

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Marcelo Arouca Araujo

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA METABÓLICA E
INCIDÊNCIA DE DIABETES APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO E FATORES
ASSOCIADOS À SUA OCORRÊNCIA**

Belo Horizonte

2023

Marcelo Arouca Araujo

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA METABÓLICA E
INCIDÊNCIA DE DIABETES APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO E FATORES
ASSOCIADOS À SUA OCORRÊNCIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Costa Faria

Coorientadora: Profa. Dra. Cláudia Alves Couto

Belo Horizonte

2023

Araújo, Marcelo Arouca.
AR663p Prevalência da Doença Hepática Esteatótica Metabólica e incidência de Diabetes após o Transplante Hepático e fatores associados à sua ocorrência [recursos eletrônicos]. / Marcelo Arouca Araújo. -- Belo Horizonte: 2023.
96f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Luciana Costa Faria.
Coorientador (a): Claudia Alves Couto.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 2. Transplante de Fígado. 3. Diabetes Mellitus. 4. Ultrassonografia. 5. Dissertação Acadêmica. I. Faria, Luciana Costa. II. Couto, Claudia Alves. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WI 710



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às 13:30 horas do dia vinte e nove de novembro de dois mil e vinte e três, sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a defesa da Dissertação de **MARCELO AROUCA ARAUJO**, número de registro 2021701330, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO. A presidência da sessão coube à professora Luciana Costa Faria, Orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: Luciana Costa Faria - Orientadora (UFMG), Claudia Alves Couto - Coorientadora (UFMG), Paulo Lisboa Bittencourt (EBMSP) - participação a distância e Lucilene Rezende Anastácio (UFMG). Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua Dissertação de Mestrado, intitulada: **PREVALÊNCIA DA DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA METABÓLICA E INCIDÊNCIA DE DIABETES APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO E FATORES ASSOCIADOS À SUA OCORRÊNCIA**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar aprovada a Dissertação de Mestrado. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão. Conforme artigo 76 das Normas Gerais de Pós-Graduação da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação será pública. O aluno e os membros da Comissão estão cientes e autorizaram a gravação da defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Faculdade de Medicina. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 29 de novembro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Alves Couto, Professora do Magistério Superior**, em 15/12/2023, às 14:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciana Costa Faria, Professora do Magistério Superior**, em 19/12/2023, às 08:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucilene Rezende Anastacio, Professora do Magistério Superior**, em 01/02/2024, às 11:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Lisboa Bittencourt, Usuário Externo**, em 12/02/2024, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2787337** e o código CRC **ABD9FAA9**.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Marcio Weissheimer Lauria

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora: Profa. Luciana Costa Faria

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Adriana Maria Kakehasi

Profa. Cláudia Alves Couto

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Karina Braga Gomes Borges

Profa. Luciana Costa Faria

Profa. Melissa Orlandin Premaor

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Fabia Carolina Pereira Resende – Representante Discente

APOIO INSTITUCIONAL

Esse trabalho foi realizado com o apoio das seguintes instituições: Hospital das Clínicas da UFMG/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH) - Liberação do aluno durante dois meses para conclusão dos trabalhos finais da dissertação; Faculdade de Medicina da UFMG.

Aos meus pais, João Batista e Darcy, pela vida e amor infinito.

À minha esposa, Marivone, pelo companheirismo, otimismo e leveza inspiradores.

Às minhas filhas Lisa e Duda, por serem a razão de tudo.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Luciana Costa Faria, orientadora, pela disponibilidade e valiosas ajudas e correções. Sua sensatez e conhecimento foram fundamentais para esse processo.

À Profa. Cláudia Alves Couto, coorientadora, pelo incentivo e ensinamentos.

Ao Dr. Rafael Pereira Freitas Mendes, coautor do projeto, pela parceria e inestimável contribuição.

Ao Dr. Mateus Jorge Nardelli pelo valioso auxílio na análise estatística dos dados.

À Amanda, nutricionista que participou ativamente no projeto avaliando os pacientes.

A Dra. Daniela Oliveira de Lima Taranto pelo incentivo e pelos conselhos muito úteis.

Às Profas. Teresa Cristina de Abreu Ferrari e Lucilene Rezende Anastácio pela disponibilidade e inestimáveis sugestões no exame de qualificação.

Aos membros da banca examinadora para a defesa de Mestrado, Profa. Lucilene Rezende Anastácio, Prof. Paulo Lisboa Bittencourt e Prof. Francisco Guilherme Cancela e Penna pela disponibilidade e análise da dissertação.

Aos professores das disciplinas cursadas no Mestrado, Andy Petroianu, Eliane Viana Mancuzo, Fernanda Brasil Daura Jorge Boos Lima, Sergio Monteiro Lima Junior, Amélia Augusta de Lima Friche, Larissa Loures Mendes, Waleska Teixeira Caiaffa, Aline Dayrel Ferreira Sales, Elaine Leandro Machado, Camila Teixeira Vaz, Ana Cristina Campos, Uriel Moreira Silva, Rosângela Teixeira, Ricardo Amorim Corrêa, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Renato Santiago Gomez, meu agradecimento pelos ensinamentos que muito contribuíram e deram base para a realização deste projeto.

Aos alunos de Iniciação Científica Henrique Drumond Braga, Livia Manussakis Vaz Ferreira, Luis Henrique de Oliveira Moreira e Letícia Chaves Victor da Silva pelas valiosas contribuições na coleta de dados e avaliação dos pacientes.

Aos membros da Coordenação da Unidade de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da UFMG, Eduardo dos Santos Junior, Dra. Tereza Cristina de Oliveira Menezes e Dra. Adriana Maria Lamago Rezende, pelo apoio às minhas atividades acadêmicas referentes ao Mestrado.

Aos pacientes que gentilmente colaboraram com o estudo cedendo seu tempo.

HOMENAGEADOS

Dr. Carlos Eduardo Tavares, por ter despertado o interesse e sido responsável pelo início de minha formação em ultrassonografia.

Dr. Marcio Rodrigues Campos, por ter expandido e lapidado meus conhecimentos, sendo um divisor de águas em minha formação.

Dr. Jose Gonçalves Júnior, pela amizade e grande ajuda no início dessa jornada, quando as incertezas eram enormes.

Dr. Thales Lohner Arouca (in memoriam) e Dr. Paulo Sergio Vieira Araujo, queridos tios que me inspiraram na vida e na profissão.

Aos meus irmãos e familiares pelo apoio e amizade.

“Só fazemos melhor aquilo que repetidamente insistimos em melhorar. A busca da excelência não deve ser um objetivo, e sim um hábito”.

Aristóteles

“Se você tratar um indivíduo como ele é, ele permanecerá como é. Mas se você o tratar como se ele fosse o que ele deveria e poderia ser, ele se tornará o que deveria e poderia ser.”

Johann Wolfgang Von Goethe

RESUMO

Introdução e Objetivos: A doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica (MASLD) tornou-se a principal causa de doença hepática crônica em todo o mundo. Após o transplante hepático (TH), os pacientes frequentemente ganham peso e desenvolvem comorbidades metabólicas como obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 (DM), hipertensão arterial e dislipidemia. Os objetivos deste estudo foram avaliar a prevalência de MASLD e a incidência de DM após TH, bem como fatores associados à sua ocorrência. **Método:** Foram avaliados 142 pacientes com 18 anos ou mais, submetidos a TH. Dados clínicos, antropométricos e laboratoriais foram coletados. Ultrassonografia hepática e elastografia com técnica de ondas de cisalhamento 2D foram realizadas em todos os participantes. **Resultados:** Entre os participantes, a mediana de idade (IQR) foi de 60 (47-68) anos e 89 (62,7%) eram do sexo masculino. O tempo mediano de seguimento pós-TH foi de 137 (77-205) meses. MASLD foi identificada em 37 (26,1%) participantes. A proporção de indivíduos com obesidade central (92% vs. 68%, $p=0,006$), DM (65% vs. 38%, $p=0,005$), hipertrigliceridemia (51% vs. 26%, $p=0,008$) e SM (69% vs. 41%, $p=0,006$) foi maior no grupo com MASLD em comparação com aqueles sem. Na análise multivariada, hipertrigliceridemia (OR = 2,80, IC 95% 1,22-6,43, $p = 0,015$) e DM após o TH (OR = 2,65, IC 95% 1,15-6,10, $p = 0,022$) foram associados a MASLD. Quarenta e três de 121 indivíduos (35,5%) desenvolveram DM após o TH, o que foi associada à maior idade (OR = 1,052, IC 95% 1,016-1,090, $p = 0,004$), maior tempo de TH (OR = 1,008, IC 95% 1,002-1,014, $p = 0,009$), obesidade (OR = 3,480, IC 95% 1,303-9,295, $p = 0,013$) e MASLD (OR = 3,222, IC 95% 1,233-8,419, $p = 0,017$). A prevalência de fibrose hepática avançada (F3 e F4) nos pacientes com MASLD foi de 8,8%, não sendo observada diferença significativa em relação aos pacientes sem MASLD. Observou-se alta prevalência de HAS (54,9%), DM (45,1%), dislipidemia (60,6%), SM (48,5%) e hipertrigliceridemia (33,3%) após o TH. A maioria dos pacientes apresentou ganho progressivo de peso após o TH. A variação média de peso foi de $8,9 \pm 11,2$ kg, com prevalência de obesidade de 25,4%. **Conclusão:** A prevalência de MASLD foi de 26,1% e a incidência de DM após o TH foi de 35,5%. MASLD foi associado com DM e hipertrigliceridemia e DM após o TH com maior idade, maior tempo de TH, obesidade e MASLD.

Palavras-chave: Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. Doença hepática gordurosa não alcoólica. Diabetes pós-transplante. Transplante hepático. Obesidade. Resistência à insulina. Síndrome metabólica. Ultrassonografia. Elastografia hepática.

ABSTRACT

Background and Aims: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), has become the leading cause of chronic liver disease worldwide. Following liver transplantation (LT), patients often gain weight and develop metabolic comorbidities such as obesity, type 2 *diabetes mellitus* (DM), systemic arterial hypertension and dyslipidemia. The aims of this study were to assess the prevalence of MASLD and incidence of DM after LT, as well as factors associated with its occurrence. **Method:** A total of 142 patients aged 18 years or older who underwent LT were evaluated. Clinical, anthropometric, and laboratory data were collected. Hepatic ultrasound and elastography using 2D shear-wave technique was performed in all the participants. **Results:** The median age (IQR) was 60 (47-68) years and 89 (62.7%) were male. The median follow-up time post-LT was 137 (77-205) months. MASLD was identified in 37 (26.1%) participants. The proportion of individuals with central obesity (92% vs. 68%, $p=0.006$), DM (65% vs 38%, $p=0.005$), hypertriglyceridemia (51% vs 26%, $p=0.008$), and metabolic syndrome (69% vs. 41%, $p=0.006$) was higher in the group with MASLD compared to those without. In multivariate analysis, hypertriglyceridemia (OR = 2.80, 95% CI 1.22-6.43, $p=0.015$) and post-LT DM (OR = 2.65, 95%CI 1.15-6.10, $p=0.022$) were identified as factors associated with MASLD. Forty-three out 121 individuals (35.5%) developed DM after LT, which was associated with older age (OR = 1.052, 95%CI 1.016-1.090, $p=0.004$), longer LT time (OR = 1.008, 95%CI 1.002-1.014, $p=0.009$), obesity (OR = 3.480, 95%CI 1.303-9.295, $p=0.013$), and MASLD (OR = 3.222, 95%CI 1.233-8.419, $p=0.017$). The prevalence of advanced hepatic fibrosis (F3 and F4) in patients with MASLD was 8.8%, with no significant difference being observed in relation to patients without MASLD. There was a high prevalence of HAS (54.9%), DM (45.1%), dyslipidemia (60.6%), MS (48.5%) and hypertriglyceridemia (33.3%) after LT. Most patients showed progressive weight gain after LT. The average weight variation was 8.9 ± 11.2 kg, with a prevalence of obesity of 25.4%. **Conclusion:** The prevalence of MASLD was 26.1% and the incidence of DM after LT was 35.5%. MASLD was associated with DM and hypertriglyceridemia and DM after LT with older age, longer LT time, obesity and MASLD.

Keywords: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Non-alcoholic fatty liver disease. Post-transplant diabetes. Liver transplant. Obesity. Insulin resistance. Metabolic syndrome. Ultrasound. Liver elastography.*

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Efeitos adversos comumente relatados ao uso de imunossupressores	33
Quadro 2 - Avaliação não invasiva na MASLD	40
Quadro 3 - NAFLD Activity Score (NAS)	42
Quadro 4 - Avaliação da fibrose e atividade necroinflamatória hepática (METAVIR)	43
Quadro 5 - Interpretação dos valores de rigidez hepática obtidos	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Critérios diagnósticos para NAFLD	20
Figura 2 - Consenso sobre a nova nomenclatura para doença hepática gordurosa	21
Figura 3 - Prevalência da MASLD	22
Figura 4 - História natural da MASLD e MASH	23
Figura 5 - Estudo 2D-SWE (elasticidade normal do parênquima hepático)	38
Figura 6 - Estudo 2D-SWE (elasticidade aumentada do parênquima hepático)	39
Figura 7 -Características histológicas. Esteatose hepática na MASLD	41
Figura 8 - Características histológicas. Inflamação lobular na MASLD	41
Figura 9 - Características histológicas. Balonização na MASLD	41
Figura 10 - Características histológicas. Fibrose na MASLD	42
Figura 11 - Presença de esteatose ao US (ecogenicidade do fígado maior que a do rim)	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comorbidades associadas a MASLD e MASH	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D-SWE	Elastografia por <i>shear-wave</i> bidimensional
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CHC	Carcinoma hepatocelular
CK18	Fragmento sérico de citoqueratina 18
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	<i>Diabetes mellitus</i> do tipo 2
ERO	Espécies reativas do oxigênio
EHNA	Esteatohepatite não alcoólica
ET	Elastografia transitória
FOV	Campo de visão
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das clínicas
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IQR/M	Razão intervalo interquartil / mediana
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
kPa	Kilopascal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MASH	Esteatohepatite associada a disfunção metabólica
MASLD	Doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica
NFS	NAFLD <i>fibrosis score</i>
NODALT	<i>New onset of diabetes after liver transplantation</i>
PIIINP	Propeptídeo amino terminal do procolágeno tipo III
RM	Ressonância nuclear magnética
ROI	Região de interesse
TH	Transplante hepático
TTOG	Teste tolerância oral à glicose
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
US	Ultrassonografia
VHC	Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	19
2.1 HISTÓRICO	19
2.2 DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA A DISFUNÇÃO METABÓLICA	22
2.3 MASLD E NODALT APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO	29
2.4 MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA MASLD	34
2.4.1 Avaliação não invasiva.....	35
2.4.2 Biopsia hepática	40
3. OBJETIVOS.....	43
4. PARTICIPANTES E MÉTODOS	43
4.1 PARTICIPANTES	43
4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA, ANTROPOMÉTRICA E LABORATORIAL.....	44
4.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA MASLD E FIBROSE HEPÁTICA.....	45
4.3.1 Protocolo de ultrassonografia abdominal	46
4.3.2 Protocolo de elastografia hepática.....	46
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
5. REFERÊNCIAS	49
6. ARTIGO.....	59
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	83
8. ANEXOS	84
9. APÊNDICES.....	89

1. INTRODUÇÃO

A doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD, do termo em inglês *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*), anteriormente chamada de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA ou NAFLD, do termo em inglês *non-alcoholic fatty liver disease*), compreende um amplo espectro de alterações histopatológicas que podem variar de esteatose isolada a esteatohepatite associada a disfunção metabólica (MASH, do termo em inglês *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), anteriormente chamada de esteatohepatite não alcoólica (EHNA ou NASH, do termo em inglês *non-alcoholic steatohepatitis*), com ou sem fibrose e pode evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC)⁽¹⁾. Está associada à obesidade, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), componentes da síndrome metabólica (SM)^(1,2). A MASH está associada a um risco aumentado de progressão para cirrose hepática e CHC⁽³⁾.

O transplante hepático (TH) é o tratamento recomendado para pacientes com doença hepática crônica em estágio terminal⁽⁴⁻⁶⁾. O número de THs no Brasil vem aumentando progressivamente. De 2009 a 2022, houve um aumento de aproximadamente 60% no número de THs realizados no Brasil, com 1334 transplantes em 2009 e 2118 em 2022⁽⁷⁾.

A MASLD após o TH é um evento frequente⁽⁸⁻¹⁴⁾ e, embora seja incomum a evolução para fibrose avançada em indivíduos com MASH pós-TH^(5,8,14), estudos demonstraram que, nessa população, a MASLD pode progredir para cirrose, descompensação e necessidade de retransplante^(9,15,16).

O diagnóstico e o controle evolutivo da esteatose e fibrose hepáticas podem ser realizados por exames laboratoriais, exames de imagem e biópsia. O diagnóstico precoce da MASH é desejável uma vez que a intervenção terapêutica nas fases iniciais pode prevenir a progressão para cirrose hepática^(17,18). Nos últimos anos, várias alternativas não invasivas vêm sendo desenvolvidas para detectar e estadiar a fibrose hepática, incluindo a elastografia e múltiplos algoritmos de marcadores sorológicos^(11,17).

Em nosso meio, há poucos dados sobre a frequência e evolução da MASLD pós-TH, especialmente utilizando-se ultrassonografia (US) com elastografia por onda de cisalhamento bidimensional (2D-SWE, do termo em inglês *2D-shear wave elastography*).

Os objetivos do presente estudo foram avaliar a prevalência da MASLD por US e a incidência de diabetes mellitus do tipo 2 (DM) após o TH, além dos fatores associados à sua presença em pacientes submetidos a TH acompanhados no Ambulatório de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Além disso, estadiar a fibrose hepática, utilizando a técnica de US com 2D-SWE nos pacientes com MASLD, avaliar a prevalência de hipertensão arterial, DM, obesidade, dislipidemia e SM após o TH, descrever a evolução do ganho de peso dos pacientes após o TH e sua associação com MASLD, DM de início após o TH, dislipidemia, hipertrigliceridemia e SM.

2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

2.1 HISTÓRICO

Em 1980, Ludwig e colaboradores⁽¹⁹⁾ foram os primeiros a usar o termo NASH, para descrever a histologia hepática relacionada ao excesso de gordura no fígado associado à inflamação e danos aos hepatócitos, na ausência de consumo significativo de álcool. Posteriormente, o termo NAFLD foi usado para descrever o espectro histológico da doença, variando de esteatose isolada à esteatohepatite, com seus subtipos fígado gorduroso não alcoólico (NAFL, do termo em inglês *non-alcoholic fatty liver*) e NASH. Embora o termo NAFLD seja amplamente utilizado, a expressão “não alcoólico” não reflete com precisão a etiologia da doença e o termo “gorduroso” pode ser estigmatizante⁽²⁰⁾.

No início de 2020, um painel internacional de especialistas liderou um processo de consenso para simplificar o diagnóstico, independentemente do consumo de álcool ou outras doenças hepáticas concomitantes, e desenvolver um termo mais apropriado para a doença, sendo proposto o termo doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MAFLD, do termo em inglês *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease*)⁽²¹⁾. O termo foi aceito por alguns, mas surgiram dúvidas sobre a mistura de etiologias e a continuidade do uso do termo “gorduroso”.

Essas preocupações levaram a um esforço multissetorial envolvendo a *American Association for Study of Liver Disease* (AASLD) e a *European Association for Study of the Liver* (EASL) em colaboração com a *Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado* (ALEH) com

a participação de profissionais acadêmicos de todo o mundo, incluindo hepatologistas, gastroenterologistas, pediatras, endocrinologistas, hepatopatologistas e especialistas em saúde pública e obesidade, juntamente com representantes da indústria, agências reguladoras e organizações de defesa de pacientes, para abordar este tema e desenvolver um consenso sobre a mudança da nomenclatura e critérios diagnósticos para a condição, publicado em junho de 2023⁽²²⁾. A forte ligação epidemiológica e patogênica entre NAFLD, disfunção metabólica e resistência à insulina formou a opinião do comitê externo de especialistas de que o diagnóstico deveria ser baseado em critérios afirmativos, em vez de critérios de exclusão, como não alcoólica.

Doença hepática esteatótica (SLD, do termo em inglês *steatotic liver disease*) foi escolhido como termo geral para englobar as varia etiologias de esteatose. O termo NAFLD foi substituído MASLD. O termo substituto para NASH foi MASH. Uma nova categoria além da MASLD, denominada MetALD foi criada para descrever aqueles com MASLD que consomem maiores quantidades de álcool. Tanto o termo abrangente SLD quanto MASLD, fornecem uma descrição afirmativa não estigmatizante da condição, em vez de um diagnóstico de exclusão. A figura 1 mostra os requisitos para o diagnóstico da NAFLD usados anteriormente e a figura 2 os critérios diagnósticos da doença hepática gordurosa baseado na declaração conjunta sobre a nova nomenclatura.

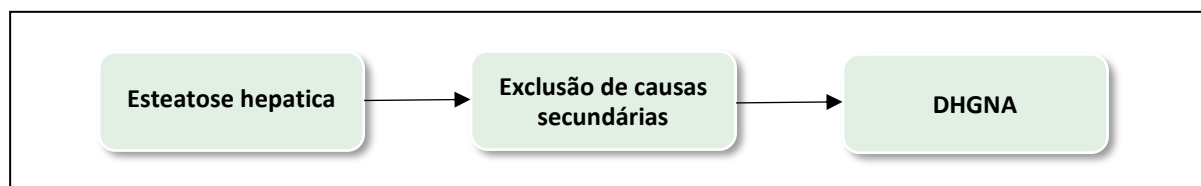


Figura 1 – Critérios diagnósticos para doença hepática gordurosa não alcoólica. Abreviatura: DHGNA: doença hepática gordurosa não alcoólica.

