

Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais

Primeira submissão em 30/06/06
Última submissão em 06/11/06
Aceito para publicação em 11/12/06
Publicado em 20/02/07

Atypical glandular cells in cervical smears: significance and current aspects

Adriana Bittencourt Campaner¹, Maria Antonieta Longo Galvão², Roberto Euzébio dos Santos³, Tsutomu Aoki⁴

unitermos	resumo
Células glandulares atípicas	Células glandulares atípicas (AGC) em esfregaços cervicovaginais são achados citológicos raros, porém de significado representativo. Sua incidência varia, na literatura, de 0,08% a 0,81%. O sistema Bethesda de 2001 classifica estas lesões glandulares como AGCs sem outras especificações, AGCs provavelmente neoplásicas, adenocarcinoma cervical <i>in situ</i> (AIS) e adenocarcinoma invasivo. Das mulheres portadoras de AGC, grande parte não apresentará qualquer tipo de alteração histológica em avaliação subsequente. Entretanto, em 17,4% a 62,2% dos casos serão encontradas lesões histológicas significativas, como neoplasias intra-epiteliais cervicais, AIS, neoplasias escamosas e glandulares, cervicais e endometriais, bem como neoplasias de outras localizações. O risco de doença significativa está relacionado à subdivisão de AGC encontrada. Em virtude da elevada probabilidade de anormalidades histológicas significativas em casos de AGC, a simples repetição citológica é insuficiente para o seguimento dessa condição. Esta atualização descreve a epidemiologia, a avaliação e a conduta das pacientes portadoras dessa anormalidade citológica.
Sistema Bethesda	
Esfregaço vaginal	

abstract

Atypical glandular cells (AGC) on cervical smears are unusual but important cytologic diagnosis. The incidence of AGC ranges from 0.08% to 0.81 % of all cervical smears tests. The 2001 Bethesda System nomenclature classifies these glandular lesions as AGC not otherwise specified, AGC favor neoplasia, endocervical adenocarcinoma in situ (AIS) and invasive adenocarcinoma. Of women with AGC smears, a great number will have no histologic abnormalities on further evaluation. However, 17.4% to 62.2% are found to have significant histologic lesions such as cervical intraepithelial neoplasia, AIS, squamous and glandular cancers from sites farther the cervix and endometrium. The risk of significant disease is related to the AGC subclassification that was found. Because of the high likelihood that AGC is associated with significant histological disease, simply repeating the cytological smear is not sufficient for the management of this condition. This review describes the epidemiology, evaluation and management of patients with these citologic readings.

key words

Atypical glandular cells
Bethesda System
Cervical smears

1. Professora doutora; instrutora de ensino do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).
2. Professora doutora; assistente de ensino do Departamento de Patologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – FCMSCSP.
3. Professor doutor, assistente de ensino do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (FCMSCSP).
4. Professor doutor; diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia (FCMSCSP).

Introdução

Em virtude dos programas atuais de rastreamento citológico, tem sido possível o encontro de esfregaços suspeitos ou atípicos em mulheres assintomáticas, possibilitando assim o diagnóstico e o tratamento precoce das lesões cervicais. Entretanto, a descrição de anormalidades citológicas relativas às células glandulares foi apenas introduzida pelo SISTEMA Bethesda de classificações citológicas cervicovaginais.

O termo atipias glandulares de significado indeterminado (AGUS) foi inicialmente proposto pelo sistema de Bethesda no ano de 1988. A definição inicial dessas atipias glandulares, quando não especificada sua localização, incluía aquelas células com diferenciação glandular que apresentassem atipias que excediam as alterações celulares reativas e reparativas cervicais, no entanto faltavam as características pertinentes ao adenocarcinoma invasivo. A categorização dessas anormalidades citológicas glandulares foi revisada exaustivamente no ano de 2001, refletindo esforços na tentativa de qualificar corretamente esses achados. Dessa maneira, o termo AGUS foi abandonando nessa nova revisão, principalmente por ser confundido com ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) ^(2, 26, 28, 30).

Na atualidade, as anormalidades glandulares são classificadas, à citologia, como células glandulares atípicas (AGC), sendo subdivididas em endocervicais ou endometriais, quando as características morfológicas celulares permitirem essa distinção, ou células glandulares atípicas sem outras especificações, quando sua origem não puder ser determinada (sem outras especificações [SOE]). No consenso de 2001 também foram incluídas duas outras novas categorias de lesões -invasivas glandulares: as células glandulares atípicas "provavelmente neoplásicas" (em que não são encontradas características suficientes para interpretação da lesão como sendo *in situ*) e o adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS). Entretanto, podem existir dificuldades técnicas na diferenciação entre os achados da lesão *in situ* e o adenocarcinoma endocervical invasivo inicial bem diferenciado ^(2, 14, 26, 30).

Na revisão do ano de 2001 do sistema Bethesda, o AIS é interpretado como o correspondente glandular do carcinoma espinocelular *in situ* ou neoplasia intra-epitelial cervical escamosa grau três (NIC 3). Esse sistema, no entanto, não incluiu os termos displasias glandulares ou lesões intra-epiteliais de baixo ou alto grau em seus critérios de avaliação ^(2, 30).

Segundo Gurbuz *et al.* ⁽⁸⁾, a terminologia atual AGC representaria maior probabilidade de encontro de anor-

malidades histológicas significativas em relação à categorização prévia de AGUS, sendo muito mais específica e representativa na definição da anormalidade glandular. Esses autores mostraram em seu estudo que a diferença na taxa de achados de alterações relevantes entre as duas classificações foi significativa, sendo 25% para AGUS e 42,8% para AGC.

Incidência

Na população geral, o encontro de atipias glandulares à citologia é pouco frequente. Embora a incidência dessa anormalidade citológica possa variar de um serviço para outro, seus valores oscilam, na literatura, entre 0,08% e 0,81%, podendo ser maior em séries com pacientes mais velhas (Tabela 1). Scheiden *et al.* ⁽²³⁾ encontraram que 94,6% de suas 183 pacientes portadoras de AGC apresentavam idade superior a 36 anos, sendo que a média etária foi de 54,9 anos. Já Mood *et al.* ⁽²¹⁾ encontraram 71,4% de suas pacientes com idade superior a 40 anos.

A **Tabela 1** demonstra a incidência de atipias glandulares citológicas em diversos estudos descritos na literatura. Em relação a esses trabalhos queremos ressaltar os de Guile *et al.* ⁽⁷⁾ e de Schnatz *et al.* ⁽²⁴⁾ por se tratarem de estudos de metanálise, englobando, assim, extensa casuística. Tem-se observado, com o passar dos anos, aumento na incidência das citologias AGC, provavelmente por maior observância e treinamento por parte dos citologistas e citotécnicos, aperfeiçoamento na coleta, bem como pelo real aumento na incidência de lesões glandulares ^(14, 20, 24).

Em nosso serviço da Santa Casa de São Paulo foram avaliadas 91.210 citologias entre janeiro de 2003 e maio de 2006, sendo encontradas 159 citologias que denotaram AGC (0,002%). Observamos também, em nossa casuística, aumento do número de casos com o passar dos anos.

Tem-se verificado que a incidência de atipias escamosas cervicais à citologia é significativamente maior em relação às atipias glandulares, sendo a primeira 10 vezes mais freqüente que a segunda. Dessa maneira, não é de se surpreender que menor número de informações em relação a essas últimas alterações citológicas esteja disponível na literatura ^(6, 13, 14, 19, 23). Cabe-nos também ressaltar que a reprodutibilidade entre observadores em casos de diagnósticos de ACG, bem como em casos de atipias escamosas, é baixa; em casos de atipias glandulares essa variabilidade estaria relacionada tanto com o diagnóstico como com a origem celular ^(13, 19, 23, 25).

Tabela 1 Incidência de células glandulares atípicas em diversos estudos apresentados na literatura

Autor	Citologias avaliadas	Células glandulares atípicas (%)
Eddy et al. ⁽⁵⁾	177.715	0,62
Kim et al. ⁽¹⁶⁾	407.451	0,08
Maneta et al. ⁽¹⁹⁾	76.018	0,19
Valdini et al. ⁽²⁷⁾	10.564	0,5
Hammoud et al. ⁽¹¹⁾	208.041	0,1
Mathers et al. ⁽²⁰⁾	409.495	0,1
Nasuti et al. ⁽²²⁾	86.234	0,2
Jeng et al. ⁽¹³⁾	51.452	0,09
Gutman et al. ⁽⁹⁾	11.800	0,38
Krane et al. ⁽¹⁷⁾	178.994	0,11
Scheiden et al. ⁽²³⁾	566.809	0,05
Guile et al. ⁽⁷⁾	2.455.206	0,34
Gurbuz et al. ⁽⁸⁾	18.995	0,46
Haidopoulos et al. ⁽¹⁰⁾	41.500	0,2
Schnatz et al. ⁽²⁴⁾	2.389.206	0,29
Mood et al. ⁽²¹⁾	9.390	0,81

Significado clínico

A presença de anormalidades glandulares à citologia pode representar amplo espectro de anormalidades à histologia definitiva. As alterações histológicas encontradas poderiam variar desde condições benignas ou reativas (como pólipos endocervicais e endometriais, metaplasia tubária, endometriose cervical, hiperplasia microglandular, alterações inflamatórias do trato genital e amostragem direta de células do segmento inferior do útero) até anormalidades histológicas significativas. Essas últimas incluiriam lesões cervicais escamosas e glandulares (malignas e pré-malignas), hiperplasias endometriais, adenocarcinomas endometriais invasivos e neoplasias extra-uterinas (tubárias, ovarianas e intestinais), entre outras^(8, 18, 21, 23, 24, 26).

A **Tabela 2** demonstra as porcentagens de anormalidades histológicas significativas encontradas em diversos estudos descritos na literatura (essas anormalidades significativas corresponderiam a lesões malignas e pré-malignas). Nos estudos por nós avaliados, esses valores oscilaram entre 17,4% e 62,2%.

Mathers *et al.*⁽²⁰⁾ demonstraram que, na presença dessa anormalidade citológica, o valor preditivo positivo para o encontro de anormalidades histológicas significativas foi de 72,66%, considerando tanto alterações glandulares como escamosas. Quando consideradas apenas as anormalidades

glandulares significativas, esse valor foi de 55,7%. Os autores enfatizam que esse valor preditivo positivo aumenta de acordo com o grau de anormalidade encontrado na citologia.

Dessas anormalidades histológicas significativas encontradas em casos de AGC, 12% a 46% teriam origem glandular, no entanto a maior parte dos estudos descreve as lesões escamosas, principalmente as NICs, como sendo aquelas encontradas com maior frequência (as NICs são encontradas em 9% a 54% casos). O AIS poderia ser encontrado em até 8% das mulheres portadoras de AGC, enquanto o adenocarcinoma cervical invasivo poderia ser identificado em 1% a 9% das mesmas^(8, 12, 20, 21-23).

Deve ser enfatizado que as subcategorias AGC-SOE e AGC provavelmente neoplásica representam riscos diferentes para o achado de anormalidades significativas, sendo que essas são muito mais frequentes na segunda categoria^(15, 18, 26, 28). Em estudo recente, Mood *et al.*⁽²¹⁾ demonstraram anormalidades histológicas significativas em 40% de suas pacientes com AGC-SOE e 72,7% das com AGC provavelmente neoplásica.

Em alguns casos é possível encontrar-se associação entre lesões escamosas e glandulares em uma mesma paciente com frequência de 40% a 50%^(14, 26). Eddy *et al.*⁽⁵⁾ enfatizam que as anormalidades glandulares apresentam maior risco de serem detectadas em estágio invasivo em relação

às escamosas, as quais são freqüentemente encontradas em seu estágio pré-invasivo. Esses autores avaliaram 531 pacientes portadoras de citologia com atipia glandular, das quais 191 apresentavam anormalidades histológicas. Dessas, 83% eram lesões pré-invasivas e 17%, invasivas; das pré-invasivas, 89% tratavam-se de lesões escamosas, enquanto 97% das invasivas eram glandulares.

Em importante trabalho de metanálise que avaliou 24 estudos referentes ao tema em questão, Schnatz *et al.*⁽²⁴⁾ encontraram 3.890 pacientes portadoras de citologias com anormalidades glandulares e seguimento disponível. Dessas mulheres, 70,9% apresentaram achados histológicos benignos; no restante dos casos encontraram-se 8,5% de lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau, 11,1% de lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau, 2,9% de adenocarcinoma *in situ*, 1,4% de hiperplasias endometriais e 5,2% de malignidades (as neoplasias mais encontradas foram em endométrio seguida de colo útero).

A **Tabela 3** aponta os achados histológicos significativos mais freqüentemente encontrados em diversos estudos da literatura relacionados ao tema. Nessa tabela também podemos observar que as NICs são as lesões histológicas mais comumente encontradas.

A idade parece ser fator de risco associado ao encontro de lesões histológicas significativas em pacientes com esse tipo de alteração citológica. Existiria maior incidência de anormalidades histológicas significativas, tanto escamosas como glandulares, em pacientes mais velhas, principalmente acima de 35 anos^(6, 10, 13, 14, 18, 22). Esse diagnóstico citológico deve ser descrito cuidadosamente em pacientes jovens, principalmente com menos de 30 anos, com o intuito de se evitar diagnósticos inequívocos, gerando-se supertratamentos⁽²³⁾.

A idade parece predizer o tipo de lesão a ser encontrado. Pacientes mais velhas estariam associadas a maior risco de anormalidades glandulares do tipo endometrial, enquanto as jovens, ao envolvimento cervical, principalmente lesões escamosas. As mulheres com idade superior a 50 anos apresentariam 8% de risco de neoplasia do corpo uterino, enquanto o mesmo seria de 1% para aquelas na pré-menopausa. Nessas últimas seria maior a probabilidade de se encontrar lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau e AIS, entretanto a freqüência de hiperplasias endometriais e de lesões invasivas, tanto endometriais quanto cervicais, nessa faixa etária é baixa em relação ao grupo de maior idade^(6, 10, 18, 21, 22, 26).

Tabela 2 Porcentagem de alterações histológicas significativas encontradas em casos de AGC em diversos estudos da literatura

Autor	Casos de AGC avaliados	Alterações significativas (%)
Eddy <i>et al.</i> ⁽⁵⁾	531	36
Veljovich <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	199	45
Kim <i>et al.</i> ⁽¹⁶⁾	268	25
Maneta <i>et al.</i> ⁽¹⁹⁾	80	45
Geier <i>et al.</i> ⁽⁶⁾	353	36
Valdini <i>et al.</i> ⁽²⁷⁾	45	17,4
Hammoud <i>et al.</i> ⁽¹¹⁾	114	48
Nasuti <i>et al.</i> ⁽²²⁾	128	42
Jeng <i>et al.</i> ⁽¹³⁾	49	24,5
Verdiani <i>et al.</i> ⁽²⁹⁾	159	62,2
Chhieng <i>et al.</i> ⁽³⁾	274	40,1
Gutman <i>et al.</i> ⁽⁹⁾	45	53,3
Krane <i>et al.</i> ⁽¹⁷⁾	108	34,2
Scheiden <i>et al.</i> ⁽²³⁾	183	56,3
Haidopoulos <i>et al.</i> ⁽¹⁰⁾	113	26,5
Mood <i>et al.</i> ⁽²¹⁾	42	52,4
Schnatz <i>et al.</i> ⁽²⁴⁾	3890	29,1

Tabela 3 Achados histológicos significativos em casos de citologia denotando AGC

Autor	Casos de AGC (%)	NIC (%)	Displasia glandular/ AIS (%)	Hiperplasia endometrial (%)	Neoplasias (%)
Kim et al. ⁽¹⁶⁾	268	10,4	4,9	2,2	7,5
Veljovich et al. ⁽²⁸⁾	199	23	2,5	2,5	4
Geier et al. ⁽⁶⁾	353	31	2	2,3	0,8
Hammoud et al. ⁽¹¹⁾	114	20,2	2,6	–	10,5
Jeng et al. ⁽¹³⁾	49	20,4	–	–	4,1
Verdiani et al. ⁽²⁹⁾	159	35,2	3,2	–	3,8
Chhieng et al. ⁽³⁾	274	33,9	1,1	1,5	3,6
Krane et al. ⁽¹⁷⁾	108	4,6	15,7	3,7	10,2
Scheiden et al. ⁽²³⁾	183	15,3	2,2	6	35,5
Guile et al. ⁽⁷⁾	4619	21,4	2,5	1,2	4,1
Mood et al. ⁽²¹⁾	42	30,9	4,8	2,4	11,9
Schnatz et al. ⁽²⁴⁾	3.890	19,6	2,9	1,4	5,2

Roteiro propedêutico e seguimento

Como podemos observar pelos dados apresentados, o achado citológico de AGC está associado à elevada incidência de lesões histológicas significativas, sendo a maioria delas relacionada às displasias cervicais escamosas. Apesar de todos os fatores mencionados, esse achado citológico ainda tem recebido atenção inadequada por grande parte dos ginecologistas. A grande maioria não tem noção de seu significado, considerando-o sem valor; outros não têm experiência ou orientação acerca da conduta a ser adotada.

Apesar de essa anormalidade citológica não ser encontrada com frequência, o seu manejo é problemático por diversos fatores a serem considerados: as lesões glandulares, bem como o adenocarcinoma invasivo, estão se tornando cada vez mais frequentes em pacientes jovens; a associação com neoplasias e displasias escamosas cervicais é elevada, sendo que essas últimas podem obscurecer as lesões glandulares; os achados colposcópicos referentes às lesões glandulares não são patognomônicos; as lesões glandulares da endocérvice são difíceis de ser visualizadas e biopsiadas pela colposcopia, em virtude de sua localização endocervical por vezes alta, ou na profundidade das criptas, do pequeno diâmetro e da multicentricidade; as anormalidades citológicas glandulares podem representar neoplasias extra-uterinas (ovário, cólon, tubas)^(17, 26, 27).

Jeng *et al.*⁽¹³⁾ enfatizam a necessidade de citopatologista experiente na área para confirmação dos referidos

diagnósticos e conseqüente diminuição da variação interobservador.

A conduta diante de pacientes portadoras de anormalidades glandulares à citologia pode variar sobremaneira, dependendo do tipo de alteração citológica encontrado. Como a inclusão dessa nova categoria de atipias glandulares foi incorporada há pouco mais de 10 anos à classificação citológica, a conduta definitiva a ser adotada em relação a esse tipo de anormalidade ainda não foi determinada definitivamente e continua em constante avaliação. Enfatiza-se, no entanto, que o seguimento citológico isolado é inadequado^(15, 26, 27).

A Sociedade Americana de Colposcopia e grande parte dos serviços de genitoscopia do Brasil e do mundo seguem o consenso de 2001 de Bethesda relacionado ao manejo das anormalidades citológicas⁽³⁰⁾, que recomenda como propedêutica inicial:

- avaliação colposcópica em todas as subcategorias de atipias glandulares, com exceção das pacientes portadoras de atipias citológicas endometriais, para as quais a propedêutica deverá ser direcionada;
- avaliação vaginal detalhada;
- amostragem endocervical em todas as subcategorias de atipias glandulares, com exceção das pacientes portadoras de atipias citológicas endometriais, para as quais a propedêutica deverá ser direcionada;
- propedêutica endometrial (curetagem uterina ou histeroscopia diagnóstica) deve ser instituída em pacientes acima de 35 anos de idade ou naquelas mais

jovens portadoras de sangramento uterino anormal;

- mulheres com atipias glandulares favorecendo origem específica devem ser conduzidas de acordo com o tipo de anormalidade encontrado, como, por exemplo, pacientes com atipias endometriais deverão ser submetidas à avaliação endometrial.

Em relação à necessidade de se considerar propedêutica endometrial em pacientes com ACG, é consenso que a mesma deva ser instituída em todas as mulheres com idade superior a 35 anos, com a finalidade de se afastar quaisquer tipos de anormalidades nessa localização, as quais são mais frequentemente encontradas nessa faixa etária^(5, 6, 21, 27, 30). Já para aquelas com idade inferior a 35 anos, o consenso de Bethesda de 2001 recomenda esse tipo de investigação quando da presença de células suspeitas endometriais ou sangramento uterino anormal⁽³⁰⁾. No entanto, a Sociedade Americana de Colposcopia propõe para o próximo consenso, que foi realizado em 2006, a inclusão de novas indicações de propedêutica endometrial além daquelas já mencionadas: presença de células glandulares atípicas não-específicas, porém com propedêutica cervical negativa; condições sugestivas de anovulação (obesidade, síndrome dos ovários policísticos [SOP] etc.); fatores de elevado risco para neoplasia endometrial⁽¹⁾.

O manejo e o seguimento das pacientes com AGC e propedêutica inicial negativa dependerão da subdivisão de AGC encontrada inicialmente, a qual reflete o risco de encontro de anormalidades histológicas significativas. As portadoras de atipias citológicas glandulares não-especificadas (SOE) devem ser seguidas rigorosamente a cada quatro a seis meses através de propedêutica citológica e colposcópica até que se obtenham quatro citologias negativas. Na presença de atipia glandular persistente e achados histológicos negativos, considerar a conização cervical. Nesses casos, as neoplasias não-uterinas também devem ser lembradas e outros exames, como ultra-som, histologia endometrial em jovens, avaliação intestinal, entre outros, devem ser utilizados com o intuito de descartá-las^(14, 15, 19, 27). Chhieng *et al.*⁽³⁾ e Mood *et al.*⁽²¹⁾ enfatizam que grande parte de suas anormalidades histológicas significativas nessa categoria citológica foi encontrada durante o seguimento das mesmas, sugerindo, assim, seguimento rigoroso e prolongado apesar de resultados iniciais negativos.

Para pacientes portadoras de citologias com atipias glandulares favorecendo neoplasia invasiva ou de adenocarcinoma *in situ*, a habilidade da citologia em distinguir o AIS do adenocarcinoma invasivo é limitada, indicando-se, portanto, avaliação histológica a todos os casos. O achado citológico de AIS representaria risco de encontro de AIS à histologia em

48% a 69% das mulheres e de adenocarcinoma invasivo em 38% das mesmas. Dessa maneira, também se recomenda procedimento excisional em casos de atipias glandulares favorecendo neoplasia invasiva ou de adenocarcinoma *in situ*, quando da avaliação inicial negativa^(15, 26, 27).

A conização cervical em suspeita de lesões glandulares deve ser realizada preferencialmente pelo método tradicional (conização a frio), devendo ser longa (2 a 2,5 cm) e conter toda a zona de transformação. As peças obtidas através da cirurgia de alta frequência apresentar-se-iam de menor tamanho, com maior chance de margens comprometidas pela doença e lesadas pelo dano térmico, dificultando a avaliação e a identificação da doença invasiva^(15, 26, 27).

De maneira alternativa, o consenso sugere que as mulheres com atipias citológicas glandulares não-especificadas (SOE) e propedêutica inicial negativa podem ser submetidas à pesquisa de DNA/papilomavírus humano (HPV). Caso o resultado se mostre negativo, elas podem retornar ao seguimento anual, posto que o fator oncogênico primordial não está presente; caso contrário, deve ser mantido o esquema anterior⁽¹⁾.

Os testes de biologia molecular direcionados à pesquisa do DNA/HPV em mulheres portadoras de atipias glandulares não devem ser utilizados como passo propedêutico inicial, nem de maneira isolada para o rastreamento, visto não apresentar sensibilidade suficiente para tal⁽³⁰⁾. Derchain *et al.*⁽⁴⁾ enfatizam que a presença de DNA de HPV de alto risco em pacientes portadoras de alterações citológicas glandulares estaria intimamente relacionada ao encontro de lesões histológicas significativas (diagnóstico de NIC 2 ou de lesão de maior gravidade), com risco relativo de 51,8%. Irvin *et al.*⁽¹²⁾ demonstraram que mulheres portadoras de atipias glandulares nas quais foi encontrado o HPV de alto risco apresentaram risco 12 vezes maior de NIC do que aquelas sem sua presença. No entanto, as positivas para o vírus tinham menor chance de patologias endometriais. Os autores afirmam que a pesquisa do DNA viral pode ser considerada sensível a teste para o diagnóstico das NICs com excelente valor preditivo negativo para a ausência desse tipo de lesão cervical.

Quando do encontro de anormalidades histológicas durante a avaliação inicial ou durante o seguimento, a conduta a ser instituída dependerá do achado histológico em questão, isto é, NIC, AIS, neoplasias cervicais ou endometriais, entre outras. Mesmo que alterações escamosas sejam encontradas durante a rotina propedêutica em casos de AGC, as pacientes devem ser avaliadas adequadamente em virtude de a associação entre lesões escamosas e glandulares ser frequente em uma mesma paciente^(14, 15, 27).

Referências

1. AMERICAN SOCIETY FOR COLPOSCOPY AND CERVICAL PATHOLOGY (ASCCP). 2006 consensus conference bulletin board. Disponível em: <<http://www.asccp.org/consensus/bulletin>>. Acesso em: 1 jun. 2006.
2. CARVALHO, C. R. N.; CAMPANER, A. B. Conduta frente aos achados anormais da endocérvice nas lesões glandulares e no adenocarcinoma in situ. In: MARTINS, N.V.; RIBALTA, J. C. L. *Patologia do trato genital inferior*. São Paulo: Roca, 2005. p. 707-13.
3. CHHIENG, D. C. et al. Women with atypical glandular cells: a long-term follow-up study in a high-risk population. *Am J Clin Pathol*, v. 122, n. 45, p. 75-9, 2004.
4. DERCHAIN, S. F. et al. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. *Gynecol Oncol*, v. 95, n. 3, p. 618-23, 2004.
5. EDDY, G. L. et al. Biopsy findings in five hundred thirty-one patients with atypical glandular cells of uncertain significance as defined by the Bethesda system. *Am J Obstet Gynecol*, v. 177, n. 5, p. 1188-95, 1997.
6. GEIER, C. S.; WILSON, M.; CREASMAN, W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*, v. 184, n. 2, p. 64-9, 2001.
7. GUILLE, M.W. et al. The clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance. *Obstet Gynecol*, v. 105, n. 4, suppl, p. 245, 2005.
8. GURBUZ, A. et al. Atypical glandular cells: improvement in cytohistologic correlation by the 2001 Bethesda system. *Int J Gynecol Cancer*, v. 15, n. 5, p. 903-10, 2005.
9. GUTMAN, G. et al. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance upon cervical cytologic examination in Israeli Jewish women. *Br J Cancer*, v. 90, n. 11, p. 2194-6, 2004.
10. HAIDOPOULOS, D. A. et al. Histologic implications of Pap smears classified as atypical glandular cells. *J Reprod Med*, v. 50, n. 7, p. 539-42, 2005.
11. HAMMOUD, M.M. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance. Histologic findings and proposed management. *J Reprod Med*, v. 47, n. 4, p. 266-70, 2002.
12. IRVIN, W. et al. The utility of HPV DNA triage in the management of cytological AGC. *Am J Obstet Gynecol*, v. 193, n. 2, p. 559-65, 2005.
13. JENG, C. J. et al. Cytologic and histologic review of atypical glandular cells (AGC) detected during cervical cytology screening. *Int J Gynecol Cancer*, v. 13, n. 4, p. 518-21, 2003.
14. JONES, H. Clinical treatment of women with atypical squamous cells of undetermined significance or atypical glandular cells of undetermined significance cytology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 43, n. 2, p. 381-93, 2000.
15. KAFERLE, J. E.; MALOUIN, J. M. Evaluation and management of the AGUS Papanicolaou smear. *Am Fam Physician*, v. 63, n. 11, p. 2239-44, 2001.
16. KIM, T. J. et al. Clinical evaluation of follow-up methods and results of atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) detected on cervicovaginal Pap smears. *Gynecol Oncol*, v. 73, n. 2, p. 292-8, 1999.
17. KRANE, J. F. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance. Outcome predictions based on human papillomavirus testing. *Am J Clin Pathol*, v. 121, n. 1 p. 87-92, 2004.
18. LIU, W. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance: significance of cell type and age on patient management. *J Low Genit Tract Dis*, v. 6, n. 2, p. 92-6, 2002.
19. MANETTA, A. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance in cervical cytologic findings. *Am J Obstet Gynecol*, v. 180, n. 4 p. 883-8, 1999.
20. MATHERS, M. E.; JOHNSON, S. J.; WADEHRA, V. How predictive is a cervical smear suggesting glandular neoplasia? *Cytopathology*, v. 13, n. 2, p. 83-91, 2002.
21. MOOD, N. I. et al. A cytohistologic study of atypical glandular cells detected in cervical smears during cervical screening tests in Iran. *Int J Gynecol Cancer*, v. 16, n. 1 p. 257-61, 2006.
22. NASUTI, J. F.; FLEISHER, S. R.; GUPTA, P. K. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): clinical considerations and cytohistologic correlation. *Diagn Cytopathol*, v. 26, n. 3, p. 186-90, 2002.
23. SCHEIDEN, R. et al. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: incidence and follow up. *BMC Cancer*, n. 4, p. 37, 2004.
24. SCHNATZ, P.F. et al. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol*, v. 107, n. 3, p. 701-8, 2006.
25. SIMSIR, A. et al. Glandular cell atypia on Papanicolaou smears: interobserver variability in the diagnosis and prediction of cell of origin. *Cancer*, v. 99, n. 6, p. 323-30, 2003.
26. SOTO-WRIGHT, V.; SAMUELSON, R.; MCLELLAN, R. Current management of low-grade squamous intraepithelial lesion, high-grade squamous epithelial lesion, and atypical glandular cells. *Clin Obstet Gynecol*, v. 48, n. 1, p. 147-59, 2005.
27. VALDINI, A. et al. Incidence and evaluation of an AGUS Papanicolaou smear in primary care. *J Am Board Fam Pract*, v. 14, n. 3, p. 172-7, 2001.
28. VELJOVICH, D.S. et al. Atypical glandular cells of undetermined significance: a five-year retrospective histopathologic study. *Am J Obstet Gynecol*, v. 179, n. 2, p. 382-90, 1998.
29. VERDIANI, L. A. et al. Atipia de células glandulares em esfregaços do colo do útero: avaliação dos métodos propedêuticos. *RBGO*, v. 25, n. 3, p. 193-200, 2003.
30. WRIGHT, T. C. et al. ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*, v. 287, n. 16, p. 2120-9, 2002.

Endereço para correspondência

Adriana Bittencourt Campaner
 Av. Rebouças, 1.511/142 – Jardim América
 CEP 05401-200 – São Paulo-SP
 Tel.: (11) 3064-2878
 Fax: (11) 2176-7211
 e-mail: abcampaner@terra.com.br