

TÉCNICAS HISTOPATOLÓGICAS SEMI-QUANTITATIVAS E DE ANÁLISE DE IMAGENS DIGITAIS NA AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA PELOS VÍRUS B E C

CARLOS F. F. CAMPOS
DAURITA D. PAIVA
PARANAGUÁ S. MOREIRA
HUGO P. P. BARBOSA
RENATA PEREZ
CARLOS TERRA
LUIZ F. F. ARECO
FÁTIMA A. F. FIGUEIREDO

RESUMO

As hepatites crônicas por vírus são as mais frequentes, destacando-se os vírus das hepatites B (VHB) e C (VHC). Caracteristicamente, constituem síndromes de infecção hepatotrópica viral associadas com inflamação crônica, injúria hepatocitária e fibrose progressiva. O estudo anatomopatológico da biópsia hepática é muito importante na avaliação dos pacientes portadores de hepatites crônicas virais. A determinação do estágio da fibrose através da biópsia hepática não é apenas a motivação final para o desenvolvimento de tratamentos antifibróticos, mas também é a base para a validação de marcadores séricos de fibrose hepática e outras técnicas não invasivas. Na avaliação histopatológica atual, em adição aos relatos subjetivos das alterações histológicas, escores semiquantitativos que correlacionam achados morfológicos com graus numéricos são usados. Entretanto, em todos estes sistemas, há a desvantagem da subjetividade do examinador e da incorporação de alterações categóricas, sem referências às mudanças quantitativas do colágeno hepático. Técnicas

de análise de imagens digitais (AID) que fornecem quantificação objetiva dos graus de fibrose em amostras histológicas têm sido desenvolvidas. Neste artigo, os autores descrevem parte da evolução histórica dos escores semiquantitativos e de técnicas de AID.

PALAVRAS-CHAVE: *Hepatite Crônica; Hepatite C; Hepatite B; Fibrose hepática; Cirrose hepática; Rotulagem histológica; Microscopia; Conhecimentos computacionais.*

INTRODUÇÃO

Considera-se hepatite crônica a inflamação hepática não resolvida no prazo de seis meses. Compreende um conjunto de manifestações clínicas, bioquímicas, sorológicas e anatomopatológicas¹.

As hepatites crônicas por vírus são as mais frequentes em todo o mundo, destacando-se aquelas causadas pelos vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC) (World Health Organization, 2002. World Health Organization, 2003). Caracteristicamente, constituem

síndromes de infecção hepatotrópica viral associadas com inflamação crônica, injúria hepatocitária e fibrose progressiva².

Um dos parâmetros fundamentais, tido como “padrão ouro” na avaliação das hepatites crônicas virais é o estudo anatomopatológico da biópsia hepática². Ele é considerado muito importante para a avaliação prognóstica e indicação do tratamento, fornecendo valiosas informações como a confirmação do diagnóstico clínico, avaliação da gravidade do processo necroinflamatório e do grau de fibrose, avaliação de possíveis processos patológicos concomitantes e da intervenção terapêutica².

No Brasil, o Ministério da Saúde determina como uma das condições para receber acesso ao tratamento gratuito antiviral nos casos de hepatite C crônica que o paciente tenha realizado biópsia hepática com evidências de atividade necroinflamatória moderada a intensa e/ou fibrose moderada a intensa³.

AValiação HISTOPATOLÓGICA TRADICIONAL E ESCORES SEMIQUANTITATIVOS

Os achados histopatológicos característicos das hepatites crônicas virais constituem uma combinação de infiltração por células inflamatórias, morte hepatocitária, atrofia, regeneração e fibrose².

Na classificação histopatológica desenvolvida inicialmente, duas subcategorias foram descritas, baseadas, sobretudo, nas alterações inflamatórias periportais. Nas hepatites crônicas persistentes, não eram observadas lesões de hepatócitos periportais, definindo presumivelmente uma história natural autolimitada, sem evolução para cirrose. Nas hepatites crônicas ativas, graus variáveis de lesão a hepatócitos periportais teriam relação com alterações estruturais e possível evolução

para cirrose⁴.