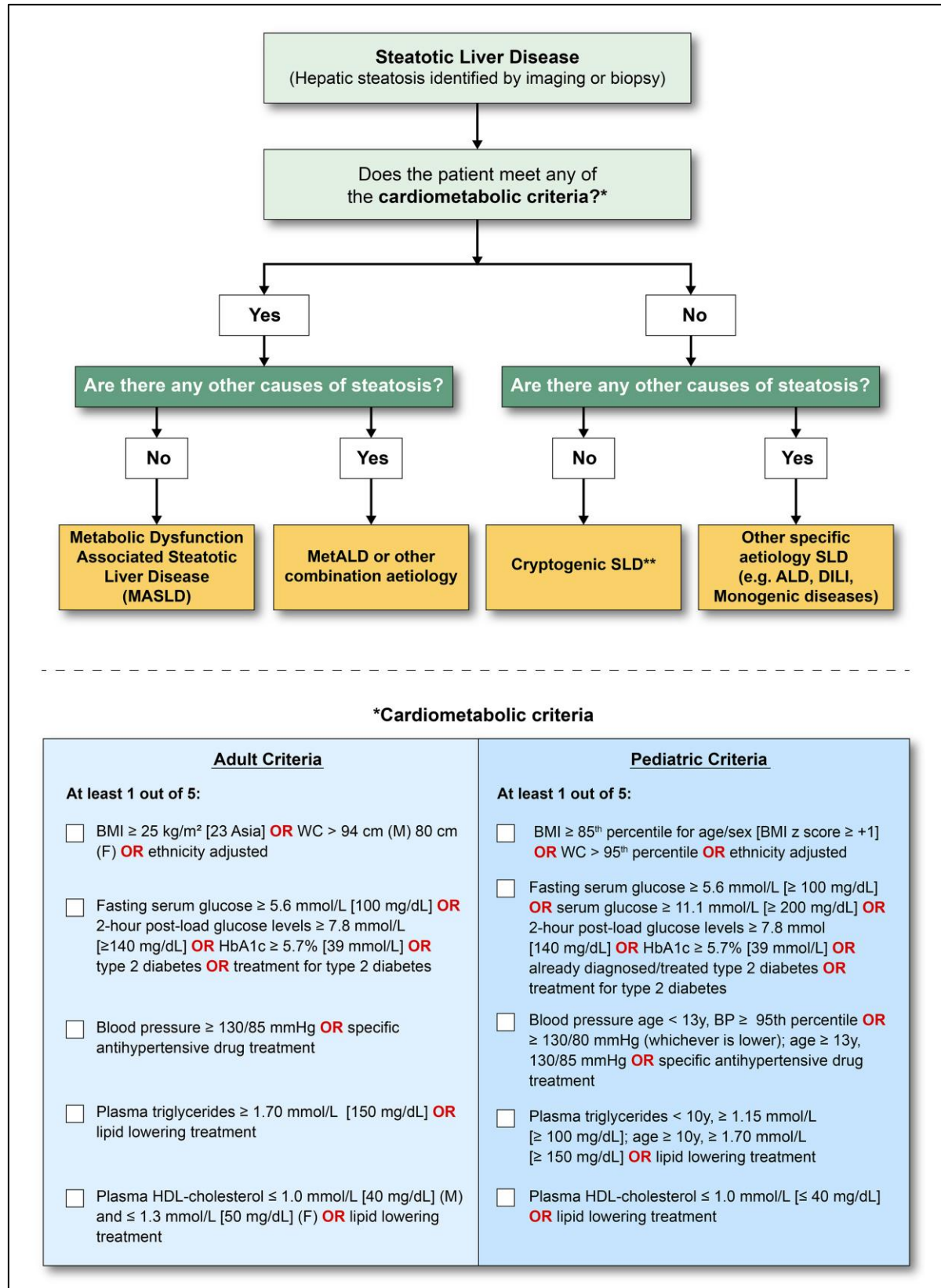


Figura 2 – Consenso sobre a nova nomenclatura para doença hepática gordurosa⁽²²⁾. Abreviaturas: MASLD: *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*; MetALD: *MASLD and increased alcohol intake*; SLD: *steatotic liver disease*; ALD: *alcohol associated liver disease*; DILI: *drug-induced liver injury*; BMI: *body mass index*; WC: *waist circumference*.

2.2 DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA ASSOCIADA A DISFUNÇÃO METABÓLICA

A MASLD é considerada a manifestação hepática da SM e é definida pelo acúmulo de gordura no fígado superior a 5% do parênquima hepático diagnosticado por exame de imagem ou biópsia, associado a pelo menos um dos fatores de risco cardiometabólicos listados na figura 2, na ausência de outras causas de esteatose hepática como consumo significativo de álcool (> 20 g/dia ou 140 g/semana para mulheres e > 30 g/dia ou 210 g/semana para homens), hepatite viral, hemocromatose, doença de Wilson, deficiência de alfa 1 antitripsina, uso de medicamentos ou exposição a toxinas que possam causar esteatose⁽²²⁾.

A MASLD é a hepatopatia crônica mais comum em todo o mundo, com prevalência de aproximadamente 25% na população mundial⁽²⁾, o que se deve ao aumento da prevalência de obesidade e SM na população geral^(1,2,5,8,23). A MASLD é altamente prevalente em todo mundo, com as taxas mais altas observadas no Oriente Médio (31,8%) e América do Sul (30,5%), seguidas pela Ásia (27,4%), América do Norte (24,1%) e Europa (23,7%), sendo menos comum na África (13,5%) (figura 1)⁽²⁾. No Brasil, estudos utilizando a US como método diagnóstico, encontraram prevalência de esteatose hepática entre 20% e 35% na população geral^(24,25).

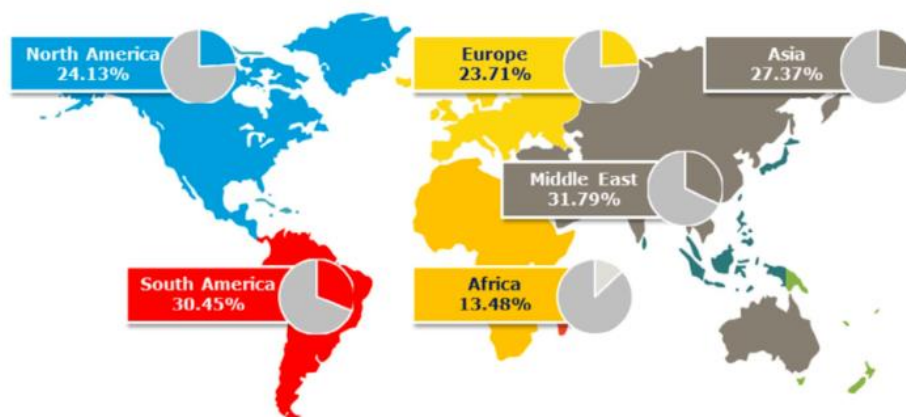


Figura 3 – Prevalência da doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica no mundo⁽²⁾.

Na maioria das vezes, a MASLD apresenta-se como esteatose hepática simples, não progredindo para estágios mais avançados da doença e, portanto, não apresentando um risco significativo de evolução desfavorável relacionada ao fígado (doença hepática em estágio avançado e CHC)⁽²⁶⁾. Entretanto, dados recentes têm sugerido que a progressão da fibrose também pode ocorrer na esteatose hepática simples^(27,28). A MASH é considerada um subtipo progressivo da MASLD, que pode levar a fibrose, cirrose, CHC, com possibilidade de evoluir

para necessidade de transplante hepático. Sua prevalência entre pacientes com MASLD submetidos a biópsia hepática é estimada entre 7% e 30%, portanto podendo chegar a quase um terço dos casos de MASLD, dependendo da população estudada, e estima-se que sua prevalência na população em geral varie de 1,5% a 6,5%^(2,12,29-31). A MASH é definida como presença de esteatose associada a inflamação lobular com lesão dos hepatócitos (*i.e.*, balonização), com ou sem fibrose, e potencial de progressão para cirrose e CHC^(8,11,29-31). Estima-se que 20% dos pacientes com MASLD desenvolvam MASH^(1,32,33) e 15% a 20% dos indivíduos com MASH irão desenvolver cirrose e complicações associadas em dez ou mais anos^(23,30,31,34,35) (figura 4).

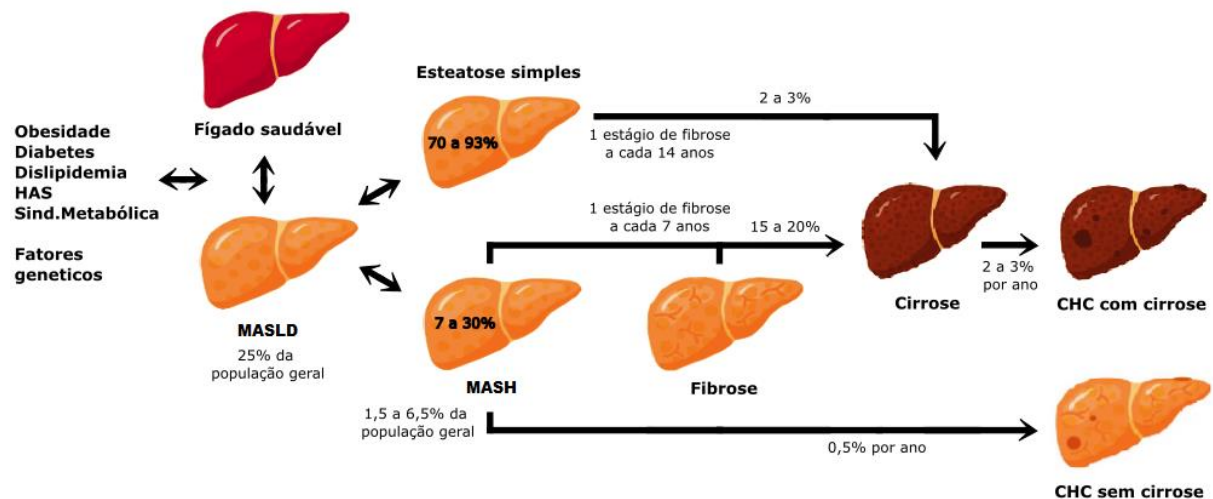


Figura 4 – História natural da MASLD e MASH^(2,35-37). Abreviaturas: MASLD: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica; MASH: esteatohepatite associada a disfunção metabólica; CHC: carcinoma hepatocelular.

A progressão da doença hepática não é linear e pode se manifestar por períodos de progressão, regressão e estabilidade. O tempo que os indivíduos com MASH levam para evoluir para formas mais graves e os fatores relacionados à progressão e regressão da doença ainda não foram bem esclarecidos⁽³⁶⁾.

Apesar da prevalência da MASLD ser bastante elevada na população geral, ela é ainda maior em grupos específicos. Está fortemente associada a comorbidades como obesidade, DM, dislipidemia e HAS. Uma meta-análise demonstrou a prevalência geral de diferentes comorbidades entre indivíduos com MASLD e MASH (Tabela 1)⁽²⁾.

Tabela 1 – Frequência de comorbidades em pacientes com MASLD e MASH.

Comorbidades	MASLD	MASH
Obesidade	51%	82%
<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2	23%	44%
Hiperlipidemia/Dislipidemia	69%	72%
Hipertensão Arterial Sistêmica	39%	68%
Síndrome metabólica	43%	71%

Abreviaturas: MASLD: doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica; MASH: esteatohepatite associada a disfunção metabólica.

Existe uma associação bidirecional entre os componentes da SM e a MASLD, sendo que estes são altamente prevalentes em indivíduos com MASLD, além de também aumentarem o risco de desenvolver MASLD^(2,29,38). Outras condições que também são associadas a MASLD são a síndrome dos ovários policísticos, hipotireoidismo, apneia do sono, psoríase, osteoporose, entre outras⁽³⁹⁾.

A obesidade é o principal fator de risco para a MASLD, sendo que o risco aumenta com o maior grau de obesidade⁽²⁹⁾. Estudos mostram que mais de 95% de pacientes obesos submetidos a cirurgia bariátrica apresentavam MASLD^(40,41). Existe também uma alta prevalência de MASLD em indivíduos com DM, estimando-se que entre um a dois terços dos portadores de DM apresentem MASLD^(19,25,34). A dislipidemia também é um fator associado à MASLD, que está presente em aproximadamente 50% dos indivíduos com dislipidemia⁽⁴²⁾.

Indivíduos com MASLD podem ser obesos ou não, mas tendem a ser metabolicamente não saudáveis e, à medida que os componentes da SM aumentam, também aumentam as chances de complicação, incluindo mortalidade⁽⁴³⁾. Entre os indivíduos com MASLD considerados magros com base no IMC, a maioria apresenta obesidade central⁽³⁴⁾. Um recente estudo demonstrou que indivíduos metabolicamente não saudáveis sem obesidade, tiveram quase duas vezes mais probabilidade de desenvolver MASH e fibrose significativa⁽⁴⁴⁾. Nos Estados Unidos e na Europa, a MASLD na ausência de obesidade pode representar aproximadamente 10 a 20% dos casos⁽⁴⁵⁾.

Estudos sugerem que a associação entre SM e MASLD possa ser influenciada por fatores étnicos, sendo mais prevalente em hispânicos e menos prevalente em negros não hispânicos. A maioria dos estudos também mostra que a MASLD é significativamente mais prevalente em homens que em mulheres e parece aumentar com a idade⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾. Essas diferenças entre gêneros

podem ser provavelmente explicadas pela diferente distribuição de gordura corporal, estilo de vida e influência de hormônios sexuais. Variações raciais relativas à prevalência também são atribuídas às diferenças na distribuição de gordura corporal e metabolismo de lipídios, diferenças ambientais, comportamentais e fatores genéticos^(46,51).

Estudos epidemiológicos em familiares e em gêmeos mostraram evidências da influência de fatores genéticos no conteúdo de gordura hepática, desenvolvimento de MASLD e cirrose hepática^(52,53). Várias modificações genéticas associadas a MASLD foram identificadas, mas a maioria sem validação robusta⁽⁵⁴⁾. A variação genética mais bem caracterizada é a relacionada ao gene PNPLA3^(55,56). Este gene localiza-se no cromossoma 22 (22q13.3). Foram identificados polimorfismos de nucleotídeo único, o mais importante o rs738409, caracterizado pela substituição da citosina por guanina no códon 148, levando à alteração na codificação da isoleucina para metionina (I148M), tendo sido encontrada forte associação com esteatose hepática e inflamação. Este gene codifica a adiponutrina, uma enzima que está envolvida no metabolismo dos lipídios, com maior expressão no tecido adiposo e no fígado. Este polimorfismo leva a redução da atividade lipolítica da enzima, promovendo acúmulo de triglicérides nos hepatócitos⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. O gene TM6SF2 foi relatado como outro modificador da doença e pode ter utilidade clínica auxiliando na estratificação de risco⁽⁵⁴⁾.

Fatores nutricionais apresentam grande influência no desenvolvimento da MASLD. Estudos observacionais têm demonstrado clara associação entre consumo excessivo de açúcares adicionados aos alimentos, destacando-se atualmente o grande aumento no consumo dos chamados alimentos ultraprocessados, que se caracterizam por baixa qualidade nutricional com alta densidade energética e o desenvolvimento de MASLD⁽⁶⁰⁾. Entretanto, esta relação parece ser mais influenciada por um contexto de ingestão calórica excessiva do que ao consumo de açúcares propriamente dito⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. O consumo excessivo de gordura também apresenta um papel importante na patogênese da MASLD, sendo que este efeito depende do tipo de gordura ingerida. Ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados parecem exercer um efeito protetor em relação a MASLD, enquanto o consumo de ácidos graxos saturados e trans estaria associado ao desenvolvimento da MASLD⁽⁶¹⁾.

Em relação à sua etiopatogenia, a resistência à insulina tem um importante papel, à medida que promove lipólise periférica, elevando os ácidos graxos livres no plasma com maior aporte aos hepatócitos, excedendo sua capacidade de metabolização e síntese de VLDL, além de aumentar

a lipogênese hepática “*de novo*”, a partir da glicose, tudo isso levando ao acúmulo de triglicérides no fígado - esteatose propriamente dita. A resistência à insulina também promove disfunção no tecido adiposo com alteração na produção e secreção de adipocinas e citocinas inflamatórias. O acúmulo de gordura no fígado, que ocorre simultaneamente ao aumento da lipotoxicidade pelos altos níveis de ácidos graxos livres, colesterol livre e metabólitos lipídicos, leva a disfunção mitocondrial com estresse oxidativo pela produção excessiva de espécies reativas do oxigênio (ERO). A membrana celular constitui um dos focos de atuação das ERO, assim como as membranas das organelas intracelulares. Estas membranas apresentam uma estrutura bilipídica e uma variedade de proteínas e açúcares. O dano celular ocorre basicamente pela ação das ERO sobre macromoléculas tais como açúcares, DNA, proteínas e lipídios. Todos estes fatores levam a um estado de inflamação hepática crônica com possível progressão para morte celular, ativação da cascata inflamatória e fibrogênese⁽⁶³⁻⁶⁵⁾. Estudos também têm observados associações entre alterações na microbiota intestinal e o desenvolvimento da MASLD. A microbiota intestinal é fortemente influenciada pela dieta e estilo de vida dos indivíduos. Dietas ricas em açúcar e gordura influenciam negativamente a microbiota intestinal, causando disbiose e inflamação intestinal, alteração da função da barreira endotelial intestinal e translocação de produtos microbianos, que podem levar a inflamação hepática^(66,67).

Portanto, a MASLD é uma doença complexa influenciada pela inter-relação de fatores ambientais e predisposição genética e a exata contribuição de cada um desses fatores não é conhecida⁽³⁴⁾.

Até o momento não existe tratamento farmacológico aprovado pelo FDA (*The United States Food and Drug Administration*) para MASH, embora existam evidências científicas de benefício do tratamento medicamentoso em casos selecionados com sensibilizadores de insulina (tiazolidinedionas) e vitamina E. O tratamento farmacológico destinado a melhorar a doença hepática não está indicado na maioria dos indivíduos, que apresentam apenas esteatose hepática simples sem MASH ou fibrose. Atualmente o tratamento medicamentoso da MASLD é reservado aos indivíduos com MASH e fibrose, após avaliação dos potenciais riscos e benefícios⁽²⁹⁾.

Portanto, a redução do peso através de uma alimentação saudável e a prática de exercícios físicos, além do controle e tratamento das comorbidades metabólicas associadas, devem ser a base do tratamento. A intervenção na dieta é capaz de normalizar as transaminases e reduzir a

gordura hepática, enquanto exercícios podem melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o IMC^(68,69). A maioria dos estudos indica que perder pelo menos 5% do peso corporal resulta em melhora da esteatose hepática, enquanto a perda de pelo menos 7% a 10% do peso corporal é necessária para melhora no NAFLD *Activity Score*^(29,69). A cirurgia bariátrica, nos casos com indicação, também pode apresentar efeito benéfico no tratamento da MASLD^(1,29,70).

Dentre os sensibilizadores de insulina as tiazolidinedionas (glitazonas) têm tido maior destaque. Atuam através da ligação aos receptores nucleares PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) com efeito no metabolismo da glicose e lipídico, bem como atividade anti-inflamatória e antiaterogênica⁽⁷¹⁾. O uso da pioglitazona mostrou melhora na histologia hepática em pacientes com MASH comprovada por biópsia. Entretanto, devido aos efeitos colaterais associados (ganho de peso, perda óssea em mulheres após a menopausa e possível associação com neoplasia de bexiga) deve ser discutido o risco/benefício de seu uso para cada caso individualmente.

Devido ao seu efeito antioxidante, a vitamina E tem sido avaliada no tratamento da MASH e demonstrou redução da esteatose, níveis de aminotransferases, inflamação, balonização e resolução da esteatohepatite, em pacientes não diabéticos com MASH, podendo ser considerada para este grupo de pacientes. Entretanto, não houve melhora na fibrose. Atualmente não é recomendada para tratamento da MASH em pacientes diabéticos, MASLD sem MASH e pacientes com cirrose⁽²⁹⁾.

Os estudos relacionados que avaliaram as estatinas não apresentaram resultados consistentes, mas geralmente essa classe de drogas levam a melhora do perfil lipídico e diminuição da incidência de eventos cardiovasculares, podendo ser empregadas em indivíduos com MASLD associada a dislipidemia⁽⁵⁴⁾.

A cirurgia bariátrica pode contribuir no tratamento de indivíduos com obesidade grave e MASLD, que não responderam ao tratamento clínico com mudanças no estilo de vida, geralmente indicada quando IMC > 40 kg/m² ou IMC > 35 kg/m² associado a comorbidades. Estudos mostram melhora dos parâmetros clínicos, laboratoriais, metabólicos e histológicos em indivíduos com MASLD submetidos à cirurgia bariátrica⁽³¹⁾.

Indivíduos com MASLD, especialmente aqueles com MASH, apresentam um aumento na mortalidade geral⁽²⁾. A causa mais comum de morte em pacientes com MASLD são as doenças cardiovasculares. A mortalidade relacionada ao fígado é a segunda ou terceira causa de óbito mais frequente nos pacientes com MASLD, enquanto, na população geral, é apenas a décima segunda causa de morte. A mortalidade relacionada a neoplasias está entre as três principais causas de morte em pacientes com MASLD^(29,72). Estes indivíduos apresentam um risco duas vezes maior de morte relacionada a doenças cardiovasculares e neoplasias não hepáticas em comparação com aqueles sem MASLD^(43,73). A característica histológica mais importante relacionada a mortalidade na MASLD é a fibrose hepática⁽²⁹⁾.

O CHC é um dos tipos de câncer mais comuns no mundo e representa a terceira causa de mortalidade relacionadas ao câncer, atrás apenas das neoplasias de pulmão e de estômago. Embora mais da metade dos casos seja atribuída às hepatopatias crônicas relacionadas a vírus e ao abuso de álcool, em 15% a 50% dos casos, a causa permanece não esclarecida. Foi identificado que a MASH é responsável por uma porção substancial destes casos⁽⁷⁴⁾. Em pacientes com CHC, um estudo realizado nos Estados Unidos, mostrou que 54,9% dos casos estavam relacionados ao vírus da hepatite C (VHC), 16,4% a doença hepática alcoólica, 14,1% relacionados a MASLD e 9,5% ao vírus da hepatite B⁽⁷⁵⁾.

Indivíduos com MASH apresentam maior risco de desenvolver CHC. Apesar da maioria dos casos de CHC ocorrer em um contexto de fibrose avançada ou cirrose, a MASLD, mesmo na ausência de cirrose, também parece desempenhar um papel significativo na origem do CHC^(74,75). Evidências sugerem que alguns pacientes com MASLD podem desenvolver CHC mesmo na ausência de fibrose hepática avançada⁽³⁶⁾. Entretanto, a verdadeira incidência de CHC em pacientes com MASLD sem cirrose continua a ser estudada e parece não ser alta o suficiente para justificar o rastreamento sistemático de CHC nestes indivíduos com base nos dados atuais⁽⁷⁶⁾.

A taxa anual de desenvolvimento de CHC em indivíduos com cirrose hepática por MASH é de aproximadamente 2% a 3% e, naqueles com MASLD e fibrose, mas sem cirrose, pode haver progressão para CHC, com incidência anual menor, em torno de 0,5 %⁽³⁷⁾. Até o momento, o CHC parece ser uma complicação muito rara na MASLD na ausência completa de fibrose.

