

RESUMO

Rui M. B. Maciel

O laboratório é fundamental no diagnóstico das doenças auto-imunes e neoplásicas da tiróide. O teste mais importante para o diagnóstico etiológico da tireoidite de Hashimoto, doença de alta prevalência, é a determinação do anticorpo anti-tiroperoxidase (A-TPO), dosagem que pode também ser útil no diagnóstico de doença de Graves, do risco de hipotireoidismo em pacientes com hipotireoidismo sub-clínico e do risco de gestantes apresentarem tireoidite pós-parto. Outro teste útil nas doenças autoimunes é a determinação dos anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) naqueles casos de doença de Graves pouco sintomáticos ou quando a mesma ocorre em pacientes com bócio multi-nodular. Nas doenças neoplásicas da tiróide, a tiroglobulina (Tg) é fundamental e de alta sensibilidade no seguimento dos pacientes com câncer diferenciado da tiróide (papilífero e folicular), enquanto que a dosagem de calcitonina é obrigatória para o diagnóstico e seguimento do câncer medular da tiróide. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1; 65-71**)

Descritores: Anticorpos anti-tiroperoxidase; Anticorpos anti-receptor de TSH; Tiroglobulina; Calcitonina

ABSTRACT

The Laboratory in the Diagnosis and Follow-up of Autoimmune and Neoplastic Thyroid Diseases

Laboratory tests are essential for the diagnosis and follow-up of autoimmune and neoplastic thyroid diseases. The most important test for the etiologic diagnosis of Hashimoto's thyroiditis, a disease with high prevalence in the population, is the determination of anti-thyroperoxidase antibodies (A-TPO), which is also useful for the diagnosis of Graves' disease, for predicting risk of hypothyroidism in sub-clinical hypothyroidism and for predicting postpartum thyroiditis in at-risk women. Another very useful test in autoimmune diseases is the determination of anti-TSH receptor antibodies (TRAb) in the diagnosis of rare forms of Graves' disease, as patients with few symptoms or multi-nodular goiters. In thyroid cancer, thyroglobulin is essential in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer (papillary and follicular), whereas calcitonin is necessary for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid carcinoma. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/1; 65-71**)

Keywords: Anti-thyroperoxidase antibodies; Anti-TSH receptor antibodies; Thyroglobulin; Calcitonin

DISPOMOS DE UM AMPLO ELENCO de testes para o diagnóstico e o seguimento das doenças auto-imunes e neoplásicas da tiróide. Além dos testes de laboratório propriamente ditos, a investigação destes pacientes pode empregar diversos procedimentos muito úteis e eficazes, como, principalmente, a ultra-sonografia, a citologia aspirativa com agulha fina e a cintilografia. Devido às limitações impostas pelo título do capítulo, fixar-nos-emos apenas nos exames laboratoriais anticorpos anti-tiróide, tiroglobulina e calcitonina.

*Seção de Endocrinologia, Fleury -
Centro de Medicina Diagnóstica e
Laboratório de Endocrinologia
Molecular, Disciplina de
Endocrinologia, Departamento de
Medicina, Escola Paulista de
Medicina, Universidade Federal de
São Paulo, São Paulo, SP*

*Recebido em 18/01/02
Aceito em 04/02/02*

Tipos de Testes Empregados nas Doenças Auto-imunes e Neoplásicas da Tiróide

A determinação dos anticorpos anti-tiróide, a saber, anti-tiroglobulina (A-Tg), anti-tiroperoxidase (A-TPO) e anti-receptor de TSH (TRAb), além das dosagens de tiroglobulina (Tg) e calcitonina (CT) são hoje amplamente disponíveis para a prática médica. O anticorpo anti-microsomal deve ser substituído pelo emprego do anticorpo A-TPO, pois já se definiu, após clonagem e sequenciamento, que o antígeno presente nas frações microsomais da tiróide é a tiroperoxidase.

