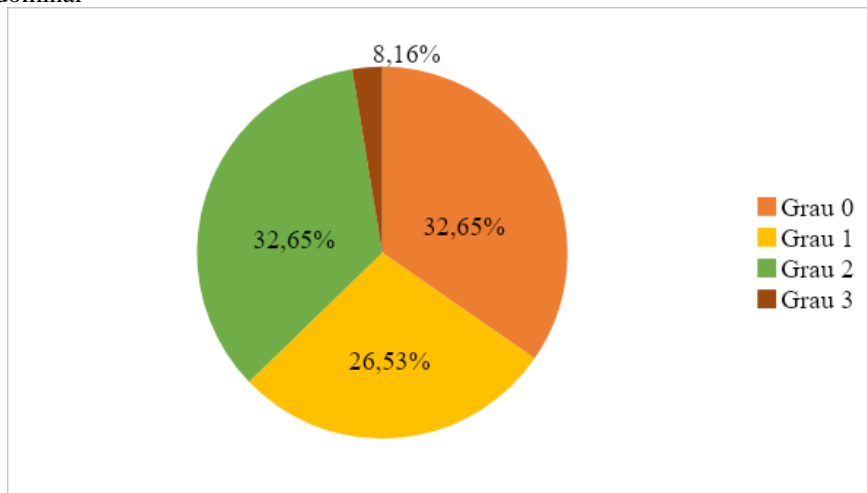
A coleta de sangue foi realizada com jejum de 12 a 14 horas. A dosagem da ferritina foi realizada com valores de referência de feminino de 10,0 – 291,0 ng/mL e masculino de 22,0 a 322,0 ng/mL, pelo método da quimioluminescência.

Foi calculada a mediana do nível sérico de ferritina em relação aos graus de esteatose hepática não alcoólica com os respectivos intervalos de interquartis. Dois grupos foram formados, um com pacientes sem infiltração gordurosa e outro com portadores de esteatose hepática. A variável ferritina foi submetida à transformação de Box-Cox e seu logaritmo foi usado na análise de variância (ANOVA). Isso permitiu que o teste paramétrico fosse utilizado. Para a apresentação dos dados foi utilizado a mediana e o intervalo de interquartil. O software utilizado foi a IBM SPSS® versão 22.0 com nível de significância $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Foram analisados 53 pacientes, destes, 4 atingiram os critérios de exclusão. O grupo final foi composto por 35 mulheres e 14 homens. Foi diagnosticada esteatose hepática não alcoólica em 33 pacientes, o que correspondeu a 67,34% (Gráfico 1).

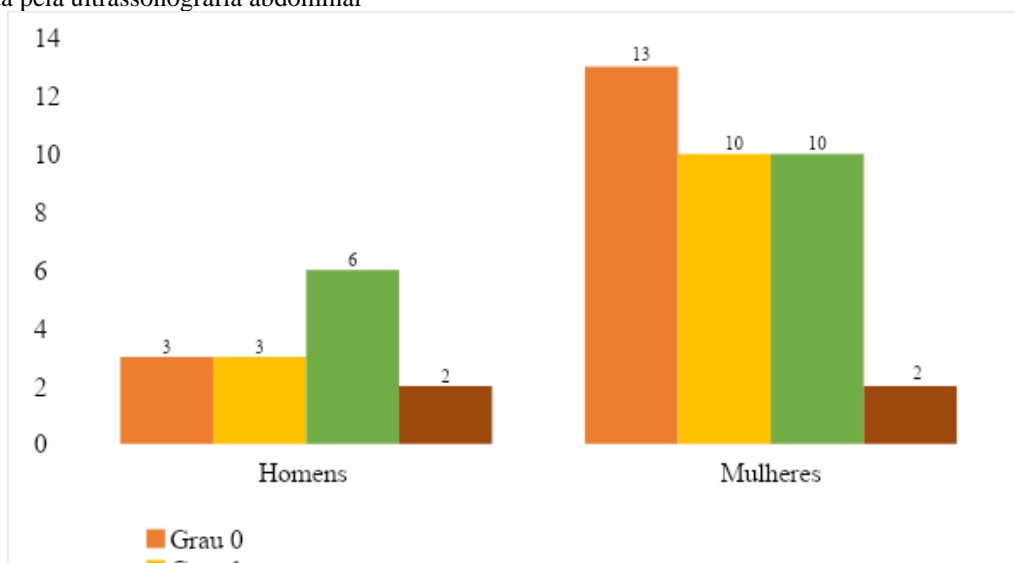
Gráfico 1 - Frequência relativa dos pacientes de acordo com os graus de esteatose hepática não alcoólica diagnosticada pela ultrassonografia abdominal