Em uma recente meta-análise, a incidência anual de CHC em pacientes com MASLD e MASH foi respectivamente de 0,44 por mil pessoas/ano e 5,29 por mil pessoas/ano e a mortalidade relacionada ao fígado e a mortalidade geral entre pacientes com MASLD e MASH, foi estimada em 0,77 por mil pessoas/ano e 11,77 por mil pessoas/ano, e 15,44 por mil pessoas/ano e 25,56 por mil pessoas/ano, respectivamente⁽²⁾.

A MASH é uma das principais causas de cirrose hepática em adultos e está se tornando uma indicação de TH cada vez mais frequente^(34,77-79). Devido aos avanços no tratamento da hepatite C, é esperado que a MASH se torne a principal indicação de TH no futuro^(5,10,11).

2.3 MASLD E NODALT APÓS O TRANSPLANTE HEPÁTICO

A seleção adequada dos candidatos, os avanços na técnica cirúrgica, na terapia imunossupressora e nos cuidados pós-TH têm levado a um significativo aumento nas taxas de sobrevida pós-TH nos últimos anos, com taxa de sobrevida de aproximadamente 90% no primeiro ano e de mais de 70% cinco anos após o TH^(5,8). Devido ao aumento na sobrevida, complicações a longo prazo pós-TH vêm ganhando importância nessa população.

A esteatose hepática após o transplante hepático é um evento comum⁽⁸⁻¹³⁾, mas a literatura cita uma ampla faixa de ocorrência, dependendo do critério diagnóstico utilizado (*i.e.* método de imagem ou histologia) e o tempo de transplante considerado, podendo ocorrer em até mais da metade dos pacientes no primeiro ano após o transplante⁽¹⁰⁾. A MASLD é chamada de recorrente quando a doença de base que levou à indicação do TH foi a cirrose relacionada à MASH e *de novo* quando a doença hepática pré-transplante foi qualquer outra diferente da MASH^(4,5,8,9).

A MASLD recorrente e a MASLD *de novo* são entidades diferentes, sendo que a MASLD recorrente parece apresentar evolução mais grave e pior prognóstico^(8,80,81), podendo evoluir para fibrose acentuada em uma proporção significativamente maior de pacientes que a MASLD *de novo*⁽⁸²⁾. Estudos mostram uma ocorrência de MASLD *de novo* entre 18% e 40%^(10,14,83,84). Em uma recente meta-análise realizada em 2018 a prevalência agrupada de MASLD e MASH *de novo* foi de 26% e 2% respectivamente⁽⁸⁵⁾. Em relação a MASLD recorrente, são relatadas frequências entre 30% e 100%. A maioria das pesquisas que investigam a prevalência de MASH recorrente em pacientes pós-TH mostraram que a incidência de MASH recorrente está entre

20% e 40%^(8,10,86-88). Um estudo brasileiro recente demonstrou a presença de esteatose hepática após o TH, avaliada pela US, em 43% dos indivíduos, com seguimento de aproximadamente cinco anos. Nesse estudo a MASLD recorrente foi evidenciada em 56% dos indivíduos e a MASLD *de novo* em 43%⁽⁸⁹⁾.

Vários fatores de risco foram associados à ocorrência de MASLD pós-TH tais como obesidade/ganho excessivo de peso após o TH, DM, dislipidemia, fatores genéticos, imunossupressão e indicação do TH (MASH, VHC e álcool). Características ligadas ao doador, como esteatose no enxerto hepático, também têm sido consideradas como fator de risco para MASLD após o TH. A recorrência da MASLD/MASH pós-TH é comum devido a elevadas frequências de SM, obesidade, resistência à insulina, diabetes, hipertensão arterial e dislipidemia^(80,90,91). O transplante cura a doença hepática, entretanto, não cura o risco metabólico do paciente. Na realidade, é bastante frequente o aumento dos fatores de risco metabólicos após o TH, o que está associado ao uso de agentes imunossupressores, ganho de peso devido à dieta, estilo de vida e susceptibilidade genética^(4,14,80). O ganho de peso após o TH é importante para a recuperação nutricional, entretanto muitos pacientes apresentam ganho de peso excessivo⁽⁹²⁾. Estudos mostram que nos primeiros anos após o TH ocorre a maior parte do ganho de peso^(93,94). Considerando um seguimento de quatro anos após o TH, um estudo em nosso meio evidenciou a presença de sobrepeso e obesidade em 58% e 21% dos pacientes respectivamente⁽⁹⁵⁾. SM após o TH é um evento comum, sendo descrita em cerca de 44% a 58% dos pacientes. São relatadas prevalências de DM entre 30% e 40%, de HAS entre 60 e 70% e de hiperlipidemia entre 50 e 70% nos pacientes submetidos a TH^(6,8,96,97).

DM de início após o TH é uma complicação comum com incidência estimada entre 15% e 45%⁽⁹⁸⁾ e tem sido associada a aumento do risco de doença cardiovascular, maior frequência de infecção, doença renal crônica, rejeição aguda, complicações biliares e menor sobrevida dos pacientes e enxertos a longo prazo⁽⁹⁹⁻¹⁰²⁾. Vários estudos sugerem que são fatores de risco para surgimento de DM após o TH a idade, sexo masculino, risco familiar de DM, infecção pelo VHC, glicemia de jejum alterada pré-transplante, IMC e esquema de imunossupressão baseado em tacrolimus ou corticosteroides^(98,100-102).

Os agentes imunossupressores são utilizados para inibir ou reduzir a resposta do sistema imunológico aos aloantígenos do enxerto, tendo como objetivo prevenir ou reverter a rejeição do enxerto, buscando um equilíbrio entre máxima efetividade em evitar a rejeição e menor

supressão possível do sistema imune, na tentativa de evitar infecções, neoplasias e também a toxicidade direta dos agentes imunossupressores⁽¹⁰³⁾.

Os inibidores da calcineurina são os principais medicamentos utilizados na terapia imunossupressora de manutenção após o TH e incluem a ciclosporina e o tacrolimus. Agem inibindo a expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico. A nefrotoxicidade é um relevante efeito adverso destes agentes, tendo sido documentada insuficiência renal crônica em cerca de 20% dos transplantados de fígado em 5 anos^(103,104).

Os inibidores de mTOR como o everolimus e o sirolimus, apresentam efeitos antiproliferativos e imunossupressores. Bloqueiam a transdução do sinal associado a fatores de crescimento celular. A atividade imunossupressora está parcialmente relacionada ao bloqueio da indução da proliferação de células T e B via inibição de mTOR. Os efeitos adversos incluem dislipidemia e distúrbios hematológicos. Estudos clínicos sugerem que a imunossupressão com inibidores de mTOR pode reduzir a recidiva do CHC pós-transplante^(105,106).

A azatioprina é uma pró-droga análoga da purina, e ao ser incorporado na replicação do DNA, inibe a rota sintética de purinas e a divisão celular. Isso afeta diretamente o ciclo celular dos linfócitos. A mielossupressão, dependente da dose, representa seu efeito tóxico mais grave⁽¹⁰⁴⁾.

O micofenolato mofetil inibe uma enzima necessária para sintetizar a guanosina, um nucleotídeo imprescindível para ativação dos linfócitos e proliferação das células T e B. Os principais efeitos adversos são hematológicos e gastrointestinais. O micofenolato vem substituindo a azatioprina, por ser mais potente e apresentar menos efeitos adversos quando comparado com ela, como mielossupressão⁽¹⁰⁷⁾.

Os corticosteroides ainda são considerados um importante componente na maioria dos regimes de imunossupressão e são utilizados como tratamento de primeira linha da rejeição aguda do enxerto. Possuem uma variedade de efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Ligam-se a receptores de glicocorticoides intracelulares e esse complexo influencia na transcrição gênica e produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma diminuição da resposta inflamatória pela redução da produção de citocinas como interleucina (IL)-1, IL-2, IL-6, interferon gama e fator de necrose tumoral alfa. Apresentam uma série de efeitos secundários

indesejáveis, fazendo com que, na maioria dos esquemas imunossupressores que os utilizam, sejam limitados aos primeiros meses pós-transplante⁽¹⁰⁴⁾.

A imunossupressão pode ser dividida em três fases: indução, manutenção e tratamento de rejeição. Na fase de indução, o uso de um inibidor da calcineurina, geralmente o tacrolimus, associado a um corticosteroide é considerado o tratamento padrão inicial no TH, com incidência de rejeição de 35% a 50%^(103,108-110). Em casos de intolerância ou eventos adversos, o tacrolimus pode ser substituído pela ciclosporina. O tacrolimus continua sendo o principal imunossupressor utilizado na fase de manutenção. O corticosteroide pode ser retirado em um prazo variável, geralmente de três a seis meses após o transplante. No caso de efeitos adversos relacionados ao uso crônico dos inibidores da calcineurina ou para minimizar seus efeitos, pode-se reduzir a dose desses imunossupressores e associar outros agentes imunossupressores de classes diferentes como o micofenolato, everolimus ou corticosteroides. No caso de efeitos adversos graves relacionados ao tacrolimus, este pode ser substituído por um inibidor de mTOR^(103,110). O tratamento da rejeição aguda celular é baseado nos critérios de gravidade de Banff⁽¹¹¹⁾. Nos casos de rejeição leve pode-se aumentar as doses dos inibidores da calcineurina. Na rejeição moderada/grave, está indicado o uso de altas doses de corticosteroides^(103,110).

A terapia imunossupressora com inibidores da calcineurina (ciclosporina e tacrolimus), inibidores de mTOR (sirolimus e everolimus) e esteroides, promove o desenvolvimento de SM pré-existente ou *de novo* e seus componentes individuais, como ganho de peso (mais de 90% dos pacientes), HAS (50% a 100%), dislipidemia (45% a 69%) e DM (10% a 40%)⁽⁶⁾. Ambos os inibidores da calcineurina estão relacionados ao desenvolvimento de diabetes e HAS, mas o tacrolimus foi considerado como um fator de risco maior para MASLD *de novo* em comparação à ciclosporina, provavelmente devido a seu maior efeito diabetogênico, enquanto a HAS é mais comum com a ciclosporina⁽⁵⁾. Apesar do uso de esteroides estar relacionado à SM e à esteatose hepática, este efeito nos pacientes transplantados pode não ser tão significativo, pois a maioria dos centros de transplante utiliza os esteroides por apenas três a seis meses após o TH. O quadro 1 lista os efeitos colaterais comumente relacionados aos imunossupressores.

Quadro 1 – Efeitos adversos comumente relacionados ao uso de imunossupressores⁽¹¹⁰⁾.

Imunossupressores	Corticoides	Inibidores da calcineurina		Antiproliferativos	Antimetabólitos	
	Prednisona	Tacrolimus	Ciclosporina	Everolimus	Azatioprina	Micofenolato
Diabetes Mellitus	++/+++	++	+			
Hiperglicemia	++	++	+			
Hiperlipidemia	++/+++	+	++	+++		
Hipertensão	+++	+ / ++	++			
Nefrotoxicidade		++	++			
Neurotoxicidade	+	+	+			
Hepatotoxicidade		+	+		+	
Leucopenia				+	++	+
Anemia				+	++	+
Trombocitopenia				+	++	+

A obesidade pós-transplante parece ser o principal fator de risco isolado para MASLD, seguida da dislipidemia⁽¹⁰⁾. Apesar de ser incomum a evolução para fibrose avançada em indivíduos com MASLD pós-TH^(5,8,14), estudos demonstraram que, nessa população, a MASH pode progredir para cirrose, descompensação e necessidade de retransplante. Mesmo se estes pacientes não desenvolverem cirrose, a MASLD está associada a risco de maiores morbidade e mortalidade por doença cardiovascular e renal, devido aos fatores de riscos metabólicos em comum^(5,11). Entretanto, os dados atuais existentes não demonstram uma clara associação entre MASLD/MASH recorrente e/ou de novo e a sobrevida do paciente ou do enxerto, sendo necessários estudos com maior tempo de seguimento para melhor esclarecimento, incluindo associação com outros desfechos como eventos cardiovasculares, doença renal e malignidade⁽⁸¹⁾. Quando comparada a outras indicações de TH, pacientes transplantados por MASH apresentam taxas de complicação, sobrevida geral e sobrevida do enxerto semelhantes, mas frequência maior de óbitos por eventos cardiovasculares^(12,13,112).

Existem poucos dados sobre o tratamento da MASLD em pacientes submetidos a TH, com a maioria das estratégias de tratamento sendo extrapoladas a partir de recomendações aplicadas a pacientes não transplantados. As principais medidas incluem alterações no estilo de vida, farmacoterapia, cirurgia bariátrica e manejo da imunossupressão.

2.4 MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA MASLD

O diagnóstico e o controle evolutivo da esteatose e fibrose hepáticas podem ser realizados por exames laboratoriais (marcadores bioquímicos), métodos de imagem e biópsia.

O diagnóstico precoce do acometimento hepático é desejável uma vez que a intervenção terapêutica nas fases iniciais pode prevenir a progressão para cirrose hepática^(17,18,113). O estadiamento tem um importante papel no acompanhamento desses pacientes pois permitem identificar aqueles sem fibrose significativa, que poderiam ser tratados com medidas de mudança alimentar e de estilo de vida, daqueles com fibrose relevante ou avançada, que necessitariam acompanhamento especializado.

A suspeição de esteatose não pode ser baseada apenas em achados clínicos, visto que a maioria dos pacientes nas fases iniciais da doença é assintomática e não apresenta alterações ao exame físico^(5,114). Para avaliação não invasiva da esteatose hepática, existem várias modalidades de exames disponíveis, incluindo escores laboratoriais, US, elastografia hepática transitória e ressonância magnética (RM).

Em relação à MASH, apesar de vários biomarcadores séricos e diversos métodos de imagem estudados, nenhum deles foi capaz de diferenciar MASH de esteatose hepática simples de forma confiável, sendo a biópsia hepática ainda necessária para o diagnóstico, determinando a presença de inflamação lobular e balonização dos hepatócitos.

Nos últimos anos, várias alternativas não invasivas vêm sendo desenvolvidas para detectar e estadiar a fibrose hepática, podendo ser divididas em dois tipos a partir dos princípios utilizados: bioquímicos (baseados na dosagem sérica de biomarcadores) e físicos (baseado na determinação da rigidez hepática utilizando-se a elastografia)^(11,17,114-116). Existem dois tipos de técnicas de elastografia, sendo um baseado na US que quantifica a rigidez do tecido medindo a velocidade da propagação de ondas de cisalhamento e outro baseado na RM^(114,117).

Os biomarcadores séricos atuais incluem modelos preditivos para diagnóstico da esteatose hepática (ex. *fatty liver index*, *NAFLD liver fat score*), medida direta do dano celular [ex. fragmento sérico de citoqueratina 18 (CK18)] para diferenciar pacientes com MASH daqueles com esteatose simples, fibrose hepática [ex. *NAFLD fibrosis score* (NFS) e *FIB-4*] e medida

direta da fibrose [propeptideo amino terminal do procolágeno tipo III (PIIINP ou Pro-C3)] para detectar pacientes com fibrose avançada⁽¹¹⁴⁾.

A biopsia hepática é considerada o padrão ouro para diagnóstico da esteatose hepática, MASH e estadiamento da fibrose, mas é um procedimento invasivo, com risco de complicações potencialmente graves, além de apresentar problemas relativos à representatividade do parênquima hepático e variabilidade intraobservador e interobservador⁽¹¹⁴⁾.

2.4.1 Avaliação não invasiva

Esteatose hepática:

Vários escores não invasivos para detecção de esteatose hepática foram propostos, podendo prever a presença, mas não a intensidade da esteatose, mas na prática não são muito utilizados por não acrescentarem muito às informações fornecidas pelos dados clínicos/laboratoriais e exames de imagem realizados de rotina em pacientes em investigação para MASLD^(54,114,118). Entretanto, podem ser úteis para estudos de triagem em larga escala e em estudos epidemiológicos, quando a disponibilidade e os custos dos exames de imagem podem ser fatores limitantes⁽⁵⁴⁾.

A RM multiparamétrica permite obter sequências avançadas como espectroscopia de prótons de hidrogênio e fração de gordura por densidade de prótons, sendo considerada o melhor método de imagem para avaliar a esteatose hepática, detectando quantidades de gordura hepática tão baixas quanto 5%. Apresenta estreita correlação com a avaliação histológica do teor de gordura hepática, sendo considerada um substituto para biopsia hepática, porém apresenta pouca disponibilidade, elevado custo e longo tempo de execução, não permitindo seu uso rotineiro na prática clínica, sendo utilizada apenas em situações específicas como estudos científicos^(114,118,119).

O parâmetro de atenuação controlada (CAP, do inglês *controlled attenuation parameter*) é uma ferramenta disponível nos aparelhos de elastografia transitória (ET), que permite diagnosticar a esteatose hepática, tendo se mostrado promissor, com performance inferior a RM, mas similar à US⁽¹¹⁴⁾, embora existam poucos estudos comparando o CAP com a US. O ponto de corte para esteatose significativa (>33%) geralmente é acima de 250 dB/m. Apesar de não haver consenso quanto aos pontos de corte, valores acima de 275 dB/m mostram sensibilidade e valor preditivo

positivo acima de 90%. Sua capacidade é limitada para diferenciar os graus de esteatose. Apresenta pouca disponibilidade para uso na prática clínica, não sendo recomendado como método de primeira linha no rastreamento da esteatose hepática^(54,114,118).

A US continua sendo o método mais indicado para diagnóstico da esteatose hepática devido ao seu baixo custo, ser bem tolerada e estar amplamente disponível, sendo recomendada como método de rastreamento da MASLD, apresentando boa acurácia (AUROC de 0,93) para detectar esteatose hepática moderada a acentuada, quando há acometimento de mais de 20% a 30% do parênquima hepático^(8,114,118,120–122). Recentemente, uma nova modalidade para quantificação da esteatose hepática por US vem sendo estudada, utilizando novas técnicas quantitativas. Baseia-se na avaliação dos coeficientes de atenuação e retroespalhamento, calculados por softwares incorporados nos novos aparelhos de US, levando em consideração o aumento da atenuação e do espalhamento das ondas sonoras ao percorrerem o tecido hepático com maior teor de gordura. Apresentaria como vantagens em relação à US convencional, uma melhor sensibilidade, uma boa concordância intra e interobservador e a possibilidade de uma avaliação quantitativa em vez de qualitativa, sendo útil para acompanhamento longitudinal e avaliação da resposta ao tratamento. Portanto, é uma ferramenta promissora para o diagnóstico e acompanhamento da MASLD necessitando, entretanto, de mais estudos para validação⁽¹²³⁾.

MASH:

Dentre os vários biomarcadores séricos existentes para diagnóstico de MASH, o mais estudado é a CK18, entretanto nenhum deles é capaz de diferenciar MASH de esteatose simples com alta sensibilidade e especificidade. Até o momento, nenhuma modalidade de imagem é capaz de diferenciar MASH de esteatose simples^(114,124).

Fibrose hepática:

O NFS e o FIB-4 são os escores não invasivos para estadiamento de fibrose hepática mais estudados e validados, com resultados consistentes. Utilizam parâmetros laboratoriais e clínicos simples, facilmente disponíveis, como idade, índice de massa corporal (IMC), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), contagem de plaquetas, albumina, glicemia de jejum. Foram amplamente estudados na MASLD e, devido à sua praticidade, são muito utilizados na prática clínica, principalmente para afastar fibrose hepática avançada (valor preditivo negativo acima de 90%), identificando pacientes que não precisariam de avaliação adicional. Entretanto, não apresentam bom desempenho para diagnosticar fibrose avançada

(baixo valor preditivo positivo), sendo necessária avaliação adicional com outros testes em caso de resultados positivos. Além disso, uma significativa parcela dos pacientes (em torno de 30%) irá situar-se em uma categoria de risco indeterminado, não podendo ser classificados corretamente. A principal limitação do uso destes scores em pacientes submetidos a TH é que eles foram validados em pacientes não transplantados e utilizam a contagem de plaquetas em suas fórmulas. Isso pode superestimar a fibrose devido a possibilidade de persistência da trombocitopenia após o TH, não sendo, portanto, bons métodos para avaliação da fibrose nesses pacientes. Novos marcadores como o Pro-C3, utilizado para detectar a síntese do colágeno tipo III, têm sido relatados como superiores ao FIB-4 e NFS para identificar pacientes com MASLD e fibrose avançada, quando combinado com idade, plaquetas e DM. Estes resultados promissores requerem validação futura⁽¹¹⁴⁾.

A elastografia baseada na US é um método que permite quantificar a fibrose hepática através da medida da velocidade de propagação de ondas ultrassonográficas aplicadas ao fígado, denominadas ondas de cisalhamento. As ondas de cisalhamento (*shear-waves*) se caracterizam como um efeito secundário associado à propagação de uma onda longitudinal em um meio material sólido. As ondas de cisalhamento se propagam com deslocamento perpendicular à direção de propagação da onda que as geraram, sendo classificadas com ondas transversais. A velocidade de propagação dessas ondas é diretamente proporcional à rigidez do meio. Com a evolução da fibrose hepática, ocorre um aumento progressivo da rigidez do órgão e consequentemente da velocidade de propagação. Existem diferentes métodos de elastografia associados à US, sendo os principais para o estudo hepático a ET e técnicas de elastografia por onda de cisalhamento incorporadas em aparelhos de US tradicionais (*point-shear wave elastography* [pSWE] e 2D-SWE). Enquanto na ET, o estímulo vibratório é obtido por meio de um vibrador mecânico (*shaker*), na técnica de p-SWE e 2D-SWE os estímulos mecânicos são gerados por pulsos acústicos (ARFI, do termo inglês *acoustic radiation force impulse*). Nestes aparelhos, a imagem projetada na tela ao modo B, possibilita a visualização do órgão e a escolha da região de interesse (ROI), para a aquisição da velocidade de propagação das ondas de cisalhamento. Pulsos acústicos de curta duração são emitidos pelo transdutor e geram ondas de cisalhamento na ROI escolhida pelo operador. Ao mesmo tempo, pulsos de captação são emitidos pelo transdutor, para avaliar em m/s a rigidez dos tecidos. Em geral, esses aparelhos fornecem como resultado o valor da velocidade de propagação da onda de cisalhamento (m/s) e a quantificação da elasticidade hepática (kPa), calculada de forma indireta pelo módulo de Young^(125,126).