Anticorpos Anti-tiróide

Os anticorpos anti-tiróide são gerados pelo sistema imunológico dos pacientes afetados contra as proteínas específicas da tiróide, que funcionariam como antígenos para estes indivíduos. Estes anticorpos estão associados às doenças auto-imunes da tiróide, tiroidite de Hashimoto e doença de Graves e suas variações. Alguns deles chegam a ter um papel etiológico na gênese das doenças, enquanto que outros são apenas marcadores das mesmas. As características principais destes antígenos estão sumarizadas na tabela 1 (1). A prevalência destes anticorpos é muito variada na população geral, sendo decorrentes da idade, do sexo e da ingestão de iodo entre os indivíduos, além de depender de diferenças metodológicas dos diversos ensaios empregados pelos pesquisadores no correr dos anos. A tabela 2 dá uma idéia da amplitude dessas variações.

É importante que os clínicos saibam que existe uma grande heterogeneidade nos diversos ensaios empregados para a detecção dos anticorpos anti-tiróide.

Primeiramente, os pacientes podem produzir anticorpos para epítomos diferentes de suas próprias moléculas de Tg ou TPO e, em consequência, os anticorpos anti-tiróide produzidos podem escapar à detecção dos testes, que procuram englobar a maioria dos epítomos antigênicos conhecidos, mas não todos; em segundo lugar, na produção de antígenos utilizados como reagentes para o desenvolvimento dos testes, pode haver contaminação com outros auto-antígenos da tiróide; além disso, diversos aspectos analíticos podem contribuir para esta heterogeneidade, pois os testes disponíveis comercialmente utilizam métodos diferentes em seu desenho (radio-imunoensaios, ELISAs, IRMAs, IFMAs), nos padrões, nas técnicas de leitura (radioisótopos, enzimas, luminescência, fluorescência, etc) e principalmente, nos valores de referência. É necessário que os laboratórios não aceitem os valores de referência mencionados no "kit" comercial, mas desenvolvam seus próprios valores estudando uma população normal ampla (1).

A determinação isolada dos A-Tg é hoje um ponto discutido na literatura, pois 95% dos pacientes positivos para A-Tg, também o são para A-TPO; a recíproca, entretanto, não é verdadeira, ou seja, com as técnicas atuais que aumentaram a sensibilidade dos A-TPO, cerca de 50-60% dos soros positivos para A-TPO não o são para A-Tg. Desta forma, para o diagnóstico de doença tiroideana auto-imune, a determinação isolada de A-Tg tem sido progressivamente abandonada. Sua maior utilização atualmente é para a determinação da tiroglobulina sérica, pois a presença de A-Tg pode interferir na dosagem de Tg (1-3).

Tabela 1. Autoantígenos da tiróide

Antígeno	PM (kD)	Número de aminoácidos	Distribuição Tecidual	Função
Tiroglobulina (Tg)	330	2748	tiróide	estoque dos HT
Tiroperoxidase (TPO)	103	933	tiróide	síntese dos HT
Receptor do TSH (TSH-R)	85	764	tiróide, fibroblasto, linfócito, adipócito	sinalização do TSH
Na ⁺ /I ⁻ simporter (NIS)	70	643	tiróide, gls. salivar, lacrimal, estômago, cólon, pâncreas	captação de iodo

PM: peso molecular dos monômeros em kDaltons

Tabela 2. Prevalência dos anticorpos anti-tiróide

Anticorpo	População	Hashimoto	Graves
Anti-Tg	3%	35-60%	12-30%
Anti-TPO	10-15%	80-99%	45-80%
TRAb	1-2%	6-60%	70-100%
Anti-NIS	0%	25%	20%

A maioria da literatura e alguns consensos de sociedades internacionais têm proposto o uso exclusivo da medida do A-TPO para o diagnóstico das doenças auto-imunes (1).