Fonte: Próprio autor

O gráfico 2 mostra a distribuição dos graus de esteatose hepática não alcoólica em relação ao sexo.

Gráfico 2: Número de pacientes de acordo com o sexo em relação aos graus de esteatose hepática não alcoólica diagnosticada pela ultrassonografia abdominal



Fonte: Próprio autor

Verificou-se um aumento na mediana do nível de ferritina nos portadores de esteatose hepática 148,62 vs 113,1 em relação aos indivíduos controle. Entretanto, ao realizar a análise estatística entre os graus de esteatose e os níveis séricos de ferritina, não houve significância estatística ($p=0,537$). As tabelas 1 e 2 mostram as medianas do nível de ferritina por grau de esteatose hepática não alcoólica e sexo.

Tabela 1: Percentil do nível sérico de ferritina de acordo com os graus de esteatose hepática não alcoólica diagnosticada pela ultrassonografia abdominal nos pacientes do sexo masculino

Graus de esteatose hepática não-alcoólica	Percentil Ferritina		
	25%	50%	75%
Grau 0	144,79	186,50	281,75
Grau 1	195,54	262,40	549,80
Grau 2	129,20	302,75	359,80
Grau 3	53,40	177,85	302,30

Fonte: Próprio autor

Tabela 2: Percentil do nível sérico de ferritina de acordo com os graus de esteatose hepática não alcoólica diagnosticada pela ultrassonografia abdominal nos pacientes do sexo feminino

Graus de esteatose hepática não-alcoólica	Percentil Ferritina		
	25%	50%	75%
Grau 0	35,60	65,40	97,00
Grau 1	58,10	79,95	168,20
Grau 2	64,90	109,00	205,39
Grau 3	16,70	131,10	245,50

Fonte: Próprio autor

4 DISCUSSÃO

A DHGNA é uma das principais afecções que acometem o fígado e nos Estados Unidos é a causa mais comum de hepatopatia. Tem uma relação fisiopatológica com hiperinsulinemia, estado pró-aterogênico e alterações no metabolismo do ferro evidenciadas pela HPF e hemocromatose, que podem ter múltiplos significados nesses pacientes, uma vez que o acúmulo de ferro desencadeia a formação de radicais livres e maiores danos aos tecidos⁽¹⁵⁾

A HPF é comum em pacientes com DHGNA e a ferritina pode ser útil na identificação de pacientes com risco de EHNA e fibrose avançada⁽⁹⁾. Valores de ferritina encontrados na população com DHGNA foram maiores que da população saudável, principalmente no sexo feminino, reforçando então a influência da inflamação crônica típica dos pacientes com DHGNA⁽¹⁹⁾. No presente estudo houve aumento na mediana dos níveis séricos de ferritina nos pacientes com esteatose hepática não alcoólica em relação aos não portadores dessa doença, mostrando que a ferritina é um marcador inflamatório.

A ferritina sérica está fortemente associada à inflamação portal e lobular, com sensibilidade de 91% e especificidade de 70% para identificar a presença de inflamação ou fibrose em pacientes com DHGN e é um marcador que permite selecionar os pacientes que devem passar por biópsia hepática, apontando associação com inflamação e fibrose⁽²⁰⁾. Os níveis de ferritina diferem de acordo com o estágio de fibrose, aumentando na doença precoce e moderada, e diminuindo no estágio de cirrose⁽²¹⁾. A ferritina sérica média foi semelhante em indivíduos com esteatose, EHNA ou cirrose (223,9 x 240,7 x 271,3, $p = 0,84$), sugerindo que a magnitude do HPF não permite conclusões sobre o estágio da doença hepática, mas é simplesmente maior na maioria dos pacientes com DHGNA⁽²²⁾. O presente estudo evidenciou um discreto aumento da mediana dos níveis séricos de ferritina nos portadores de esteatose hepática não alcoólica.

Os níveis de ferritina sérica isolados têm um baixo nível de precisão diagnóstica para a presença ou gravidade da fibrose hepática em pacientes com DHGNA⁽²³⁾. A ferritina sérica foi associada com o aumento do grau de esteatose hepática não alcoólica, mas não com a EHNA e fibrose hepática⁽¹¹⁾. A ferritina está aumentada nos casos de inflamações, estimulação imunológica, infarto do miocárdio, hemocromatose primária, angiogênese, câncer, trauma, doença aguda, doenças hepáticas, sobrecarga de ferro adquirida e pós-transplante, assim, torna-se um marcador não específico de DHGNA⁽¹⁰⁾. Não se observou correlação significativa entre os estágios histopatológicos da doença com os níveis séricos de ferritina⁽⁸⁾. O presente estudo também não observou associação estatisticamente significativa entre a HPF e os graus da DHGNA, podendo ser um simples marcador inflamatório.

Dados científicos evidenciam um aumento da mortalidade no grupo com HPF, concluindo que a hiperferritinemia, isoladamente, é tida como marcador de mortalidade ao avaliar em um estudo de coorte, com acompanhamento de 355 pacientes portadores de DHGNA, 222 com HPF e 133 com ferritina normal, por cerca de 15 anos⁽²⁴⁾. Achados que justificam a necessidade de futuros estudos para prevenção da mortalidade associada à hiperferritinemia.

5 CONCLUSÃO

Os pacientes portadores de esteatose hepática não alcoólica apresentaram uma mediana do nível sérico de ferritina maior do que os não portadores da doença. Apesar disso, não houve correlação estatisticamente significativa entre os graus da esteatose hepática não alcoólica e os níveis de ferritina. De fato, a ferritina é um marcador inflamatório, porém inespecífico para avaliar a gravidade da DHGNA.

REFERÊNCIAS

1. HOVSEPIAN, Silva; ADIBI, Atoosa; MALEKI, Shahab *et al.* Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and its Related Metabolic Risk Factors in Isfahan, Iran. **Advanced Biomedical Research**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 47, 2017. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.204590>.
2. NAKEEB, Noha El; A SALEH, Shereen; MASSOUD, Yasmine M *et al.* Serum ferritin as a non-invasive marker in the prediction of hepatic fibrosis among Egyptian patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Jgh Open**, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 112-119, nov. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jgh3.12019>.
3. DELLA PEPA, Giuseppe; VETRANI, Claudia; LOMBARDI, Gianluca *et al.* Isocaloric Dietary Changes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Cardiometabolic Risk Individuals. **Nutrients**, [S.L.], v. 9, n. 10, p. 1065, 26 set. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9101065>.
4. LONARDO, Amedeo; NASCIMBENI, Fabio; MAURANTONIO, Mauro *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 23, n. 36, p. 6571-6592, 28 set. 2017. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6571>.
5. OFOSU, Andrew; RAMAI, Daryl; REDDY, Madhavi. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. **Annals Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 3, n. 31, p. 288-295, jun. 2018. Hellenic Society of Gastroenterology. <http://dx.doi.org/10.20524/aog.2018.0240>
6. SILVA, Emerson Iago Garcia; CUNHA, Bárbara Evelyn de Souza; GUEDES, Sara Emanuely Macedo; TOMIYA, Marília Tokiko Oliveira; SILVA, Ana Monique David da; BRITO, Camilla Araújo de. Manifestações clínicas de pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica. **Scientia Plena**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 1065-1068, 20 nov. 2018. Associacao Sergipana de Ciencia. <http://dx.doi.org/10.14808/sci.plena.2018.106501>.
7. SILVA, Emerson Iago Garcia; CUNHA, Bárbara Evelyn de Souza; GUEDES, Sara Emanuely Macedo *et al.* Manifestações clínicas de pacientes portadores de doença hepática gordurosa não alcoólica. **Scientia Plena**, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 1065-1068, 20 nov. 2018. Associacao Sergipana de Ciencia. <http://dx.doi.org/10.14808/sci.plena.2018.106501>.
8. MOUSAVI, Seyed Reza Modares; GERAMIZADEH, Bitá; ANUSHIRAVANI, Amir *et al.* Correlation between Serum Ferritin Level and Histopathological Disease Severity in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. **Middle East Journal Of Digestive Diseases**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 90-95, 12 mar. 2018. Maad Rayan Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.15171/mejdd.2018.96>.
9. KOWDLEY, Kris V.; BELT, Patricia; WILSON, Laura A *et al.* Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, [S.L.], v. 55, n. 1, p. 77-85, 6 dez. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24706>.

10. BARROS, Raffaele K; COTRIM, Helma Pinchemel; DALTRO, Carla H *et al.* Hyperferritinemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 63, n. 3, p. 284-289, mar. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.63.03.284>.
11. BUZZETTI, Elena; PETTA, Salvatore; MANUGUERRA, Roberta *et al.* Evaluating the association of serum ferritin and hepatic iron with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. **Liver International**, [S.L.], v. 39, n. 7, p. 1325-1334, 27 mar. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.14096>.
12. SHETH, Sunil G; CHOPRA, Sanjiv. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. [s.a]. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-features-and-diagnosis-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-in-adults>>. Acesso em 1 setembro de 2019.
13. HUANG, Tony (Dazhong); BEHARY, Jason; ZEKRY, Amany. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. **Internal Medicine Journal**, [S.L.], 24 nov. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imj.14709>.
14. MATOS, Luís Costa. Fígado Gordo Não Alcoólico: revisão da literatura. **Gazeta Médica**, [S.L.], p. 43-49, 25 set. 2017. Academia CUF. <http://dx.doi.org/10.29315/gm.v4i1.36>.
15. LEE, Dong Ho. Imaging evaluation of non-alcoholic fatty liver disease: focused on quantification. **Clinical And Molecular Hepatology**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 290-301, 25 dez. 2017. The Korean Association for the Study of the Liver. <http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2017.0042>.
16. PINTO, Carla Giuliano de Sá; MAREGA, Marcio; CARVALHO, José Antonio Maluf de *et al.* Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 34-40, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082015ao2878>.
17. SINGH, Sukhpreet; A OSNA, Natalia; KHARBANDA, Kusum K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 23, n. 36, p. 6549-6570, 28 set. 2017. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i36.6549>.
18. SAADEH, Sherif; YOUNOSSI, Zobair M.; REMER, Erick M. *et al.* The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 123, n. 3, p. 745-750, set. 2002. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.35354>
19. FÁBREGA, P. P. **Avaliação de sobrecarga de ferro através de métodos não invasivos em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, excesso de peso e hiperferritinemia.** 2018. 118 p. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, out. 2018.
20. MANOUSOU, Pinelopi; KALAMBOKIS, George; GRILLO, Federica *et al.* Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. **Liver International**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 730-739, 6 mar. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02488.x>.

21. RYAN, John D.; ARMITAGE, Andrew E.; COBBOLD, Jeremy F. *et al.* Hepatic iron is the major determinant of serum ferritin in NAFLD patients. **Liver International**, [S.L.], v. 38, n. 1, p. 164-173, 29 jul. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13513>.
22. CHANDOK, N.; MINUK, G.; WENGIEL, M. *et al.* Serum Ferritin Levels Do not Predict the Stage of Underlying Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Journal Gastrointestinal and Liver Diseases**, v. 21, n. 1, p.53-8, mar. 2012.
23. ANGULO, Paul; GEORGE, Jacob; DAY, Christopher P. *et al.* Serum Ferritin Levels Lack Diagnostic Accuracy for Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Clinical Gastroenterology And Hepatology**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 1163-1169, jul. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.11.035>.
24. HAGSTRÖM, Hannes; NASR, Patrik; BOTTAI, Matteo *et al.* Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. **Liver International**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 1688-1695, 28 abr. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.13144>.