Uma vantagem em relação à ET é que as imagens ultrassonográficas são utilizadas para orientar a definição da ROI, permitindo escolher a melhor área para aferição das medidas, evitando áreas com vasos ou outras estruturas que possam comprometer os resultados. A diferença entre as duas técnicas de SWE (p-SWE e 2D-SWE) é que, na 2D-SWE, um grande número de medidas pode ser realizado simultaneamente em uma área de interesse maior, sendo as ondas criadas em profundidades crescentes a uma velocidade muito rápida, permitindo a detecção do tempo de chegada das ondas de cisalhamento em múltiplos locais⁽¹²⁷⁾. A propagação dessas ondas é em todo campo de visão (FOV), gerando uma imagem bidimensional em tempo real, com área significativamente maior que na técnica de p-SWE. Na técnica de p-SWE, uma medida única da velocidade da onda de cisalhamento é obtida no sítio de interesse em uma pequena ROI fixa. Com a 2D-SWE, múltiplas medidas são obtidas em um FOV maior e exibidas utilizando mapas codificados por cor, onde uma grande ROI pode ser colocada para se obter a velocidade da onda de cisalhamento. Cada valor é a média de várias medidas (figuras 3 e 4).

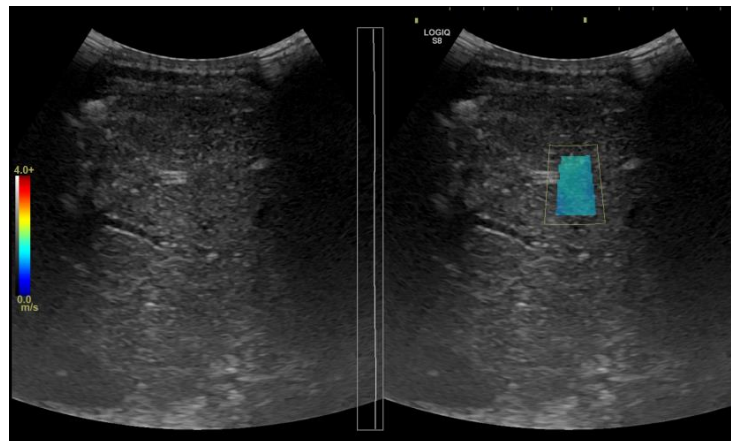


Figura 5 – Estudo com 2D-SWE (elasticidade normal do parênquima hepático).

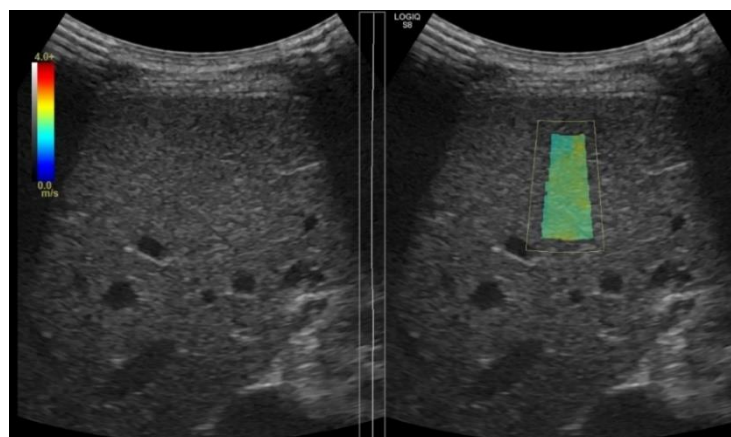


Figura 6 – Estudo com 2D-SWE (rigidez aumentada do parênquima hepático).

O método de elastografia mais estudado para avaliar a rigidez hepática é a ET. Vários estudos de meta-análise mostraram uma boa acurácia diagnóstica para fibrose hepática avançada (88% a 89%) e excelente para cirrose (93% a 96%)^(115,128,129). Entretanto, apresenta limitações podendo apresentar resultados não confiáveis em cerca de 15% das avaliações, principalmente devido a obesidade do paciente ou experiência limitada do examinador^(115,130,131). Além disso, apresenta uma maior taxa de falsos positivos em relação aos falsos negativos e um valor preditivo negativo maior em relação ao valor preditivo positivo, sendo sua capacidade para diagnóstico de fibrose avançada e cirrose insuficiente para uso na prática clínica, quando se tenta evitar a biopsia hepática. A ET é aceita como procedimento não invasivo para identificação de casos com baixo risco de fibrose avançada e cirrose^(54,115). Apesar da maioria dos estudos terem sido realizados em pacientes não transplantados, a boa acurácia diagnóstica para fibrose hepática avançada relatada nos estudos realizados em pacientes após o TH sugerem que ela apresenta acurácia diagnóstica similar ao cenário pré-TH^(132,133).

A 2D-SWE provou ser eficiente na avaliação da fibrose hepática em vários estudos de pequeno e médio tamanho, que reportaram acurácia diagnóstica equivalente ou superior à ET⁽¹³⁴⁻¹³⁶⁾. Em uma meta-análise com o objetivo de avaliar a acurácia da 2D-SWE, que incluiu 1340 pacientes com hepatopatia crônica em 13 centros mundiais, foi observada uma acurácia diagnóstica de 91% e 95% para fibrose avançada e cirrose, com pontos de corte ótimos de 9,2 e 13,5 kPa, respectivamente⁽¹³⁷⁾. Apesar de estudos demonstrando um bom desempenho da elastografia hepática por US na avaliação da fibrose hepática avançada, os dados clínicos ainda são limitados, não estando bem estabelecido seu uso no manejo da MASLD.

A elastografia hepática por RM é considerada o método não invasivo com maior acurácia para diagnóstico da fibrose hepática avançada e cirrose, entretanto, não é recomendado como método diagnóstico de primeira linha devido a seu elevado custo e pouca disponibilidade, além de ser apenas um pouco superior aos outros métodos não invasivos^(114,118). De acordo com os dados disponíveis atualmente, a elastografia hepática por RM também parece demonstrar uma boa acurácia diagnóstica para o diagnóstico de fibrose avançada no cenário pós-TH⁽¹³²⁾.

Quadro 2 – Avaliação não invasiva na MASLD.

Parâmetros	Esteatose	MASH	Fibrose
Bioquímicos	<i>Fatty liver index</i> <i>NAFLD liver fat score</i>	CK18	NFS FIB4
Físicos	Ultrassonografia (tradicional) Ultrassonografia (quantitativa) Elastografia transitória (CAP) RM (espectroscopia)		Elastografia transitória Elastografia 2D-SWE Elastografia por RM

Abreviaturas: NAFLD: *non-alcoholic fat liver disease*; MASH: esteatohepatite associada a disfunção metabólica; NFS: NAFLD *fibrosis score*; FIB4: *fibrosis 4 score*; CAP: *controlled attenuation parameter*; RM: ressonância magnética; CK: citoqueratina; 2D-SWE: 2D-*shear wave elastography*

2.4.2 Biopsia hepática

A biopsia hepática é o método considerado padrão ouro para o diagnóstico da esteatose hepática, MASH e estadiamento da fibrose, apesar de ser invasivo com potenciais complicações, apresentar alto custo, variações inter e intraobservador em sua interpretação e problemas relativos à representatividade das lesões parenquimatosas hepáticas, que podem apresentar distribuição heterogênea. Possibilita caracterizar as lesões hepáticas relacionadas à MASLD, além de excluir outras causas de hepatopatia^(138–140).

Com o intuito de uniformizar os achados histopatológicos relacionados à esteatohepatite, especialmente para análises estatísticas em ensaios clínicos, foi criado um sistema de graduação que descreve a intensidade da atividade necroinflamatória denominado *NAFLD Activity Score*, desenvolvido pelos patologistas do “*National Institutes of Health’s NASH Committee*”, baseado em três critérios que apresentavam maior reprodutibilidade dentre várias características histológicas avaliadas que são grau de esteatose, inflamação lobular e balonização hepatocelular (figuras 7 a 10)⁽¹⁴¹⁾.

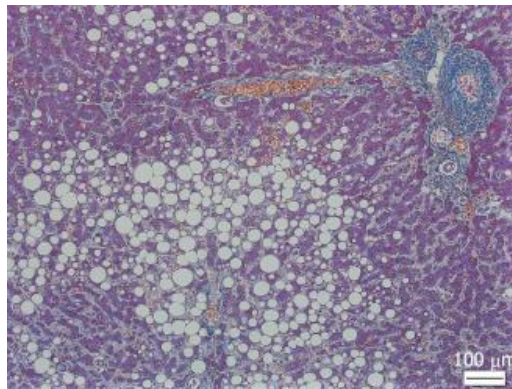


Figura 7 – Características histológicas da esteatose hepática na doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. Esteatose macrovesicular predominantemente na zona 3⁽¹⁴¹⁾.

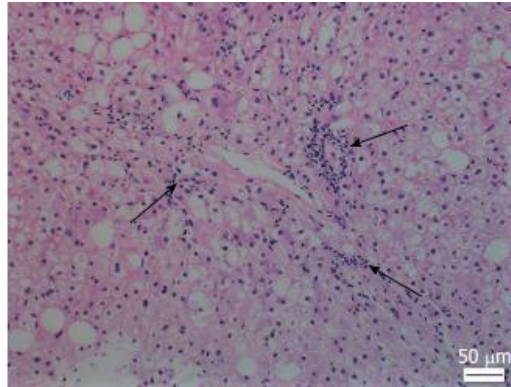


Figura 8 – Características histológicas da inflamação lobular na doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. Focos de necroinflamação (setas) espalhados pelo lóbulo hepático⁽¹⁴¹⁾.

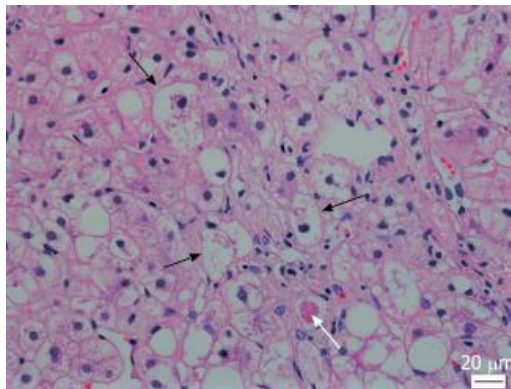


Figura 9 – Balonização na doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. Hepatócitos balonizados são vistos como hepatócitos inchados com citoplasma rarefeito (setas pretas). Corpúsculos de Mallory-Denk são acúmulos grumosos ou filamentosos eosinófilicos no citoplasma de parte dos hepatócitos (seta branca)⁽¹⁴¹⁾.

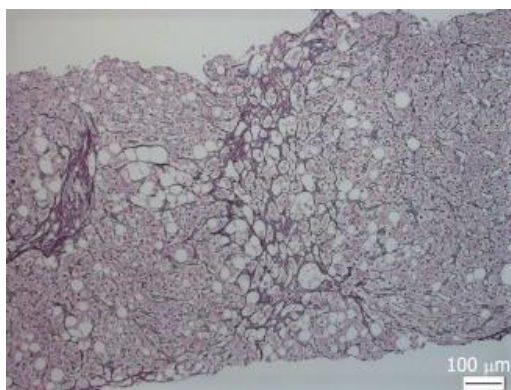


Figura 10 – Fibrose na doença hepática esteatótica associada a disfunção metabólica. O padrão característico de fibrose na esteato-hepatite não alcoólica é a fibrose perissinusoidal/pericelular, que geralmente começa na zona 3⁽¹⁴¹⁾.

Para cada característica, de acordo com sua intensidade, é atribuída uma pontuação, com o resultado obtido pela soma dos pontos e valor final variando de zero a oito. O diagnóstico de esteatohepatite é definido por um resultado igual ou maior que cinco pontos. Entre três e quatro

pontos, é considerado indeterminado. A fibrose não é avaliada nesse *score*, sendo seu estadiamento feito separadamente, em estágios progressivos numerados de um a quatro, sendo a cirrose o estágio quatro (Quadro 3)^(26,138).

Quadro 3 – NAFLD *Activity Score* e estágios de fibrose.

Característica	Definição	Score
Grau de esteatose	< 5%	0
	5% - 33%	1
	33% - 66%	2
	> 66%	3
Inflamação lobular	Ausente	0
	< 2 focos por campo 200 x	1
	2-4 focos por campo 200 x	2
	> 4 focos por campo 200 x	3
Balonização	Ausente	0
	Poucas células	1
	Várias células/proeminente	2
Estágios de fibrose		Código
Ausência de fibrose		0
Perissinusoidal ou periportal		I
Leve, zona 3, perissinusoidal		IA
Moderada, zona 3, perissinusoidal		IB
Portal/periportal		IC
Perissinusoidal e portal/periportal		2
Fibrose em ponte		3
Cirrose		4

A classificação de METAVIR⁽¹⁴²⁾ proposta pelo “*The French METAVIR Cooperative Study Group*” foi desenvolvida inicialmente para avaliar fibrose e atividade necroinflamatória em indivíduos com hepatite C crônica, mas tem sido amplamente utilizada em outras situações, sendo considerada de maior reprodutibilidade (Quadro 4).

Quadro 4 – Avaliação da fibrose e atividade necroinflamatória hepática pela classificação de METAVIR⁽¹⁴²⁾.

Atividade histológica		Fibrose	
Ausente	A0	Ausente	F0
Atividade leve	A1	Fibrose portal sem septos	F1
Atividade moderada	A2	Fibrose portal com raros septos	F2
Atividade intensa	A3	Numerosos septos sem cirrose	F3
		Cirrose	F4

3. OBJETIVOS

Objetivo primário:

- Investigar a prevalência da MASLD em pacientes submetidos a TH, a incidência de diabetes após o TH e os fatores associados à sua presença.

Objetivos secundários:

- Estadiar a fibrose hepática com elastografia *shear wave-2D* nos pacientes pós-TH com MASLD;
- Investigar a associação entre fatores clínicos, antropométricos, demográficos, indicação do transplante hepático e a ocorrência de MASLD recorrente e *de novo* em pacientes transplantados de fígado;
- Investigar a prevalência de hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, dislipidemia e SM após o TH;
- Descrever a evolução do ganho de peso dos pacientes após o TH e sua associação com MASLD, NODALT, dislipidemia, hipertrigliceridemia e SM.

4. PARTICIPANTES E MÉTODOS

Trata-se de estudo de coorte observacional, com avaliação transversal do diagnóstico de MASLD, realizado no período de novembro de 2021 a novembro de 2022, no Ambulatório de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG e no Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da UFMG. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 47621821.1.0000.5149). (Anexo 1)

4.1 PARTICIPANTES

Foram convidados a participar deste estudo pacientes acompanhados no Ambulatório de Transplante Hepático do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, com idade maior ou igual a 18 anos, submetidos a TH há pelo menos 12 meses, com ingestão de álcool inferior a 20 g de etanol/dia ou a 140g/semana para mulheres e inferior a

30g/dia ou a 210g/dia para homens, ocasião na qual receberam as diversas explicações sobre o projeto. Aqueles que concordaram e preencheram os critérios de inclusão assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice 1), após os devidos esclarecimentos. Não foram incluídos no estudo pacientes com infecção pelo HIV, pacientes que apresentaram recidiva de carcinoma hepatocelular, neoplasias que não fossem de pele e gestação.

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA, ANTROPOMÉTRICA E LABORATORIAL

Foram pesquisados em prontuário eletrônico e registrados em protocolo de avaliação clínica (Apêndice 2) dados clínicos como indicação do TH, idade, idade ao TH, sexo, comorbidades pré-TH (HAS, DM) e pós-TH (HAS, DM, hipertrigliceridemia, dislipidemia e SM), imunossupressão, complicações pós-transplante, peso na última consulta antes do TH, na primeira consulta após o TH, com um ano e três anos após o TH. Exames laboratoriais que já fazem parte da avaliação de rotina realizada no acompanhamento desses pacientes, incluindo aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), albumina, perfil lipídico, glicemia de jejum, contagem de plaquetas foram registrados. Estes exames deveriam apresentar um intervalo máximo de 3 meses em relação à US com 2D-SWE. Todos os participantes foram submetidos à aferição e registro dos dados antropométricos: peso corporal, estatura, cálculo do índice de massa corporal (IMC) e medição da circunferência da cintura (CC) no momento da inclusão do estudo. Peso e estatura foram aferidos em uma balança antropométrica mecânica, marca Filizola®. O IMC foi calculado pela fórmula: peso (kg) / altura (m)² e os participantes foram categorizados de acordo com o IMC em não obesos (IMC < 30,0 kg/m²) e obesos (IMC ≥ 30 kg/m²), segundo a *World Health Organization*. A CC foi medida utilizando-se fita inelástica no ponto médio entre a crista ilíaca e a margem inferior do arco costal ao final da expiração normal.

Para a definição da presença de SM, foram utilizados os critérios propostos pela *International Diabetes Federation* (IDF)⁽¹⁴³⁾, que requerem a presença de CC ≥ 80 cm na mulher e ≥ 90 cm no homem e pelo menos dois dos quatro fatores abaixo:

- PA ≥ 130/85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial;
- Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou diagnóstico de DM;
- HDL plasmático < 50 mg/dl para mulheres e < 40 mg/dl para homens;
- Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl.

Para o diagnóstico de DM, foram utilizados os critérios recomendados pela *American Diabetes Association* (ADA)⁽¹⁴⁴⁾:

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (duas medidas) ou
- TTOG ≥ 200 mg/dl (duas medidas) ou
- Glicemia casual ≥ 200 mg/dl associada à presença de sintomas ou
- Glicohemoglobina $\geq 6,5\%$ (duas medidas)

Dislipidemia foi definida como colesterol LDL ≥ 130 mg/dL ou triglicérides ≥ 150 mg/dL ou colesterol HDL < 40 mg/dL para homens ou < 50 mg/dL para mulheres ou uso de hipolipemiantes. Foi considerada hipertensão a presença de valores maiores ou iguais a 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente para pressão arterial sistólica e diastólica, ou uso de medicação anti-hipertensiva.

4.3 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO DA MASLD E FIBROSE HEPÁTICA

Todos os pacientes incluídos foram submetidos à US de abdome superior com elastografia hepática por técnica de *shear-wave* 2D, no Serviço de Diagnóstico por Imagem do HC-UFGM, que foi realizada por um único radiologista com mais de 15 anos de experiência, utilizando aparelho de US com transdutor convexo C1-6 (GE Logiq S8) para identificação da presença de esteatose hepática e determinação da rigidez hepática.

Para o diagnóstico de MASLD foram adotados os critérios propostos pelo consenso conjunto das associações médicas dedicadas a hepatologia AASLD, EASL e ALEH, publicado em junho de 2023⁽²²⁾:

- Diagnóstico de esteatose hepática por ultrassonografia;
- Ausência de outras causas de esteatose hepática;
- Presença de pelo menos um dos fatores de risco cardiometabólicos abaixo:
 - IMC ≥ 25 kg/m² ou CC ≥ 80 cm na mulher e ≥ 90 cm no homem;
 - Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou TTOG ≥ 140 mg/dl ou Glicohemoglobina $\geq 5,7\%$ ou diagnóstico de DM;
 - PA $\geq 130/85$ mmHg ou tratamento para hipertensão arterial;
 - Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl ou tratamento hipolipemiante;
 - HDL plasmático ≤ 50 mg/dl para mulheres e ≤ 40 mg/dl para homens ou tratamento hipolipemiante.

4.3.1 Protocolo de ultrassonografia abdominal

Um plano sagital demonstrando o parênquima hepático e o rim direito foi selecionado para determinar a ecogenicidade do parênquima hepático e um plano axial subcostal para avaliar o borramento das veias hepáticas e do diafragma. Ausência de esteatose foi definida como ecogenicidade do parênquima hepático semelhante à do córtex renal, clara visualização dos vasos intra-hepáticos e do diafragma. O diagnóstico ultrassonográfico de esteatose hepática foi estabelecido com base na análise dos seguintes achados: ecogenicidade do parênquima hepático maior que a do córtex renal, atenuação posterior do feixe acústico, borramento da parede das veias hepáticas e do diafragma (figura 3). Os exames foram realizados com os participantes em jejum de no mínimo quatro horas.



Figura 11 – Presença de esteatose (ecogenicidade do parênquima hepático maior que a do córtex renal).

4.3.2 Protocolo de elastografia hepática

A elastografia hepática *shear-wave* para estadiamento de fibrose hepática foi realizada junto com a US abdominal, pelo mesmo examinador. Os exames foram realizados com equipamento Logiq S8 R3 da GE, utilizando a tecnologia *shear-wave image*, com transdutor convexo C1-6. A avaliação da rigidez hepática por 2D-SWE seguiu o protocolo recomendado pela *Society of Radiologists in Ultrasound (SRU)*⁽¹⁴⁵⁾.

Recomendações para realização da medida da rigidez hepática com a técnica ARFI:

- Jejum de pelo menos 4 horas. A ingestão de alimentos aumenta o fluxo sanguíneo no fígado, aumentando também a rigidez.

- O paciente deve estar em posição supina ou em leve decúbito lateral esquerdo (30°) com o braço direito em extensão com a mão sob a cabeça, sendo o transdutor posicionado no espaço intercostal do hipocôndrio direito, obtendo-se a melhor janela acústica. Uma imagem adequada do fígado no modo B é pré-requisito indispensável para realização do exame, pois a velocidade da onda de cisalhamento é calculada utilizando-se a varredura em modo B.
- O paciente deve respirar naturalmente e a medida realizada durante apneia na fase de expiração, pois a inspiração profunda altera a pressão venosa hepática podendo afetar o resultado.
- A medida deve ser realizada pelo menos 1,5 a 2,0 cm abaixo da cápsula hepática para evitar artefato de reverberação, com distância ótima entre 4,0 a 4,5 cm do transdutor (região de maior intensidade do pulso) e no máximo a 6 cm devido a atenuação do pulso (limita a geração adequada das ondas de cisalhamento).
- O transdutor deve ficar perpendicular à cápsula hepática, assim como a ROI onde será realizada a medida, evitando-se grandes vasos sanguíneos, ductos biliares e massas.

Critérios de qualidade para 2D-SWE:

- Os critérios de qualidade recomendados são o número de aquisições e a razão intervalo interquartil / mediana (IQR/M).
- Cinco medidas de imagens diferentes em um mesmo local são necessárias quando o parâmetro de avaliação de qualidade é utilizado e dez medidas se este não é disponível, utilizando-se o valor mediano com resultado.
- A variabilidade entre medidas consecutivas, avaliada pela IQR/M é o critério de qualidade mais importante. Quando a relação é alta, a acurácia da técnica é reduzida. Se os resultados das medidas forem relatados em kilopascal (kPa) a IQR/M deve ser menor que 30% e quando relatados em metros por segundo, deve ser menor que 15% pois a conversão de m/s para kPa não é linear. Acima desses valores os resultados não devem ser considerados confiáveis.
- No presente estudo, foram realizadas 12 medidas consecutivas, sendo considerado o valor mediano em m/s, quando a IQR/M foi menor ou igual a 15%.