A necessidade de fornecer relatos anatomopatológicos com uma terminologia sistematizada, visando substituir ou complementar os relatos subjetivos e fornecer dados numericamente representáveis, levou um grupo de patologistas hepáticos liderados por Knodell, a elaborar um Índice de Atividade Histológica (IAH)⁵.

O IAH relaciona alterações morfológicas baseadas no estudo do infiltrado inflamatório, no grau de lesão hepatocitária e de fibrose hepática, a valores numéricos⁵. Neste sistema, quatro alterações histopatológicas (necrose periportal/em ponte, degeneração intralobular/necrose focal hepatocitária, inflamação portal e fibrose) são acessadas separadamente, recebendo valores numéricos individuais. O IAH é representado pela soma final destes valores numéricos. Este foi o primeiro sistema semiquantitativo a ser desenvolvido para o estudo de biópsias hepáticas de pacientes portadores de hepatite crônica viral.

Com o aumento do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas hepatites crônicas virais, os conceitos de graduação e estadiamento, até então aplicados ao diagnóstico anatomopatológico das neoplasias, passaram a ser utilizados. Tradicionalmente, graduação se relaciona ao grau de diferenciação de uma neoplasia, enquanto estadiamento denota a extensão do comprometimento de órgãos ou tecidos por ela. Na avaliação de biópsias hepáticas em hepatites crônicas, “graduação” descreve a intensidade da atividade necroinflamatória, enquanto “estadiamento” denota a medida do grau de fibrose e alterações arquiteturais da amostra⁶.

Incorporando novos conceitos, em 1995 Ishak e cols. modificaram o “Índice de Atividade Histológica (IAH)” proposto inicialmente, estabelecendo o “escore

modificado de Knodell”, que mais tarde passou a ser conhecido como “escore de Ishak”^{7,8}, protocolo de estudo semiquantitativo tem sido amplamente usado em todo o mundo, tanto em pesquisas, quanto na prática diagnóstica diária de patologistas e hepatologistas (Tab.1).

Posteriormente, novas classificações e escores foram elaborados². Dentre estes, destacam-se o escore de Scheuer e a Classificação METAVIR⁹.

A Classificação METAVIR é admirada pela sua reprodutibilidade inter e intraobservador¹¹. Em um estudo en-

Tabela 1. O escore semiquantitativo de Ishak (IAH modificado).

IAH Modificado graduação: Necroinflamatórios	Estadimento modificado: Alterações escores arquiteturais, fibrose e cirrose
Alteração e escore	Alteração e escore
A - Hepatite de interface periportal ou peris-septal (necrose em saca-bocados)	Ausência de fibrose = 0 Expansão fibrosa de algumas áreas portais, com ou sem septos fibrosos curtos = 1 Expansão fibrosa da maioria das áreas portais, com ou sem septos fibrosos curtos = 2 Expansão fibrosa de algumas áreas portais, com septos porta-porta (P-P) ocasionais = 3 Expansão fibrosa das áreas portais com formação acentuada de pontes (porta-porta (P-P) e também porta-centro (P-C)) = 4 Formação acentuada de pontes P-P e/ou P-C, com nódulos ocasionais (cirrose incompleta)=5 Cirrose, provável ou indefinida = 6
B - Necrose confluyente	
Ausente = 0 Necrose confluyente focal = 1 Necrose em zona 3 em algumas áreas = 2 Necrose em zona 3 na maioria das áreas = 3 Necrose em zona 3 + necrose em ponte porta-centro (P-C) ocasional = 4 Necrose em zona 3 + múltiplas necroses em ponte P-C = 5 Necrose paracinar ou multiacinar = 6	
C - Necrose lítica focal, apoptose e inflamação focal	
Ausente = 0 Um foco ou menos por objetiva 10X=1 2 a 4 focos por objetiva 10X = 2 5 a 10 focos por objetiva 10X = 3 Mais de 10 focos por objetiva 10X = 4	
D - Inflamação portal	
Ausente = 0 Leve, algumas ou todas as áreas portais = 1 Moderada, algumas ou todas as áreas portais = 2 Moderada/acentuada, algumas ou todas as áreas portais = 3 Acentuada, todas as áreas portais = 4	

FONTE: Histological grading and staging of chronic hepatitis. Ishak, K. et al, Journal of Hepatology 1995; 22: 699.

Tabela 2. Critérios morfológicos para o estadiamento da fibrose na Classificação METAVIR.

Classificação METAVIR: estadiamento	
Alteração histológica	Escore
Ausência de fibrose	F0
Expansão fibrosa portal sem septos	F1
Expansão fibrosa com raros septos	F2
Expansão fibrosa com numerosos septos, sem cirrose	F3
Cirrose	F4

FONTE: An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative study Group. *Hepatology*, 1996; 24: 289-293.

volvendo 363 biópsias de pacientes com VHC, os índices de concordância foram considerados excelentes¹⁰.

Todos os sistemas semiquantitativos têm falhas inerentes, especialmente em relação à imprecisão na avaliação do grau de fibrose e na dependência subjetiva da interpretação visual do observador, que deve ser um patologista experiente².

Estes sistemas proveem avaliação da fibrose em termos de alterações arquiteturais e, embora graus numéricos sejam utilizados, os diferentes graus observados têm significado ordinal, não representando uma escala contínua¹².

Estudos para validar os sistemas mais amplamente utilizados mostraram graus variáveis de reprodutibilidade intra e interobservador^{11,13}. Westin e cols., que avaliaram a variação interobservador utili-

zando o escore de Ishak entre patologistas experientes em Hepatologia, encontraram índices de discordância no estadiamento fibrótico de até 16%¹³.

O grupo francês responsável pela criação da Classificação METAVIR encontrou melhores índices de concordância na aplicação de sua classificação¹¹. Entretanto, propõe um sistema de graduação da fibrose simplificado, com apenas cinco categorias, que teria uma menor acurácia na avaliação de pequenas alterações do estágio fibrótico, em protocolos experimentais de tratamento¹⁴ (Tab.2).

TÉCNICAS MORFOMÉTRICAS E DE ANÁLISE DE IMAGENS DIGITAIS

Técnicas de quantificação de tecido fibroso por análise de imagens digitais (AID) têm sido descritas na avaliação de pacientes portadores de hepatites crônicas virais¹⁵. Após a digitalização de imagens microscópicas em amostras coradas seletivamente para evidenciar o tecido conectivo, processa-se a quantificação analítica em pixels das áreas de fibrose, pelo uso de softwares e técnicas diversos (Fig.1 e 2).

Manabe e cols. foram os primeiros a aplicar uma técnica de quantificação do colágeno, em 1993, avaliando a progressão da fibrose em pacientes portado-

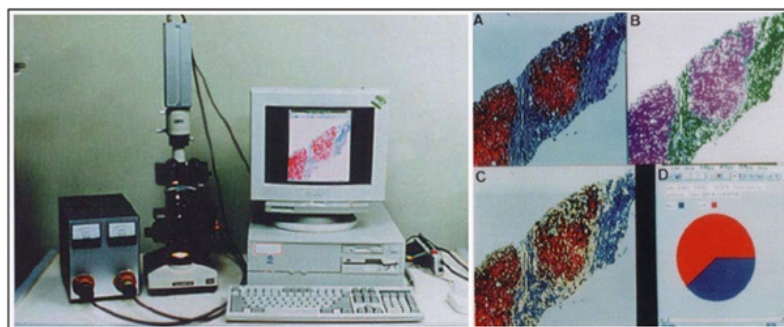


Figura 1. Um dos primeiros sistemas de captura e análise de imagens digitais.

FONTE: Computer morphometry for quantitative measurement of liver fibrosis: comparison with Knodell's score, colorimetry and conventional description reports. Lin X. et al., 1998.

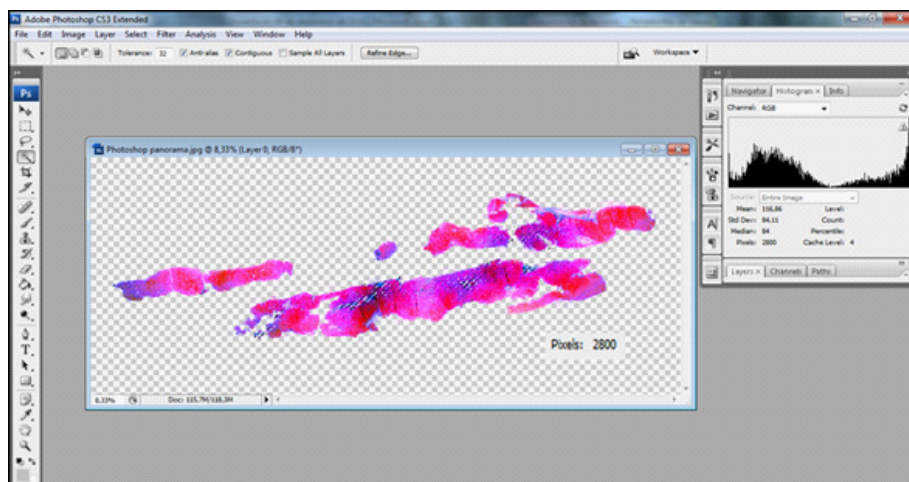


Figura 2. Interface de técnica de Análise de Imagens Digitais desenvolvida no programa Adobe® Photoshop®, exibindo área de fibrose da amostra selecionada, com a contagem automática dos pixels correspondentes destacada.

res de hepatite C que estavam utilizando o Interferon- α . Utilizaram o escore de Knodell e um sistema de quantificação colorimétrica, por análise morfométrica de amostras coradas histoquimicamente para evidenciar o colágeno¹⁵. Demonstraram que as variações do colágeno total nos pacientes em uso do Interferon- α , medido pelo método morfométrico, eram significativamente menores do que nos pacientes em uso de placebo ($p < 0,05$). Em contrapartida, não conseguiram demonstrar os mesmos achados em relação aos índices do escore de Knodell. Sugeriram que o método morfométrico era mais sensível para detectar pequenas variações do grau de fibrose¹⁵.

Chevalier e cols. utilizaram método semelhante na validação de um novo sistema semiquantitativo de estadiamento de fibrose em biópsias hepáticas¹⁶. Aplicando a técnica de coloração com Picrosirius red, quantificaram morfometricamente a superfície de colágeno expressada histoquimicamente na amostra, validando parâmetros semiquantitativos e testando sua reprodutibilidade entre três observadores distintos. Observaram que cada alte-

ração arquitetural descrita no novo escore proposto tinha relação linear significativa (análise polinomial one-way, $p < 0,0001$), com correlação de 0,73 ($p < 0,0001$) entre o novo sistema semiquantitativo proposto e o método morfométrico¹⁶.

Em 1997, Kage e cols. observaram a evolução da fibrose em biópsias seriadas de pacientes com hepatite C, comparando-a a um grupo controle de pacientes com hepatite B¹⁵. Aplicaram a análise computadorizada de imagens digitais, relacionando a área total de fibrose quantificada (AF) com o sistema semiquantitativo desenvolvido por Scheuer⁹. Concluíram que havia uma boa correlação entre índices elevados iniciais de AF com um pior prognóstico da doença¹⁷.

Lin e cols. correlacionaram o método descritivo convencional, semiquantitativo de Knodell, colorimétrico, e de AID¹⁸. Utilizaram o método Tricrômico de Masson como coloração histológica. Os resultados obtidos pela AID tiveram excelente correlação tanto com o método descritivo convencional ($\text{gamma} = 0,46$; $p < 0,01$), quanto com os resultados do escore de Knodell ($\text{gamma} = 0,69$; $p < 0,001$).

Concluíram que seu método de AID era uma ferramenta confiável para a avaliação da gravidade da fibrose hepática, podendo ser usado como uma ferramenta para sua quantificação objetiva¹⁸.

Ainda em 1998, Pilette e cols. também observaram boa correlação entre o escore semiquantitativo da Classificação METAVIR e a área de fibrose, determinada pela análise de imagens digitais, comparando-os com marcadores sanguíneos de fibrose hepática ($r=0,84$; $p<0,0001$)¹⁹.

Masseroli e cols. validaram uma nova ferramenta digital batizada como FibroQuant utilizando a técnica histoquímica do *Picrossirius red*. Após digitalização e correção da imagem, quantificaram as áreas de fibrose portal-periportal, septal, perissinusoidal e perivenular, comparando-as com a avaliação histopatológica tradicional²⁰. Encontraram correlação significativa, levando em consideração que a avaliação histológica semiquantitativa era mais baseada nos padrões de distribuição da fibrose que na quantidade de fibrose da amostra (índice de correlação de Spearman, $0,72<r<0,83$; $p<0,0001$). Concluíram que o método poderia complementar a avaliação histopatológica semiquantitativa no estadiamento da fibrose hepática²⁰.

Dahab e cols. descreveram uma nova técnica de quantificação de fibrose utilizando os princípios de análise de imagens digitais do software Adobe® Photoshop® (versão 5.0, Adobe Systems Corporation, San Jose, CA)²¹. Em um modelo experimental de fibrose hepática em camundongos, a técnica demonstrou grande eficácia em determinar objetivamente os diversos padrões de fibrose nos cortes de fígado corados pelo Tricrômico de Masson. Concluíram que o método era preciso na detecção de qualquer estágio fibrótico, podendo ser aplicável no estadiamento patológico rotineiro das biópsias e no acesso preciso do grau de fibrose no estudo de no-

vas terapias²¹.

Arima e cols., também utilizando o software Adobe® Photoshop® (versão 5.02), porém com uma abordagem metodológica diferente, demonstraram que o método de AID foi superior para detectar variações na fibrose hepática em relação ao sistema clássico de estadiamento da fibrose²². Os autores compararam a resposta terapêutica em biópsias seriadas de pacientes VHC em uso de Interferon²².

Lazzarini e cols. demonstraram estreita correlação entre a técnica de quantificação digital de fibrose hepática e as sete graduações de fibrose do escore de Ishak, em pacientes VHC (Kendall's tau-beta= $0,86$; $p<0,001$)²³. Comprovaram que as novas tecnologias de digitalização de imagem disponíveis são reprodutíveis e conseguem detectar com precisão os graus iniciais de fibrose, os estados intermediários e os avançados, sugerindo que o método é mais fidedigno que a análise semiquantitativa em sua execução, por eliminar o fator subjetivo desta última técnica²³.

O desenvolvimento de tecnologias de digitalização de imagens permitiu, na última década, a criação de novos aparelhos de escaneamento de lâminas histológicas, com a incorporação dos conceitos de lâminas virtuais e microscópios digitais. Estas novas tecnologias ampliam as fronteiras da Anatomia Patológica, possibilitando a incorporação de ferramentas de telepatologia e AID no ensino, produção científica e na rotina diagnóstica do médico patologista^{24,25}.

Entretanto, o custo destes novos aparelhos, que em geral está na faixa de mais de R\$250.000,00, continua a ser um empecilho para sua utilização em larga escala mundial²⁴.

CONCLUSÕES

Técnicas de análise de imagens digitais vêm sendo desenvolvidas desde a década de 90 do século passado, visando aprimorar a avaliação da fibrose hepática em hepatopatias crônicas.

Alguns estudos já demonstraram que estas técnicas podem fornecer informações de forma objetiva, fornecendo dados quantitativos que podem complementar a avaliação histopatológica tradicional, que ainda é baseada em relatos subjetivos e informações semiquantitativas categóricas.

Com a diminuição dos custos e a popularização de aparelhos de escaneamento de lâminas histológicas, estas técnicas deverão ser incorporadas dia após dia na rotina dos médicos patologistas.

REFERÊNCIAS

- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344 (7):495-500.
- Burt DA, Portmann CB, Ferrel DL. *Macswen's Pathology of the liver*. 5 ed. Elsevier. 2007, 409.
- Ministério da Saúde (Brasil). Portaria da Secretaria de Vigilância em Saúde Nº 34, de 28 de setembro de 2007.
- De Groote J, Desmet V, Gedigk P, Korb G, Popper H, Poulsen H, S&mid M, Uehlinger E, Wepler W. A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, 1968; 626-8.
- Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981;1:431-5.
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-20.
- Ishak K. Chronic hepatitis: Morphology and nomenclature. *Modern Pathology*, 1994; 7: 690-713.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Degroote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 1995; 22: 696-9.
- Scheuer PJ. Liver biopsy size matters in chronic hepatitis C: bigger is better. *Gastroenterology*, 2003; 38: 1356-7.
- Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative study Group. *Hepatology*, 1996; 24: 289-93.
- French METAVIR Cooperative Study Group. Intra-observer and interobserver variations in liver biopsies in patients with chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1994;20:15-20.
- Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2004 Dec;24(6):611-8.
- Westin J, Lagging LM, Wejstal R, Norkrans G, Dhillion AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver* 1999;19:183-7.
- Hubscher SG. Histological grading and staging in chronic hepatitis: clinical applications and problems. *J Hepatol* 1998;29:1015-22.
- Manabe N, Chevallier M, Chossegros P, Causse X, Guerret S, Trepo C, et al. Interferon-alpha 2b therapy reduces liver fibrosis in chronic non-A, non-B hepatitis: a quantitative histological evaluation. *Hepatology*, 1993; 18:1344-9.
- Chevalier M, Guerret S, Chossegros P, Gerard F, Grimaud J-A. A histological semiquantitative ring system for evaluation of hepatic fibrosis in needle liver biopsy specimens: comparison with morphometric studies. *Hepatology*, 1994; 20: 349-55.
- Kage M, Shimamatu K, Nakashima E, Kujiro M, Iino O, Yano M. Long-term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to cirrhosis in patients with hepatitis C: morphometric analysis of repeated biopsies. *Hepatology*, 1997; 25: 1028-31.
- Lin XZ, Horng MH, Sun YN, Shiesh SC. Computer morphometry for quantitative measurement of liver fibrosis: Comparison with Knodell's score, colorimetry and conventional description reports. *Journal of*

Gastroenterology and Hepatology, 1998; 13, 75-80.

19. Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Chappard D, O-berti F, Rifflet H, et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores: comparison with serum markers. *J Hepatol* 1998; 28:439-46.
20. Masseroli M, Caballero T, O'Valle F, Del Moral RM G, Perez-Milena A, Del Moral RM. Automatic quantification of liver fibrosis: design and validation of a new image analysis method: comparison with semi-quantitative indexes of fibrosis. *Journal of Hepatology*, 2000; 32: 453-64.
21. Dahab GM, Kheriza MM, El-Beltagi HM, Fouda AM, El-Din OA. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jan; 19(1): 78-85. Digital quantification of fibrosis in liver biopsy sections: description of a new method by Photoshop software.
22. Arima M, Terao H, Kashima K, Arita T, Nasu M, Nishizono A. Regression of liver fibrosis in cases of chronic liver disease type C: quantitative evaluation by using computed image analysis. *Internal Medicine*, 2004; 43(10):902-10.
23. Lazzarini AL, Levine RA, Ploutz-Snyder RJ, Sanderson SO. Advances in digital quantification technique enhance discrimination between mild and advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver International*, 2005; 25(6):1142-9.
24. Krippendorff BB, Lough J. Complete and rapid switch from light microscopy to virtual microscopy for teaching medical histology. *Anat Rec B New Anat*. 2005 Jul; 285(1):19-25.
25. Garcia Rojo M, Punys V, Slodkowska J, Schrader T, Daniel C, Blobel B. Digital pathology in Europe: coordinating patient care and research efforts. *Stud Health Technol Inform*. 2009; 150:997-1001.
26. Jara-Lazaro AR, Thamboo TP, Teh M, Tan PH. Digital pathology: exploring its applications in diagnostic surgical pathology practice. *Pathology*. 2010; 42(6): 512-8.

ABSTRACT

Chronic viral hepatitis are the most frequent, especially hepatitis B (HBV) and C (HCV). Characteristically, they are hepatotropic viral infection syndromes associated with chronic inflammation, hepatocyte injury and progressive fibrosis. Pathological examination of liver biopsy is very important in the evaluation of patients with chronic viral hepatitis. Determining the stage of fibrosis by liver biopsy is not only the ultimate goal for developing anti-fibrotic treatments, but is also the basis for the validation of serum markers of liver fibrosis and other noninvasive techniques. In the actual histopathological evaluation, in addition to subjective reports of histological changes, semi-quantitative scores that correlate morphological findings with numerical grades are used. However, in all these systems there is the disadvantage of subjectivity of the examiner and the incorporation of categorical changes, without reference to quantitative changes in hepatic collagen. Techniques of digital image analysis (DIA) that provide objective quantification of the degree of fibrosis in histological samples have been developed. In this article, the authors describe the historical evolution of the semiquantitative scores and DIA techniques.

KEYWORDS: Chronic hepatitis; Hepatitis C; Hepatitis B; Liver Fibrosis; Cirrhosis; Labelling Histology; Microscopy; Computer Knowledge.

TITULAÇÃO DOS AUTORES

ARTIGO 1: A IMPORTÂNCIA DOS QUESTIONÁRIOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

LETÍCIA N. C. DEL CASTILLO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Fisioterapeuta.

GUSTAVO LEPORACE

Mestrando - Engenharia Biomédica/COPPE/UFRJ;
Fisioterapeuta - Laboratório de Biomecânica e Comportamento.

THEMIS M. CARDINOT

Doutora - FM/USP;
Professora Adjunta - IB/UFRRJ.

ROGER A. LEVY

Doutor - Ciências Biológicas/UFRJ;
Professor Adjunto - FCM/UERJ.

LISZT P. OLIVEIRA

Doutor - FCM/UERJ;
Professor Adjunto - FCM/UERJ.

ARTIGO 2: EPIDEMIOLOGIA DA SARCOIDOSE NO BRASIL E NO MUNDO

VINÍCIUS L. SILVA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ.

ROGÉRIO RUFINO

Vide Editorial.

CLÁUDIA HENRIQUE DA COSTA

Doutora - UFRJ;
Professora Adjunta e Coordenadora - Disciplina de Pneumologia e Tisiologia/FCM/UERJ.

ARTIGO 3: SÍNDROMES MIOLODISPLÁSTICAS (SMD)

MARIA CHRISTINA PAIXÃO MAIOLI

Professora Adjunta - Disciplina de Hematologia/FCM/UERJ.

MARIA HELENA FARIAS ORNELLAS DE SOUZA

Professora Associada - Departamento de Patologia e Laboratório/FCM/HUPE/UERJ.

ARTIGO 4: PREVALÊNCIA DE DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES DISPÉPTICOS SEM DIARRÉIA

DIALINA C. M. MACHADO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Professora - Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia/FCM/UERJ.

ANA TERESA PUGAS CARVALHO

Professora Adjunta - Disciplina de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva/FCM/UERJ.

DAURITA DARCI DE PAIVA

Doutora - Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz;
Professora Adjunta - Anatomia Patológica/FCM/UERJ.

LÚCIA TURAZZI CARVALHO

Especialização - Microbiologia e Imunologia/UFRJ;
Biomédica - Laboratório de Imunologia/ HUPE/ UERJ.

ARTIGO 5: TÉCNICAS HISTOPATOLÓGICAS SEMIQUANTITATIVAS E DE ANÁLISE DE IMAGENS DIGITAIS NA AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE HEPATITE CRÔNICA PELOS VÍRUS B E C

CARLOS F.F. CAMPOS

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Patologista - Hospital Federal de Bonsucesso.

DAURITA D. PAIVA

Vide Artigo 4.

PARANAGUÁ S. MOREIRA

Mestre - Anatomia Patológica/UFRJ;
Professor Adjunto/UERJ.

HUGO P. P. BARBOSA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Pós-graduando/UERJ.

RENATA PEREZ

Doutora em Gastroenterologia pela UFSP;
Professora Adjunta da UFRJ.

CARLOS TERRA

Doutor em Medicina - Universidade de Barcelona;
Professor Visitante da UERJ.

LUIZ F. F. ARECO

Mestre - PGCM/FCM/UERJ
Médico.

FÁTIMA A. F. FIGUEIREDO

Pós-Doutora em Ecoendoscopia Terapeutica no
Insituto Paoli-Calmettes-França;
Médica da Endoscopia Digestiva do Hospital Uni-
versitário Clementino Fraga Filho da UFRJ.

**ARTIGO 6: AVALIAÇÃO DE FATORES DE
RISCO PARA O ESPESAMENTO MÉDIO-
INTIMAL DA CARÓTIDA EM MULHERES
HIPERTENSAS**

MICHELLE TRINDADE

Doutoranda - PGCM/FCM/UERJ;
Nutricionista.

RENATA B. MARTUCCI

Professora Adjunta do Instituto de Nutrição da
UERJ;
Nutricionista.

ADRIANA K. BURLÁ

Doutora - PGCM/FCM/UERJ;
Médica.

WILLE OIGMAN

Professor Titular do Departamento de Clínica Mé-
dica da FCM/UERJ.

MÁRIO F. NEVES

Vide Editorial.

DENIZAR V. ARAÚJO

Vide Editorial.

**ARTIGO 7: ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DIAS-
TÓLICA COMO EFEITO DO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA**

MAURÍCIO P. COSTA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Supervisor Médico - Instituto Nacional do Câncer-
INCA/HC III.

MÁRCIA BUENO CASTIER

Doutora em Cardiologia - USP;
Professora Adjunta/UERJ;
Chefe do Setor de Ecocardiografia do Serviço de
Cardiologia/UERJ.

**ARTIGO 8: TRATAMENTO DA INCONTINÊN-
CIA URINÁRIA DE ESFORÇO POR MEIO DA
ELETROESTIMULAÇÃO FUNCIONAL DOS
MÚSCULOS DO ASSOALHO PÉLVICO**

RODRIGO M. P. DANTAS

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Especialista em Geriatria e Gerontologia;
Fisioterapeuta.

CÉLIA P. CALDAS

Pós-doutora - UNIFESP;
Vice-diretora - Programa Universidade Aberta da
Terceira Idade/UERJ.

**ARTIGO 9: DESEMPENHO DA ULTRASSO-
NOGRAFIA TRANSVAGINAL NO DIAGNÓSTI-
CO DA ENDOMETRIOSE INFILTRATIVA PRO-
FUNDA DE COMPARTIMENTO POSTERIOR**

JULIANA V. DE MENDONÇA

Mestre - PGCM/FCM/UERJ;
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia (Habili-
tação em Videoesteroscopia).

MARCO AURÉLIO P. DE OLIVEIRA

Professor Adjunto - Ginecologia/FCM/UERJ;
Chefe do Departamento/DGO;
Coordenador do Laboratório de Endometriose/
HUPE/UERJ.

**ARTIGO 10: RESPOSTA CLÍNICA À VARDE-
NAFILA EM HIPERTENSOS COM DISFUNÇÃO
ERÉTIL VASCULOGÊNICA**

VALTER JAVARONI

Doutor - PGCM/FCM/UERJ;
Médico Urologista.

MÁRIO Q. MIGUEZ

Médico Radiologista/HUPE/UERJ.

WILLE OIGMAN

Vide Artigo 6.

MARIO F. NEVES

Vide Editorial.