O TRAb utilizado na rotina laboratorial é um ensaio de competição entre o soro dos pacientes, que pode conter anticorpos estimuladores da tiróide, com o TSH, numa reação que também contém em sua mistura o receptor de TSH; desta forma, este ensaio mede anticorpos anti-receptor de TSH, que podem ser tanto os estimuladores, que causam a doença de Graves, por se ligarem ao receptor de TSH e dispararem a ação hormonal subsequente, como os bloqueadores, que ocasionam hipotireoidismo por inibir a ligação do TSH com seu receptor. Uma outra forma de medir a atividade deste anticorpo em estimular a tiróide seria a medida de AMP cíclico gerado pela presença do anticorpo, por meio de um bioensaio em uso em alguns laboratórios de pesquisa, mas ainda não comercialmente disponível. O TRAb que utilizamos apresenta excelente comportamento analítico, com sensibilidade de 99% e especificidade de 99% para doença de Graves (1).

Tiroglobulina

Apesar de sua grande utilidade no seguimento do câncer de tiróide, a dosagem sérica de Tg não é, no entanto, uma dosagem simples. Uma série de limitações tornaram-se evidentes, desde a descrição dos primeiros métodos radioimunológicos, apesar de seu uso ter comprovado a utilidade prática potencialmente esperada (4-6). Algumas dessas limitações técnicas foram, pelo menos teoricamente, contornadas com a adoção, em rotina, dos métodos imunométricos (1). No entanto, uma série de problemas podem interferir na determinação, a saber:

- sensibilidade funcional inadequada numa série de métodos disponíveis comercialmente, o que limita a detecção de pequenas massas de tecido tiroideano, especialmente quando o TSH está suprimido;
- falta de um padrão internacional, o que determina grande variabilidade entre os diversos métodos disponíveis;
- variação inter-ensaio acima do desejável, em especial, se levarmos em consideração o intervalo de tempo entre a coleta de amostras utilizado habitualmente para o seguimento dos pacientes com carcinoma diferenciado (6 a 12 meses);
- possibilidade de efeito "gancho", especialmente, em ensaios imunométricos, o que causa a obtenção de valores inapropriadamente baixos em pacientes com concentrações de Tg especialmente elevadas;

- presença de anticorpos endógenos anti-Tg no soro do paciente, o que pode determinar resultados falsamente baixos nos ensaios imunométricos e falsamente elevados nos radioimunoensaios.

Tendo em vista estas limitações, desenvolvemos em nosso laboratório uma série de alternativas para a resolução destes problemas. Assim, nosso ensaio é um método imunoradiométrico muito sensível, que permite a detecção segura de valores acima de 1 ng/mL, com evidente vantagem sobre outros métodos disponíveis na literatura, que apresentam sensibilidades da ordem de 3-5 ng/mL. Além disso, introduzimos um protocolo de arquivo de amostras: assim, estas são guardadas congeladas por um prazo mínimo de 1 ano e quando da colheita de nova amostra, processamos a antiga em paralelo, diminuindo, desta maneira, o erro inter-ensaio. Fazemos sempre a pesquisa de anticorpos anti-Tg, o que evita a presença de falso-negativos, como já mencionado. Também executamos sempre os ensaios em duas etapas, com o intuito de evitar o efeito "gancho". Finalmente, não temos mais utilizado os testes de recuperação, uma vez que dados próprios e outros da literatura têm demonstrado que o estudo de recuperação não é, por si só, garantia de ausência de interferência (7,8).

Calcitonina

A calcitonina é produzida pelas células C ou parafoliculares da tiróide e sua utilidade está principalmente associada ao diagnóstico dos pacientes e familiares suspeitos de carcinoma medular da tiróide nas formas esporádica e familiar; além disso, deve ser empregado como marcador tumoral no seguimento dos pacientes com carcinoma medular da tiróide (9). Tendo em vista sua utilidade como marcador tumoral é importante que se utilize testes que apresentem elevada sensibilidade; é importante, também, insistir que após a colheita, a amostra deve ser imediatamente centrifugada, separada e congelada, pois a calcitonina é muito lábil.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DAS DOENÇAS AUTO-IMUNES

Tiroidite de Hashimoto e Hipotireoidismo

Sub-clínico

Consideramos estas duas entidades conjuntamente porque um grande número de casos de hipotireoidismo sub-clínico é devido à tiroidite de Hashimoto minimamente sintomática.

Em minha opinião deve-se solicitar a determinação de A-TPO:

- em pacientes com hipotireoidismo clínico e laboratorial evidentes (quadro clínico, TSH elevado e T4 livre diminuído) para estabelecer-se o diagnóstico etiológico, que é devido principalmente à tireoidite de Hashimoto ou à doença de Graves tratada com radioiodo;

- em pacientes com hipotireoidismo sub-clínico (também denominado minimamente sintomático), que se caracterizam pela ausência de sintomas clínicos de hipotireoidismo, mas pela presença de valores do hormônio tirotrófico (TSH) acima do normal com resultados normais dos hormônios tiroideanos (T4 livre, T4 total, T3 livre, T3 total). O encontro de A-TPO positivo nestes casos irá identificar aqueles pacientes que tem chance maior de evoluir para hipotireoidismo clinicamente manifesto, conforme demonstrado pelo estudo epidemiológico de Whickam, que demonstrou que 55% das pacientes com TSH elevado e anticorpos anti-tiróide positivos tornaram-se hipotiroideas, em contraste com 33% daquelas que tinham apenas o TSH elevado, com anticorpos negativos (10);

- nas pacientes com bócio simples ou mesmo em casos de nódulo tiroideano, para se estabelecer o diagnóstico etiológico de tireoidite de Hashimoto. Além da tireoidite de Hashimoto ser uma das causas principais de bócio, não é incomum seu aparecimento em áreas circunscritas da tiróide, que são clinicamente diagnosticadas como nódulos isolados. É claro que nestas circunstâncias é também necessária a realização da citologia aspirativa da tiróide (11);

- em pacientes com doença auto-ímmune concomitante, como diabetes mellitus tipo 1, doença de Addison, anemia megaloblástica e outras, em doenças genéticas associadas à tireoidite de Hashimoto, como síndromes de Down e de Turner e em pacientes que estejam recebendo amiodarona ou citoquinas. Nestes últimos, uma forma latente de tireoidite de Hashimoto pode evoluir para hipotireoidismo com a introdução destas medicações. Alguns autores consideram que parentes em primeiro grau de indivíduos com tireoidite de Hashimoto também devem ser testados para a presença de A-TPO, tendo em vista a elevada agregação familiar desta doença (2).

Tireoidite Pós-parto e Depressão Pós-parto

Tendo em vista que 5 a 10% das mulheres podem apresentar tireoidite pós-parto, alguns autores recomendam a determinação de A-TPO em todos os casos de gestação; utilizam como argumento o dado de que 50% daquelas grávidas com A-TPO positivo desenvolvem tireoidite pós-parto, contra apenas 2% naquelas com A-TPO negativo (12). Além disso, é sabido que 25% das

mulheres com tireoidite pós-parto apresentam hipotireoidismo definitivo cerca de 10 anos depois da gestação (13). Além disso, existe uma elevação de 2-3 vezes na incidência de depressão pós-natal naquelas pacientes com tireoidite pós-parto quando comparadas aos controles (2).

Apesar dessas evidências, acredito que a indicação de determinação de rotina de A-TPO na gestação deva ser reservada às pacientes com antecedentes de doença auto-ímmune, especialmente tireoidite de Hashimoto ou diabetes mellitus tipo 1.

Abortamento e Infertilidade

É clássica a observação da associação entre abortamento com disfunção da tiróide e diversos trabalhos recentes indicam que o abortamento precoce repetido pode estar associado a doenças auto-ímmunes, especialmente a tireoidite de Hashimoto; são, entretanto, estudos pequenos e com diferenças estatísticas pequenas quando comparadas aos controles. Da mesma forma, é descrito aumento de infertilidade feminina inexplicada com a presença de A-TPO (2).

Seguimento do Câncer Diferenciado da Tiróide

A Tg, como será visto a seguir, é o melhor método para o seguimento dos pacientes com câncer diferenciado de tiróide (papilífero e folicular) (14-16); porém, não deve ser utilizada em pacientes com A-Tg, pois a presença deste anticorpo endógeno interfere nos ensaios. Felizmente, porém, apenas 15% dos pacientes com câncer diferenciado da tiróide, apresentam A-Tg positivos e não podem, portanto utilizar a Tg no seguimento. Nestes casos, a determinação do RNA mensageiro de Tg pode ser útil, assim como a determinação seriada dos valores de A-Tg (1,17). A persistência desses valores indica persistência ou recorrência da moléstia, pois se o paciente foi submetido à tireoidectomia total, não deveria ter antígenos tiroideanos circulantes, que estariam estimulando o organismo a produzir auto-anticorpos contra eles.

Depressão

Apesar de um estudo ter evidenciado uma associação entre A-TPO e depressão num grupo de mulheres na peri-menopausa, a literatura não considera que se deva utilizar a determinação de A-TPO no diagnóstico ou seguimento de estados depressivos (1,2).

Doença de Graves

O diagnóstico da doença de Graves é fácil na maioria dos casos, pois o paciente apresenta sintomas exuberantes de tirotoxicose, oftalmopatia de Graves (GO),

TSH suprimido e T4 livre elevado. Desta forma, a dosagem dos anticorpos anti-tiróide, especialmente o TRAb não tem utilidade para o diagnóstico da maioria dos casos de doença de Graves; pode ser útil, entretanto em pacientes com formas especiais de tirotoxicose, como, por exemplo:

- a) na avaliação de pacientes suspeitos de oftalmopatia de Graves (GO) em eutiroidismo;
- b) na avaliação da oftalmopatia unilateral;
- c) na suspeita de doença de Graves num paciente com bócio multi-nodular pré-existente;
- d) no diagnóstico do hipertiroidismo sub-clínico, quando se está diante de paciente com poucos sintomas de tirotoxicose, TSH suprimido e T4 livre normal;
- e) no diagnóstico diferencial da tiroidite sub-aguda silenciosa;
- f) na avaliação de grávidas com tirotoxicose por doença de Graves, pois pode haver passagem transplacentária de TRAb e ocasionar tirotoxicose neonatal;
- g) mesmo grávidas que tiveram doença de Graves no passado e agora estão em eutiroidismo precisam ser investigadas quanto à presença de TRAb, pois nesta circunstância, também pode haver a passagem transplacentária do TRAb.

Desde o início de sua introdução como teste diagnóstico, esperava-se que o TRAb pudesse ser de utilidade como um índice de valor preditivo da remissão dos pacientes tratados com drogas anti-tiroideanas. Infelizmente, porém, tal fato não se confirmou, pois dados de nosso laboratório, semelhantes aos da literatura, indicam que 20% dos pacientes remitem mesmo com TRAb positivo e 10-20% daqueles com TRAb negativo recidivam; esta dissociação pode estar relacionada à incapacidade do receptor-ensaio em distinguir os anticorpos estimuladores dos bloqueadores.

Desta forma, apesar de se constituir num excelente marcador da doença de Graves, minha experiência pessoal dos últimos 20 anos tem demonstrado que a medida de TRAb é útil somente num pequeno número de casos.

Além disso, como referido anteriormente, A-TPO está presente em até 80% dos pacientes com doença de Graves, por ocasião do aparecimento da moléstia. Desta forma, em alguns casos difíceis de diagnóstico, naqueles pacientes sem bócio ou com bócio multi-nodular e sinais discretos de tirotoxicose, pode haver a indicação do uso de A-TPO para revelar a etiologia autoimune da tirotoxicose, especialmente se não houver recursos para a determinação do TRAb.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA DOSAGEM DE TIROGLOBULINA

O seguimento dos pacientes é a parte mais crítica para a obtenção de uma boa evolução clínica de todos os pacientes com carcinoma papilífero de tiróide (14-18). O objetivo principal deste seguimento é assegurar a cura do paciente e, para tal, é necessário que se esteja atento para a detecção precoce da persistência ou recorrência da doença e se consiga a aderência adequada na terapêutica substitutiva com T4. A mensuração dos níveis de tiroglobulina (Tg) com os pacientes com ou sem uso de T4 revelou-se, porém, numa grande série de trabalhos, um ótimo meio diagnóstico para separar os indivíduos com metástases. Assim, todos os pacientes livres de metástases apresentam valores de Tg quase que completamente suprimidos, enquanto que os portadores de metástases evidenciam altos níveis de Tg e tem supressão parcial. Além dessa vantagem, o procedimento é mais conveniente para os doentes com boa evolução (a maioria), uma vez que não precisam suspender a tiroxina. A dosagem de Tg também tem se revelado mais sensível que a pesquisa de corpo inteiro (PCI) na experiência da maioria dos autores (1,14-18). Mesmo depois da introdução do TSH recombinante, a medida de Tg tem se evidenciado como o mais sensível marcador da recorrência ou persistência de câncer, sendo parâmetro mais sensível que a PCI após o TSH recombinante (1,18).

Outras indicações do uso da medida de Tg na prática médica incluem o diagnóstico diferencial da ingestão exógena de hormônios da tiróide (tirotoxicose factícia) com a tiroidite sub-aguda silenciosa, pois ambas podem apresentar TSH suprimido, hormônios tiroideanos elevados e cintilografia da tiróide sem captação; a tirotoxicose factícia, entretanto, apresenta Tg indetectável, mas a tiroidite tem os valores de Tg muito elevados causados pelo derrame de hormônios tiroideanos na circulação pela inflamação da tiróide. Pode ser útil também em casos de rastreamento neonatal de hipotiroidismo congênito para diferenciar entre atireose e defeitos de síntese dos hormônios da tiróide, onde quase sempre está muito elevada.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA DOSAGEM DE CALCITONINA

O carcinoma medular da tiróide é originário das células parafoliculares e tem prognóstico dependente da precocidade do tratamento. Pode ocorrer esporadicamente ou fazer parte das síndromes de endocrinopatia neoplásica múltipla (MEN). Para o seu diagnóstico

Tabela 3. Sumário das indicações clínicas da determinação dos anticorpos anti-tiróide (A-Tg, A-TPO, TRAb), da tiroglobulina (Tg) e da calcitonina (CT).

Analito	Indicação definitiva	Indicação possível
Anti-Tg	seguimento CA de tiróide	
A-TPO	diagnóstico Hashimoto diagnóstico Graves risco de hipo em HSC risco de TPP	diagnóstico diferencial TSA e Hashimoto
TRAb	diagnóstico Graves em BMN diagnóstico diferencial TPP risco Graves neonatal	risco remissão Graves
Tg	seguimento CA de tiróide diagnóstico diferencial TF/TSA	
CT	diagnóstico CA medular	diagnóstico diferencial nódulos

A-Tg: anticorpo anti-tiroglobulina; A-TPO: anticorpo anti-peroxidase; TSA: tireoidite sub-aguda; HSC: hipotireoidismo sub-clínico; TPP: tireoidite pós-parto; TF: tireotoxicose factícia

utiliza-se a dosagem de calcitonina, preferencialmente após o estímulo com cálcio, pentagastrina ou ambos. Esta tática é fundamental nos familiares de afetados, pois em caso de resposta positiva, o diagnóstico faz-se mais precocemente. No teste conjunto administramos por via endovenosa gluconato de cálcio na dose de 2 mg/kg em 1 minuto, seguido da pentagastrina na dose de 0,5 µg/kg. As amostras são colhidas aos 2, 5, 10 e 15 minutos após o término da injeção e na resposta normal os valores de calcitonina não podem ultrapassar 40 pg/mL.

Alguns autores têm proposto a dosagem de calcitonina basal seguida do teste de estímulo se este valor for elevado em todos os casos de nódulos de tiróide, mas esta proposta ainda não é consensual (19,20).

CONCLUSÃO

A tabela 3 resume nossa opinião referente às indicações das determinações dos anticorpos anti-tiróide, tiroglobulina e calcitonina.

REFERÊNCIAS

1. Spencer CA. International Thyroid Testing Guidelines, Proposed National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory Medicine Practices Guidelines, 2001.
2. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid antibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:315-37.
3. Jorge PT, Carneiro MCO, Matsumura LK, Bretas S, Maciel RMB. A importância da determinação simultânea de anticorpos anti-tiroglobulina e anti-microsomal no diagnóstico das doenças auto-imunes da tiróide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1988;32:69-71.

4. Maciel RMB, Vieira JGH, Fonseca RMG, Russo EMK, Oliveira MAD, Rocca A. Desenvolvimento de um método radioimunológico para a dosagem de tiroglobulina sérica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1986;30:31-9.
5. Maciel RMB, Segreto C, Buchala J, Rosa JC, Romão LA, Aoyama EM, et al. Aplicação da dosagem de tiroglobulina sérica no seguimento de pacientes portadores de câncer diferenciado de tiróide. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1986;30:60-3.
6. Marone MMS, Correa PHS, Maciel RMB, Scalissi NM, Bianco AC. Diagnóstico de metástases do carcinoma diferenciado de tiróide: pesquisa de corpo inteiro vs. tiroglobulina sérica. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1988;32:24-7.
7. Spencer CA. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies [editorial]. *Clin Chem* 1996;42:661-3.
8. Spencer CA, Takeuchi M, Kasarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996;42:164-73.
9. Vieira JGH, Maciel RMB, Hauache OM. Manual de provas funcionais em endocrinologia. Fleury-Centro de Medicina Diagnóstica, 2001
10. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JMI. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickam survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-68.
11. Ward LS, Carneiro MCO, Toledo AJT, Maciel RMB. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tiróide como método único indicativo de cirurgia: análise de custo-benefício. *Arq Brasil Endocrinol Metab* 1993;37:18-22.
12. Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid* 1999;9:685-9.
13. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-5.

-
14. Maciel RMB. Citologia aspirativa da tiróide: utilidade diagnóstica atual e perspectivas futuras. **Arq Brasil Endocrinol Metab** 2001;45:217-8.
 15. Schlumberger MJ. Medical progress: papillary and follicular thyroid carcinoma. **N Eng J Med** 1998;338:297-306.
 16. Maciel RMB. Carcinoma diferenciado da tiróide (papilífero e folicular): diagnóstico e conduta. **Arq Brasil Endocrinol Metab** 1998;42:299-305.
 17. Biscolla RPM, Cerutti JM, Maciel RMB. Detection of recurrent thyroid cancer by sensitive nested RT-PCR of thyroglobulin and sodium/iodine symporter messenger RNA transcripts in peripheral blood. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3623-7.
 18. Haugen BR, Pacini F, Reiners CI. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3877-85.
 19. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1589-93.
 20. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:338-41.

Endereço para Correspondência:

Rui M. B. Maciel
Laboratório de Endocrinologia Molecular
Disciplina de Endocrinologia, EPM/UNIFESP
Rua Pedro de Toledo, 781 – 12º. andar
04932 São Paulo, SP
fax: (011) 5084-5231
e-mail: rmaciel@endocrino.epm.br