Pontos de corte

Para quantificação da rigidez hepática, utilizou-se as recomendações do manual do aparelho (Logiq S8 R3 da GE) correlacionando os achados com a escala METAVIR (quadro 5).

Quadro 5 – Interpretação dos valores de rigidez hepática obtidos.

<i>Liver Fibrosis Staging</i>	<i>Metavir Score</i>	<i>m/s</i>
<i>Normal – Mild</i>	F1	1,47 m/s – 1,48 m/s
<i>Mild – Moderate</i>	F2	1,48 m/s – 1,64 m/s
<i>Moderate – Severe</i>	F3	1,64 m/s – 1,76 m/s
<i>Cirrhosis</i>	F4	> 1,76 m/s

Nos pacientes que apresentavam fatores que poderiam interferir na rigidez hepática, independentemente da fibrose hepática, como inflamação hepática demonstrada por elevação das transaminases maior que 5 vezes, colestase obstrutiva, congestão hepática, doenças infiltrativas do fígado (amiloidose, linfoma, hematopoiese extramedular), ascite acentuada, a elastografia hepática não foi considerada.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram armazenados em banco de dados. Para a análise estatística, utilizou-se o programa SPSS para Windows, versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para testar a normalidade dos dados. As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, dependendo de sua distribuição, enquanto as variáveis nominais foram expressas como números e percentagens. As diferenças entre os grupos para variáveis contínuas foram analisadas usando o teste t de Student para as médias ou o teste de Mann-Whitney U para as medianas. A comparação das variáveis categóricas foi realizada por meio do teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado. Para comparação de variáveis categóricas em amostras pareadas, foi utilizado o teste de McNemar. Regressão logística multivariada foi utilizada para avaliar a associação de fatores independentes com esteatose e diabetes de início após o transplante hepático. Nos modelos multivariados foram incluídas as variáveis com relevância clínica e $p < 0,20$ nos testes univariados, contanto que não tivessem multicolinearidade. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

5. REFERÊNCIAS

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):811–26.
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(1):73–84.
3. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–54.
4. Gitto S, De Maria N, Di Benedetto F, Tarantino G, Serra V, Maroni L, et al. De-novo nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(7):766–73.
5. Carter D, Dieterich DT, Chang C. 05 Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):213–27.
6. Mikolasevic I, Orlic L, Hrstic I, Milic S. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease after liver or kidney transplantation. *Hepatol Res*. 2016;46(9):841–52.
7. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. RBT 2022; Ano XXIX n4.
8. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2018;24(14):1491–506.
9. Malik SM, DeVera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transplant*. 2009 Dec;15(12):1843–51.
10. Saeed N, Glass L, Sharma P, Shannon C, Sonnenday CJ, Tincopa MA. Incidence and Risks for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Post-liver Transplant: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation*. 2019;103(11):e345–54.
11. Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, Selzner M, Grant D, et al. Predictors of De Novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transplant*. 2019;25(1):56–67.
12. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1249–53.
13. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, Jennings LW, Davis GL. 13 38N Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transplant*. 2010 Apr;16(4):431–9.
14. Lim LG, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Lee YM, Sutedja DS, et al. Prevalence and clinical associations of posttransplant fatty liver disease. *Liver Int*. 2007;27(1):76–80.

15. Kakar S, Dugum M, Cabello R, Humar A, Ahmad J, Malik SM. Incidence of Recurrent NASH-Related Allograft Cirrhosis. Vol. 64, Digestive Diseases and Sciences. 2019. p. 1356–63.
16. Taneja S, Roy A. 16 Nonalcoholic steatohepatitis recurrence after liver transplant. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5(I):24–24.
17. Silva L de CM da, Oliveira JT de, Tochetto S, Oliveira CPMS de, Sigrist R, Chammas MC. Ultrasound elastography in patients with fatty liver disease. *Radiol Bras*. 2020 Feb;53(1):47–55.
18. Gaidos JKJ, Hillner BE, Sanyal AJ. A decision analysis study of the value of a liver biopsy in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2008;28(5):650–8.
19. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB OB. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434–8.
20. Yilmaz Y. Metabolic-associated fatty liver disease: Time to integrate ground-breaking new terminology to our clinical practice? *Hepatol Forum*. 2020 Mar;73(3):1194–8.
21. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
22. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78(6): 1966-1986.
23. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Hepatol*. 2009;8(SUPPL. 1):S4–8.
24. Parise ER, Salgado ALA, Secaf R, Cerri L, Cerri G. Prevalência de esteatose hepática em ultra-sonografia de abdome. *GED gastroenterol endosc dig*. 2003;22(6):3.
25. Faria LC, Diniz M de FHS, Giatti L, Schmidt MI, Goulart AC, Duncan BB, et al. Liver steatosis as a predictor of incident diabetes in adults: a prospective evaluation in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cad Saude Publica*. 2023;39(3):88–100.
26. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349–60.
27. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease—An Evolving View. *Clin Liver Dis*. 2018;22(1):11–21.
28. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;13(4):643-654.e9.
29. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
30. Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*.

- 2010;28(1):162–8.
31. Arab JP, Candia R, Zapata R, Muñoz C, Arancibia JP, Poniachik J, et al. Management of nonalcoholic fatty liver disease: An evidence-based clinical practice review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12182–201.
 32. Bondini S, Kleiner DE, Goodman ZD, Gramlich T, Younossi ZM. Pathologic Assessment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2007;11(1):17–23.
 33. Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*. 2019;70(6):1913–27.
 34. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.
 35. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Yao Chang Liu, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413–9.
 36. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22–7.
 37. Report C, Younossi ZM, Henry L, Church F, Fairfax I, Campus M, et al. The Global Burden of Non-alcoholic. *Arch Cuba Gastroenterol*. 2020;1(1).
 38. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(S1):S47–64.
 39. VanWagner LB, Rinella ME. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Hepatol Reports*. 2016;15(2):75–85.
 40. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current and Potential Future Treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Oct 27;5(OCT):1–6.
 41. Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, Bohon A, Zografakis JG, Dan A. Liver disease in the morbidly obese: A review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137–41.
 42. Wu KT, Kuo PL, Su S Bin, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol*. 2016;10(2):420-425.e1.
 43. Golabi P, Otgonsuren M, De Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Med (United States)*. 2018;97(13):18–23.
 44. Ampuero J, Aller R, Gallego-Durán R, Banales JM, Crespo J, García-Monzón C, et al. The effects of metabolic status on non-alcoholic fatty liver disease-related outcomes, beyond the presence of obesity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Dec;48(11–12):1260–70.
 45. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Med (United*

- States). 2012;91(6):319–27.
46. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(5):274–83.
 47. Smits MM, Ioannou GN, Boyko EJ, Utzschneider KM. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: Results of a US national survey in three ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(4):664–70.
 48. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of -alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis.* 2015;47(12):997–1006.
 49. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology.* 2009;55(6):607–13.
 50. Fattahi MR, Niknam R, Safarpour A, Sepehrimanesh M, Lotfi M. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Non-alcoholic Fatty Liver Disease; A Population-Based Study. *Middle East J Dig Dis.* 2016;8(2):131–7.
 51. Dongiovanni P, Anstee Q, Valenti L. Genetic Predisposition in NAFLD and NASH: Impact on Severity of Liver Disease and Response to Treatment. *Curr Pharm Des.* 2013;19(29):5219–38.
 52. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al. Heritability of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2009 May;136(5):1585–92.
 53. Guerrero R, Vega GL, Grundy SM, Browning JD. Ethnic differences in hepatic steatosis: An insulin resistance paradox? *Hepatology.* 2009;49(3):791–801.
 54. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, Canbay A, Nobili V, Ratziu V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402.
 55. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Enrico Galmozzi, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin i148m polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209–17.
 56. Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS, Piguet A-C, Burt AD, Dufour J-F, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014 Jul;61(1):75–81.
 57. Santoro N, Kursawe R, Adamo ED, Dykas DJ, Zhang CK, Bale AE, et al. A common variant in Patatin-Like Phospholipase 3 Genes (PNPLA3) is associated with fatty liver disease in obese children and adolescents. *Hepatology.* 2011;52(4):1281–90.
 58. Tepper CG, Dang JHT, Stewart SL, Fang DM, Wong KA, Liu SY, et al. High frequency of the PNPLA3 rs738409 [G] single-nucleotide polymorphism in Hmong individuals as a potential basis for a predisposition to chronic liver disease. *Cancer.* 2018 Apr 1;124:1583–9.
 59. Dong XC. PNPLA3—A Potential Therapeutic Target for Personalized Treatment of Chronic Liver Disease. *Front Med.* 2019 Dec 17;6(December).

60. Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Webb M, Bentov I, Shibolet O, Kariv R, et al. Ultra-processed food is associated with features of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2021;41(11):2635–45.
61. Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of non-alcoholic fatty liver disease (Nafld) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients.* 2021;13(5).
62. Monteiro CA, Cannon G, Lawrence M, Costa Louzada ML, Machado PP. The NOVA food classification system and its four food groups. Ultra-processed foods, diet quality, and health using the NOVA classification system. 2019. 6–9 p.
63. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038–48.
64. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JBDF, Manfredini V, Benfato MDS, Kubota LT. Reactive oxygen and nitrogen species, antioxidants and markers of oxidative damage in human blood: Main analytical methods for their determination. *Quim Nova.* 2007;30(5):1323–38.
65. Cusi K. Role of Insulin Resistance and Lipotoxicity in Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2009;13(4):545–63.
66. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(1):40–54.
67. Pan X, Wen SW, Kaminga AC, Liu A. Gut metabolites and inflammation factors in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–11.
68. Zou TT, Zhang C, Zhou YF, Han YJ, Xiong JJ, Wu XX, et al. Lifestyle interventions for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(7):747–55.
69. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol [Internet].* 2017;67(4):829–46.
70. Dibba P, Li A, Perumpail B, John N, Sallam S, Shah N, et al. Emerging Therapeutic Targets and Experimental Drugs for the Treatment of NAFLD. *Diseases.* 2018;6(3):83.
71. Soccio RE, Chen ER, Lazar MA. Thiazolidinediones and the Promise of Insulin Sensitization in Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2014 Oct;20(4):573–91.
72. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. *Gastroenterology.* 2016 Jun;150(8):1778–85.
73. Golabi P, Paik J, Fukui N, Locklear CT, de Avilla L, Younossi ZM. Patients with lean nonalcoholic fatty liver disease are metabolically abnormal and have a higher risk for mortality. *Clin Diabetes.* 2019;37(1):65–72.
74. Mohamad B, Shah V, Onyshchenko M, Elshamy M, Aucejo F, Lopez R, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis. *Hepatol Int.* 2016;10(4):632–9.
75. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma

- (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62(6):1723–30.
76. Reig M, Gambato M, Man NK, Roberts JP, Victor D, Orzi LA, et al. Should Patients with NAFLD/NASH Be Surveyed for HCC? *Transplantation*. 2019;103(1):39–44.
 77. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):394-402.e1.
 78. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, et al. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017 Apr;152(5):1090-1099.e1.
 79. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547–55.
 80. Choudhary NS, Saigal S. Preventive Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(5):619–24.
 81. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O’Grady J, et al. Management of Recurrent and de Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):57–67.
 82. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec J-Y, Dumortier J. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: Natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transplant*. 2014 Sep;20(9):1064–71.
 83. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: Another story of seed and soil. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):613–20.
 84. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2007 Jun;13(6):844–7.
 85. Losurdo G, Castellaneta A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(6):704–14.
 86. Said A. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation: Outcomes and advances. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9146–55.
 87. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transplant*. 2001;7(4):363–73.
 88. Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Key Considerations Before and After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. 2016 May 27;61(5):1406–16.
 89. De Andrade ARCF, Bittencourt PL, Codes L, Evangelista MA, Castro AO, Sorte NB, et al. New onset diabetes and non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2017;16(6):932–40.

90. Dureja P, Mellinger J, Agni R, Chang F, Avey G, Lucey M, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011;91(6):684–9.
91. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, Rivera M, Driscoll C, Stravitz RT, et al. Long-term Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis. *Transplantation*. 2017;101(8):1867–74.
92. Anastácio LR, Pereira MC de A, Vilela EG, Lima AS, Correia MITD. Overweight in liver transplant recipients. *Rev Col Bras Cir*. 2013;40(6):502–7.
93. Akarsu M, Bakir Y, Karademir S, Unek T, Bacakoglu A, Astarcioglu I. Prevalence and risk factors for obesity after liver transplantation: A single-center experience. *Hepat Mon*. 2013;13(8):3.
94. Richards J, Gunson B, Johnson J, Neuberger J. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int*. 2005;18(4):461–6.
95. Anastácio LR, Ferreira LG, De Sena Ribeiro H, Lima AS, Garcia Vilela E, Toulson Davisson Correia MI. Body composition and overweight of liver transplant recipients. *Transplantation*. 2011;92(8):947–51.
96. Gitto S, Villa E. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome after liver transplant. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):1–11.
97. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol*. 2010;53(1):199–206.
98. Chin YH, Tan HQM, Ng CH, Tan DJH, Lin SY, Huang DQ, et al. A time-based meta-analysis on the incidence of new onset diabetes after liver transplantation. *J Clin Med*. 2021;10(5):1–13.
99. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes*. 2015;7(6):881–90.
100. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the organ procurement and transplant network/united network for organ sharing database. *Transplantation*. 2010;89(9):1134–40.
101. Li DW, Lu TF, Hua XW, Dai HJ, Cui XL, Zhang JJ, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6329–40.
102. Ling Q, Xu X, Xie H, Wang K, Xiang P, Zhuang R, et al. New-onset diabetes after liver transplantation: A national report from China Liver Transplant Registry. *Liver Int*. 2016;36(5):705–12.
103. Ministério da Saúde (BRASIL) S de A à S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Imunossupressão no Transplante Hepático em Adultos. Portaria Conjunta N° 5, 22 junho 2017 Brasília (DF). 2017;
104. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1 SPEC. ISS.):23–46.
105. Augustine JJ, Bodziak KA, Hricik DE. Use of sirolimus in solid organ transplantation.

- Drugs. 2007;67(3):369–91.
106. Bilbao I, Sapisochin G, Dopazo C, Lazaro JL, Pou L, Castells L, et al. Indications and Management of Everolimus After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2172–6.
 107. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(10):1355–68.
 108. Boillot O, Baulieux J, Wolf P, Messner M, Cherqui D, Gugenheim J, et al. Low rejection rates with tacrolimus-based dual and triple regimens following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2001;15(3):159–66.
 109. García González M, Pera Madrazo C, Bernardos Rodríguez Á, Gómez Gutiérrez M, Ignacio Herrero J, Mir Pallardó J, et al. An open, randomized, multicenter clinical trial of oral tacrolimus in liver allograft transplantation: A comparison of dual vs. triple drug therapy. *Liver Transplant.* 2005;11(5):515–24.
 110. Ministério da Saúde (BRASIL), Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para imunossupressão no transplante hepático em Pediatria. Brasília (DF); 2020;
 111. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, O’Leary J, Randhawa PS, Feng S, et al. 2016 comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology: Introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816–35.
 112. Yong JN, Lim WH, Ng CH, Tan DJH, Xiao J, Tay PWL, et al. Outcomes of Nonalcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation: An Updated Meta-Analysis and Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan;21(1):45-54.e6.
 113. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. A Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology.* 2011;259(3):749–56.
 114. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4.
 115. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237–64.
 116. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: Does it take two to tango? *Gut.* 2010;59(7):861–6.
 117. Sarvazyan AP, Rudenko O V., Swanson SD, Fowlkes JB, Emelianov SY. Shear wave elasticity imaging: A new ultrasonic technology of medical diagnostics. *Ultrasound Med Biol.* 1998;24(9):1419–35.
 118. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659–89.
 119. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, Grundy S, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: Prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.*

- 2005;288(2 51-2):462–8.
120. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int*. 2017;11(1):70–8.
 121. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–90.
 122. Lupşor-Platon M, Stefănescu H, Mureşcan D, Florea M, Erzsébet Szász M, Maniu A, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound methods. *Med Ultrason*. 2014;16(3):236–45.
 123. Park J, Lee JM, Lee G, Jeon SK, Joo I. Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using Advanced Imaging Techniques: Focusing on New Quantitative Ultrasound Techniques. *Korean J Radiol*. 2022;23(1):13–29.
 124. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68(2):305–15.
 125. Ferraioli G, Wong VWS, Castera L, Berzigotti A, Sporea I, Dietrich CF, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(12):2419–40.
 126. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: Basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126–47.
 127. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). Vol. 38, *Ultraschall in der Medizin*. 2017. 16–47 p.
 128. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960–74.
 129. Friedrich-Rust M, Poynard T, Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):402–11.
 130. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness: A 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828–35.
 131. Chen J, Yin M, Talwalkar JA, Oudry J, Glaser KJ, Smyrk TC, et al. Diagnostic performance of MR elastography and vibration-controlled transient elastography in the detection of hepatic fibrosis in patients with severe to morbid obesity. *Radiology*. 2017;283(2):418–28.
 132. Mikolasevic I, Stojisavljevic S, Blazic F, Mijic M, Radic-Kristo D, Juric T, et al. Noninvasive markers of liver steatosis and fibrosis after liver transplantation - Where do we stand? Vol. 11, *World Journal of Transplantation*. Baishideng Publishing Group Co; 2021. p. 37–53.

133. Winters AC, Mittal R, Schiano TD. A review of the use of transient elastography in the assessment of fibrosis and steatosis in the post-liver transplant patient. *Clin Transplant*. 2019;33(10):1–8.
134. Guibal A, Renosi G, Rode A, Scoazec JY, Guillaud O, Chardon L, et al. Shear wave elastography: An accurate technique to stage liver fibrosis in chronic liver diseases. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(1):91–9.
135. Deffieux T, Gennisson JL, Bousquet L, Corouge M, Coscinea S, Amroun D, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *J Hepatol*. 2015;62(2):317–24.
136. Fu J, Wu B, Wu H, Lin F, Deng W. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: A meta-analysis. *BMC Med Imaging*. 2020;20(1):1–9.
137. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WCW, Leung VYF, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):260–72.
138. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–21.
139. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53(6):1874–82.
140. Younossi ZM. Long-Term Outcomes of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Nonalcoholic Steatohepatitis to Nonalcoholic Steatofibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(8):1144–7.
141. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(42):15539–48.
142. Bedossa P. Intraobserver and Interobserver Variations in Liver Biopsy Interpretation in Patients with Chronic Hepatitis C - The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994;20(1):15–20.
143. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
144. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(January):S14–31.
145. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*. 2020;296(2):263–74.

6. ARTIGO

Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease and new onset diabetes mellitus after liver transplantation.

Authors

Marcelo Arouca Araujo ^{1,2}

Mateus Jorge Nardelli ²

Rafael Pereira Freitas Mendes ^{1,2}

Guilherme Grossi Lopes Cançado⁴

Amanda Cássia da Cruz Cardoso ²

Henrique Drumond Braga ³

Livia Manussakis Vaz Ferreira ³

Luis Henrique de Oliveira Moreira ³

Letícia Chaves Victor da Silva ³

Anderson Antônio de Faria⁴

Claudia Alves Couto ^{2,4,5}

Luciana Costa Faria ^{2,4,5}

1- Serviço de Diagnóstico por Imagem do Hospital das Clínicas da UFMG

2- Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto, Faculdade de Medicina da UFMG

3- Faculdade de Medicina da UFMG

4- Instituto Alfa de Gastroenterologia, Hospital das Clínicas da UFMG

5- Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG

ABSTRACT

Background and Aims: Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has emerged as the leading cause of chronic liver disease worldwide. Following liver transplantation (LT), patients often gain weight and develop metabolic comorbidities. The aims of this study were to assess the prevalence of MASLD and the incidence of new onset diabetes after LT (NODALT) and their associated factors. **Method:** A total of 142 patients aged 18 years or older, who underwent LT were included in this study. Clinical, anthropometric and laboratory data were collected. Hepatic ultrasound and 2D shear-wave elastography were performed in all the participants. **Results:** The median age of the participants was 60 (interquartile range: 47-68) years, with 89 (62.7%) being male. The median follow-up time post-LT was 137(77-205) months. MASLD was identified in 37(26.1%) participants. Patients with MASLD exhibited a higher prevalence of central obesity (92% vs. 68%, $p=0.006$), type 2 diabetes mellitus (DM) (65% vs. 38%, $p=0.005$), hypertriglyceridemia (51% vs. 26%, $p=0.008$), and metabolic syndrome (MS) (69% vs. 41%, $p=0.006$) compared to those without MASLD. Hypertriglyceridemia (OR = 2.80, 95%CI 1.22-6.43, $p=0.015$) and post-LT DM (OR = 2.65, 95%CI 1.15-6.10, $p=0.022$) were independently associated with MASLD. Forty-three out of 121 individuals (35.5%) developed NODALT, which was independently associated with older age (OR = 1.052, 95%CI 1.016-1.090, $p=0.004$), longer time post-LT (OR = 1.008, 95%CI 1.002-1.014, $p=0.009$), obesity (OR = 3.480, 95%CI 1.303-9.295, $p=0.013$), and MASLD (OR = 3.222, 95%CI 1.233-8.419, $p=0.017$). The prevalence of advanced hepatic fibrosis in patients with MASLD was 8.8%, which was not significantly different from patients without MASLD. **Conclusion:** Prevalence of MASLD was 26.1%, with NODALT occurring in 35.5% of patients. MASLD was associated with DM and hypertriglyceridemia, while NODALT was linked to older age, increased time after LT, obesity, and the presence of MASLD. These findings emphasize the importance of post-LT monitoring and intervention to mitigate metabolic complications in liver transplant recipients.

Keywords: *Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease. Fatty liver. Post-transplant diabetes. Liver transplantation. Obesity. Insulin resistance. Metabolic syndrome. Ultrasound. Liver elastography.*

INTRODUCTION

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), formerly known as NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) has become the leading cause of chronic liver disease globally, with a worldwide prevalence estimated at approximately 25% ⁽¹⁾. The diagnosis of MASLD requires the detection of hepatic steatosis via imaging or biopsy (>5% steatosis as the minimum histological criterion) in the absence of alternative factors that may cause fat deposition in the liver, such as significant alcohol consumption, certain medications, genotype 3 hepatitis C virus (HCV) infection, among others, associated with cardiometabolic criteria such as increased body mass index (BMI) or waist circumference (WC), glycemic alterations /diabetes mellitus type 2 (DM), high blood pressure, hypertriglyceridemia, low high density lipoprotein (HDL) cholesterol⁽²⁾. MASLD encompasses a spectrum of liver conditions, ranging from simple steatosis to steatohepatitis (MASH), formerly known as non-alcoholic steatohepatitis (NASH), with lobular inflammation and ballooning, the progressive form of MASLD, which can lead to end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC) requiring liver transplantation (LT)⁽³⁾. The global prevalence of MASLD is on the rise due to the increasing prevalence of its primary risk factors: obesity and insulin resistance (IR)^(4,5). Consequently, it has become the fastest-growing indication for LT in Western countries ^(6,7).

After LT, patients often gain weight and develop metabolic comorbidities such as obesity, DM, systemic arterial hypertension (hypertension) and dyslipidemia. Several factors contribute to this phenomenon, such as the reversal of cirrhosis, increased appetite, and the use of immunosuppressive drugs.^(8,9) Calcineurin inhibitors (CNI) and corticosteroids, the most used immunosuppressant drugs after LT, present a negative metabolic profile, favoring hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia⁽¹⁰⁾. New onset diabetes after liver transplantation (NODALT) is diagnosed in 15% to 45% of patients⁽¹¹⁾ and has been associated with major cardiovascular events⁽¹²⁾, renal impairment⁽¹³⁾ and poor patient and graft survival⁽¹⁴⁾.

A substantial number of patients who have undergone LT meet the criteria for metabolic syndrome (MS)^(8,9). MASLD is considered to be the hepatic manifestation of MS and both recurrent and *de novo* forms are common after LT⁽¹⁵⁾. The natural history of MASLD after LT is not well known. It appears that recurrent MASLD tends to manifest earlier and be more severe compared to *de novo* MASLD, although it is not a prevalent cause of graft loss⁽¹⁶⁾. Previous studies have shown rates between 18% and 40% of *de novo* MASLD based on

histological criteria^(15,17–20). On the other hand, recurrent MASLD, reported frequencies have varied widely, ranging from 30% to 100%^(15,21).

Advances in medical management and surgical techniques have resulted in improvements in early post-LT survival, which has increased the importance of understanding the causes and risk factors for late post-transplant mortality. Among the main causes of late post-transplant death are cardiovascular diseases⁽²²⁾. *De novo* MASLD has been demonstrated to be associated with the development of cardiovascular atherosclerotic disease, whereas *de novo* MASH has emerged as an independent predictor of long-term mortality⁽²³⁾. Notably, obesity, DM, hypertension and dyslipidemia are also risk factors for cardiovascular diseases and commonly occur after LT.

The aims of this study were to investigate the prevalence of recurrent and *de novo* MASLD after LT and the incidence of NODALT after LT, as well as factors associated with their occurrence, and staging fibrosis by 2D shear-wave elastography (2D-SWE) in patients with MASLD. Secondary objectives were to investigate the prevalence of hypertension, DM, obesity, dyslipidemia and MS after LT, as well as describe the weight gain after LT and its association with MASLD, NODALT, dyslipidemia, hypertriglyceridemia and MS.

METHODS

Study population and design

This was an observational cohort study involving a cross-sectional assessment of MASLD diagnosis. The study enrolled liver transplant recipients aged 18 years and older who attended the Transplant Outpatient Clinic at the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/EBSERH in Belo Horizonte, Brazil, between November 2021 and November 2022. Participants were invited to take part and were included in the study on a prospective basis. The exclusion criteria were: LT less than 12 months before the evaluation, alcohol intake greater than 20g/day or 140g/week for women and 30g/day or 210g/week for men, active HIV infection, recurrence of HCC, diagnosis of neoplasm other than skin in the past two years. The study was approved by the Ethics Committee of Human Research from Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 47621821.1.0000.5149) and participants were included after signing the informed consent form.

Anthropometric, clinical and laboratory data

Anthropometric measurements included height, weight and WC, were obtained at the time of inclusion of patients in the study. Weight and height were assessed using a Filizola® mechanical anthropometric scale and BMI was calculated as weight in kilograms divided by height in square meters. Weight in the last visit before LT, at the first outpatient appointment after transplantation, one year after transplantation and three years after transplantation were obtained through electronic medical records. Obesity was defined as a BMI ≥ 30 kg/m² (24). WC was measured at the midpoint between the last costal arch and the iliac crest, using a non-extensible measuring tape. Central obesity was defined as WC ≥ 80 cm for women and WC ≥ 90 cm for men (25).

Clinical and epidemiological data, such as sex, age, date of LT, indication for LT, as well as pre- and post-transplant comorbidities, and immunosuppression regimens, were gathered from patients' medical records and through interviews. Laboratory tests were collected within a maximum of three months from the study evaluation. These tests included measurements of fasting blood glucose and glycohemoglobin levels, creatinine, total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, serum albumin, bilirubin, platelet count, aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT).

The criteria for the diagnosis of MASLD were the detection of liver steatosis by US, the presence of at least one out of five cardiometabolic risk factor (BMI ≥ 25 kg/m² or WC ≥ 90 cm (male) or 80 cm (female) / Fasting serum glucose ≥ 100 mg/dL or 2-hour post-load glucose levels ≥ 140 mg/dL or HbA1c $\geq 5.7\%$ or documented DM diagnosis or treatment for DM / Blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or specific antihypertensive drug treatment / Plasma triglycerides ≥ 150 mg/dL or lipid lowering treatment / Plasma HDL-cholesterol ≤ 40 mg/dL (male) or ≤ 50 mg/dL (female) or lipid lowering treatment) and the absence of other causes of liver steatosis (2).

DM was defined according to the American Diabetes Association criteria (26) and for the diagnosis of NODALT, patients who already had DM prior to LT were excluded. MS was defined according to the International Diabetes Federation (25).

Dyslipidemia was defined as LDL cholesterol ≥ 130 mg/dL or triglycerides ≥ 150 mg/dL or HDL cholesterol < 40 mg/dL for men or < 50 mg/dL for women or the use of lipid-lowering drugs. Hypertension was considered if values were equal to or exceeded 140 mmHg for systolic and 90 mmHg for diastolic blood pressure, respectively, or if patients were taking medications to manage hypertension.

Liver ultrasound and elastography

All the participants underwent hepatic ultrasound and elastography by 2D-SWE technique, performed by a single radiologist with more than 15 years of experience, using an ultrasound machine with a C1-6 convex transducer (GE Logiq S8) to identify the presence of hepatic steatosis and determine liver stiffness.

Absence of steatosis was defined as echogenicity of the hepatic parenchyma similar to that of the renal cortex. The ultrasound diagnosis of hepatic steatosis relied on the evaluation of the following characteristics: echogenicity of the hepatic parenchyma greater than that of the renal cortex, posterior attenuation of the acoustic beam with blurring of the wall of the hepatic veins and diaphragm⁽²⁷⁾.

The assessment of liver stiffness by 2D-SWE followed the protocol recommended by the Society of Radiologists in Ultrasound⁽²⁸⁾. Patients were evaluated after fasting for at least four hours, in dorsal decubitus or slightly left lateral decubitus (30°), with the right arm up. Measurements were taken in the right lobe with the transducer positioned in the intercostal space, during apnea. Twelve measurements were taken for each patient, with the color box measuring two x three cm, positioned at least two cm below the liver capsule to avoid reverberation artifacts, and the perivascular region was also avoided because it could alter the stiffness estimate. For each acquisition, a region of interest (ROI) was selected after stabilization of the rigidity color map. For each patient, liver stiffness was defined as the median of twelve measures considered adequate, in m/s, when the interquartile range/median ratio (IQR/M) was less than or equal to 15%. To quantify liver stiffness, the recommendations of the device manual (Logiq S8 R3 from GE) were followed and the results were classified as follows: (a) absent fibrosis: < 1.47 m/s; (b) mild fibrosis: $1.47 - 1.48$ m/s; (c) mild to moderate fibrosis: $1.48 - 1.64$ m/s; (d) moderate to severe fibrosis: $1.64 - 1.76$ m/s; (e) cirrhosis: > 1.76 m/s, corresponding to METAVIR classification F0, F1, F2, F3 e F4, respectively.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests were used to test the normality of the data. Continuous variables were presented as means and standard deviations (SD) or medians and interquartile ranges (IQR), while dichotomous variables as absolute numbers and percentages. Group differences for continuous variables were analyzed using Student's t test or the Mann-Whitney U test as appropriate. Comparison of categorical variables was performed using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. The prevalence of hypertension, DM and obesity before and after LT were compared using the McNemar test. Multivariate logistic regression was used to evaluate the variables independently associated with MASLD and NODALT. In the multivariate models, variables with clinical relevance and with $p < 0.20$ in the univariate analysis were included if they did not have multicollinearity. Statistical significance was set at two-sided p values less than 0.05.

RESULTS

Study group

Two hundred twenty-six patients were invited to participate in the study. Thirty-five refused and 45 did not attend on the scheduled examination date, totalizing 146 patients who underwent ultrasound and 2D-SWE. Of these, two patients were excluded due to the diagnosis of neoplasm (non-Hodgkin's lymphoma and two because they have been transplanted less than 12 months before the evaluation. One-hundred forty-two liver transplanted patients were included (89 males, 62.7%). The median age was 60 (47–68) years and the median follow-up time, 137 (77–205) months. Clinical, laboratory, anthropometric, ultrasound and elastographic features are described in Table 1. The main indications for LT were viral hepatitis (40 patients, 28.1%) and alcohol-related cirrhosis (30 patients, 21.1%), followed by autoimmune liver diseases (29 patients, 20.4%). Thirty-five patients (24.6%) had HCC at the time of LT.

At the time of evaluation, the study participants were following various immunosuppressive regimens: tacrolimus ($n = 75$, 53%); tacrolimus and mycophenolate mofetil (MMF) ($n = 28$, 20%); tacrolimus, MMF and prednisone ($n = 14$, 10%); tacrolimus and prednisone ($n = 8$, 5.6%); MMF and everolimus ($n = 3$, 2.1%); and cyclosporine ($n = 3$, 2.1 %). The remaining patients were using different combinations of immunosuppressants. In total, 131 patients (92%)

were on tacrolimus, 26 (18%) were taking prednisone, seven (4.9%) were on everolimus, and five (3.5%) were using cyclosporine.

Prevalence and risk factors for MASLD in LT patients

MASLD was diagnosed through ultrasonography in 37 patients (26.1%). Recurrent MASLD was identified in three out of six patients (50%) who underwent LT for MASH. *De novo* MASLD was observed in 34 out of 136 (25%) participants with other indications for LT. The results of univariate analysis comparing patients with and without MASLD are shown in Table 1. The features associated with MASLD post-LT in the univariate analysis were pre-LT hypertension, post-LT hypertriglyceridemia, MS, BMI, central obesity, fasting glucose, glycohemoglobin, triglycerides and ALT levels. In a multivariate analysis including the variables post-transplantation DM, hypertriglyceridemia and central obesity, those independently associated with MASLD were post-LT hypertriglyceridemia (OR = 2.80, 95% CI 1.22-6.43, $p = 0.015$) and DM (OR = 2.65, 95% CI 1.15-6.10, $p = 0.022$).

Hepatic fibrosis by 2D-SWE

The characteristics of patients with MASLD who presented 2D-SWE with velocities greater than or equal to 1.47 cm/s are described in Table 2. All of them had diagnosis of DM and central obesity and six out of seven (85.7%) presented MS. The prevalence of advanced hepatic fibrosis (F3 and F4) in patients with MASLD was 8.8%, which was not significantly different from patients without MASLD.

Incidence of NODALT and associated features

Prior to LT, 21 patients (14.8%) had a diagnosis of diabetes mellitus (DM). After LT, NODALT occurred in 43 out of 121 patients (35.5%), resulting in a total of 64 patients (45.1%) with DM at the time of the evaluation. The results of univariate analysis comparing patients with and without NODALT are presented in Table 3. NODALT was associated with advanced age, longer time since LT, BMI before LT, BMI at the first outpatient appointment after LT, BMI at the time of assessment, obesity, central obesity and presence of MASLD. In a multivariate analysis including the variables age, time elapsed since LT, current BMI and MASLD, all of them were independently associated with NODALT: age (OR = 1.046, 95%CI 1.010-1.084, $p = 0.011$), time from LT (OR = 1.009, 95%CI 1.003-1.016, $p = 0.006$), current BMI (OR = 1.116, 95%CI 1.019-1.223, $p = 0.019$) and MASLD (OR = 2.985, 95%CI 1.125-7.922, $p = 0.028$).

Prevalence of hypertension, obesity, dyslipidemia and MS

The prevalence of hypertension and obesity at the time of assessment was significantly higher than that of hypertension before LT and of obesity at the first outpatient appointment after LT (54.9% vs. 14.9%, $p < 0.01$; 25.4% vs. 11.4%, $p < 0.01$; respectively; Figure 1). The prevalence of dyslipidemia after LT was 60.6% and of MS, 48.5%.

Weight variation, BMI and association with comorbidities

Most patients presented progressive weight gain after LT with an average variation of 8.9 ± 11.2 kg at the time of assessment compared to the weight at the first outpatient appointment post-LT. The weight gain was more pronounced in the first three years after LT, after which it tended to stabilize (Figure 2A). The average weight gain in the first year after LT compared to the first post-LT outpatient consultation, between the first and third years after LT and between the third year after LT and the moment of evaluation was respectively 5.2 ± 8.7 kg, 4.6 ± 7.9 kg and 0.04 ± 8.3 kg. Patients with MASLD, NODALT, dyslipidemia, hypertriglyceridemia and MS had a significantly higher BMI in the first and third year after LT, compared to patients without these comorbidities. No differences were observed in the proportion of BMI increase during the first and third years post-LT between patients with and without MASLD and NODALT. In contrast, patients with dyslipidemia, hypertriglyceridemia, and MS displayed a greater increase in BMI during the first and third years post-LT in comparison to those without these metabolic comorbidities (Table 4 and figure 2B, 2C, 2D, 2E, 2F).

DISCUSSION

In this study, MASLD was identified in 37 (26,1%) patients after LT, in a median follow-up time of 137 (77–205) months, with recurrent and *de novo* MASLD observed in 50% and 25% of the patients, respectively. These results are in agreement with previous studies that indicate an incidence of recurrent and *de novo* MASLD of 30%-100% and 18%-40%, respectively^(15,17–21). In a meta-analysis enrolling 2166 subjects, the pooled prevalence of *de novo* MASLD was 26% at a follow-up period of six months to 10 years⁽²⁰⁾. There is a wide variability in the recurrence or *de novo* rates depending on the diagnostic method that is used: liver tests, histology or imaging techniques. A previous Brazilian study, also using ultrasound as a diagnostic tool, showed a prevalence of 43% of fatty liver in patients after LT, being recurrent and *de novo* MASLD observed in 56% and 43% of the patients, respectively⁽²⁹⁾. These

discrepancies could be attributed to regional variations in Brazil or potentially to inter-observer differences in diagnostic interpretation.

The main risk factors for post-LT MASLD identified in previous studies are DM, hypertension, hyperlipidemia, obesity/weight gain, genetic polymorphism PNPLA3, graft steatosis, LT indication (MASH, HCV, Alcoholic liver disease) and immunosuppression^(30,31). In the present study, MASLD after LT was associated with hypertension before LT, post-LT DM, hypertriglyceridemia, central obesity and MS. These metabolic features, which are associated with an increased cardiovascular risk, have been widely described in patients after LT and are known to be associated with MASLD. The respective prevalence of these comorbidities among post-LT patients in this study and in the general Brazilian population (54.9% vs. 32.3% for HAS⁽³²⁾, 45.1% vs. 12.8% for DM⁽³³⁾, 48.5% vs. 38.4% for MS⁽³⁴⁾, 33.3% vs. 26.8% for hypertriglyceridemia⁽³⁵⁾ and 25.4% vs. 25.9% for obesity⁽³⁶⁾) illustrate the common deterioration of metabolic profile after LT. The findings of this study are consistent with those of other studies, highlighting the significant role of post-transplant BMI as a crucial risk factor for MASLD⁽¹⁵⁾, despite the recognized negative impact of immunosuppressive drugs, particularly calcineurin inhibitors and corticosteroids⁽³¹⁾. It's worth noting that, in contrast to some earlier researches^(20,31), the present study did not find an association between MASLD and any specific indication for LT. These variations might be attributed to differences in the study populations, patient demographics, and possibly other factors influencing the development of MASLD in post-transplant individuals.

Among the 37 patients diagnosed with post-LT MASLD, seven exhibited some degree of fibrosis as identified by 2D-SWE. All seven of these patients had DM and central obesity, while six also had MS. In three of the patients with MASLD, advanced fibrosis (grade 3 or 4) was detected, with two of them identified through 2D-SWE and the other via liver biopsy. Interestingly, the prevalence of advanced fibrosis in patients with MASLD (8.8%) did not differ significantly from that observed in transplanted patients without MASLD. It's important to note that two of the three patients with advanced fibrosis also had other potential causes for hepatic fibrosis, autoimmune hepatitis and hepatitis C recurrence (which had already been successfully treated at the time of US assessment). Vallin *et al.* analyzed sequential liver biopsies from a cohort of 91 LT patients with MASLD and found that advanced fibrosis at five years post-LT was more frequent in recurrent (71.4%) than in *de novo* MASLD (12.5%)^(15,16). We did not find this difference in the present study, maybe because the low number of patients whose indication

for transplantation was MASH (six patients). Other authors observed low rates of advanced fibrosis and MAFLD-associated graft loss in patients transplanted for MASH and concluded that, although MAFLD or MASH can recur, the clinical significance of disease recurrence for graft or patient survival may be small⁽³⁷⁾. It is important to emphasize that liver steatosis and fibrosis were identified by US and 2D-SWE in our study and by liver biopsy samples in the majority of other studies^(15,16,20). US imaging does not reliably identify fat infiltration below 30% of the parenchyma and the accuracy of shear wave elastography in the LT setting has not been established yet.

Gitto *et al.* observed that *de novo* MASLD was a strong risk factor for cardiovascular atherosclerotic disease and solid extrahepatic cancer, whereas *de novo* MASH was an independent predictor of long-term mortality⁽²³⁾. In patients with recurrent MASLD after LT, death occurs less frequently because of liver disease and more commonly because of cardiovascular events⁽³⁸⁾. In this regard, recurrent or *de novo* MASLD could be an important marker of increased cardiovascular risk in this population, in which one of the main causes of death are cardiovascular events. The notably high frequencies of obesity, diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, hypertension, and metabolic syndrome (MS) observed in this study underscore the critical importance of implementing measures to prevent these unfavorable metabolic conditions in the post-transplant population. Early intervention and management of these risk factors can play a crucial role in improving long-term outcomes for these patients.

NODALT has been associated with elevated risk of cardiovascular disease, lower long-term patient and graft survival⁽³⁹⁻⁴¹⁾. In the present study, it was observed in 43 (35.5%) individuals. These findings are in line with previous studies that showed NODALT in 15% to 45% of patients^(11,39,41). In those reports, risk factors for NODALT were age^(39,41), BMI⁽³⁹⁻⁴¹⁾, hepatitis C virus infection⁽³⁹⁻⁴¹⁾, male gender⁽⁴⁰⁾, pre-transplant impaired fasting glucose⁽⁴⁰⁾, a family risk of DM⁽⁴⁰⁾, and tacrolimus-based immunosuppression^(39,40). In our study, NODALT was associated with higher BMI and age, longer LT time, obesity and MASLD but not with hepatitis C infection or male gender. In a Chinese study involving 10,240 non-diabetic patients who underwent liver transplantation, NODALT occurred in 24.3% of cases, with a median follow-up period of 2.6 years, and was associated with a significant lower patient survival and higher HCC recurrence rate⁽⁴¹⁾.

The pathogenesis of NODALT has not been fully elucidated yet and there is evidence of involvement of the liver graft, pancreatic islets and intestinal microbiota. Graft steatosis and genotype, recurrence of primary liver diseases, β -cells dysfunction induced by immunosuppressive drugs and associated to cirrhosis, and gut microbiota dysbiosis are factors likely involved⁽⁴²⁾.

Most cirrhotic patients awaiting a LT are malnourished and therefore some weight gain after LT seems to be considered appropriate⁽⁴³⁾. However, a significant number of patients experience excessive weight gain and develop overweight or obesity^(29,43). The potential consequences include an increased risk of DM, hypertension, dyslipidemia, MS and associated complications, including cardiovascular disease. In this study, weight gain followed a progressive pattern in the first three years post-LT, with more pronounced gains during the first year and stabilization occurring after the third year. At the time of assessment, with a median follow-up period of 137 months, the average weight gain was 8.9 ± 11.2 kg, and a considerable proportion of patients were overweight (59.9%), including 25.4% who were classified as obese. The mechanisms leading to excessive weight gain in this population are probably multiple, including the persistence of pre-transplant metabolic risk factors, lower energy expenditure following LT, adverse effects of immunosuppressive drugs, all of them contributing to the development of MS and MASLD after LT. In this sense, we observed that greater weight gain was associated with MS, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, but not with MASLD and NODALT.

The limitations of the present study include the diagnosis of MASLD by US and not liver biopsy, which has not a good accuracy for detecting hepatic fatty infiltration of less than 30%, the cross-sectional investigation of MASLD in patients with different follow-up times, which allowed the assessment of prevalence but not incidence of MASLD. The strengths of the study were the performance of all US exams by a single examiner, with large experience, in a university hospital.

In conclusion, our study revealed that among individuals undergoing LT, the prevalence of MASLD was 26.1%, and the incidence of NODALT was 35.5%. MASLD was associated with DM and hypertriglyceridemia, while NODALT was linked to older age, longer follow-up time post-LT, obesity, and MASLD. Furthermore, there was a high prevalence of hypertension, DM, dyslipidemia, MS, and hypertriglyceridemia after LT. Patients experienced significant weight gain after LT, particularly during the first year, with a subsequent deceleration in weight gain

and stabilization after the third year. Excessive weight gain represents a potentially modifiable risk factor. Therefore, it is essential to prioritize nutritional monitoring and encourage physical activity early in the follow-up of these patients to address these metabolic challenges effectively.

REFERENCES

1. 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(1):73–84.
2. Rinella ME, Lazarus J V, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023 Jun 24.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
4. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018 Jan 1;67(1):123–33.
5. Le P, Chaitoff A, Rothberg MB, McCullough A, Gupta NM, Alkhoury N. Population-Based Trends in Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in US Adults With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(11):2377–8.
6. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018;31(12):1293–317.
7. Cholankeril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P, et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci* 2017;62(10):2915–22.
8. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol* 2010;53(1):199–206.
9. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J, et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2013;26(1):67–74.
10. Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Guzmán EO, Trillo VA, López JMR. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2016;22(28):6416–23.
11. Chin YH, Tan HQM, Ng CH, Tan DJH, Lin SY, Huang DQ, et al. A time-based meta-analysis on the incidence of new onset diabetes after liver transplantation. *J Clin Med* 2021;10(5):1–13.
12. Roccaro GA, Goldberg DS, Hwang WT, Judy R, Thomasson A, Kimmel SE, et al. Sustained Posttransplantation Diabetes Is Associated With Long-Term Major Cardiovascular Events Following Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2018;18(1):207–15.
13. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q, et al. New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. *J Diabetes* 2015;7(6):881–90.
14. Moon JI, Barbeito R, Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG. Negative impact of new-onset

- diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. *Transplantation* 2006;82(12):1625–8.
15. Saeed N, Glass L, Sharma P, Shannon C, Sonnenday CJ, Tincopa MA. Incidence and Risks for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis Post-liver Transplant: Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2019;103(11):e345–54.
 16. Vallin M, Guillaud O, Boillot O, Hervieu V, Scoazec J-Y, Dumortier J. Recurrent or de novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation: Natural history based on liver biopsy analysis. *Liver Transplant* 2014 Sep;20(9):1064–71.
 17. Lim LG, Cheng CL, Wee A, Lim SG, Lee YM, Sutedja DS, et al. Prevalence and clinical associations of posttransplant fatty liver disease. *Liver Int* 2007;27(1):76–80.
 18. Dumortier J, Giostra E, Belbouab S, Morard I, Guillaud O, Spahr L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in liver transplant recipients: Another story of seed and soil. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):613–20.
 19. Seo S, Maganti K, Khehra M, Ramsamooj R, Tsodikov A, Bowlus C, et al. De novo nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Liver Transplant* 2007 Jun;13(6):844–7.
 20. Losurdo G, Castellaneta A, Rendina M, Carparelli S, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: de novo non-alcoholic fatty liver disease in liver-transplanted patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(6):704–14.
 21. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation - Where do we stand? *World J Gastroenterol* 2018;24(14):1491–506.
 22. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: Results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10(6):1420–7.
 23. Gitto S, De Maria N, Di Benedetto F, Tarantino G, Serra V, Maroni L, et al. De-novo nonalcoholic steatohepatitis is associated with long-term increased mortality in liver transplant recipients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(7):766–73.
 24. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Technical Report Series* 1995; Mar 20;854:1–452.
 25. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome - A new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059–62.
 26. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; Jan 43:S14–31.
 27. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082–90.
 28. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology* 2020;296(2):263–74.
 29. De Andrade ARCF, Bittencourt PL, Codes L, Evangelista MA, Castro AO, Sorte NB,

- et al. New onset diabetes and non-alcoholic fatty liver disease after liver transplantation. *Ann Hepatol* 2017;16(6):932–40.
30. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O’Grady J, et al. Management of Recurrent and de Novo NAFLD/NASH after Liver Transplantation. *Transplantation* 2019;103(1):57–67.
 31. Kalogirou MS, Giouleme O. Growing challenge of post-liver transplantation non-alcoholic fatty liver disease. *World J Transplant* 2022;12(9):281–7.
 32. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MI de F, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol* 2018;21(Suppl 1).
 33. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, da Silva RS, de Andrade Schramm JM. Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies. *Cad Saude Publica* 2021;37(5).
 34. Oliveira LVA, Dos Santos BNS, Machado ÍE, Malta DC, Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in the Brazilian adult population. *Cienc e Saude Coletiva* 2020;25(11):4269–80.
 35. Garcez MR, Pereira JL, de Mello Fontanelli M, Marchioni DML, Fisberg RM. Prevalence of dyslipidemia according to the nutritional status in a representative sample of São Paulo. *Arq Bras Cardiol* 2014;103(6):476–84.
 36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2019 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. 2021. 1–105 p.
 37. Patil DT, Yerian LM. Evolution of nonalcoholic fatty liver disease recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant* 2012 Oct;18(10):1147–53.
 38. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, Jennings LW, Davis GL. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transplant* 2010 Apr;16(4):431–9.
 39. Kuo HT, Sampaio MS, Ye X, Reddy P, Martin P, Bunnapradist S. Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the organ procurement and transplant network/united network for organ sharing database. *Transplantation* 2010;89(9):1134–40.
 40. Li DW, Lu TF, Hua XW, Dai HJ, Cui XL, Zhang JJ, et al. Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(20):6329–40.
 41. Ling Q, Xu X, Xie H, Wang K, Xiang P, Zhuang R, et al. New-onset diabetes after liver transplantation: A national report from China Liver Transplant Registry. *Liver Int* 2016;36(5):705–12.
 42. Ling Q, Xu X, Wang B, Li L, Zheng S. The origin of new-onset diabetes after liver transplantation: Liver, islets, or gut? *Transplantation* 2016;100(4):808–13.
 43. Anastácio LR, Ferreira LG, De Sena Ribeiro H, Lima AS, Garcia Vilela E, Toulson Davisson Correia MI. Body composition and overweight of liver transplant recipients. *Transplantation* 2011;92(8):947–51.

Table 1 – Clinical, anthropometric, ultrasound, elastographic and laboratory characteristics of 142 liver transplanted patients and univariate analysis comparing patients with and without MASLD.

Variables	Cohort (n = 142)	No-MASLD (n = 105)	MASLD (n = 37)	P-value
Male sex	89 (62.7)	66 (62.9)	23 (62.2)	0.940 ¹
Age (years)	60 (47-68)	59 (46-68)	60 (51-66)	0.747 ⁴
Time since LT (months)	137 (77-205)	142 (74-210)	136 (77-169)	0.450 ⁴
Liver disease etiology				
Alcohol related liver disease	30 (21.1)	23 (21.9)	7 (18.9)	0.753 ²
Autoimmune liver disease	29 (20.4)	23 (21.9)	6 (16.2)	
Viral hepatitis	40 (28.1)	30 (28.6)	10 (27.0)	
Cryptogenic cirrhosis	20 (14.1)	14 (13.3)	6 (16.2)	
MASLD	6 (4.2)	3 (2.9)	3 (8.1)	
Other causes	17 (12.0)	12 (11.4)	5 (13.5)	
Hepatocellular carcinoma at LT	35 (24.6)	26 (24.8)	9 (24.3)	0.958 ¹
Comorbidities before LT				
Diabetes mellitus	21 (14.8)	13 (12.4)	8 (21.6)	0.173 ¹
Arterial hypertension	20/134 (14.9)	11/98 (11.2)	9/36 (25.0)	0.047 ¹
Comorbidities after LT				
Diabetes mellitus	64 (45.1)	40 (38.1)	24 (64.9)	0.005 ¹
Arterial hypertension	78 (54.9)	57 (54.3)	21 (56.8)	0.795 ¹
Dyslipidemia	77/127 (60.6)	53/92 (57.6)	24/35 (68.6)	0.259 ¹
Hypertriglyceridemia	42/126 (33.3)	24/91 (26.4)	18/35 (51.4)	0.008 ¹
High LDL	16/125 (12.8)	12/90 (13.3)	4/35 (11.4)	>0.999 ²
Low HDL	44/125 (35.2)	33/90 (36.7)	11/35 (31.4)	0.582 ¹
Metabolic syndrome	65/134 (48.5)	41/99 (41.4)	24/35 (68.6)	0.006 ¹
Current immunosuppression				
Tacrolimus	131 (92.3%)	97 (92.4%)	34 (91.9%)	>0.999 ²
Prednisone	26 (18.3%)	21 (20%)	5 (13.5%)	0.380 ²
Anthropometric exams				
BMI before LT (kg/m ²)	26.3 (23.5-30.5)	26.1 (23.3-29.4)	27.2 (24.7-32.4)	0.084 ⁴
BMI at first visit after LT (kg/m ²)	22.7 (20.8-27.3)	22.4 (20.7-25.6)	24.7 (21.0-29.2)	0.065 ⁴
BMI at time of US (kg/m ²)	26.7 (23.4-30.0)	25.8 (22.4-29.6)	28.2 (24.8-31.3)	0.008 ⁴
Δ Weight 1 yr. after LT (%)	8.9 ± 13.6	8.2 ± 13.2	10.4 ± 14.7	0.438 ³
Δ Weight since LT (%)	12.6 (3.9-25.2)	11.5 (3.9-22.1)	15.9 (7.8-34.7)	0.209 ⁴
Obesity	36 (25.4)	23 (21.9)	13 (35.1)	0.127 ¹
Central obesity	104/140 (74.3)	71/104 (68.3)	33/36 (91.7)	0.006 ¹
Radiologic exams				
Fatty liver	37 (26.1)	–	–	–
Liver stiffness (m/s)	1.38 (1.28-1.47)	1.38 (1.28-1.47)	1.38 (1.31-1.46)	0.898 ⁴

Advanced fibrosis	16/138 (11,6)	13/104 (12,5)	3/34 (8,8)	0,561 ²
Laboratory exams				
Creatinine clearance (mL/min)	74 (55-96)	72 (53-95)	84 (62-97)	0.191 ⁴
Fasting glucose (mg/dL)	100 (87-126)	96 (86-114)	114 (94-149)	0.002 ⁴
Glycohemoglobin (%)	5.7 (5.2-6.5)	5.6 (5.2-6.3)	5.9 (5.6-7.1)	0.007 ⁴
Triglycerides (mg/dL)	124 (92-158)	119 (85-142)	145 (104-205)	0.007 ⁴
Total cholesterol (mg/dL)	171 (143-198)	163 (142-198)	185 (151-196)	0.289 ⁴
HDL (mg/dL)	48 (39-60)	47 (39-61)	50 (38-59)	0.998 ⁴
LDL (mg/dL)	95 ± 30	96 ± 31	93 ± 29	0.713 ³
AST (U/L)	28 (22-36)	28 (22-35)	30 (22-41)	0.334 ⁴
ALT (U/L)	24 (17-32)	22 (17-29)	29 (21-50)	0.019 ⁴
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.5-0.9)	0.7 (0.6-0.9)	0.6 (0.5-0.9)	0.127 ⁴
Serum albumin (g/dL)	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.3	0.235 ³
Total platelets (10 ³ /mm ³)	171 (134-212)	170 (131-207)	173 (140-224)	0.411 ⁴

Data are presented as: absolute number/available data (percentage), mean ± standard deviation or median (interquartile interval). MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; BMI: body mass index; US: ultrasound; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; LT, liver transplantation. ¹Chi-square test, ²Fisher's exact test, ³Student T-test, ⁴Mann-Whitney test.

Table 2 – Characteristics of patients with MASLD and fibrosis after LT by hepatic ultrasound and 2D-SWE.

Patients with MASLD and fibrosis							
	1	2	3	4	5	6	7
Age (years)	43	65	56	60	68	69	51
Gender	F	F	M	M	M	M	M
Etiology of cirrhosis before LT	Autoimmune	Virus C	Cryptogenic	Hemochromatosis	Ethanollic	Ethanollic	Ethanollic
Follow up post-LT (months)	305,6	138,5	122,1	39,1	158,8	107,9	92,3
BMI (Kg/m ²)	30,2	24,6	31,3	30,5	24,8	32,2	49,8
WC (cm)	102,0	91,0	110,0	102,0	103,0	112,0	134,0
DM	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Hypertension	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No
Metabolic syndrome	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Fasting glucose (mg/dL)	115	150	140	127	143	113	174
Triglycerides (mg/dl)	122	116	171	213	-	132	94
LDL cholesterol (mg/dL)	74,2	112,4	94,0	96,6	-	49,9	47,5
HDL cholesterol (mg/dL)	86	59	41	48	-	41	80
AST (U/L)	51	41	27	22	38	50	36
ALT (U/L)	51	36	44	23	56	40	29
GGT (U/L)	84	66	189	72	32	163	26
2D-SWE (METAVIR)	F1	F4	F2	F1	F2	F3	F2
2D-SWE (m/s)	1,47	2,02	1,49	1,47	1,50	1,74	1,53
Liver biopsy	HAI recurrence + <i>de novo</i> MASH, Fibrosis F3 (4.5y before US+2D-SWE)	-	<i>De novo</i> MASH (3.5y before US + 2D-SWE)	Mild perisinusoidal fibrosis and macrovesicular steatosis in zone 3 (2m before US + 2D-SWE)	-	<i>De novo</i> MASH, perisinusoidal fibrosis (2y before US + 2D-SWE)	-

MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; LT: liver transplantation; 2D-SWE: 2D shear wave elastography; M: male; F: female; BMI: body mass index; WC: waist circumference; DM: type 2 diabetes mellitus; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma glutamyl transferase; AIH: autoimmune hepatitis; MASH: metabolic associated steatohepatitis; y: years; US: ultrasound; m: months.

Table 3 – Comparison between patients with and without diagnosis of new onset diabetes mellitus after liver transplantation (NODALT).

Variables	No post-LT DM (n = 78)	New onset post-LT DM (n = 43)	P-value
Male sex	49 (62.8)	27 (62.8)	0.997 ¹
Age (years)	54 (40-64)	62 (56-68)	0.003⁴
Time since LT (months)	131 (67-183)	182 (124-218)	0.006⁴
Liver disease etiology			
Alcoholic liver disease	13 (16.7)	11 (25.6)	0.234 ¹
Autoimmune liver disease	23 (29.5)	5 (11.6)	
Viral hepatitis	19 (24.4)	12 (27.9)	
Cryptogenic cirrhosis	11 (14.1)	8 (18.6)	
MASLD	1 (1.3)	2 (4.7)	
Other causes	11 (14.1)	5 (11.6)	
Hepatocellular carcinoma at LT	17 (21.8)	9 (20.9)	0.912 ¹
Comorbidities before LT			
Arterial hypertension	8/74 (10.8)	6/39 (15.4)	0.483 ¹
Comorbidities after LT			
Arterial hypertension	40 (51.3)	25 (58.1)	0.469 ¹
Dyslipidemia	39/66 (59.1)	24/41 (58.5)	0.955 ¹
Hypertriglyceridemia	19/66 (28.8)	16/41 (39.0)	0.273 ¹
High LDL	11/65 (16.9)	4/41 (9.8)	0.303 ¹
Low HDL	25/65 (38.5)	10/41 (24.4)	0.134 ¹
Current immunosuppression			
Tacrolimus	74 (94.9%)	36 (83.7%)	0.052
Prednisone	18 (23.1%)	7 (16.3%)	0.377
Anthropometric exams			
BMI before LT (kg/m ²)	25.5 (23.4-28.7)	27.8 (24.6-32.6)	0.020⁴
BMI at first visit after LT (kg/m ²)	22.2 (20.6-24.6)	25.0 (22.0-29.0)	0.015⁴
BMI at time of evaluation(kg/m ²)	25.2 (22.7-28.3)	27.4 (24.4-31.7)	0.020⁴
Δ Weight 1 yr. after LT (%)	7.8 ± 13.0	8.9 ± 14.6	0.721 ³
Δ Weight since LT (%)	12.7 (3.4-27.6)	11.8 (5.2-21.7)	0.931 ⁴
Obesity	13 (16.7)	16 (37.2)	0.011¹
Central obesity	52 (66.7)	36/42 (85.7)	0.024¹
Radiologic exams			
Fatty liver	13 (16.7)	16 (37.2)	0.011¹

Liver stiffness (m/s)	1.40 (1.30-1.47)	1.35 (1.28-1.46)	0.306 ⁴
Advanced fibrosis	9/77 (11.7)	6/41 (14.6)	0.647 ²
Laboratory exams			
Creatinine clearance (mL/min)	77 (60-101)	74 (53-96)	0.437 ⁴
Triglycerides (mg/dL)	118 (88-146)	128 (92-171)	0.146 ⁴
Total cholesterol (mg/dL)	174 ± 36	175 ± 35	0.820 ³
HDL (mg/dL)	46 (39-59)	50 (42-63)	0.190 ⁴
LDL (mg/dL)	99 ± 30	92 ± 32	0.245 ³
AST (U/L)	28 (22-35)	32 (25-39)	0.134 ⁴
ALT (U/L)	23 (17-29)	25 (18-46)	0.206 ⁴
Total bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.5-0.9)	0.6 (0.5-0.9)	0.811 ⁴
Serum albumin (g/dL)	4.5 (4.2-4.7)	4.6 (4.3-4.8)	0.408 ⁴
Total platelets (10 ³ /mm ³)	176 (136-211)	161 (130-210)	0.655 ⁴

Data are presented as: absolute number/available data (percentage), mean ± standard deviation or median (interquartile range). MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NODALT: new onset diabetes mellitus after liver transplantation; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein cholesterol; LDL, low-density lipoprotein cholesterol; LT, liver transplantation. ¹Chi-square test, ²Fisher's exact test, ³Student T-test, ⁴Mann-Whitney test.

Table 4 – Comparisons of body mass index variations in relation to the first post-liver transplantation outpatient appointment at one and three years after transplantation in patients with and without MASLD, NODALT, dyslipidemia, hypertriglyceridemia and metabolic syndrome.

		1 st outpatient appointment after LT	1 year post-LT		3 years post-LT	
		BMI (kg/m ²)	BMI (kg/m ²)	Δ Post-LT	BMI (kg/m ²)	Δ Post-LT
MASLD	<i>No</i>	22.4 (20.3–25.8)	24.2 (21.2–29.3)	9% (-3 – 15)	25.4 (22.1–29.9)	13% (4 – 23)
	<i>Yes</i>	25.1 (21.1–29.3)	27.9 (24.2–30.7)	7% (-1 – 21)	28.4 (26.4–31.7)	16% (5 – 32)
	p-value		0.002	0.514	0.002	0.361
NODALT	<i>No</i>	22.1 (19.9–26.1)	24.7 (21.3–27.4)	8% (-2 – 17)	25.5 (23.1–29.4)	13% (5 – 28)
	<i>Yes</i>	25.2 (22.1–29.5)	29.0 (23.6–31.0)	8% (-2 – 15)	29.8 (24.6–33.9)	15% (4 – 25)
	p-value		0.003	0.888	0.006	0.854
Dyslipidemia	<i>No</i>	24.1 (21.0–28.0)	23.2 (21.5–27.4)	0% (-11 – 10)	24.9 (22.3–27.7)	6% (0 – 17)
	<i>Yes</i>	22.7 (20.9–27.2)	26.4 (24.1–20.0)	14% (5 – 20)	29.2 (25.3–31.7)	18% (9 – 33)
	p-value		0.018	<0.001	0.003	<0.001
Hyper triglyceridemia	<i>No</i>	22.9 (20.6–27.3)	24.1 (21.4–27.2)	6% (-4 – 14)	25.4 (22.9–29.5)	12% (3 – 22)
	<i>Yes</i>	23.4 (21.4–28.0)	28.6 (26.4–31.2)	17% (5 – 30)	29.9 (28.1–31.9)	20% (9 – 35)
	p-value		<0.001	<0.001	<0.001	0.018
Metabolic syndrome	<i>No</i>	21.7 (19.5–24.9)	22.4 (21.5–28.0)	4% (-4 – 14)	24.1 (21.0–26.3)	7% (3 – 19)
	<i>Yes</i>	24.1 (21.5–28.0)	28.4 (25.3–31.0)	14% (6 – 21)	29.8 (27.3–32.0)	20% (11 – 33)
	p-value		<0.001	<0.001	<0.001	0.001

Data are expressed as median (interquartile range). Mann-Whitney test was used to compare BMI variation in each time point compared with the BMI at first visit after LT inside each subgroup. BMI, body mass index; NODALT, new onset diabetes mellitus after liver transplantation; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; LT, liver transplantation; Δ Post-LT, difference between BMI in each time point and BMI at the first visit after LT ÷ BMI at the first visit after LT.

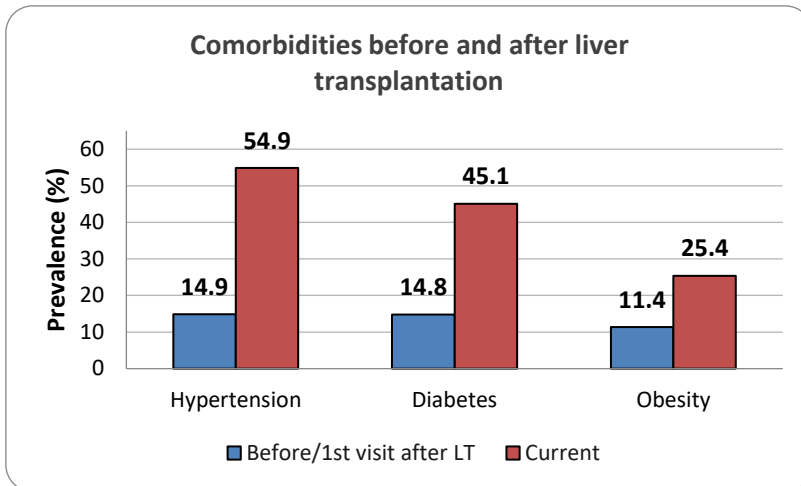


Figure 1 – Prevalence of arterial hypertension, diabetes, and obesity before and after liver transplantation.

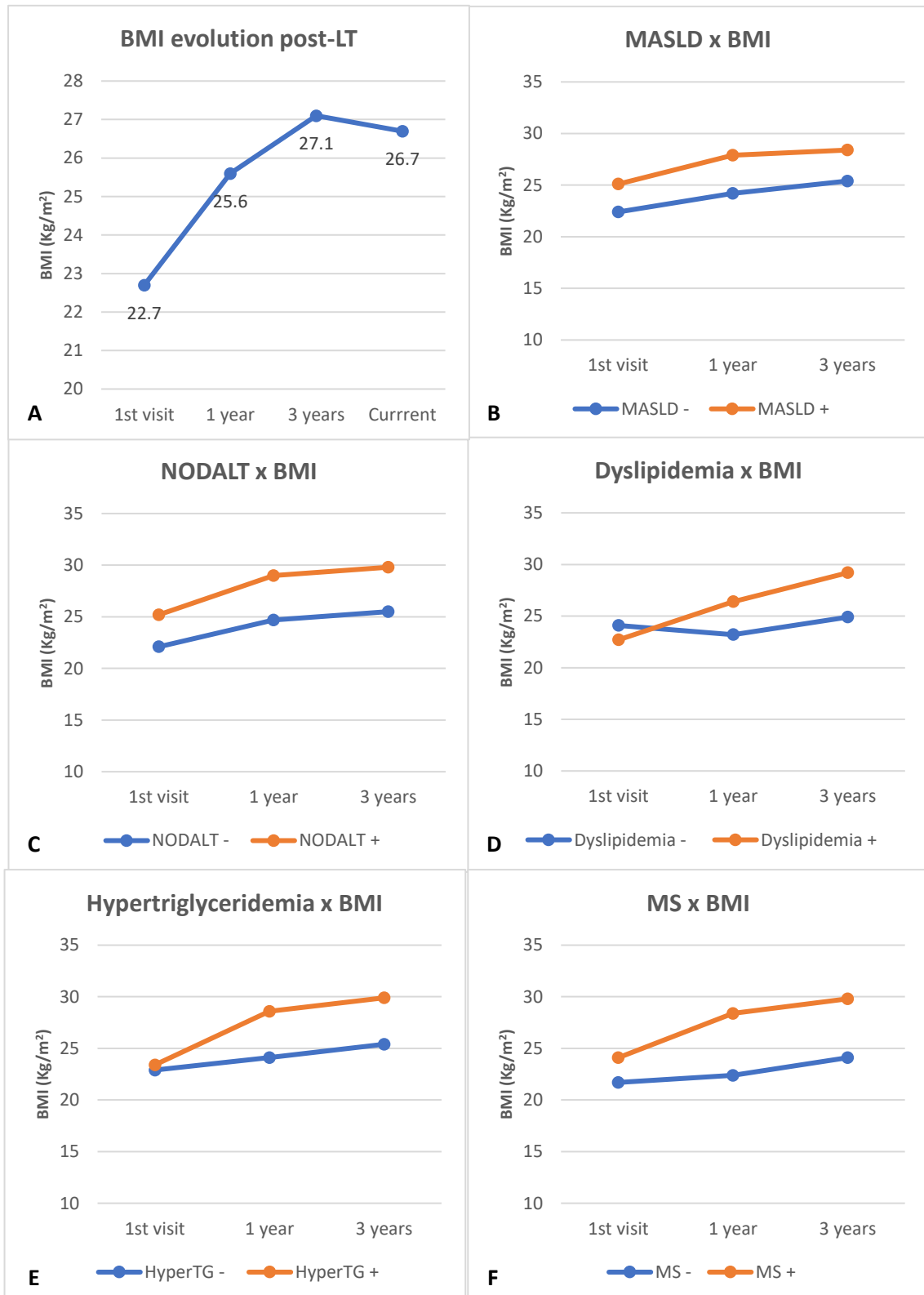


Figure 2. A – BMI evolution at the evaluation period. B, C, D, E e F – Temporal variation in body mass index post-liver transplantation in patients with and without MASLD, NODALT, dyslipidemia, hypertriglyceridemia and metabolic syndrome. BMI, body mass index; LT, liver transplantation; MASLD, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NODALT, new onset diabetes mellitus after liver transplantation; HyperTG, hypertriglyceridemia; MS, metabolic syndrome.

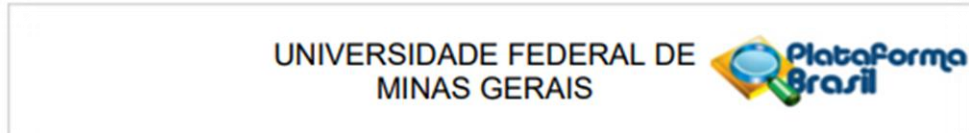
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados do presente estudo foram:

- MASLD e NODALT, junto com a síndrome metabólica e seus componentes foram condições frequentes após o transplante hepático.
- A prevalência de MASLD foi 26,1% e incidência de DM após o TH de 35,5%.
- MASLD foi associada a DM e hipertrigliceridemia e DM após o TH com maior idade, maior tempo de TH, obesidade e MASLD.
- A prevalência de fibrose hepática avançada (F3 e F4) em pacientes com MASLD foi de 8,8%, não havendo diferença significativa em relação aos pacientes sem MASLD.
- Observou-se alta prevalência de HAS (54.9%), DM (45.1%), dislipidemia (60.6%), SM (48.5%) e hipertrigliceridemia (33.3%) após o TH.
- Os pacientes apresentaram ganho de peso após o TH, principalmente no primeiro ano, tendendo a estabilidade após o terceiro ano com prevalência de obesidade de 25.4%.
- Ganho de peso excessivo é um fator de risco potencialmente modificável. Portanto, o monitoramento nutricional e a prevenção do ganho excessivo de peso devem ser prioridades no acompanhamento desses pacientes e instituídos precocemente.
- Estudos a longo prazo sobre a história natural na MASLD recorrente e de novo são necessários para melhor compreensão sobre a evolução da doença e o impacto na sobrevida do enxerto e dos pacientes.
- Estudos futuros deveriam considerar a avaliação da relação entre ganho de massa muscular esquelética versus ganho de peso geral, a fim de melhorar a compreensão sobre obesidade após o TH.

8. ANEXOS

ANEXO 1: APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Investigação da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica e de fatores de risco associados ao seu desenvolvimento em pacientes submetidos a transplante hepático

Pesquisador: Luciana Costa Faria

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 1

CAAE: 47621821.1.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.807.553

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo tipo caso-controle que tem como objetivo investigar, através da ultrassonografia, a prevalência e os fatores associados ao risco de desenvolver doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), em uma amostra de 250 pacientes submetidos a transplante de fígado em acompanhamento clínico no HC-UFMG.

A hipótese é que doença hepática gordurosa não alcoólica é frequente após o transplante de fígado e pode levar ao desenvolvimento de fibrose hepática avançada. Pode estar associada a fatores como obesidade, resistência a insulina, dislipidemia, composição corporal, imunossupressão, hábitos alimentares e polimorfismos genéticos. Citocinas, metaloproteinases e seus inibidores, quimiocinas e adipocinas podem estar associados à presença de esteatose e fibrose hepáticas pós-transplante.

Serão convidados a participar pacientes submetidos a transplante hepático há pelo menos 12 meses, acompanhados no referido ambulatório, ocasião na qual receberão as diversas explicações sobre o projeto. Após assinatura do TCLE, os pacientes que concordarem em participar terão seus dados registrados em protocolo de avaliação clínica. Dados clínicos como indicação do TH, idade,

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.807.553

idade ao TH, sexo, comorbidades, imunossupressão, complicações póstransplante e resultados de exames laboratoriais que já fazem parte da avaliação de rotina realizada no acompanhamento desses pacientes. Estes exames laboratoriais deverão ter um intervalo máximo de 6 meses em relação à ultrassonografia com shear wave. Todos os pacientes serão submetidos à aferição e registro dos dados antropométricos (peso corporal, estatura, cálculo do IMC, medição da circunferência da cintura, circunferência do braço e quadril) e de composição corporal por bioimpedância elétrica (Quantum X, R.J.L. Systems, Chicago, USA) para se obter dados sobre percentual de gordura, massa magra, água intra e extracelular, ângulo de fase.

Ainda, os pacientes serão caracterizados quanto ao perfil dietético por meio de Recordatório de 24 horas e questionário de frequência alimentar validado para a população brasileira. Os participantes serão ainda avaliados quanto ao comportamento alimentar por meio do questionário Three Eating Factor Questionnaire (TEFQ-R21), traduzido e validado para português e quanto à prática de atividades físicas pela versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (International Physical Activity Questionnaire – IPAQ).

Todos os pacientes incluídos serão submetidos a ultrassonografia de abdome com elastografia hepática por técnica de shear wave, que será realizada para identificação da presença de esteatose hepática.

Além dos exames clínico-laboratoriais, serão coletados 10 mL de sangue venoso para investigação de biomarcadores plasmáticos e séricos de esteatose e fibrose hepáticas: metaloproteinase de matriz 2, 7 e 9, e seus inibidores (TIMPs) 1, 2, 3 e 4, citocinas IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-, TNF-, quimiocinas CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9 e CXCL10, adipocinas leptina e adiponectina; avaliação dos polimorfismos genéticos dos genes PNPLA3 e TM6SF2 e a sua relação com a progressão da DHGNA.

Objetivo da Pesquisa:

Investigar a prevalência de DHGNA por ultrassonografia em pacientes submetidos a transplante hepático e os fatores associados ao risco de desenvolver DHGNA;

Estadear a fibrose hepática por métodos não invasivos nos pacientes em que for diagnosticada a DHGNA;

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/1 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.807.553

Caracterizar e comparar o estado nutricional de pacientes com e sem DHGNA e em diferentes estágios de fibrose;

Investigar o papel de biomarcadores de inflamação e fibrose e de polimorfismos genéticos associados à DHGNA nessa população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

- Os riscos são pequenos e todo esforço será realizado para minimizá-los.
- A ultrassonografia com shear wave é exame absolutamente indolor e não envolve radiação. A bioimpedância utiliza corrente elétrica de baixa voltagem e só não deve ser realizada em gestantes, portadores de marca-passo e próteses metálicas.
- Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados de identificação dos participantes, que não serão divulgados garantindo o sigilo na pesquisa.

Benefícios:

- Não são esperados benefícios imediatos, mas em longo prazo, pelo melhor conhecimento da DHGNA recorrente e de novo após o TH, bem como de seus fatores de risco e sua gravidade.
- Aqueles participantes em que for diagnosticada a DHGNA receberão o tratamento apropriado pelo médico assistente no Ambulatório de Transplante Hepático.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é bem formulado, com extrema relevância clínica e epidemiológica. Apresenta metodologia e orçamento adequados a sua execução. Todos os cuidados éticos foram tomados com respeito ao paciente. Falta clareza na metodologia em qual momento será colhido o sangue para análise de biomarcadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto preenchida e assinada.

Aprovação da Câmara Departamental do Departamento de Clínica Médica

Parecer Unidade de Atendimento Ambulatorial

Parecer Unidade IAG

Parecer Unidade Radiologia

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.807.553

Declaração da Gerência de Ensino e Pesquisa

Projeto completo

TCLE adequado

Recomendações:

- Incluir TCUD para acesso aos prontuários médicos. Vide: <https://www.ufmg.br/bioetica/coep/tcud/>;
- Detalhar no projeto em qual momento será feita a colheita de sangue para análise de biomarcadores séricos de fibrose e esteatose hepáticos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Na condição de se atender as recomendações em próxima emenda, SMJ, somos favoráveis à aprovação do projeto

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1696472.pdf	30/05/2021 08:57:09		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_constituicao_biorrepositorio.pdf	30/05/2021 08:56:40	Luciana Costa Faria	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	BROCHURA_Pesquisador.pdf	22/05/2021 11:49:55	Luciana Costa Faria	Aceito
Outros	Parecer_Gep.pdf	22/05/2021 11:47:15	Luciana Costa Faria	Aceito
Outros	Parecer_Radiologia.PDF	22/05/2021 11:45:43	Luciana Costa Faria	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.807.553

Outros	Parecer_IAG.PDF	22/05/2021 11:45:13	Luciana Costa Faria	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	22/05/2021 11:43:29	Luciana Costa Faria	Aceito
Parecer Anterior	PARECER_Camara_Departamental.pdf	22/05/2021 11:38:36	Luciana Costa Faria	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	22/05/2021 11:37:59	Luciana Costa Faria	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Parecer_Dir_HC.PDF	22/05/2021 11:27:15	Luciana Costa Faria	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	22/05/2021 11:26:37	Luciana Costa Faria	Aceito
Brochura Pesquisa	BROCHURA_Pesquisa.pdf	22/05/2021 11:23:48	Luciana Costa Faria	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto_anuencia_diret.pdf	22/05/2021 11:23:13	Luciana Costa Faria	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 25 de Junho de 2021

Assinado por:
Crissia Carem Paiva Fontinha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

9. APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: INVESTIGAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E DE FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO SEU DESENVOLVIMENTO EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE HEPÁTICO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo “Investigação da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica e de fatores de risco associados ao seu desenvolvimento em pacientes submetidos a transplante hepático”.

A doença hepática gordurosa não alcoólica é uma condição em que ocorre o acúmulo de gordura no fígado e também podem ocorrer lesão das células do fígado, inflamação e fibrose, podendo ser causa de cirrose hepática. Ela vem se tornando cada vez mais comum em todo o mundo e apresenta alta frequência após o transplante hepático. Nesse estudo, vamos investigar a sua presença em pacientes transplantados de fígado acompanhados no Ambulatório de Transplante Hepático do Hospital das Clínicas da UFMG, bem como os diversos fatores que possam estar relacionados ao seu desenvolvimento, como glicemia, colesterol, triglicérides, relação entre o peso e a altura (índice de massa corporal), medida da circunferência da cintura, características da dieta, a causa da doença que motivou o transplante, dentre outros.

Para esta pesquisa, adotaremos os seguintes procedimentos:

- Consulta ao seu prontuário médico para avaliar sua história clínica, medicamentos que já utilizou para evitar rejeição após o transplante, a causa da doença do fígado que motivou o transplante, se você tem outros problemas de saúde, como diabetes, hipertensão arterial e resultados de exames já realizados;
- Realização de questionários com algumas perguntas sobre seus hábitos de vida, como atividades físicas, alimentação, tabagismo, etc.;
- Avaliação de medidas de peso, altura e circunferência da cintura, do braço e do quadril;
- Realização da bioimpedância que é um exame para avaliar a quantidade de gordura e de músculo em seu corpo;
- Realização de um exame de ultrassonografia com medida da rigidez do fígado (técnica de *shear wave*), que também avalia se há fibrose no fígado.
- Pedimos a sua autorização para coleta, transporte, armazenamento, utilização e descarte do material biológico sangue. A utilização do seu material biológico está vinculada a este projeto de pesquisa e poderá ser utilizada em outros projetos, mas, para isso, será solicitado novamente o seu consentimento. Será coletada amostra de 10 ml de sangue venoso, que será transportada pelos pesquisadores em caixa de isopor com gelo para o **Instituto de Ciências Biológicas**, Avenida Presidente Antônio Carlos, 6.627, Campus UFMG, Pampulha - Belo Horizonte, MG - CEP 31270-901, onde será armazenada em freezer a -80°C até a realização dos experimentos propostos no presente estudo. No seu sangue, serão realizadas pesquisas de células e moléculas relacionadas à inflamação e ao sistema de defesa do seu organismo, além de pesquisas de mutações genéticas que podem estar associadas à DHGNA.

Os riscos desse estudo incluem:

- A punção venosa para coleta de sangue que, apesar de ser procedimento simples, pode ocasionar hematomas locais. Será realizada com materiais descartáveis e por profissional treinado.
- A ultrassonografia com medida da rigidez do fígado (técnica de *shear wave*) é exame semelhante a uma ultrassonografia de abdome, indolor, não invasivo.

- A bioimpedância utiliza corrente elétrica de baixa voltagem e não deve ser realizada em gestantes, portadores de marca-passo e próteses metálicas.
- O Sr.(a.) poderá ficar constrangido ao responder a algumas perguntas e durante a realização das medidas da circunferência da cintura, braço e quadril, mas todos esses procedimentos serão realizados por pesquisadores devidamente treinados e em consultório com a porta fechada, sem outras pessoas próximas, preservando a sua privacidade.
- Risco de quebra de sigilo: os resultados dessa pesquisa serão armazenados em um banco de dados, ao qual apenas os pesquisadores envolvidos no estudo terão acesso. Todos os cuidados serão tomados para que o sigilo seja preservado. Os resultados da pesquisa serão divulgados em eventos e revistas científicas, mas seu nome jamais será divulgado.

A realização de todos esses procedimentos terá duração aproximada de duas horas, com exceção da ultrassonografia com elastografia por *shear-wave*, que será agendada em outra data para ser realizada no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Este é um exame de ultrassonografia do abdome com medida da rigidez do fígado, muito útil para avaliar como está seu fígado transplantado. Será realizado por médico radiologista com mais de 15 anos de experiência. Os resultados desse estudo serão colocados no computador para facilitar a análise e podem ser divulgados em congressos e revistas científicas. Seu nome não será divulgado em momento algum. Os materiais gerados com a pesquisa serão armazenados durante período de cinco anos em um banco de dados em um computador ao qual apenas os pesquisadores terão acesso. Solicitamos também a sua autorização para utilização de imagens da ultrassonografia em publicações científicas, sem a sua identificação.

Você não terá nenhum custo por participar desse estudo. Não haverá qualquer tipo de pagamento ou recompensa individual pela sua participação, mas será disponibilizado apoio em caso dessa pesquisa gerar algum risco à sua integridade física, mental ou de qualquer outra natureza e, em caso de danos provenientes da pesquisa, o participante terá direito a indenização. Sua participação é voluntária e, se você se recusar a participar, isso não trará nenhum prejuízo à continuação de seu acompanhamento e tratamento no Hospital das Clínicas da UFMG. Você pode mudar de opinião a qualquer momento e isso, de modo algum, afetará o seu tratamento no ambulatório. Se resolver deixar o estudo, você precisa avisar aos pesquisadores ou a alguém da equipe do Ambulatório de Transplante Hepático.

Declaração de consentimento :

Eu, _____, portador do documento de identidade _____, fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Investigação da prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica e de fatores de risco associados ao seu desenvolvimento em pacientes submetidos a transplante hepático”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar. Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Nome completo do participante

Data

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável

Data

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

**APÊNDICE 2 - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA
HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA**

Nome: _____

Sexo: () F () M Data de nascimento: ___/___/___ Idade: _____ anos

Data do transplante hepático: ___/___/_____

Último follow up: ___/___/_____

Etiologia da doença hepática que motivou o transplante: _____

() Cirrose descompensada () Carcinoma hepatocelular

Tabagismo:

() não

() ativo (fumou nos últimos 30 dias) – carga tabágica: _____ anos/maço

() ex-tabagista (não fumou nos últimos 30 dias) – carga tabágica: _____ anos/maço

Imunossupressão:

() Prednisona (___/___/___ a ___/___/___)

() Tacrolimus (___/___/___ a ___/___/___)

() Ciclosporina (___/___/___ a ___/___/___)

() Micofenolato mofetil (___/___/___ a ___/___/___)

() Everolimus (___/___/___ a ___/___/___)

() Sirolimus (___/___/___ a ___/___/___)

Imunossupressão atual:

Medicamentos em uso atual: _____

Uso de insulina () sim () não

Doador:Sexo: ()M ()F Idade:_____anos IMC: _____Kg/m²

Esteatose no enxerto: () sim () não _____%

Antropometria/Composição corporal

Estatura:_____cm

Peso antes do diagnóstico da doença hepática que motivou o transplante: _____Kg IMC: _____Kg/m²

Peso na 1ª consulta no Ambulatório de TX:_____Kg

Peso na 1ª consulta após o TX:_____Kg

Peso na consulta 12 meses após o transplante: _____Kg

Peso 3 anos após o transplante: _____Kg

Ganho de peso no primeiro ano: _____Kg _____% peso logo após o TX

Peso atual: _____Kg IMC atual _____kg/m²

Circunferência da cintura atual: _____cm

Circunferência do quadril atual:_____cm

Circunferência do braço: _____cm Dobra cutânea tricipital: _____cm

Circunferência da panturrilha: _____cm

Dinamometria: _____kg

Dados de bioimpedância: Resistência _____ohms Reactância: _____

Ângulo de fase: _____ % de massa magra: _____ % de massa

gordura:_____ Água intracelular: _____Água extracelular:_____

Comorbidades antes do transplante

- () Diabetes Mellitus (critérios ADA) () Tipo 2 () Tipo 1
- () HAS (PA \geq 140/90 mmHg ou uso de droga anti-hipertensiva)
- () Dislipidemia: () Hipertrigliceridemia ($>150\text{mg/dL}$) () Hipercolesterolemia (LDL > 130 mg/dL) () HDL baixo ($< 40\text{mg/dL}$ para mulheres e $< 50\text{mg/dL}$ para homens)
- () Síndrome metabólica (critérios IDF)
- () Doença cardiovascular Especificar: _____
-

Comorbidades após o transplante

- () Diabetes Mellitus (critérios ADA) () Tipo 2 () Tipo 1
- Diabetes de início pós-transplante () sim () não
- () HAS (PA \geq 140/90 mmHg ou uso de droga anti-hipertensiva)
- () Dislipidemia: () Hipertrigliceridemia ($>150\text{mg/dL}$) () Hipercolesterolemia (LDL > 130 mg/dL) () HDL baixo ($< 40\text{mg/dL}$ para mulheres e $< 50\text{mg/dL}$ para homens)
- () Síndrome metabólica (critérios IDF)
- () Doença cardiovascular Especificar: _____
-

Complicações pós-transplante:

- () Rejeição celular aguda - Pulsoterapia com metilprednisolona ()sim ()não
- () Rejeição crônica
- () Estenose biliar
- () Trombose de artéria hepática
- () Recidiva de hepatite C Tratamento da recidiva da hepatite C: () sim () não

RVS: () sim () não (data: ___/___/___) Genótipo do vírus C: _____

() Retransplante (Indicação: _____)

() Recidiva de carcinoma hepatocelular

Outras: _____

Exames laboratoriais (___/___/___) (intervalo máximo de 6 meses do US)

Glicemia de jejum: _____ mg/dL Glicohemoglobina: _____ %

Triglicérides: _____ mg/dL Colesterol total: _____ mg/dL

HDL: _____ mg/dL LDL: _____ mg/dL

AST: _____ (LSN: _____) ALT: _____ (LSN: _____) GGT: _____ (LSN: _____)

FA _____ (LSN: _____) RNI: _____ Bilirrubinas T/D: _____

Albumina: _____ g/dL Hemoglobina: _____ Hematócrito: _____ Leucócitos

global: _____ Neutrófilos: _____ Linfócitos: _____ Plaquetas: _____

Creatinina: _____ Sódio: _____

Insulina: _____ 25-OH-vitamina D: _____

HOMA-IR: _____ HOMA-β _____

TSH: _____ T4 livre: _____ Ferritina: _____ ng/dL (VR: _____)

(___/___/___)

HBsAg: _____ Anti-HBc total: _____ Anti-HCV: _____

AAML: _____ FAN: _____ AAM: _____ AALKM1: _____

Fe sérico: _____ CTLF: _____ IST: _____ Ferritina: _____

Alfa1 antitripsina: _____ (VR: _____) Ceruloplasmina: _____ (VR: _____)

Gamaglobulinas: _____ g/dL (VR: _____) Imunoglobulina G: _____ mg/dL (VR: _____)

NAFLD fibrosis score: _____

FIB4: _____

Elastografia (*shear-wave*): Metavir score: _____ m/s: _____ kPa: _____

Ultrassonografia:

Esteatose hepática: () sim () não

() leve () moderada () acentuada

Biopsia Hepática:
