



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO INFANTIL**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM SAÚDE DA MULHER E DA CRIANÇA**

**JOSMARA XIMENES ANDRADE FURTADO**

**ESTUDO COMPARATIVO DA MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA E  
MASTITE POR TUBERCULOSE: ACHADOS CLÍNICOS, MÉTODOS DE INVE-  
STIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E DESFECHOS TERAPÊUTICOS**

**FORTALEZA**  
**2018**

**JOSMARA XIMENES ANDRADE FURTADO**

**ESTUDO COMPARATIVO DA MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA E  
MASTITE POR TUBERCULOSE: ACHADOS CLÍNICOS, MÉTODOS DE INVE-  
STIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E DESFECHOS TERAPÊUTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança. Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde Materno-Infantil.

**Orientador:** Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros

**Coorientador:** Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto

**FORTALEZA  
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- F987e Furtado, Josmara Ximenes Andrade.  
Estudo comparativo da mastite granulomatosa idiopática e mastite por tuberculose: achados clínicos, métodos de investigação diagnóstica e desfechos terapêuticos. : Estudo observacional / Josmara Ximenes Andrade Furtado. – 2018.  
84 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Saúde da Mulher e da Criança, Fortaleza, 2018.  
Orientação: Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros.  
Coorientação: Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto.
1. mastite granulomatosa. 2. mastite. 3. tuberculose. 4. mastite lobular granulomatosa. I. Título.  
CDD 610
-

**JOSMARA XIMENES ANDRADE FURTADO**

**ESTUDO COMPARATIVO DA MASTITE GRANULOMATOSA IDIOPÁTICA E  
MASTITE POR TUBERCULOSE: ACHADOS CLÍNICOS, MÉTODOS DE INVE-  
STIGAÇÃO DIAGNÓSTICA E DESFECHOS TERAPÊUTICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher e da Criança. Área de concentração: Atenção Integrada e Multidisciplinar à Saúde Materno-Infantil.

Aprovado em: 23/04/2018

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto (Coorientador)  
Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. José Eleutério Júnior.  
Universidade Federal do Ceará

---

Dra. Lina Araújo Barbosa  
Instituto do Câncer do Ceará (ICC)

## DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Josimar (*in memoriam*) e Mazinha, que são exemplos de honestidade, persistência, dedicação e obstinação, agradeço toda a benevolência conferidas durante a minha existência.

Ao meu amado esposo Bruno e querida filha Marcela, agradeço o amor incondicional, apoio e compreensão para que eu me dedicasse à minha formação.

Aos meus sogros, Fernando, Irisdalva, Marcelo (*in memoriam*) e Irismar, pelo carinho e cuidado de filha durante todos estes anos.

Aos meus irmãos Josimar Filho, Jesusmar, Mário, Jorge e Jori; às minhas cunhadas Andrea, Elaine e Cibele; e aos meus sobrinhos João Victor, Jorge André, Júlio César, Sofia e Victória por compartilharem os mais importantes momentos da minha vida.

*Cada dia de minha vida tem valor para toda a jornada.  
Oro por força para o dia de hoje e encorajamento para amanhã  
(2º Timóteo 4:7)*

## AGRADECIMENTOS

À Maternidade Escola Assis Chateaubriand e ao Hospital São José de Doenças Infecciosas por disponibilizarem os registros médicos para realização de minha dissertação de mestrado.

Ao meu orientador e amigo Dr. Francisco das Chagas Medeiros e coorientador Dr. Roberto da Justa Pires Neto pela paciência, ensinamentos e oportunidade de poder compartilhar suas experiências.

À Dra. Cristiane Cunha Frota, professora da Universidade Federal do Ceará, por disponibilizar a realização de exames para pesquisa de micobactérias por PCR nas pacientes da Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

Ao Professor Dr. Jesusmar Ximenes Andrade, professor adjunto do curso de Ciências Contábeis e pesquisador no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comunidade do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí-CCS/UFPI, pela realização dos testes estatísticos com dedicação e disponibilidade integral.

À Iranilde Moreira Souza, secretária do Departamento de Saúde Materno Infantil da Universidade Federal do Ceará, pela paciência, apoio e cuidado com todos os mestrados deste programa de mestrado profissional.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Caso clínico 1- Mastite granulomatosa idiopática.....	20
<b>Figura 2</b>	Caso clínico 2 - Mastite granulomatosa idiopática .....	20
<b>Figura 3</b>	Caso clínico 3 - Tuberculose mamária .....	20
<b>Figura 4</b>	Caso clínico 4 - Tuberculose mamária .....	21
<b>Figura 5</b>	Imagens de ultrassonografia mamária da mastite granulomatosa.....	22
<b>Figura 6</b>	Imagem de mamografia da mastite granulomatosa .....	22
<b>Figura 7</b>	Características histológicas da mastite granulomatosa idiopática.....	23
<b>Figura 8</b>	Granulomas de células gigantes na tuberculose mamária em exame histológico .....	23
<b>Figura 9</b>	Desenho esquemático deste estudo com avaliação dos desfechos terapêuticos da tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática .....	31
<b>Figura 10</b>	Gráfico do tempo de tratamento em mulheres com tuberculose mamária ..	49
<b>Figura 11</b>	Fluxograma de avaliação de desfechos terapêuticos da tuberculose mamária e mastite granulomatosa: total de casos analisados .....	51

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Etiologia da mastite granulomatosa.....	18
<b>Quadro 2</b>	Características clínicas utilizadas na diferenciação da mastite granulomatosa idiopática da mastite por tuberculose .....	24
<b>Quadro 3</b>	Características histológicas utilizadas para diferenciar mastite granulomatosa idiopática da mastite por tuberculose .....	24

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Estimativa agregada de taxa de remissão / resolução completa para mulheres com mastite granulomatosa idiopática .....	26
<b>Tabela 2</b>	Motivos que excluíram a participação de 54 casos deste estudo .....	35
<b>Tabela 3</b>	Resultados de predileção de lateralidade de acometimento das mamas na tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.....	36
<b>Tabela 4</b>	Análise de associação entre uso de contraceptivo oral, parto e amamentação com o diagnóstico de mastite granulomatosa .....	36
<b>Tabela 5</b>	Análise de associação entre trauma, tabagismo e contactante de tuberculose pulmonar com o diagnóstico de mastite granulomatosa .....	37
<b>Tabela 6</b>	Sinais e sintomas locorregionais da mastite granulomatosa .....	37
<b>Tabela 7</b>	Sintomas sistêmicos da mastite granulomatosa .....	38
<b>Tabela 8</b>	Tamanho da área de nodularidade mamária ao exame clínico .....	38
<b>Tabela 9</b>	Suspeição de neoplasia maligna ao exame clínico das mamas .....	38
<b>Tabela 10</b>	Classificação BIRADS de exames de ultrassonografia mamária na mastite granulomatosa.....	39
<b>Tabela 11</b>	Alterações evidenciadas à ultrassonografia na tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática .....	40
<b>Tabela 12</b>	Classificação BIRADS de exame de mamografia na mastite granulomatosa .....	40
<b>Tabela 13</b>	Achados mamográficos em mulheres com diagnóstico de tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.....	40
<b>Tabela 14</b>	Resultados do hemograma e associação com tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática .....	41
<b>Tabela 15</b>	Resultados de exames hematológicos diversos e associação com tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática .....	41
<b>Tabela 16</b>	Resultados de exames sorológicos para avaliação de doenças autoimunes/hormonais na tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática .....	42
<b>Tabela 17</b>	Resultados de exames sorológicos para avaliação de associação de doenças infecciosas com mastite granulomatosa.....	43
<b>Tabela 18</b>	Avaliação da medida do PPD na tuberculose mamária e mastite gra-	

	nulomatosa idiopática .....	43
<b>Tabela 19</b>	Resultados de achados histológicos na mastite granulomatosa: granulomas e necrose .....	44
<b>Tabela 20</b>	Análise de associação de celularidade em exame histológico.....	44
<b>Tabela 21</b>	Métodos de avaliação diagnóstica na mastite granulomatosa.....	46
<b>Tabela 22</b>	Avaliação de concordância diagnóstica presuntiva nos casos curados após segundo desfecho.....	46
<b>Tabela 23</b>	Resultados de sensibilidade e especificidade do método de ZN em identificar o BAAR em fragmento de biópsia de mulheres com tuberculose mamária .....	47
<b>Tabela 24</b>	Resultados de sensibilidade e especificidade do método de ZN em identificar o BAAR em aspirado mamário (pesquisa direta) para identificar o BAAR em pacientes com tuberculose mamária .....	47
<b>Tabela 25</b>	Resultados de sensibilidade e especificidade do método de cultura para identificação do BK nos casos de tuberculose mamária.....	48
<b>Tabela 26</b>	Tempo médio de tratamento e tempo de melhora dos sintomas deste estudo na MGI e TM após início de tratamento .....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AST	Aspartato aminotransferase
BIRADS	<i>Breast Image Reporting and Data System</i>
EMB	Etambutol
FAN	Fator antinúcleo
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
IC	Intervalo de confiança
INH	Isoniazida
JQS	Junção dos quadrantes superiores
JQM	Junção dos quadrantes superiores
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
MG	Mastite granulomatosa
MGI	Mastite granulomatosa idiopática
MTX	Metotrexate
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NA	Não avaliado
PAAF	Punção aspirativa com agulha fina
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PPD	Derivado protéico purificado
PZA	Pirazinamida
QQL	Quadrantes laterais
RC	Remissão completa
RIF	Rifampicina
SMX-TMP	Sulfametoxazol-trimetropim
TB	Tuberculose
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TM	Tuberculose mamária
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
VDRL	<i>Venereal disease research laboratory</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VP	Verdadeiro positivo
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo

ZN

Ziehl Neelsen

## RESUMO

Mastite granulomatosa (MG) é uma condição inflamatória crônica e de difícil diagnóstico, acometendo geralmente mulheres no menacme e simulando neoplasia maligna, tanto em suas características clínicas quanto a mamografia e ultrassom. Pode apresentar múltiplas recidivas, apesar do uso de várias drogas, causando deformidades mamárias e impactando na qualidade de vida. Classifica-se em forma específica e não-específica (idiopática). Entre as causas de MG específica incluem-se a tuberculose, sarcoidose, doenças autoimunes, hiperprolactinemia. A forma idiopática é um diagnóstico de exclusão. Identificar a etiologia da doença e avaliar as características clínicas, exames de diagnóstico e desfechos terapêuticos, principalmente na tuberculose mamária (TM) e na mastite granulomatosa idiopática (MGI). O estudo é retrospectivo com avaliação de registros de prontuários médicos de 76 mulheres com hipótese diagnóstica de MG (55 TM e 21 MGI), entre 2007 e 2017, baseada em achados clínicos e exames laboratoriais (identificação do bacilo pela coloração de Ziehl Neelsen, cultura e PCR). As associações do diagnóstico final (TM e MGI) com as características clínico-epidemiológicas, radiológicas, laboratoriais, histopatológicas e terapêuticas foram analisadas pelo teste qui-quadrado, Exato de Fisher e teste de *t de Student*. O Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre o diagnóstico inicial presuntivo para TM e MGI e os que realmente tiveram TM e MGI. Foi observada associação positiva (significância estatística) para o diagnóstico diferencial da TM e MGI somente nas alterações de neutrófilos em hemograma, transaminases e presença de células gigantes multinucleadas do tipo Langhans na histologia. A sensibilidade da cultura para isolamento do bacilo da tuberculose foi de 10%, da coloração de Ziehl Neelsen (ZN) em aspirado mamário foi de 7,1% e de 3,3% no ZN de exame histológico. O diagnóstico baseado somente na presunção, sem evidência do bacilo em exames microbiológicos, apresentou uma concordância de 98,1% com coeficiente de *Kappa* igual a 0,95. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico de TM e MGI, baseado em achados presuntivos, foi considerado ótimo e confiável pelo teste de concordância. A sensibilidade dos métodos de diagnóstico microbiológico foi baixa, o que está de acordo com os dados da literatura, no entanto são importantes para auxiliar na definição da etiologia da doença e diminuir a probabilidade de falha terapêutica com desfechos desfavoráveis. Não há um senso comum sobre a investigação e o tratamento da MG, no entanto novas abordagens diagnósticas e terapêuticas são importantes para a condução desta doença, dada a sobreposição de achados clínicos, laboratoriais e histológicos.

**Palavras-chaves:** Mastite Granulomatosa. Mastite. Tuberculose. Mastite Lobular Granulomatosa.

## ABSTRACT

Granulomatous mastitis (GM) is an inflammatory condition chronic and difficult to diagnose, usually affecting women in the menacme and simulating malignant neoplasm, both in its clinical characteristics and in mammography and ultrasound. It can present multiple recurrences, despite the use of several drugs, causing breast deformities and influencing the quality of life. It's classified in specific and non-specific (idiopathic) form. Among the specific causes of MG are tuberculosis, sarcoidosis, autoimmune diseases, and hyperprolactinemia. The idiopathic form is a diagnosis of exclusion. To identify the etiology of the disease and evaluate the clinical characteristics, diagnostic tests and therapeutic outcomes, mainly in mammary tuberculosis (MT) and idiopathic granulomatous mastitis (IGM). This is a retrospective study was carried out to evaluate the medical records of 76 women diagnosed with GM (55 MT and 21 IGM) between 2007 and 2017, based on clinical findings and laboratory tests (identification of bacillus by Ziehl Neelsen staining, culture and PCR). The associations of the final diagnosis (MT and IGM) with the clinical-epidemiological, radiological, laboratory, histopathological and therapeutic characteristics analyzed by the chi-square test, Fisher's Exact and Student's t-test. Kappa used to evaluate the agreement between the initial presumptive diagnosis for MT and MGI and those who actually had MT and IGM. A positive association (statistical significance) observed for the differential diagnosis of MT and IGM only in neutrophil changes in hemogram, transaminases and the presence of multinucleated giant cells of Langhans type in histology. The culture sensitivity for tuberculosis bacillus isolation was 10%; the Ziehl Neelsen (ZN) staining in the mammary aspirate was 7.1% and 3.3% in the ZN of the histological examination. The diagnosis based only on the presumption, without evidence of the bacillus in microbiological examinations, showed a concordance of 98.1% with a Kappa coefficient equal to 0.95. The MT and IGM diagnosis, based only on the presumption, considered optimal and reliable by the concordance test. The sensitivity of the microbiological diagnostic methods was low, which agrees with the literature data; however, they are important to help define the etiology of the disease and reduce the probability of therapeutic failure with unfavorable outcomes. There is no common sense about the investigation and treatment of MG, however new diagnostic and therapeutic approaches are important for the management of this disease, given the overlap of clinical, laboratory and histological findings.

**Key words:** Granulomatous mastitis. Mastitis. Tuberculosis. Granulomatous Lobular Mastitis.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>1.1 Revisão da Literatura</b> .....	17
<b>1.2 Justificativa</b> .....	27
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	28
<b>2.1 Objetivo Geral</b> .....	28
<b>2.2 Objetivos Específicos</b> .....	28
<b>3 HIPÓTESES</b> .....	29
<b>4 MATERIAL E MÉTODO</b> .....	30
<b>4.1 Tipo de Estudo</b> .....	30
<b>4.2 População e Amostra</b> .....	30
<b>4.3 Elegibilidade</b> .....	30
4.3.1 <i>Critérios de Inclusão</i> .....	30
4.3.2 <i>Critérios de Exclusão</i> .....	30
4.3.3 <i>Desenho do estudo</i> .....	31
<b>4.4 Instrumento de coleta de dados</b> .....	32
<b>4.5 Coleta dos dados</b> .....	32
<b>4.6 Processamento e Análise estatística</b> .....	33
<b>4.7 Aspectos Éticos</b> .....	34
<b>5 RESULTADOS</b> .....	35
<b>5.1 Características clínico-epidemiológicas</b> .....	35
<b>5.2 Avaliação radiológica</b> .....	39
<b>5.3 Avaliação laboratorial (hematológica e PPD)</b> .....	40
<b>5.4 Avaliação histológica e microbiológica</b> .....	43
<b>5.5 Tratamento</b> .....	48

<b>5.6 Desfechos terapêuticos .....</b>	<b>50</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>52</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>66</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>68</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO A .....</b>	<b>80</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Revisão da Literatura

As doenças inflamatórias da mama são as mais diversas, podendo apresentar características clínicas e radiológicas por vezes indistinguíveis entre si, no entanto, os achados histológicos e microbiológicos podem sugerir a sua real etiologia. As mastites podem ser classificadas como infecciosas, não infecciosas e as relacionadas a carcinomas mamários (MOHAMMED *et al.*, 2013). Outra classificação também descrita na literatura são as denominadas mastites granulomatosa e não-granulomatosa (D'ALFONSO *et al.*, 2015).

As mastites não-granulomatosas são as mais frequentes e geralmente respondem de forma eficaz à drenagem de abscessos e/ou à antibioticoterapia convencional para *Staphylococcus aureus*; a necrose gordurosa, ectasia ductal, mastopatia diabética, abscessos mamários puerperais (lactacionais) e não-puerperais (subareolares) são exemplos desse tipo de condição (MOHAMMED *et al.*, 2013; D'ALFONSO *et al.*, 2015).

A mastite granulomatosa (MG) é uma condição benigna de etiologia e patogênese ainda desconhecidas e poucos artigos existem na literatura sobre o assunto, sendo a maioria relatos e séries pequenas de casos (ELZAHABY *et al.*, 2016; SEO *et al.*, 2012). A doença foi primeiro descrita por Kessler e Wolloch em 1972, compreendendo 24% de todas as doenças inflamatórias da mama, podendo ser subclassificadas em dois tipos principais: específica e idiopática. O termo “MG específica” está relacionado às condições em que o fator etiológico pode ser identificado, no entanto, a mastite granulomatosa idiopática (MGI) ou mastite lobular granulomatosa refere-se às condições que podem levar a uma reação granulomatosa na mama, não sendo definido um agente etiológico (AKBULUT *et al.*, 2011; ALTINTOPRAK *et al.*, 2014; ATAK *et al.*, 2015).

As mastites granulomatosas (MG) são de ocorrência rara e de difícil definição terapêutica, podendo apresentar múltiplas recorrências durante o seguimento, caso não tenham um manejo satisfatório (MOHAMMED *et al.*, 2013). Diversas condições podem desencadear manifestações granulomatosas mamárias, a citar: tuberculose, sarcoidose, vasculites (Granulomatose de Wegener e Síndrome de Churg-Strauss), anticoncepcionais orais, hiperprolactinemia, reações do tipo corpo estranho, traumas mamários, linfomas, fungos e outras infecções por micobactérias (OCAL *et al.*, 2010; HUR *et al.*, 2013; JALES *et al.*, 2014; BENSON e DUMITRU, 2016) (Quadro1).

Quadro 1: Etiologia da mastite granulomatosa

<p><b>Causas infecciosas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacteriana <ul style="list-style-type: none"> <li>Tuberculose</li> <li>Hanseníase</li> <li>Doença da arranhadura do gato</li> </ul> </li> <li>• Fúngica <ul style="list-style-type: none"> <li>Histoplasmose</li> <li>Criptococose</li> </ul> </li> <li>• Protozoários <ul style="list-style-type: none"> <li>Esquistossomose</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Causas autoimunes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença de Crohn</li> <li>• Sarcoidose</li> <li>• Vasculites <ul style="list-style-type: none"> <li>Poliangeíte granulomatosa (Doença de Wegener)</li> <li>Arterite de células gigantes</li> <li>Arterite de Takayasu</li> <li>Síndrome de Churg Strauss</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Materiais inertes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Silicone</li> <li>• Berílio</li> </ul> <p><b>Idiopática</b></p>
---

Fonte: Adaptada e traduzida de BENSON; DUMITRU (2016).

As causas de MG específica mais frequentemente evidenciadas são a tuberculose (TB) e a sarcoidose (SALEHI *et al.*, 2014). A TB é uma doença infectocontagiosa que afeta prioritariamente os pulmões, podendo também ocorrer em outros órgãos. Essa condição é causada por diferentes espécies do gênero *Mycobacterium*, em especial a *M. tuberculosis*, também conhecida como bacilo de Koch (BK), mas outras podem também fazê-lo, como a *M. bovis*. A transmissão ocorre principalmente pelas vias respiratórias, dando-se através da inalação de partículas que contêm o bacilo, e isso é verificado no contato íntimo e prolongado do doente com os que convivem no mesmo ambiente (COZER *et al.*, 2016).

Em um quadro de MG, específica ou idiopática, a hipótese de TB deve ser considerada, pois esta doença continua sendo um problema de saúde pública (CUERVO *et al.*, 2013). O acometimento da mama pelo bacilo da TB é uma apresentação clínica incomum em países ocidentais, sendo estimado em 0,025% a 1,04% de todas as patologias benignas mamárias (KILIC *et al.*, 2016). Em locais onde a doença é considerada endêmica a infecção por *M. tuberculosis* pode corresponder a até 4% das lesões mamárias (CUERVO *et al.*, 2013).

Em 1829 Astley Cooper definiu pela primeira vez a tuberculose mamária (TM) (KAUR *et al.*, 2018). Diversas séries têm sugerido que o envolvimento da mama pode ocorrer por via linfática, semeadura hematogênica ou contígua e, raramente, por inoculação de bacilos através de fissura mamilar. A rota linfática parece ser o caminho mais provável do acometimento mamário, ocorrendo por disseminação linfática dos gânglios mediastinais ou cervicais,

ou ainda, através da extensão retrógrada de linfonodos axilares (JALES *et al.*, 2014; ATAK *et al.*, 2015; AIL *et al.*, 2017).

Condições ambientais podem alterar a virulência e fisiologia da *M. tuberculosis*, pois a bactéria exige oxigênio para sua subsistência. É provável que a mama ofereça alguma resistência à sobrevivência e multiplicação do bacilo, sendo esperada uma quantidade pequena desse microrganismo, dificultando o seu isolamento (ELZAHABY *et al.*, 2016).

Quanto à MGI, segundo Sheybani *et al.* (2015) e Baslaim *et al.* (2017), sua prevalência continua desconhecida, sendo um diagnóstico de exclusão. Cozer *et al.* (2016) observaram prevalência de 1,8 % da doença em um estudo realizado com 1.106 mulheres com patologias benignas da mama. Nas últimas décadas, um número significativo de casos novos de MGI foi relatado em países em desenvolvimento, no entanto esse aumento pode refletir um subdiagnóstico de mastite por TB (SHEYBANI *et al.*, 2015).

Acredita-se que a fisiopatogênese da MGI siga a sequência: injúria do epitélio ductal, transição da secreção luminal para o tecido conectivo do lóbulo, reação inflamatória local do tecido conectivo, migração de linfócitos e macrófagos para a região e resposta inflamatória granulomatosa local. O fator desencadeador dessa injúria epitelial não é claro, e a identificação de agentes infecciosos é rara; autoimunidade, gravidez, lactação, hiperprolactinemia, trauma local, deficiência de alfa-1 antitripsina, irritantes locais, tabagismo e diabetes mellitus são fatores que podem estar implicados no desencadeamento da doença (ALTINTOPRAK *et al.*, 2013).

As manifestações clínicas da MGI e TM são semelhantes: densidade nodular, por vezes dolorosa à palpação, unilateral, abscessos múltiplos, fístulas e drenagem de secreção purulenta. A presença de úlceras, retração do mamilo e linfadenopatia não são incomuns; sintomas sistêmicos geralmente não estão presentes (NÉEL *et al.*, 2013; ALAWAD *et al.*, 2014; SALEHI *et al.*, 2014).

As figuras 1 e 2 ilustram casos de MGI e as figuras 3 e 4 exemplificam casos de TM.

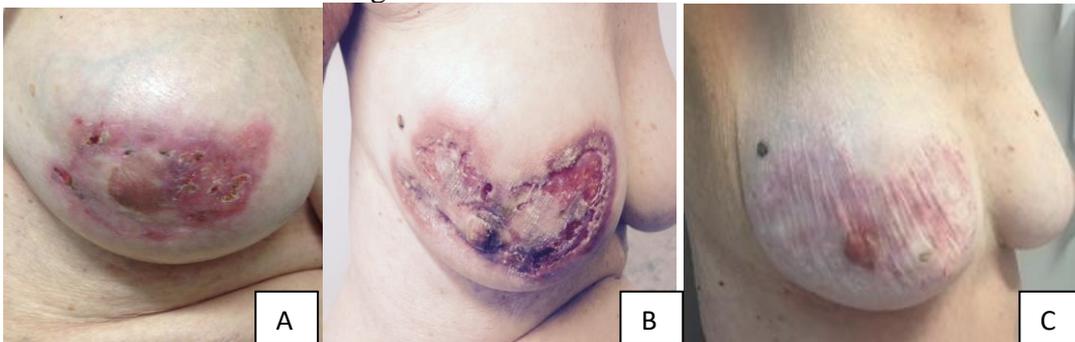
Figura 1: Caso clínico 1: Mastite granulomatosa idiopática. Mulher de 20 anos com lesões cutâneas ulceradas em quadrantes laterais da mama esquerda.



Fonte: arquivo pessoal

\*A- Imagem registrada ao diagnóstico, antes do tratamento com drogas antituberculose, e com hipótese inicial de tuberculose mamária; B- Registro fotográfico após 3 meses de tratamento com drogas antituberculose, sendo observado não regressão dos sinais e sintomas; C- Imagem após falha de tratamento com drogas antituberculose e 3 meses de uso de corticoide oral. Hipótese diagnóstica final de MGI e melhora significativa.

Figura 2: Caso clínico 2: Mastite granulomatosa idiopática. Mulher de 60 anos, lesão cutânea eritematosa e ulcerada em região central da mama direita.



Fonte: Arquivo pessoal.

\*A- Imagem após ressecção segmentar da mama e evolução com recorrência da doença após cirurgia; B- Hipótese diagnóstica inicial de tuberculose mamária e após 3 meses de tratamento com drogas antituberculose. Evolução com piora da sintomatologia; C- Hipótese diagnóstica final de mastite granulomatosa idiopática. Imagem após 4 meses de corticoide oral e azatioprina com regressão dos sinais e sintomas.

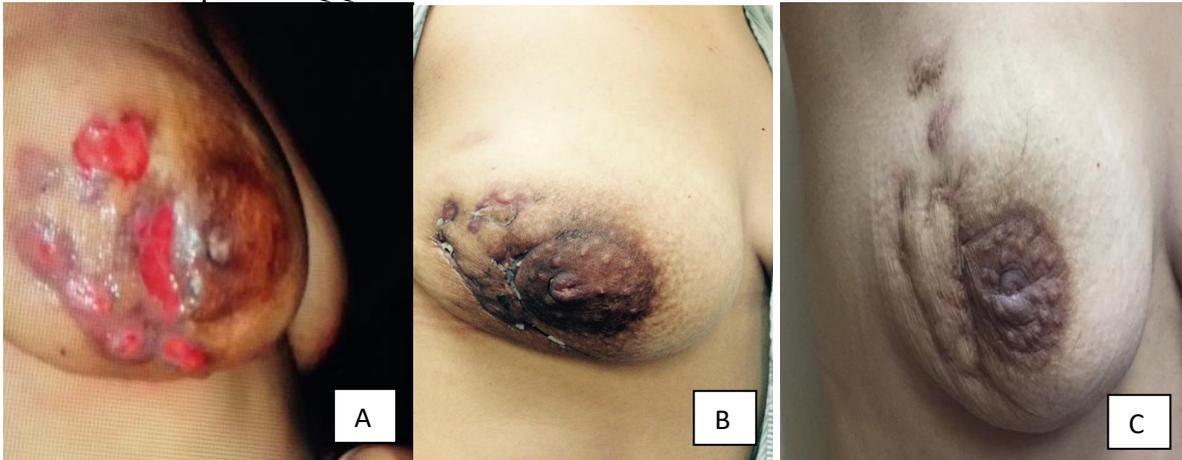
Figura 3: Caso clínico 3: diagnóstico de tuberculose mamária. Mulher de 44 anos, lesões cutâneas eritematosas, ulceradas e descamativas em região central da mama direita.



Fonte: Arquivo pessoal.

\*A- Ao diagnóstico, antes do tratamento; B- Após 4 meses de tratamento com drogas antituberculose e melhora da sintomatologia; C- Após 9 meses de tratamento com drogas antituberculose e regressão completa dos sinais e sintomas.

Figura 4: Caso clínico 4: diagnóstico de tuberculose mamária. Mulher de 22 anos com lesões ulceradas múltiplas em QQL da mama direita. A



Fonte: Arquivo pessoal.

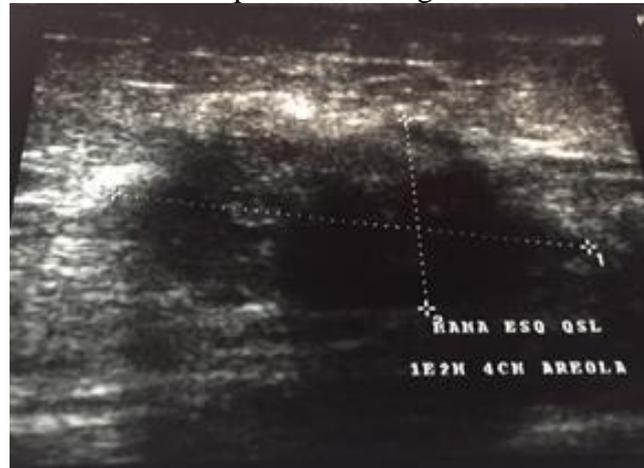
\*Ao diagnóstico, antes de iniciar o tratamento com drogas antituberculose; B- Após 4 meses de tratamento com drogas antituberculose com melhora significativa da sintomatologia; C- Após 6 meses de tratamento com drogas antituberculose e remissão completa da doença.

A mamografia e a ultrassonografia mamária são utilizadas na avaliação da MG e na exclusão de outras doenças da mama, principalmente as neoplasias malignas, dado que as lesões podem simular malignidade em até 50% dos casos, sendo importante realizar um diagnóstico correto e avaliação radiológica cuidadosa (SEO *et al.*, 2012; HUR *et al.*, 2013; DESTEK *et al.*, 2016; OZTEKIN *et al.*, 2016).

Os dados obtidos através dos exames de mamografia e ultrassom são inespecíficos para a diferenciação entre TM e MGI. A ultrassonografia mamária pode evidenciar esboços nodulares hipocogênicos, lobulados, ovais ou tubuliformes, às vezes com partículas ecogênicas em suspensão, e trajetos fistulosos. A mamografia pode demonstrar uma densidade assimétrica focal ou difusa, distorção arquitetural do parênquima mamário, espessamento cutâneo ou microcalcificações (SALEHI *et al.*, 2014). A ressonância nuclear magnética (RNM) das mamas pode ser realizada para avaliação diagnóstica e extensão da doença, no entanto as alterações evidenciadas não são específicas, não distinguindo definitivamente entre lesões benignas e malignas (ALAWAD, 2014; OZTEKIN *et al.*, 2016; POYRAZ *et al.*, 2016).

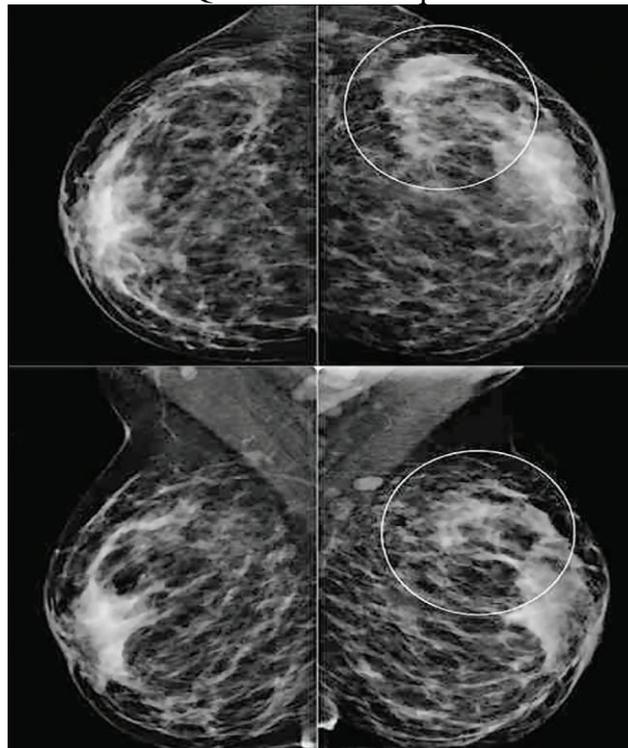
As imagens ilustrativas de exames de ultrassonografia mamária e mamografia estão representadas nas figuras 5 e 6, evidenciando alterações que poderiam sugerir a suspeição de malignidade.

Figura 5: Imagens de ultrassonografia mamária na mastite granulomatosa. Presença de áreas nodulares heterogêneas (hipoecoicas com áreas anecoicas em permeio), irregulares, com aparente halo ecogênico e sombra acústica posterior e diagnóstico de tuberculose mamária.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 6: Imagem de mamografia na mastite granulomatosa. Evidência de mamas heterogeneamente densas e assimetria focal em QSL da mama esquerda.



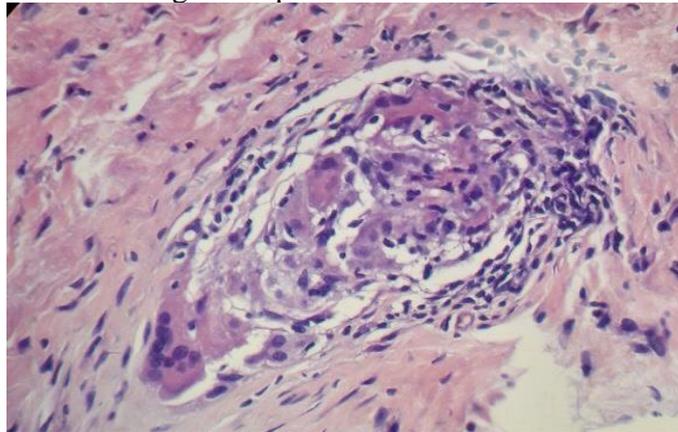
Fonte: Adaptada e traduzida de Graziano *et al.* (2016)

A avaliação histológica de amostra de parênquima mamário é importante nos casos suspeitos de MG, podendo ser realizada de forma cirúrgica (excisional ou incisional) ou percutânea por *core-biopsy* ou através de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), observando-se uma inflamação crônica com processo granulomatoso (células gigantes multinucleadas,

abscessos, necrose, infiltração leucocitária, mononuclear e neutrofílica) (SEN *et al.*, 2009; OMRANIPOUR *et al.*, 2013). A maioria desses achados são semelhantes na MGI e na TM.

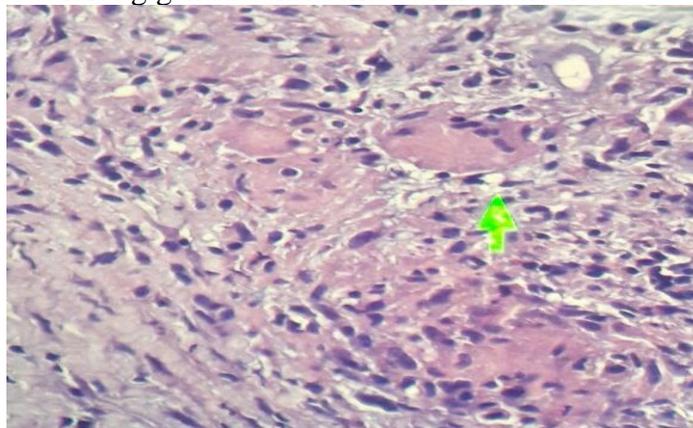
As figuras 7 e 8 demonstram características histológicas da MGI e da TM.

Figura 7: Características histológicas da mastite granulomatosa idiopática. Inflamação granulomatosa centrada nos lóbulos com linfócitos, plasmócitos e histiócitos epitelióides. Coloração de hematoxilina-eosina – imagem ampliada.



Fonte: Arquivo pessoal.

Figura 8: Granulomas de células gigantes na tuberculose mamária em exame histológico. Coloração de hematoxilina-eosina (imagem ampliada) de fragmento de nódulo de mama mostrando granulomas de células gigantes consistentes com tuberculose.



Fonte: Arquivo pessoal

Baharoon (2008), em sua revisão sobre TM, sugere algumas características clínicas e histológicas que podem ser utilizadas para o diagnóstico diferencial entre MGI e TM (Quadro 2 e 3).

Quadro 2: Características clínicas utilizadas na diferenciação da mastite granulomatosa idiopática e da mastite por tuberculose

<b>Mastite granulomatosa idiopática</b>	<b>Tuberculose mamária</b>
Aparece após a gravidez	Não tem relação com a gravidez
Sintomas sistêmicos ausentes	Sintomas sistêmicos podem estar presentes
Não relação com a amamentação	Não relação com a amamentação
Possível relação com anticoncepcional oral	Não relação com anticoncepcional oral
17 à 42 anos	Qualquer idade
História de partos prévios	História de partos prévios ou nulíparas
Nodularidade endurecida em qualquer sítio da mama, mas poupa a região subareolar	Nodularidade endurecida em qualquer sítio da mama
Bilateralidade é incomum	Bilateralidade não é incomum
Descarga papilar rara	Descarga papilar ocasional
Sensibilidade mamária presente	Sensibilidade mamária rara
Linfonodo axilar raramente está aumentado	Linfonodo axilar pode estar aumentado
Tamanho da nodulação entre 1-8 cm	Tamanho da nodulação entre 1-8 cm
Achados clínicos e radiológicos simulam carcinomas	Achados clínicos e radiológicos simulam carcinomas

Fonte: Traduzida e adaptada de BAHAROOM (2008)

Quadro 3: Características histológicas utilizadas para diferenciar mastite granulomatosa idiopática da mastite por tuberculose

<b>Mastite granulomatosa idiopática</b>	<b>Tuberculose mamária</b>
Os lóbulos mamários são acometidos	Qualquer componente da mama pode ser acometido (lóbulos, ductos e gordura).
Granulomas em qualquer lugar	Granulomas dentro dos nódulos
Granuloma composto de histiócitos, células gigantes multinucleadas, linfócitos, ocasionalmente células plasmócitos e eosinófilos.	Granuloma composto de histiócitos, células gigantes multinucleadas, linfócitos, raros plasmócitos e eosinófilos.
Necrose caseosa ausente	Necrose caseosa presente
Necrose gordurosa	Necrose gordurosa
Fibrose	Fibrose

Fonte: Traduzida e adaptada de BAHAROOM (2008)

A prova tuberculínica com o derivado protéico purificado (PPD), cultura e técnicas de amplificação gênica, como a Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction – PCR*), não têm a mesma utilidade diagnóstica como na TB pulmonar, pois a TM é considerada paucibacilar. Na maioria dos casos o diagnóstico final só é possível com alto grau de suspeição (JALES *et al.*, 2014).

Gupta *et al.* (2003), Fella *et al.* (2006) e Sheybani *et al.* (2015) descreveram que o crescimento da *M. tuberculosis* na cultura é o método considerado padrão-ouro no diagnóstico

da TM, no entanto apresentam uma baixa sensibilidade (12% a 38%), refletindo a subdiagnóstico ou atraso diagnóstico.

A técnica de PCR para diagnóstico na TM é menos relatada na literatura, sendo utilizada em casos selecionados para distinguir a TM das outras formas de MG; este método apresenta custo elevado e não é absoluto no diagnóstico da doença, sendo possível resultados falso negativos. É um exame altamente sensível em culturas negativas e nas formas paucicelulares, como ocorre na mama. Uma variedade de técnicas tem sido desenvolvida para detectar sequências específicas da *M. tuberculosis* e outras micobactérias com taxas de positividade variando de 40 a 90% no diagnóstico da linfadenite tuberculosa (SEN *et al.*, 2009; ALAWAD, 2014). A sensibilidade do teste em amostras não respiratórias varia de 78% a 80% e a especificidade é superior a 95% (BRASIL, 2011).

Quanto ao tratamento da forma extrapulmonar da TB, exceto a meningoencefálica, a duração também é de 6 meses assim como na TB pulmonar. Em casos individualizados, cuja evolução clínica não tenha sido satisfatória, o tratamento poderá ser prolongado. O regime mais utilizado consiste em 2 meses de isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) seguido por 4 meses de INH e RIF (BRASIL, 2011; ALAWAD, 2014; NAHID *et al.*, 2016).

Na MGI o corticoide é frequentemente utilizado na terapêutica devido à provável implicação de alterações autoimunes na fisiopatogênese da doença, mas não há consenso em relação à dose ou tempo de uso (GAUTIER *et al.*, 2013). A maioria dos estudos publicados são de instituições isoladas e baseados na experiência de cada serviço (HUR *et al.*, 2013; EL-ZAHABY *et al.*, 2016).

Os primeiros estudos sobre o uso de corticoide na MGI recomendavam uma dosagem inicial de 60mg/dia, porém diversas publicações têm sugerido que a metade dessa dose seja igualmente eficaz e os cursos de 3 a 6 meses de duração podem ser ideais para evitar a recorrência, pois o tratamento em período mais curto (4 semanas) tem mostrado uma recorrência em até 50% dos casos (GOLDBERG *et al.*, 2000; KUBA *et al.*, 2009; SAKURAI *et al.*, 2011)

Recentemente tem sido discutida a associação de infecção por *Corynebacterium kropstedtii* como patógeno na etiologia da MG e, alguns estudos, têm recomendado terapia antimicrobiana nestes casos, no entanto isto é discutível, pois a maioria das espécies faz parte da flora cutânea endógena. O diagnóstico microbiológico é difícil devido exigências especiais para o crescimento desta bactéria e tempo de incubação prolongado (SALEHI *et al.*, 2014; FERNANDEZ-NATAL *et al.*, 2016).

Estudos sugerem tratamento da MG com antibióticos (rifampicina, sulfametoxazol trimetopim, azitromicina), ressecção cirúrgica ampla, mastectomia ou medicações imunossupressoras (azatioprina, metotrexate ou colchicina) em casos recidivantes (SAKURAI *et al.*, 2011; KONAN *et al.*, 2012; HUR *et al.*, 2013; MOHAMMED *et al.*, 2013; ELZAHABY *et al.*, 2016). Alguns autores recomendam também grande excisão associada à antibióticos quando há evidência de infecção, enquanto outros demonstram que a terapia com esteroide é eficaz e a resolução poderia ser obtida sem cirurgia (YAU *et al.*, 2010; MOHAMMED *et al.*, 2013).

O tratamento com metotrexate (MTX) também tem sido estudado e mostra-se eficaz como alternativa ao corticoide, limitando seus efeitos colaterais e prevenindo complicações a longo prazo (AKBULUT *et al.*, 2011; MOHAMMED *et al.*, 2013). Benson e Dumitru (2016) sugerem que as formas mais leves de MGI podem ser resolvidas espontaneamente sem qualquer intervenção terapêutica, no entanto esses casos devem ser cuidadosamente monitorados para avaliação de possível progressão da doença.

Leil *et al.* (2017) realizaram uma revisão sistemática da literatura e concluíram que não há um consenso ou orientação sobre o tratamento ótimo da MGI. Foi observado que as maiores taxas de remissão completa (RC) eram evidenciadas com o uso de esteroides tópicos, observação e esteroides orais associados à cirurgia, 98,8%, 95,1% e 94,5% respectivamente. O uso de esteroides orais isoladamente ou associados ao MTX, sem cirurgia, apresentaram uma taxa menor de RC, 71,8% e 71,4% respectivamente. Esta revisão enfatiza que o número e tamanhos de amostras dos estudos não foram suficientes para validar o uso de esteroides tópicos, esteroides orais com MTX e observação quando utilizados isoladamente (Tabela 1).

Tabela 1: Estimativa agregada de taxa de remissão / resolução completa para pacientes com mastite granulomatosa idiopática

<b>Intervenções</b>	<b>Estimativa de incidência de proporção de RC, %</b>	<b>IC 95%</b>
-Manejo cirúrgico	90,6	83.8–95.7
-Esteroides orais	71,8	67.1–76.3
-Esteroides orais + manejo cirúrgico	94,5	88.9–98.3
-Esteroides tópicos	98,8	93.3–99.8
-Observação	95,1	87.0–99.4%
-Esteroides orais + MTX	71,4	60.5–81.2
-Esteroides orais + agentes redutores de prolactina	NA	NA

Fonte: Adaptada e traduzida de LEIL *et al.* (2017).

\*IC, intervalo de confiança; RC, remissão completa; NA, não avaliado.

Diante do exposto, o ideal seria, inicialmente, traçar critérios para diferenciar as diversas doenças inflamatórias e/ou infecciosas da mama e, posteriormente, tratá-las de forma eficiente. O retardo no diagnóstico pode causar danos estéticos graves na mama e repercussões psicológicas negativas.

Este estudo avaliou diversas variáveis que pudessem auxiliar na diferenciação da MG por TB da condição idiopática com o intuito de traçar estratégias de diagnóstico da doença, pois tem-se observado em todo o mundo uma elevada incidência de casos, com indefinições na conduta desde a investigação etiológica até o tipo de terapêutica a ser estabelecida. Distinguir esses dois tipos de MG é importante, pois as opções de tratamento do primeiro incluem medicamentos imunossupressores (corticoides, metotrexate, azatioprina) que podem levar ao agravamento da TM.

## **1.2 Justificativa**

O interesse por este estudo deve-se à dificuldade na abordagem diagnóstica e terapêutica, diante de um quadro sugestivo de MG, principalmente nas classificadas como idiopáticas, nas quais não há uma padronização de conduta.

Há poucos dados publicados no Brasil e no mundo sobre as mastites granulomatosas, a maioria dos estudos referem-se a relatos de casos isolados. Um elevado número de casos novos desta condição tem sido observado na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC) e no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), o que tem levado à necessidade de implantação de um protocolo de investigação diagnóstica que possa conduzir a uma melhor definição da etiologia da doença e, posteriormente, a um tratamento efetivo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Descrever as características clínicas, avaliar os exames de investigação diagnóstica e desfechos terapêuticos da MG com a finalidade de fornecer orientação pragmática através de um protocolo de conduta diagnóstica.

### **2.2 Objetivos específicos**

- a) Descrever os fatores epidemiológicos e clínicos que possam direcionar ou sugerir qual o subtipo específico da MG;
- b) Avaliar os achados citológicos e histopatológicos mais prevalentes, mediante a identificação de tipos específicos de células que pudessem ser úteis para a diferenciação entre a TM e MGI;
- c) Identificar os exames laboratoriais que possam ser utilizados na definição etiológica da doença;
- d) Avaliar os desfechos terapêuticos, após o tratamento utilizado, em pacientes com diagnóstico de MG.

### **3 HIPÓTESES DE PESQUISA**

Baseando-se no problema da dificuldade em estabelecer um diagnóstico diferencial preciso entre a MT e a MGI, partiu-se das seguintes hipóteses:

- a) A MG crônica possui características clínicas, imaginológicas e histopatológicas similares, o que leva à dificuldade em diferenciar os subtipos da doença;
- b) A MG crônica é tratada em sua maioria de forma presuntiva, principalmente devido à baixa sensibilidade dos métodos diagnósticos disponíveis.

Essas hipóteses serão avaliadas, no presente estudo, através de testes estatísticos que possam sugerir associação, ou não, de determinados achados (clínicos, histológicos) a um subtipo específico de MG.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo observacional do tipo retrospectivo no qual foram analisados os registros de prontuários de mulheres com hipótese diagnóstica de MG, especificamente a TM e a MGI, atendidas nos ambulatórios especializados de duas Instituições: Ambulatório de Micobacteriose do HSJ e de Mastologia da MEAC, no período entre outubro de 2007 e outubro de 2017. Os casos foram analisados quanto às características epidemiológicas, clínicas, imaginológicas, citológicas, histológicas, microbiológicas, terapêuticas e desfecho final.

### 4.2 População estudada

O estudo envolveu 110 mulheres com hipótese diagnóstica de MG avaliadas em dois centros de referência no Brasil, HSJ e MEAC, na capital do Estado do Ceará. Foram revisados os registros médicos de 110 casos com diagnóstico de MG e somente 76 mulheres apresentaram todos os critérios de inclusão do estudo.

### 4.3 Elegibilidade

#### 4.3.1 Critérios de Inclusão

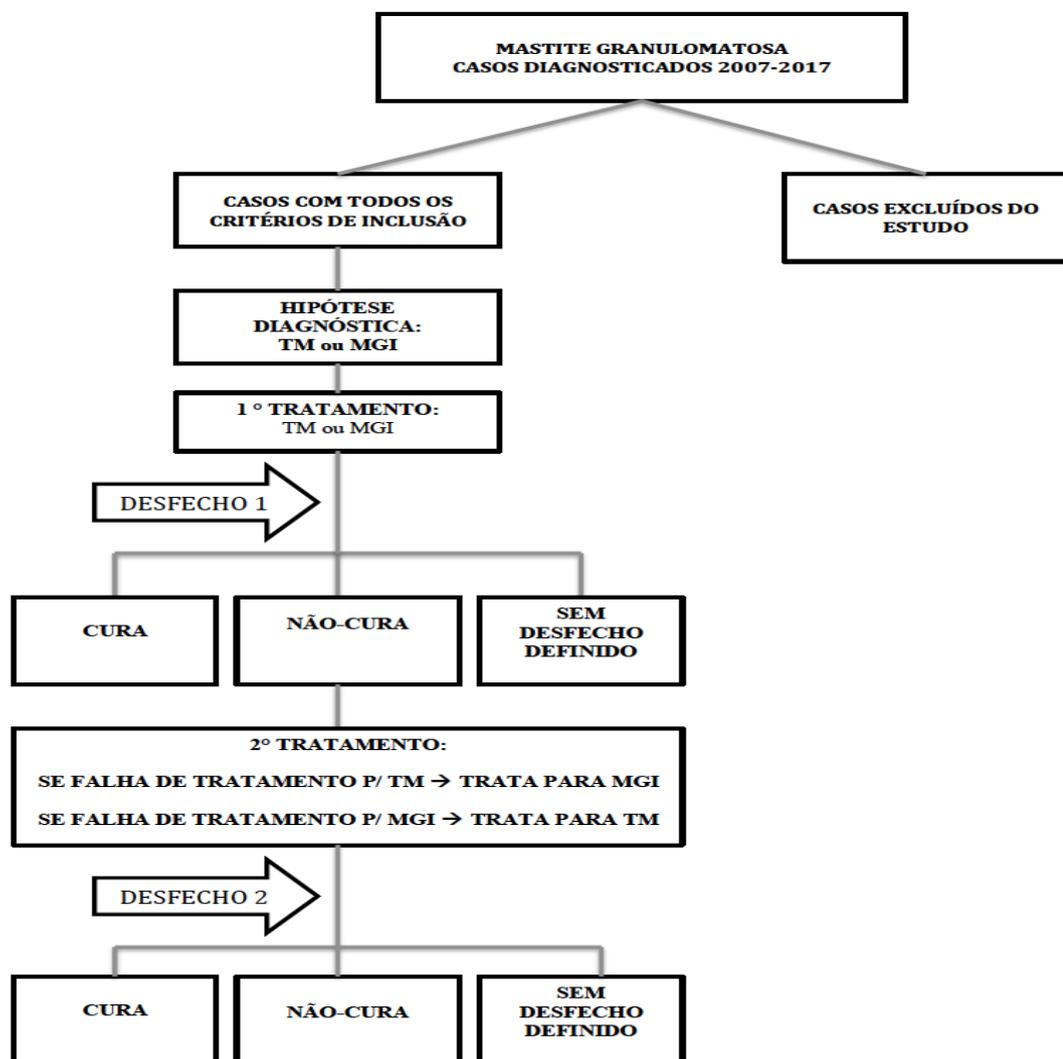
- a) Quadro de mastite com mais de um mês de evolução;
- b) Casos de mastite sem melhora com o uso de antimicrobianos convencionais;
- c) Mulheres sem história prévia de lactação no último 1 ano;
- d) Exame citológico/histológico identificando um processo inflamatório crônico granulomatoso;
- e) Identificação do BAAR pela coloração de ZN em fragmento de biópsia ou na pesquisa direta de aspirado mamário;
- f) Crescimento da *Mycobacterium tuberculosis* em cultura de espécime mamário;
- g) Evidência da *Mycobacterium tuberculosis* pelo método de PCR.

#### 4.3.2 Critérios de Exclusão

- a) Ausência de amostra de espécime mamário (tecidual ou aspirado);
- b) Ausência de granulomas na histologia/citologia associada a não evidência do BAAR;
- c) Outras doenças granulomatosas de resolução espontânea, sem tratamento iniciado;
- d) Ausência de desfecho terapêutico definido.

#### 4.3.3 Desenho do Estudo

Figura 9: Desenho esquemático do estudo com avaliação dos desfechos terapêuticos da tuberculose mamária e da mastite granulomatosa idiopática.



Fonte: Elaborado pela autora.

Foram avaliados dois desfechos diferentes:

- a) Primeiro desfecho: definido após o primeiro tratamento estabelecido e de acordo com a hipótese diagnóstica (TM ou MGI) sugerida pela clínica, exames microbiológicos e histológicos;
- b) Segundo desfecho: definido após o segundo tratamento, a partir dos casos em que não foi obtida cura no primeiro desfecho.

Os desfechos terapêuticos foram classificados como:

- a) Cura: mulheres que apresentaram RC da doença após conclusão do tratamento estabelecido e no momento da última consulta ambulatorial;
- b) Não-cura: mulheres em que foi observado agravamento do quadro clínico (não regressão ou piora dos sinais e sintomas);
- c) Sem desfecho definido: mulheres em que o desfecho foi ignorado por abandono de tratamento, transferência para outras Instituições ou tratamento ainda em curso.

#### **4.4 Instrumento de coleta de dados**

- a) Registros de dados de prontuários médicos da MEAC e do HSJ;
- b) Ficha clínica de avaliação padronizada para os casos de mastite granulomatosa.

#### **4.5 Coleta de dados**

Após obter aprovação do Comitê de Ética da MEAC e HSJ, em 15 de fevereiro de 2017, a busca de dados foi realizada através da avaliação retrospectiva de prontuários médicos com informações sobre dados demográficos, história pertinente, características clínicas, resultados de exames histopatológicos, citológicos, radiológicos e microbiológicos, modalidades de tratamento e desfechos terapêuticos.

As características clínicas avaliadas nas mastites foram as mais frequentemente descritas na literatura: espessamentos ou nódulos mamários, predileção de lateralidade, linfonodomegalia axilar, abscessos ou inflamação da pele, fístulas ou ulceração, drenagem de secreção purulenta, alterações cutâneas (*peau d'orange like*), inversão ou retração da papila, sintomas sistêmicos (febre, adinamia, perda de peso).

Em mulheres que realizaram mamografia, os achados radiológicos foram caracterizados como nódulos, massas ou densidades assimétricas, distorções da arquitetura do parênquima e espessamento cutâneo. Na ultrassonografia mamária avaliou-se a presença de nódulos,

alteração da ecogenicidade nodular e do parênquima (alterações inflamatórias), abscessos, trajetos fistulosos, distorção do parênquima e alterações cutâneas. Em ambos os métodos de imagem foram registradas as características das lesões pela classificação BIRADS (*Breast Image Reporting and Data System*).

As características de celularidade de espécime mamário obtidos através de biópsia de fragmento (incisional, excisional ou percutânea por ultrassom) e punção aspirativa com agulha fina (PAAF) foram incluídas no estudo. Os testes laboratoriais como o teste tuberculínico (PPD), cultura de aspirado de material purulento obtidos das lesões mamárias, colorações especiais (ZN) no histopatológico e em aspirado mamário para identificação do BAAR também foram avaliados. O diagnóstico de MG foi feito quando observou-se a evidência de reação granulomatosa ao exame citológico/histopatológico, do BAAR pela coloração de ZN, crescimento da *Mycobacterium tuberculosis* por meio de cultura específica ou evidência da micobactéria pela técnica de PCR.

As mulheres que não apresentaram sinais ou sintomas da doença logo após conclusão do tratamento, ainda à última consulta, foram consideradas curadas, não sendo estabelecido um período mínimo de *follow-up* para avaliação de resposta pós-tratamento. As mulheres estudadas foram as que concluíram o tratamento até o mês de outubro de 2017, período de finalização da coleta dos dados.

O diagnóstico presuntivo da MG fez-se através de dados da história clínica, achados radiológicos e histológicos; a confirmação do diagnóstico foi obtida através da evidência de *Mycobacterium tuberculosis* à baciloscopia, cultura e/ou PCR.

#### **4.6 Processamento de Análise dos dados**

A análise estatística para avaliação dos dados foi realizada utilizando o SPSS 17.0 para *Windows*. Estatísticas descritivas, tais como média, desvio-padrão (dp), frequência, entre outras, foram usadas. As associações das características clínico-epidemiológicas, radiológicas, laboratoriais hematológicas, microbiológicas e histológicas com o diagnóstico final (MT e MGI) foram analisadas pelo teste qui-quadrado (qui-quadrado de Pearson) ou Exato de Fisher. A diferença entre o tempo médio de tratamento nos 2 grupos foi calculada utilizando o teste de *t de Student*.

O coeficiente de Kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre o diagnóstico baseado somente na presunção para TM e MGI e os que realmente tiveram TM e MGI, assim classificados a partir da cura ao final do tratamento. Os valores de *Kappa* foram interpretados

com base na classificação de Landis & Koch (1977), no qual *Kappa* <0,00, nenhuma concordância existe, 0,00-0,20, concordância fraca, 0,21-0,40, concordância sofrível, 0,41-0,60, concordância regular, 0,61-0,80, concordância boa, 0,81-0,99, concordância ótima e 1,00, concordância perfeita.

Para todos os testes foi considerado o nível de significância de 0,05.

#### **4.7 Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa seguiu todos os preceitos éticos que regem as pesquisas em seres humanos, respeitando a Resolução N° 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O estudo tem a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da MEAC com parecer de aprovação na Plataforma Brasil emitido em 15 de fevereiro de 2017 – CAAE N° 62060216.6.0000.5050.

As imagens de exame físico e do ultrassom das mamas, de arquivo pessoal, foram autorizadas previamente pelas mulheres com diagnóstico de MG através de termo de consentimento livre e esclarecido, no entanto os casos ilustrados não pertencem aos avaliados neste estudo.

## 5 RESULTADOS

Foram avaliados um total de 110 registros médicos entre o período de outubro de 2007 a outubro de 2017. Apenas 76 mulheres atenderam a todos os critérios de elegibilidade de inclusão no estudo, e destas somente 56 apresentaram desfechos terapêuticos definidos. Os motivos da exclusão estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Motivos que excluíram a participação de 54 casos deste estudo

Motivos da exclusão	Nº de pacientes
Ausência de granulomas em avaliação histológica/citológica associado à não evidência do bacilo da tuberculose	22
Ausência de amostra de espécime mamário (tecidual ou aspirado)	9
Outras doenças granulomatosas de resolução espontânea	3
Ausência de desfecho terapêutico definido	20
<b>Total</b>	<b>54</b>

Fonte: Elaborado pela autora.

As características clínicas, hematológicas e histológicas foram relacionadas com o diagnóstico final de MG, e as tabelas formuladas por testes estatísticos de análise de associação diagnóstica entre as variáveis, ou seja, a presença ou ausência de uma determinada característica poderia estar associada ou não a um tipo específico de MG (TM ou TM). Para algumas variáveis não foi possível fazer análise de associação, sendo realizado uma análise descritiva.

Os resultados do estudo foram subdivididos em tópicos para melhor compreensão da análise dos dados.

### 5.1 Características clínico-epidemiológicas

A idade média de início de aparecimento dos sinais e sintomas da MG foi de  $31,26 \pm 7,94$  anos, variando entre 16 e 51 anos, não sendo observada diferença estatística significativa quando comparado os 2 grupos, TM ( $32,12 \pm 7,69$  anos) e MGI ( $30,40 \pm 8,18$  anos),  $p=0,469$  pelo teste *t*. A maioria das mulheres eram jovens e em idade fértil, faixa etária inferior a 40 anos, TM (81,5%) e MGI (86,4%). Aproximadamente 78,7% das mulheres com TM e 65% com MGI residiam na capital (Fortaleza), sendo somente 24 (58,5%) economicamente ativas.

A análise demonstrou que o acometimento da mama direita, mama esquerda ou ambas é indiferente para o diagnóstico da TM e da MGI ( $p=0,193$ ), não demonstrando associação entre os subtipos de MG e lateralidade (Tabela 3).

Tabela 3: Resultados de predileção de lateralidade de acometimento das mamas na tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.

	<b>Diagnóstico final (Casos curados)</b>			<b>Valor de <math>p^*</math></b>
	<b>TM n° (%)</b>	<b>MGI n° (%)</b>	<b>TOTAL n° (%)</b>	
<b>Lateralidade</b>				0,193
Mama direita	24(80,0)	6(20,0)	30(100)	
Mama esquerda	16(69,6)	7(30,4)	23(100)	
Ambas	1(33,3)	2(66,7)	3(100)	

Fonte: Elaborado pela autora.

\*Teste qui-quadrado

Na avaliação dos dados também não foi observada uma associação quanto ao uso de contraceptivos orais, paridade, tempo decorrido do último parto, amamentação prévia ou tempo da última amamentação na diferenciação entre TM e MGI, ou seja, tanto a presença quanto a ausência de uma característica ou outra não sugere uma doença em específico, contudo embora na amostra exista diferença absoluta, a mesma é devida ao acaso (Tabela 4).

Tabela 4: Análise de associação entre uso de contraceptivo oral, parto e amamentação com o diagnóstico de mastite granulomatosa.

<b>Características</b>	<b>Diagnóstico final (Casos curados)</b>			<b>Valor de <math>p^*</math></b>
	<b>TM n° (%)</b>	<b>MGI n° (%)</b>	<b>Total (MG) n° (%)</b>	
<b>Uso de contraceptivo oral</b>				0,208
Sim	7(50,0)	7(50,0)	14(100,0)	
Não	9(81,8)	2(18,2)	11(100,0)	
<b>Paridade</b>				0,127
0-2 partos	19(61,3)	12(38,7)	11(100,0)	
≥ 3 partos	10(90,9)	1(9,1)	31(100,0)	
<b>Tempo decorrido do último parto</b>				1,000
1-3 anos	12(70,6)	5(29,4)	17(100,0)	
> 3 anos	11(68,8)	5(31,3)	16(100,0)	
<b>Amamentação prévia</b>				1,000
Sim	17(68,0)	8(32,0)	25(100,0)	
Não	1(50,0)	1(50,0)	2(100,0)	
<b>Tempo da última amamentação</b>				1,000
1-3 anos antes do diagnóstico	9(75,0)	3(25,0)	12(100,0)	
> 3 anos antes do diagnóstico	4(66,7)	2(33,3)	6(100,0)	

Fonte: Elaborado pela autora.

\* Teste exato de Fisher

A presença ou ausência de trauma prévio ao aparecimento dos sinais e sintomas, hábito de fumar e de contactante de TB não evidenciaram associação a um tipo específico de MG (Tabela 5).

Tabela 5: Análise de associação entre trauma, tabagismo e contactante de tuberculose pulmonar com o diagnóstico de mastite granulomatosa.

Fatores relacionados com MG	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM n° (%)	MGI n° (%)	Total (MG) n° (%)	
<b>Trauma</b>				0,229
Sim	3(100)	0(0,0)	3(100)	
Não	9(50)	1(50)	10(100)	
<b>Tabagismo</b>				0,054
Sim	6(100)	0(0,0)	6(100)	
Não	19(57,6)	14(42,4)	33(100)	
<b>Contactante de TB pulmonar</b>				0,358
Sim	7(70,0)	3(30,0)	10(100)	
Não	18(85,7)	3(14,3)	21(100)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Em relação à sintomatologia, não foi observada significância estatística dos dados obtidos como critério de diferenciação da TM com a MGI, tanto na análise de sintomas locorre-gionais mamários quanto sistêmicos (Tabela 6 e 7).

Tabela 6: Sinais e sintomas locorre-gionais da mastite granulomatosa.

Sinais/ Sintomas locorre-gionais	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM n° (%)	MGI n° (%)	Total (MG) n° (%)	
<b>Nódulo</b>				0,565
Sim	37(71,2)	15(28,8)	52(100)	
Não	4(100)	0(0,0)	4(100)	
<b>Mastalgia</b>				0,089
Sim	31(67,4)	15(32,6)	46(100)	
Não	8(100)	0(0,0)	8(100)	
<b>Sinais inflamatórios</b>				0,477
Sim	30(71,4)	12(28,6)	42(100)	
Não	11(84,6)	2(15,4)	13(100)	
<b>Fístulas</b>				0,493
Sim	31(77,5)	9(22,5)	40(100)	
Não	10(66,7)	5(33,3)	15(100)	
<b>Linfonomegalia axilar</b>				
Sim	7(77,8)	2(22,2)	9(100)	
Não	33(71,7)	13(28,3)	46(100)	
<b>Retração do mamilo</b>				1,000

Sim	3(75)	1(25)	4(100)
Não	36(72)	14(28)	50(100)

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Tabela 7: Sintomas sistêmicos da mastite granulomatosa.

Sintomas sistêmicos	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM n° (%)	MGI n° (%)	Total (MG) n° (%)	
<b>Febre</b>				0,344
Sim	14(82,4)	3(17,6)	17(100,0)	
Não	26(68,4)	12(31,6)	38(100,0)	
<b>Perda de peso</b>				0,418
Sim	8(88,9)	1(11,1)	9(100,0)	
Não	32(71,7)	13(28,9)	45(100,0)	
<b>Adinamia</b>				1,000
Sim	5(71,4)	2(28,6)	7(100,0)	
Não	35(72,9)	13(27,1)	48(100,0)	
<b>Sudorese noturna</b>				0,562
Sim	4(100)	0(0,0)	4(100,0)	
Não	37(72,5)	14(27,5)	51(100,0)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Em relação ao tamanho do nódulo apresentado ao exame clínico das mamas e ao grau de suspeição de malignidade, também não foi estabelecida uma associação que direcionasse a etiologia da doença, valor de  $p$  de 0,751 e 0,750, respectivamente (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8: Tamanho da área de nodularidade mamária ao exame clínico.

Tamanho nódulo da mama	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM n° (%)	MGI n° (%)	Total (MG) n° (%)	
<b>Tamanho nódulo da mama</b>				0,721
Até 5 cm de diâmetro	21(72,4)	8(27,6)	29(100,0)	
> 5 cm de diâmetro	8(66,7)	4(33,3)	12(100,0)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Tabela 9: Suspeição de neoplasia maligna ao exame clínico das mamas.

Alterações clínicas/imagem	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM	MGI	Total (MG)	
<b>Suspeição de malignidade</b>				0,750
Sim	13(65%)	7(35%)	20(100%)	
Não	16(69,6%)	7(30,4%)	23(100%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste de Pearson qui-quadrado

## 5.2 Avaliação radiológica

Para as variáveis, classificação BIRADS e achados em exames de imagem radiológicos, não foi possível a análise de associação com os subtipos de MG, pois o teste qui-quadrado teve seus pressupostos violados e nenhuma recategorização das mesmas puderam ser realizadas (Tabelas 10, 11, 12 e 13). Quando as pressuposições são violadas, ou seja, mais de 20% das frequências esperadas em cada célula da tabela cruzada 2 x 2 forem inferiores a 5, a confiabilidade dos testes paramétricos fica comprometida, pois ocorrem alterações na probabilidade de ocorrência do erro tipo I (rejeição da hipótese de nulidade quando ela é verdadeira) e tipo II (não rejeição da hipótese de nulidade quando ela é falsa), podendo levar a falsas conclusões (RICHARDSON, 1984).

Em análise descritiva foi observada que a maioria das mulheres com TM e MGI apresentaram alterações benignas (BIRADS 1 e 2) ou provavelmente benignas (BIRADS 3), no entanto, como descrito acima, não foi realizada análise de associação. É relevante ressaltar que não houve uma periodicidade regular na solicitação de exames de mamografia e ultrassonografia durante o seguimento das mulheres com MG, sendo estes métodos realizados em períodos aleatórios.

Metade das mulheres com diagnóstico de MG, seja por tuberculose ou idiopática, realizaram raios x tórax, sendo evidenciadas alterações em somente 3 casos, e todos tinham o diagnóstico de TM. As alterações encontradas nos raios x tórax foram: um caso com nódulo pulmonar denso em hemitórax direito, um caso com nódulo solitário diminuto e de aspecto inespecífico, e um caso com infiltrado retículo-nodular perihilar à direita. Essas pacientes eram assintomáticas do ponto de vista pulmonar.

Tabela 10: Classificação BIRADS de exames de ultrassonografia mamária na mastite granulomatosa.

BIRADS	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM	MGI	Total (MG)	
0	1(50%)	1(50%)	2(100%)	
1	2(100%)	0(0%)	2(100%)	
2	14(82,4%)	3(17,6%)	17(100%)	
3	7(63,6%)	4(36,4%)	11(100%)	
4	13(72,2%)	5(27,8%)	18(100%)	
5	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\* Não é possível o cálculo de  $p$ , pois foi violado o pressuposto do qui-quadrado.

Tabela 11: Alterações evidenciadas à ultrassonografia na tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.

<b>Achados à ultrassonografia mamária</b>	<b>Diagnóstico final (Casos curados)</b>			<b>Valor de <math>p^*</math></b>
	<b>TM</b>	<b>MGI</b>	<b>Total (MG)</b>	
Sem alterações	1(100%)	0(0,0%)	1(100%)	
Distorção arquitetural	1(100%)	0(0,0%)	1(100%)	
Cisto	0(0,0%)	1(100%)	1(100%)	
Fístula	0(0,0%)	1(100%)	1(100%)	
Alterações inflamatórias	2(100%)	0(0,0%)	2(100%)	
Abscessos	13(81,3%)	3(18,8%)	16(100%)	
Nódulo	18(64,3%)	10(35,7%)	28(100%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\* Não foi possível reagrupar as categorias para poder fazer o cálculo de Teste exato de Fischer.

Tabela 12: Classificação BIRADS de exame de mamografia na mastite granulomatosa

<b>BIRADS</b>	<b>Diagnóstico final (Casos curados)</b>			<b>Valor de <math>p^*</math></b>
	<b>TM</b>	<b>MGI</b>	<b>Total (MG)</b>	
0	6(85,7%)	1(14,3%)	7(100%)	
1	3(75,0%)	1(25,9%)	4(100%)	
2	2(100%)	0(0%)	2(100%)	
3	1(50%)	1(50%)	2(100%)	
4	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
5	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Não é confiável o valor de  $p$ , pois foi violado o pressuposto do qui-quadrado

Tabela 13: Achados mamográficos em mulheres com diagnóstico de tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática

<b>Achados à mamografia</b>	<b>Diagnóstico final (Casos curados)</b>			<b>Valor de <math>p^*</math></b>
	<b>TM</b>	<b>MGI</b>	<b>Total (MG)</b>	
Distorção arquitetural	1 (100%)	0(0,0%)	1(100%)	
Nódulo	2 (100%)	0(0,0%)	2(100%)	
Assimetria	4(66,7%)	2(33,3%)	6(100%)	
Sem alterações	4 (100%)	0(0,0%)	4(100%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Não é confiável o valor de  $p$ , pois foi violado o pressuposto do qui-quadrado

### 5.3 Avaliação laboratorial (hematológica e PPD)

Trinta mulheres (61,2%) realizaram exames hematológicos e PPD após o início do tratamento da doença e dezenove (38,7%) os fizeram antes do início da terapêutica. Os exames laboratoriais hematológicos de rotina realizados foram: hemograma, VHS, glicemia, transaminases, bilirrubinas, VDRL, FAN, fator reumatoide, TSH, prolactina, sorologias para hepatite (B e C) e HIV. Nessa avaliação foi evidenciado significado estatístico na comparação entre os 2 grupos (TM e MGI) somente nas categorias dos neutrófilos e transaminases.

Neutrofilia foi evidente somente em mulheres com MGI ( $p=0,002$ ). As glicemias encontravam-se dentro dos limites da normalidade e dentre as transaminases, somente as alterações da TGO/AST foram consideradas relevantes. Dentre os casos em que houve elevação da TGO 3 (75%) pertenciam ao grupo da MGI e 1 (25%) ao grupo da TM ( $p=0,024$ ). Não foi possível analisar as categorias leucócitos, linfócitos, creatinina, ureia e bilirrubinas para calcular um Teste exato de Fisher, sendo estas variáveis consideradas impróprias para análise. Em síntese, foi observada uma associação somente da neutrofilia e elevação de transaminase (TGO/AST) com o diagnóstico de MGI (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14: Resultados do hemograma e associação com tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.

Exames laboratoriais	Diagnóstico final (Casos curados)		Valor de $p^*$
	TM	MGI	
<b>Hemoglobina</b>			0,201
Normal	34(81%)	8(19%)	
Diminuída	2(50%)	2(50%)	
<b>Leucócitos</b>			Sem valor de p
Normal	35(85,4%)	6(14,6%)	
Diminuído	1(100%)	0(0,0%)	
Aumentado	1(16,7%)	5(83,3%)	
<b>Neutrófilos</b>			0,002
Normal	32(84,2%)	6(15,8%)	
Aumentado	0(0%)	4(100%)	
<b>Linfócitos</b>			Sem valor de p
Normal	29(74,4%)	10(25,6%)	
Com atipias	2(100%)	0(0,0%)	
Diminuído	1(100%)	0(0,0%)	
<b>Plaquetas</b>			0,213
Normal	37(80,4%)	9(19,6%)	
Aumentada	0(0%)	1(100%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Tabela 15: Resultados de exames hematológicos diversos com tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.

Exames laboratoriais	Diagnóstico final (Casos curados)		Valor de $p^*$
	TM	MGI	
<b>VHS</b>			0,857
Normal	5(83,3%)	1(16,7%)	
Aumentado	1(100%)	0(0%)	
<b>Glicemia jejum</b>			0,353
Normal	15(68,2%)	7(31,8%)	
Aumentada	6(85,7%)	1(14,3%)	

<b>Creatinina</b>			Sem valor de p
Normal	31(72,1%)	12(27,9%)	
Aumentada	0(0%)	0(0,0%)	
<b>Ureia</b>			Sem valor de p
Normal	21(67,7%)	10(32,3%)	
Aumentada	0(0%)	0(0,0%)	
<b>TGP</b>			0,086
Normal	29(85,3%)	5(14,7%)	
Aumentada	1(33,3%)	2(66,7%)	
<b>TGO</b>			0,024
Normal	29(85,3%)	5(14,7%)	
Aumentada	1(25%)	3(75%)	
<b>Bilirrubinas</b>			Sem valor de p
Normal	24(92,3%)	2(7,7%)	
Aumentada	0(0%)	0(0,0%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Nenhuma das mulheres avaliadas apresentou sorologias reagentes para Hepatite B e C, ou HIV. O FAN mostrou-se com titulações elevadas em 4 casos, 2 na MGI e 2 na TM, sendo 2 casos com titulação 1:160, um caso com 1:80 e um caso com 1:640. A titulação de 1:640 foi evidenciada em 1 caso de MGI. Todos os exames de VDRL foram considerados não-reagentes. Não foi possível análise de associação diagnóstica com as categorias TSH, HBsAg, HBC total, HVC, HIV, sendo consideradas variáveis impróprias para análise. Nenhuma associação com a MG foi evidenciada quando se avaliou investigação de doenças autoimunes, hormonais (Tabela 16).

Tabela 16: Resultados de exames sorológicos para avaliação de doenças autoimunes/hormonais na tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.

<b>Diagnóstico final (Casos curados)</b>			
<b>Exames laboratoriais</b>	<b>TM</b>	<b>MGI</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>VDRL</b>			0,810
Não-reagente	16(80%)	4(20%)	
Reagente	1(100%)	0(0%)	
<b>FAN</b>			0,284
<b>Não-reagente</b>	20(76,9%)	6(23,1%)	
Reagente	2(50%)	2(50%)	
<b>Fator reumatoide</b>			0,862
<b>Não-reagente</b>	24(85,7%)	4(14,3%)	
Reagente	1(100%)	0(0%)	
<b>TSH</b>			Sem valor de p
Normal	13(81,3%)	3(18,8%)	
Aumentado	0(0%)	0(0%)	
Diminuído	0(0%)	0(0%)	
<b>Prolactina</b>			0,686

Normal	13(81,3%)	3(18,8%)
Aumentada	2(100%)	0(0%)
Diminuída	0(0%)	0(0%)

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Tabela 17: Resultados de exames sorológicos para avaliação de associação de doenças infecciosas com mastite granulomatosa.

Exames laboratoriais	Diagnóstico final (Casos curados)		Valor de <i>p</i> Sem valor de <i>p</i>
	TM	MGI	
<b>HBsAg</b>			
Não-reagente	24(80%)	6(20%)	
Reagente	0(0%)	0(0%)	
<b>Anti-HBcT</b>			Sem valor de <i>p</i>
Não-reagente	20(80%)	5(20%)	
Reagente	0(0%)	0(0%)	
<b>Anti-HBS</b>			0,415
Não-reagente	19(79,2%)	5(20,8%)	
Reagente	1(50%)	1(50%)	
<b>Anti-HVC</b>			Sem valor de <i>p</i>
Não-reagente	25(80,6%)	6(19,4%)	
Reagente	0(0%)	0(0%)	
<b>Anti-HIV</b>			Sem valor de <i>p</i>
Não-reagente	31(88,6%)	4(11,4%)	
Reagente	0(0%)	0(0%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

Dos 44 casos que realizaram o PPD, 18 foram considerados reatores (valores superiores à 5 mm) e 26 não-reatores (valores inferiores a 5 mm). A presença de reatividade ou não-reatividade ao PPD não demonstrou evidência de associação com TM ou MGI (Tabela 18).

Tabela 18: Avaliação da medida do PPD na tuberculose mamária e mastite granulomatosa idiopática.

Exames laboratoriais	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de <i>p</i> <sup>*</sup>
	TM	MGI	Total (MG)	
<b>PPD</b>				0,682
Reator	16(88,9%)	2(11,1%)	18(100%)	
Não reator	21(80,8%)	5(19,2%)	26(100%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

#### 5.4 Avaliação histológica e microbiológica

Para estabelecer o diagnóstico definitivo de MG todas as mulheres do estudo foram submetidas à coleta de amostras de espécime mamário (fragmento ou aspirado). A biópsia percutânea (*core-biopsy*) guiada por ultrassom foi o procedimento mais utilizado, 49 (64,5%) casos. A biópsia incisional representou cerca de 10,5% dos procedimentos, sendo semelhante ao número de biópsias excisionais. Em uma minoria dos casos não foi descrito o tipo de biópsia realizada. Cinco mulheres realizaram PAAF para avaliação citológica, sendo todas diagnosticadas como TM e com amostra considerada satisfatória, apresentando áreas de granulomas em 4 casos e processo inflamatório crônico inespecífico em somente um.

A presença de granulomas foi descrita na maioria dos achados de biópsia. Observou-se a presença de necrose caseosa em um único caso com TM e em nenhum caso de MGI, no entanto para as categorias granulomas e necrose não foi possível avaliar valor de  $p$ , pois foi violado o pressuposto do qui-quadrado, não sendo possível estabelecer associação diagnóstica (Tabela 19).

Tabela 19: Resultados de achados histológicos na mastite granulomatosa: granulomas e necrose

Achados exame histopatológico	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM	MGI	Total (MG)	
<b>Granulomas</b>				Sem valor de $p$
Sim	39(73,6%)	14(26,4)	53(100%)	
Não	2(100%)	0	2(100%)	
<b>Necrose</b>				Sem valor de $p$
Caseosa	1(100%)	0(0,0%)	1(100%)	
Não caseosa	7(70%)	3(30%)	10(100%)	
Ausente	2(40%)	3(60%)	5(100%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Não é confiável o valor de  $p$ , pois foi violado o pressuposto do qui-quadrado

Quanto à celularidade em amostras de espécimes mamários, o  $p$  foi significativo somente na variável “células gigantes multinucleadas do tipo Langhans”; quando evidenciada a presença destas células, observou-se uma associação com TM, e a ausência dessas estava associada à MGI. Todos os achados histológicos do estudo estão descritos na Tabela 20.

Tabela 20: Análise de associação de celularidade em exame histológico.

Celularidade em exame histológico na mastite granulomatosa	Diagnóstico final (Casos curados)			Valor de $p^*$
	TM	MGI	Total (MG)	
<b>Histiócitos/Macrófagos</b>				0,597

Sim	18(75%)	6(25%)	24(100%)	
Não	11(73,3%)	4(26,7%)	15(100%)	
<b>Linfócitos</b>				0,355
Sim	20(71,4%)	8(28,6%)	28(100%)	
Não	10(83,3%)	2(16,7%)	12(100%)	
<b>Neutrófilos</b>				0,497
Sim	13(72,2%)	5(27,8%)	18(100%)	
Não	17(77,3%)	5(22,7%)	22(100%)	
<b>Células gigantes multinucleadas (Tipo Langhans)</b>				0,028
Sim	26(86,7%)	4(13,3%)	30(100%)	
Não	7(53,8%)	6(46,2%)	13(100%)	
<b>Atipias</b>				0,778
Sim	1(100%)	0(0%)	1(100%)	
Não	34(77,3%)	10(22,7%)	44(100%)	
<b>Eosinófilos</b>				0,567
Sim	2(100%)	0(0%)	2(100%)	
Não	29(74,4%)	10(25,6%)	39(100%)	
<b>Plasmócitos</b>				0,264
Sim	13(68,4%)	6(31,6%)	19(100%)	
Não	18(81,8%)	4(18,2%)	22(100%)	
<b>Reação tipo corpo estranho</b>				0,425
Sim	4(66,7%)	2(33,3%)	6(100%)	
Não	26(78,8%)	7(21,2%)	33(100%)	
<b>Áreas de abscesso</b>				0,275
Sim	9(69,2%)	4(30,8%)	13(100%)	
Não	24(82,8%)	5(17,2%)	29(100%)	

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Teste exato de Fisher

A técnica de Gram, para pesquisa de outras bactérias associadas ao quadro de MG, foi realizada em 29 (51,8%) casos, destes, somente em 3 (5,3%) foi evidenciada a presença de bactérias Gram positivas e todas tinham diagnóstico de TM. O exame de escarro foi solicitado em 4 (11,1%) mulheres com diagnóstico de TM e em 1 (5,3%) com MGI, sendo negativo em todos os casos.

O diagnóstico presuntivo na MG, sem evidência do BAAR nas amostras de espécimes mamários dos 56 casos considerados válidos para análise, foi feito na maioria das mulheres e somente em 5 foi identificado o bacilo. Um caso com cultura para BK positiva e 1 de PCR foram excluídos da análise por não terem seus desfechos definidos, sendo estes dados considerados *missing* na avaliação estatística. Não foi ilustrado na tabela a identificação do BAAR pela coloração de ZN em aspirado mamário porque neste mesmo caso houve também o crescimento do bacilo em cultura simultaneamente. Analisando descritivamente todos os 76 diag-

nósticos iniciais de MG, a evidência da micobactéria da tuberculose foi detectada em apenas 7 casos (Tabela 21).

Tabela 21: Métodos de avaliação diagnóstica na mastite granulomatosa.

Tipo de diagnóstico da MG	Diagnóstico final (Casos curados)	MG (todos os casos)
	n° (%)	n° (%)
Presuntivo	52(92,9)	69(90,8)
Bacilo no Ziehl Neelsen em bi- ópsia	2(3,6)	3(3,9)
Cultura	1(1,8)	2(2,6)
Bacilo no PCR	1(1,8)	2(2,6)
<b>Total</b>	<b>56(100)</b>	<b>76(100)</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

A PCR foi realizada em 8 mulheres, identificando *Mycobacterium sp* em 2 (25%) casos, e em um deles foi confirmado ser da espécie *M. tuberculosis*. Todas as amostras submetidas à avaliação da PCR foram obtidas de fragmentos mamários através de *core-biopsy* guiada por ultrassom.

Com os dados coletados foi realizado o teste de concordância diagnóstica utilizando o coeficiente de *Kappa (k)* nos casos considerados curados, baseando-se somente na presunção (Tabela 22). A taxa geral de concordância diagnóstica presuntiva foi de 98,1% e o valor de *k* igual a 0,95, demonstrando concordância ótima com base na classificação de Landis e Koch (1977).

Tabela 22: Avaliação de concordância diagnóstica, baseando-se no diagnóstico presuntivo, nos casos curados após segundo desfecho.

Diagnóstico pre- suntivo	Diagnóstico final (Casos curados)		Total
	TM	MGI	
Presunção TM	<b>38</b>	01	39
Presunção MGI		<b>13</b>	13
	00		
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>14</b>	<b>52</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

\*Concordância diagnóstica presuntiva =  $(38+13)/52 = 0,9808 = 98,1\%$  / \**Kappa* = 0,95

Baseando-se nos casos considerados curados, os que realmente foram diagnosticados para TM e MGI e que obtiveram a cura ao final do tratamento, realizou-se o cálculo da sensibilidade e especificidade dos métodos de diagnóstico (BAAR em ZN em aspirado mamário, BAAR em ZN em fragmento de biópsia e cultura para BK) na identificação do bacilo e para o

diagnóstico de TM. A sensibilidade, especificidade, VPP (Valor Preditivo Positivo) e VPN (Valor Preditivo Negativo) do método de ZN em identificar o BAAR em exame histológico (fragmento de biópsia) em mulheres com diagnóstico de TM foram respectivamente de 3,3%, 91,7%, 50% e 27,5% (Tabela 23)<sup>1</sup>.

Tabela 23: Resultados de sensibilidade e especificidade do método de ZN em identificar o BAAR em fragmento de biópsia de mulheres com tuberculose mamária

BAAR em ZN (histopatológico)	Diagnóstico final (Casos curados)		Total
	TM (n%)	Não TM (MGI) (n%)	
Positivo	<b>1 (3,3%)<sup>a</sup></b>	1(8,3%)	2(4,8%)
Negativo	29 (96,7%)	<b>11(91,7%)<sup>b</sup></b>	40(95,2%)
<b>Total</b>	30(100%)	12(100%)	<b>42(100%)</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

\*<sup>a</sup> Sensibilidade; <sup>b</sup> Especificidade.

A sensibilidade do método de ZN em aspirado mamário (pesquisa direta) para identificar o BAAR em pacientes com TM foi de 7,1%, a especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 31,6% (Tabela 24)<sup>2</sup>. A cultura para isolamento do BK, nos casos de TM, apresentou uma sensibilidade de 10%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 40% (Tabela 25)<sup>3</sup>. Para o método de PCR não foi possível o cálculo de avaliação de validade do teste, pois um dos casos em que foram identificados a *Mycobacterium tuberculosis* não teve seu desfecho definido, impossibilitando a análise estatística nos 56 casos considerados curados. É importante ressaltar que o padrão-ouro para o diagnóstico de TM é o crescimento em cultura da *Mycobacterium tuberculosis* (SHEYBANI et al.,2015).

Tabela 24: Resultados de sensibilidade e especificidade do método de ZN em identificar o BAAR em aspirado mamário (pesquisa direta) para identificar o BAAR em pacientes com tuberculose mamária.

BAAR em ZN (Pesquisa direta aspirado mamário)	Diagnóstico final (Casos curados)		Total
	TM (n%)	Não TM (MGI) (n%)	
Positivo	<b>1 (7,1%)<sup>a</sup></b>	0(0,0%)	1(5,0%)
Negativo	13(92,9%)	<b>6(100%)<sup>b</sup></b>	19(95,0%)
<b>Total</b>	14(100%)	6(100%)	<b>20(100%)</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

\*<sup>a</sup> Sensibilidade; <sup>b</sup> Especificidade.

<sup>1</sup> Os valores de VPP e VPN não foram apresentados na Tabela.

<sup>2</sup> Os valores de VPP e VPN não foram apresentados na Tabela.

<sup>3</sup> Os valores de VPP e VPN não foram apresentados na Tabela.

Tabela 25: Resultados de sensibilidade e especificidade do método de cultura para identificação do BK nos casos de tuberculose mamária.

Cultura para BK	Diagnóstico final (Casos curados)		Total
	TM (n%)	Não TM (MGI) (n%)	
Positivo	<b>1 (10,0%)<sup>a</sup></b>	0(0,0%)	2(6,3%)
Negativo	9 (90,0%)	<b>6(100,0%)<sup>b</sup></b>	15(93,8%)
<b>Total</b>	10(100%)	6(100%)	<b>16(100%)</b>

Fonte: Elaborada pela autora.

\*<sup>a</sup> Sensibilidade; <sup>b</sup> Especificidade.

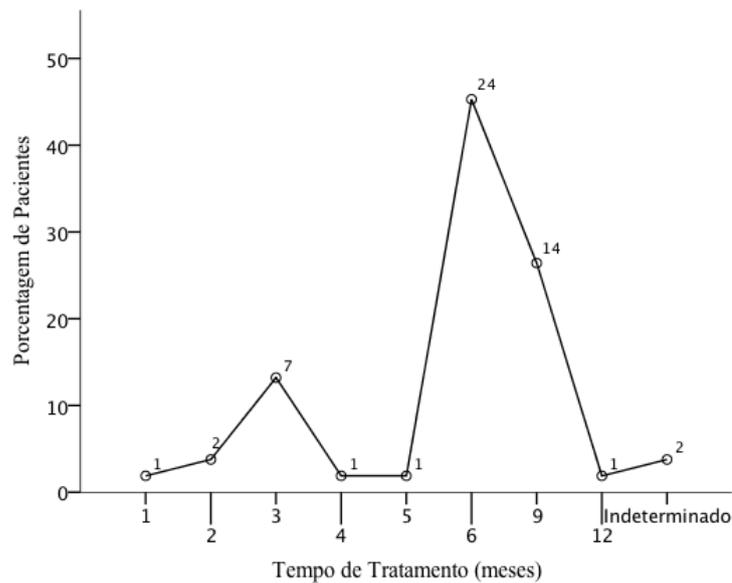
## 5.5 Tratamento

Dezoito mulheres (25,7%) com MG tiveram seu diagnóstico ou tratamento iniciado após 6 meses do aparecimento dos sinais e sintomas, apresentando defeitos mamários importantes. A média de consultas durante o tratamento foi de 5,9 (2 a 12) consultas para o grupo da TM e de 4,9 (2 a 13) para o da MGI.

À primeira avaliação, antes mesmo de qualquer investigação diagnóstica, trinta mulheres (53,5%) usaram antibióticos de forma empírica. As medicações mais utilizadas foram a amoxicilina com ou sem clavulonato (42,7%), quinolonas (12%), sulfametoxazol-trimetropim (SMX-TMP) e outros (9,3%). Treze mulheres fizeram uso de corticoide empiricamente, também, à primeira consulta no Hospital de referência, sendo 10 (76,9%) com diagnóstico de TM e 3 (23,1%) com MGI. O corticoide utilizado na maioria dos casos foi a prednisona na dose de 0,5 a 1mg/Kg/dia. A antibioticoterapia prévia também foi observada na maioria dos casos.

Quanto ao tratamento instituído, após o diagnóstico presuntivo ou definitivo de TM, todas as mulheres receberam terapia antituberculose composta por RIF (300-600mg/dia), INH (200-300mg/dia), PZA (1000-1500mg/dia) e EMB (400-1200mg/dia) por 2 meses, seguido de RIF (300-600mg/dia) e INH (200-300mg/dia) por um período de 4 a 12 meses (Figura 10). Duas mulheres apresentaram reação adversa à PZA, sendo esta droga substituída por estreptomicina (1000mg/dia), e em 3 casos foi introduzida a droga claritromicina (1000mg/dia) para melhora de resposta ao tratamento.

Figura 10: Tempo de tratamento em mulheres com tuberculose mamária neste estudo.



Fonte: Elaborada pela autora.

O tempo médio de tratamento para os casos de TM com drogas antituberculose foi de  $7,48 \pm 1,8$  meses. A regressão dos sinais e sintomas, a partir do início do tratamento, foi em média de  $2,57 \pm 1,4$  de meses. Em relação à MGI, o tempo médio de tratamento foi de  $2,73 \pm 1,0$  meses, com melhora dos sinais e sintomas em média em  $1,9 \pm 1,13$  meses (Tabela 26).

Tabela 26: Tempo médio de tratamento e tempo de melhora dos sintomas deste estudo na MGI e TM após início de tratamento.

Tempo (meses)	Diagnóstico final (Casos curados)	
	TM	MGI
<b>Duração de tratamento</b>		
Média $\pm$ dp	7,48 $\pm$ 1,8	2,73 $\pm$ 1,0
Variação	5-12	1-5
<b>Período de melhora dos sinais/sintomas</b>		
Média $\pm$ dp	2,57 $\pm$ 1,4	1,9 $\pm$ 1,13
Variação	1-7	1-4
IC*	2,09-3,05	1,14-2,67

Fonte: Elaborada pela autora.

\*IC – intervalo de confiança

Quanto ao tratamento da MGI, a maioria dos casos foram tratados com prednisona ou prednisolona, e em somente 2 casos foi observado o uso de metotrexate. Das que usaram corticoide, aproximadamente 60% das mulheres fizeram uso de prednisona na dosagem de 40 mg/dia, e as demais a usaram na dosagem de 20 mg/dia (20%), 30 mg/dia (13,3%) ou 60 mg/dia (6,7%). A drenagem de abscesso para alívio dos sintomas ou para investigação diagnóstica foi realizada em 16 mulheres (28,6%): 13 (81,3%) com TM e 3 (18,8%) com MGI.

Em nenhum caso foi realizada cirurgia da mama (exérese de lesões mamárias) com a finalidade de tratamento.

## 5.6 Desfechos terapêuticos

Dos 76 casos inicialmente analisados, de acordo com os critérios de inclusão do estudo, 55 foram diagnosticados como TM e 21 como MGI. As que tiveram diagnóstico de TM foram tratadas com drogas antituberculose, sendo observada a cura em 36 (65,4%) casos, a não cura em 10 (18,2%) e que o desfecho não foi conhecido em 9 (16,4%) casos. As 10 mulheres consideradas não curadas receberam tratamento para MGI e tiveram como desfecho final a cura em 5 casos. Das 21 mulheres que tiveram diagnóstico de MGI e tratadas com corticoide oral ou metotrexate foi observada a cura em 10 (47,6%) casos, não cura em 9 (42,8%) e o desfecho não foi conhecido em 2 (9,6%) casos. As 9 mulheres consideradas não curadas receberam tratamento para TM e tiveram como desfecho final a cura em 5 casos. Neste estudo observou-se um número significativo de casos com desfechos desconhecidos, aproximadamente 26,3% em ambos os grupos (Figura 11).

Após as mudanças de diagnóstico de TM para MGI e vice-versa chegou-se ao diagnóstico final de 56 casos de MG com desfechos realmente conhecidos: 41 com diagnóstico de TM (73,2%) e 15 (26,8%) de MGI.

Em síntese:

a) 1º desfecho:

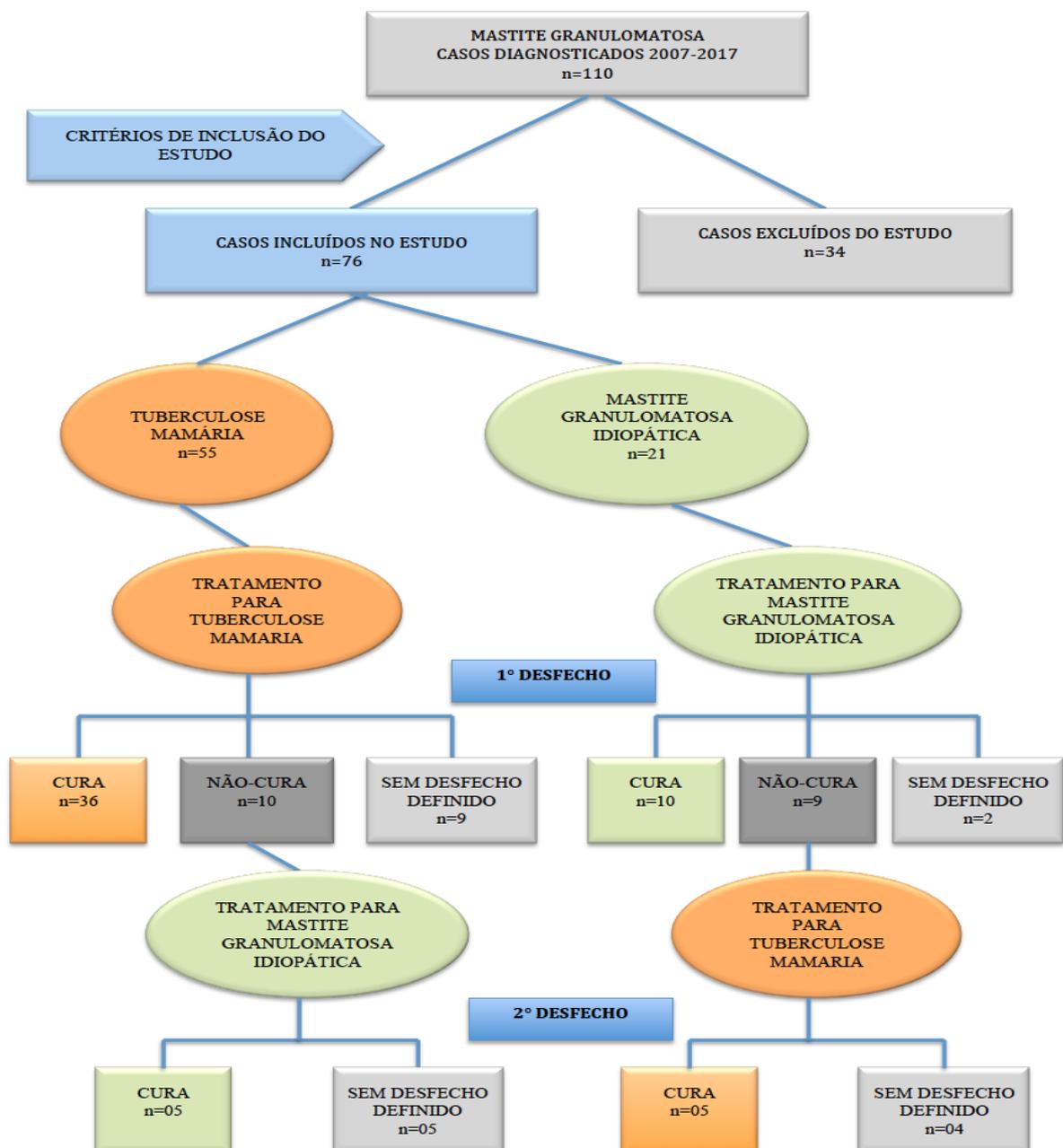
- Avaliados os casos após o primeiro tratamento e de acordo com o diagnóstico sugerido pela clínica ou exames histológicos/microbiológicos: TM ou MGI.
- Incluiu todos os 76 casos tratados para TM (n=55) e para MGI (n=21).
- Os casos tratados para TM tiveram como 1º desfecho: cura (n=36), não cura (n=10) e sem desfecho definido (n=9).
- Os casos tratados para MGI tiveram como 1º desfecho: cura (n=10), não cura (n=9) e sem desfecho definido (n=2).

b) 2º desfecho:

- Avaliados os casos em que a cura não foi obtida ao final do 1º tratamento, sendo considerados falha de tratamento. Essas mulheres foram tratadas inicialmente para TM e depois para MGI ou vice-versa.
- Os casos tratados para TM tiveram como 2º desfecho: cura (n=5) e sem desfecho definido (n=4).

- Os casos tratados para MGI tiveram como 2º desfecho: cura (n=5) e sem desfecho definido (n=5).
- c) Para a análise de associação estatística foram considerados válidos somente os casos que obtiveram a cura:
  - Ao final do 1º desfecho: TM (n=36) e MGI (n=10).
  - Ao final do 2º desfecho: TM (n=5) e MGI (n=5)
  - Total: 41 casos de TM (n=36+5) e 15 casos de MGI (n=10+5)

Figura 11: Fluxograma de avaliação de desfechos terapêuticos da tuberculose mamária e mastite granulomatosa: total de 76 casos analisados.



Fonte: Elaborada pela autora.

## 6 DISCUSSÃO

A etiologia da MG permanece desconhecida, além de seu comportamento clínico e a resposta ao tratamento serem imprevisíveis. Estabelecer o diagnóstico pode ser um desafio, o que requer um alto índice de suspeição e exclusão de doenças infecciosas e autoimunes (KIM *et al.*, 2003; GAUTIER *et al.*, 2013; MOHAMMED *et al.*, 2013; SHEYBANI *et al.*, 2015; BENSON *et al.*, 2016).

Esta pesquisa fez uma abordagem ampla da MG, tanto em seu aspecto clínico e epidemiológico, quanto na abordagem radiológica, histológica, microbiológica, terapêutica e seu respectivo desfecho, tendo como finalidade obter uma melhor compreensão da doença e identificar características relevantes para o diagnóstico diferencial entre MGI e TM.

Observou-se neste estudo que a TM e a MGI foram as doenças granulomatosas da mama mais frequentemente observadas, 73,2% e 26,8% respectivamente. Em 2014 a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou aproximadamente 9,6 milhões de casos de tuberculose no mundo; no Brasil esta doença ainda é considerada endêmica e a hipótese de mastite por tuberculose deve ser lembrada como um dos principais diagnósticos diferenciais, pois em países com alta prevalência desta doença a MGI deveria ser um diagnóstico de exclusão. Diversos estudos têm relatado que a MGI é mais frequente em países do Mediterrâneo (Turquia) e países asiáticos (China, Malásia, Omã e Arábia Saudita), no entanto não há provas de propensão étnica, podendo ser evidenciada também em outros países do mundo (BAHARON, 2008; JALES *et al.*, 2014; ATAK *et al.*, 2015; SHEYBANI *et al.*, 2015).

Neste estudo a idade média de surgimento da MG foi de  $31,26 \pm 7,94$  anos, variando de 16 a 51 anos, sem diferença estatística significativa entre as mulheres com TM e MGI. Atak *et al.* (2015) e Ail *et al.* (2017) observaram que a MGI surge mais comumente entre a terceira e quarta décadas de vida, no entanto também observaram uma faixa etária consideravelmente ampla, entre 11 e 83 anos. Em contraste, a TM pode ser detectada em qualquer faixa etária e a idade documentada podendo variar entre 6 meses e 76 anos.

O acometimento do sexo feminino correspondeu à 100% dos casos e mais de 80% encontravam-se na faixa etária inferior a 40 anos, TM (81,5%) e MGI (86,4%). Seo *et al.* (2012) e Ail *et al.* (2017) descreveram que a maioria dos casos de MG são observados em mulheres jovens, mas os homens também podem ser afetados, sendo as mulheres em idade reprodutiva mais suscetíveis à doença devido às mudanças frequentes das mamas no período da maternidade. Os mesmos autores também sugeriram que, no menacme, as mamas são mais suscetíveis

veis a traumas e infecções devido às alterações hormonais, no entanto nesta casuística não foi observada relevância estatística quanto à história de trauma prévio ao surgimento da MG.

Quanto à lateralidade, esta análise demonstrou que o acometimento da mama direita, mama esquerda ou ambas é indiferente para o diagnóstico diferencial entre a TM e MGI, não sendo observada associação de lateralidade com um subtipo específico de MG. Atak *et al.* (2015) relataram que as lesões mamárias geralmente são unilaterais, no entanto casos bilaterais também são observados. O envolvimento unilateral da mama como apresentação inicial mais frequente também foi relatado por Seo *et al.* (2012), demonstrando que não há diferença entre acometimento da mama direita ou esquerda ou ainda locais específicos dos quadrantes mamários, o que está de acordo com os dados deste estudo.

Embora já tenham sido feitas associações da MG com etnia, gravidez, história prévia de aleitamento materno, hiperprolactinemia e uso de contraceptivos orais, nenhuma série tem mostrado correlações significativas (AKABULUT *et al.*, 2011; MOHAMMED *et al.*, 2013; FAROUK *et al.*, 2017). Kim *et al.* (2003) observaram que nem todos os casos de MG têm relatos de partos recentes e Elzahaby *et al.* (2016) descreveram que a lactação pode aumentar a susceptibilidade da mama à infecção pelo bacilo da tuberculose, provavelmente devido a um aumento na vascularização da mama, facilitando a infecção e disseminação do bacilo.

Diferente dos dados da literatura, na análise de dados deste estudo não foi observada uma associação quanto ao uso de contraceptivos orais, paridade, tempo decorrido do último parto, amamentação prévia ou tempo da última amamentação na diferenciação entre TM e MGI, ou seja, tanto a presença ou ausência de uma característica ou outra não sugere uma doença em específico (MOHAMMED *et al.*, 2013; FAROUK *et al.*, 2017).

Jereb *et al.* (2003) sugeriram que os contatos de TB pulmonar encontram-se em risco de doença ativa ou de infecção latente, dessa forma a presença de um contactante de TB poderia direcionar à uma maior suspeição da doença em casos de condições granulomatosas da mama. No presente estudo a maioria das mulheres não apresentavam contactante de TB, e na análise de associação com TM ou MGI não foi observada diferença estatística significativa ter ou não ter um comunicante para direcionar a suspeição da etiologia da doença, o que difere da literatura supracitada.

Tanto a TM quanto a MGI apresentam achados clínicos semelhantes. É descrito que a TM manifesta-se geralmente com nódulo mamário solitário, unilateral, em qualquer quadrante da mama, com tamanhos variando entre 1 e 8 cm, podendo apresentar ulceração ou abscessos, sendo a multicentricidade e protuberâncias bilaterais raras e ocorrendo em menos de 3% dos casos. A MGI pode apresentar-se com nodulação mamária dolorosa e progressiva, tamanhos

variando entre 0,5 e 9 cm, usualmente unilaterais, firmes, sensíveis e mal definidas, podendo estar associada também à fístula. Essas lesões podem localizar-se em qualquer quadrante da mama, exceto na região subareolar, no entanto pode-se observar também retração do mamilo ou *peau d'orange*, simulando tumor maligno da mama (ATAK *et al.*, 2015; AIL *et al.*, 2017).

No estudo de Seo *et al.* (2012) a sensibilidade nodular encontrou-se presente em 58% dos casos de MGI e 5% de TM, e Ail *et al.* (2017) observaram este achado em 62% dos casos de MGI e em nenhuma paciente com TM, sugerindo que este sintoma poderia orientar o diagnóstico, ou seja, a presença de mastalgia direcional para o diagnóstico de MGI. Nos dados colididos neste estudo não foi observado correlação da doença com este achado clínico.

Em relação à sintomatologia, não foi observada significância estatística para a diferenciação da TM e MGI, tanto na análise dos sintomas locorregionais mamários quanto sistêmicos, pois a sintomatologia foi semelhante e não se pôde correlacionar a presença de determinado sintoma com um subtipo específico de MG.

A linfadenopatia axilar nesta série foi observada em uma minoria dos casos, no entanto quando presente esteve mais relacionada com o diagnóstico TM (77,8%) que de MGI (22,2%), não sendo observada também uma diferença estatística significativa na diferenciação entre os grupos. Atak *et al.* (2015) descreveram o envolvimento de linfonodos axilares ipsilaterais em 50 a 75% dos casos de TM e, embora raramente, poderia ser vista em até 15% na MGI. Elzahaby *et al.* (2016) relataram que a linfadenopatia poderia estar presente em cerca de um terço dos casos de TM.

Apesar de diversos autores sugerirem que a MGI esteja provavelmente relacionada às alterações autoimunes, doenças infecciosas e desequilíbrios hormonais, a hipótese mais aceita atualmente é que seja uma doença da autoimunidade. Os achados que suportam esta hipótese estão relacionados à resposta favorável ao tratamento com esteroides e à imunossupressores, em casos de recorrência da doença após cirurgia, e a demonstração da predominância de linfócitos-T em estudos imunohistoquímicos (AKABULUT *et al.*, 2011; ATAK *et al.*, 2015; SHEYBANI *et al.*, 2015).

Atak *et al.* (2015) sugeriram que para todas as pacientes com MG deveria ser solicitado exame para pesquisa de doenças granulomatosas sistêmicas. Nesta pesquisa apenas uma mulher com MGI apresentava diabetes e três mulheres com TM apresentavam outras doenças associadas (hiperprolactinemia, hipotireoidismo e diabetes). Apenas em um caso foi evidenciado a presença lúpus eritematoso sistêmico e este pertencia ao grupo da MGI. Os sintomas sistêmicos foram observados em uma minoria dos casos com TM, demonstrando que a doença foi restrita à mama.

Estudos de imagem, incluindo ultrassonografia mamária, mamografia e ressonância magnética apresentam achados inespecíficos e são utilizados principalmente para excluir outras doenças da mama, especialmente carcinomas (SEO *et al.*, 2012; SHEYBANI *et al.*, 2015). O exame mais utilizado neste estudo foi a ultrassonografia mamária, principalmente pela faixa etária acometida que foi de mulheres jovens, no entanto não foi observado nos dados analisados uma periodicidade na solicitação do exame, sendo o mesmo solicitado em períodos aleatórios. Seria importante uma padronização quanto a periodicidade de realização da ultrassonografia durante o seguimento e avaliação de resposta ao tratamento.

Atak *et al.* (2015) observaram que a MG poderia ser confundida com neoplasia maligna da mama pela presença de retração do mamilo e da pele, bem como da linfadenopatia axilar. Sheybani *et al.* (2015) descreveram que mais de 50% dos casos relatados de MG são inicialmente suspeitos de carcinoma mamário, levando à confusão diagnóstica e a uma maior ansiedade.

A maioria das mulheres com TM e MGI apresentaram alterações denominadas benignas ou provavelmente benignas ao ultrassom. Dos achados ultrassonográficos considerados BIRADS 4, suspeitos de malignidade, aproximadamente 72,2% pertenciam ao grupo da TM e 27,8% da MGI. A suspeição de malignidade, após a avaliação clínica e radiológica nesta pesquisa, esteve presente em uma percentagem relevante de casos, no entanto não foi associada a um subtipo específico de MG.

A ultrassonografia mamária é útil tanto para demonstrar abscessos quanto para orientar procedimentos de biópsia e drenagem (SEO *et al.*, 2012). Nesta casuística os achados evidentes ao ultrassom, em ordem de frequência, foram: nódulos, abscessos mamários, alterações sugestivas de processo inflamatório (aumento da ecogenicidade do parênquima, espessamento de pele) e fístulas. Na MGI observou-se comumente nódulos, abscessos e fístulas. O cálculo para análise de associação destas variáveis com o tipo da doença não pode ser analisado, não sendo também observado estudos na literatura descrevendo estes achados.

A mamografia deveria ser indicada de acordo com a faixa etária ou em casos nos quais há suspeição de neoplasia maligna. Os achados mamográficos mais frequentemente observados neste estudo foram as assimetrias mamárias, nódulos e distorções arquiteturais; achados semelhantes no estudo de Seo *et al.* (2012). Das alterações evidenciadas, a maioria dos casos foram classificados como inconclusivos (BIRADS 0) e isso pode estar relacionado à maior densidade mamária na faixa etária dessas mulheres acometidas pela doença.

Fellah *et al.* (2006) e Atak *et al.* (2015) sugeriram a ressonância magnética das mamas como um dos métodos de diagnóstico complementar em mulheres com hipótese diagnóstica

de MG. Este método de imagem poderia auxiliar na avaliação da extensão da doença e melhor planejamento terapêutico, especialmente quando se inclui a excisão cirúrgica como opção de tratamento. Nenhuma das mulheres desta pesquisa realizou este exame de imagem, principalmente pela dificuldade de acesso no sistema público de saúde.

Seria ideal que todos os casos de MG realizassem exames de investigação diagnóstica (hematológicos, microbiológicos, radiológicos e histológicos) antes do início do tratamento, no entanto existe uma dificuldade de acesso ao serviço público deste país, o que leva a um maior atraso na investigação e no tratamento da doença. Nesta série aproximadamente 61,2% dos casos realizaram exames somente após o início do tratamento, nesse sentido poder-se-ia questionar que isso seria um fator limitante na investigação diagnóstica, pois poderia mascarar a análise dos resultados na identificação de microrganismos patogênicos.

Uma diversidade de exames hematológicos (hemograma, anticorpos para pesquisa de doenças autoimunes, entre outros) foi realizada para investigação da MG neste estudo e a maioria dos resultados encontravam-se nos limites da normalidade. Significado estatístico foi evidenciado somente nas categorias dos neutrófilos e transaminases, sendo observada uma associação entre a neutrofilia e a elevação de transaminase com o diagnóstico de MGI, não sendo observado achados semelhantes na literatura revisada.

A elevação nos níveis das transaminases (TGO) pode estar relacionada ao uso de antibióticos e anti-inflamatórios na MGI, pois foi observado no estudo o uso de diversas classes de antibióticos e sintomáticos para melhora do processo inflamatório associado e da dor mamária. Mincis (2001) descreve que alguns antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais podem levar a algum dano hepático, até mesmo doença hepática induzida por drogas.

A neutrofilia evidenciada no presente estudo, em casos de MGI, pode estar relacionada ao uso do corticoide sistêmico. Em um artigo de revisão sobre o uso sistêmico de corticosteroides publicado por Pereira *et al.* (2007), sugere que a neutrofilia que se deve ao aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e diminuição de sua migração dos vasos para os tecidos. Esta limitação na saída dos neutrófilos dos vasos deve-se, em parte, ao aumento da anexina 1, vasoconstrição e diminuição da permeabilidade capilar.

Níveis elevados de prolactina sérica tem sido sugerido como um possível fator causal da MGI, podendo influenciar a gravidade, o curso da doença e as chances de recorrência; caso esta hipótese seja validada, parece razoável monitorar o nível sérico de prolactina como preditor de resposta ao tratamento e recorrência da MGI, especialmente nos casos com hiperprolactinemia (SHEYBANI *et al.*, 2015). A pesquisa dos níveis séricos de prolactina foi realizada

por uma minoria das mulheres desta série e somente em dois casos esses valores encontravam-se elevados, não sendo relacionada a um tipo específico de MG.

Nesta pesquisa nenhuma sorologia para hepatite viral (B e C) ou para HIV foi considerada reagentes. Mohammed *et al.* (2013) sugeriram solicitar sorologia para HIV em casos de MG, pois observaram uma alta prevalência de infecção por HIV em sua série de casos, no entanto, até o presente momento, não há uma associação entre o HIV e MG investigada ou relatada na literatura.

Mohammed *et al.* (2013) sugeriram também investigar todos os casos diagnosticados de MG com exames para excluir tuberculose. No presente estudo dez mulheres tiveram o diagnóstico inicialmente de TM e durante o tratamento com drogas antituberculose, em um período de até 4 meses, apresentaram piora da sintomatologia, sendo o diagnóstico modificado para MGI. Esse dado mostra a dificuldade em estabelecer o diagnóstico correto da doença e muitos casos tratados equivocadamente, levando à uma repercussão psicológica negativa tanto pela suspeição de malignidade em alguns casos quanto pelas deformidades mamárias.

O teste cutâneo de tuberculina ou PPD foi realizado por 44 casos de MG e aproximadamente 18 foram considerados reatores, a maioria no grupo da TM. Embora fosse observada uma frequência absoluta maior de reatividade na TM, não foi observada que a presença de reatividade ou não demonstrasse associação com TM ou MGI.

Segundo Marinopoulos *et al.* (2012), o teste de PPD não oferece diagnóstico definitivo, mas confirma a exposição do indivíduo ao bacilo da tuberculose. Hijjar *et al.* (2006) e Deveci *et al.* (2016) descreveram que reações falso negativas podem ocorrer em pelo menos 20% de todas as pessoas com tuberculose ativa e o teste também pode ser falso positivo em diferentes situações: desnutrição protéico-calórica, imunodeficiência de células T congênita ou adquirida, neoplasias, viroses, uso de imunossupressores, vacinação prévia com vírus vivos, edemas, erros técnicos na aplicação ou na leitura do teste. Jales *et al.* (2012) sugeriram que a principal dificuldade na interpretação do exame consiste em diferenciar pessoas que foram infectadas pela tuberculose daquelas que foram vacinadas com BCG, talvez o exame possa não ter a mesma utilidade diagnóstica como o evidenciado na TB pulmonar, pois a TM é considerada paucicelular.

Os métodos de diagnóstico radiológicos e hematológicos não são suficientes isoladamente para estabelecer o diagnóstico definitivo nos casos de MG, no entanto a avaliação histológica da lesão mamária é importante para o diagnóstico diferencial da MG com outras causas de mastite. O diagnóstico pode ser feito por PAAF ou biópsia de fragmento

(*core-biopsy*) percutânea (orientada por ultrassom), biópsia incisional ou excisional (SEO *et al.*, 2012; ATAK *et al.*, 2015).

Sheybani *et al.* (2015) sugerem que a *core-biopsy* guiada por ultrassom deveria ser o método de diagnóstico de escolha devido a menor morbidade e precisão na demonstração da arquitetura tecidual. Nesta casuística foram utilizados diferentes métodos de amostragem de tecido mamário e a maioria realizou *core-biopsy*, 49 (64,5%) casos.

Os cinco casos que realizaram PAAF neste estudo demonstraram de forma adequada a presença de alterações granulomatosas e amostra celular satisfatória. Kumarasinghe (1997) descreveu que a PAAF é método de diagnóstico útil na MGI, no entanto outras sugerem que a punção não pode estabelecer com confiança o diagnóstico diferencial entre as diversas causas de inflamação granulomatosa, no entanto Martinez *et al.* (1997) analisaram que a PAAF não permite diferenciar as diversas lesões granulomatosas identificadas na histologia, pois as diferentes etiologias compartilham um padrão citológico comum.

Nem sempre a citologia pode estabelecer o diagnóstico definitivo entre MG e outras doenças granulomatosas, e algumas vezes é necessária amostra de fragmento para exame histológico, investigação microbiológica e correlação clínica. É importante ressaltar que embora a PAAF seja um procedimento minimamente invasivo e de fácil disponibilidade, a sua sensibilidade e especificidade são baixas na MG. Seo *et al.* (2012) relataram que a PAAF pode fornecer apenas 50% de precisão no diagnóstico.

Ail *et al.* (2017) avaliaram citologias mamárias em casos de MG, observando que as células epitelióides são evidentes tanto na TM quanto na MGI, mas os granulomas de células epitelióides são mais frequentes na TM, no entanto quando isoladamente dispersos são comuns na MGI. As células gigantes multinucleadas tipo corpo estranho são vistas na MGI e as células do tipo Langhans são mais comuns na TM. A predominância de neutrófilos favorece o diagnóstico de MGI e a presença de linfócitos favorece o diagnóstico de TM.

Os critérios histológicos para o diagnóstico de MGI incluem inflamação granulomatosa com células gigantes multinucleadas, histiócitos epitelióides e, ocasionalmente, necrose gordurosa, abscessos, alargamento dos ductos, trajetos fistulosos e eosinofilia; a inflamação periductal e de ductos menores também são usualmente evidenciados (SEO *et al.*, 2012). Os achados citados sobrepõem-se aos da TM, no entanto uma predominância de neutrófilos na ausência de necrose favorece o diagnóstico de MGI e isto deve ser considerado quando alto número de histiócitos epitelióides são evidenciados. A presença de granulomas epitelióides com distribuição difusa e não limitada ao lóbulo juntamente com material necrótico caseoso e

as células gigantes de Langhans são consideradas típicas de TM (SEN *et al.*, 2009; AIL *et al.*, 2017).

Neste estudo todas as mulheres avaliadas demonstraram alterações histológicas consistentes com MG crônica, evidenciando a presença de granulomas na maioria dos casos, somente em dois não foi identificado granuloma, no entanto nestes detectou-se o BAAR em exame microbiológico adicional. A necrose caseosa foi observada somente um caso de TM e em nenhum de MG e a necrose não-caseosa foi evidenciada em ambos os subtipos da doença. Quanto à celularidade específica, evidenciada em amostras de espécimes mamários, a presença de células gigantes multinucleadas (tipo Langhans) apresentou associação com TM e a ausência da mesma estava associada à MGI; esses achados estão condizentes com os evidenciados na literatura.

O teste de concordância diagnóstica utilizando o coeficiente de *Kappa*, baseando-se em achados presuntivos, sem evidência microbiológica do BAAR, foi de 98,1% e considerado ótimo,  $k=0,95$ . Estes achados demonstram a dificuldade de identificar o BAAR em amostras de espécimes mamários o que está de acordo com a literatura revisada. Jales *et al.* (2014) descrevem que na maioria dos casos o diagnóstico final da MG só é possível com alto grau de suspeição. Na revisão de literatura, realizada para análise deste estudo, não foi observado o cálculo do teste concordância para casos de MG, sendo nosso estudo talvez relevante neste aspecto.

Do total de 76 casos a *M. tuberculosis* foi identificada em somente 7 (9%) casos de MG: três pela coloração de ZN em exame histológico, dois em meio de cultura para BK e dois pela técnica de PCR. Em um caso o bacilo foi identificado simultaneamente em cultura e coloração de ZN em amostra de aspirado mamário. A percentagem de positividade dos exames utilizados para a identificação do bacilo foi considerada baixa neste estudo: 5,1% pela coloração de ZN em material de biópsia, 4,2% em coloração de ZN em aspirado mamário, 10,5% em cultura e 25% no PCR.

Alguns estudos relatam que na TM os bacilos são isolados em apenas 12 a 25% dos casos em cultura e pela coloração de ZN, portanto a demonstração de granulomas caseosos e dos linfonodos envolvidos poderia ser suficiente para o diagnóstico (TEWARI *et al.*, 2005; KAKKAR *et al.*, 2000; GUPTA *et al.*, 1999).

A cultura para BK foi realizada somente em um quarto dos casos analisados com hipótese diagnóstica de MG. Todo o material colhido para cultura foi obtido de aspirado por PAAF e em nenhum caso foi realizado cultura de fragmento de biópsia de mama. A cultura para BK é considerada o exame mais sensível e específico quando comparada com os outros

exames utilizados na identificação do bacilo da tuberculose; além de requerer um menor número de bacilos no material examinado para ser positiva, pode distinguir se a micobactéria pertence ao complexo *tuberculosis* ou não (SHEYBANI *et al.*, 2015).

Entre os métodos microbiológicos utilizados na identificação do bacilo identificou-se, no presente estudo, uma maior sensibilidade do exame de cultura para BK (10%) quando comparado com a coloração de ZN em aspirado mamário (7,1%) ou em fragmento de biópsia (3,3%) e a especificidade ficou entre 90 e 100%. Em somente um caso, inicialmente diagnosticado como TM, o BAAR foi identificado e o tratamento com drogas antituberculose instituído, no entanto observou-se falha do tratamento e iniciado corticoide oral, sendo obtido a cura e feito a hipótese de MGI. É importante lembrar que nem sempre a evidência do BAAR significa TB, pois resultados falso positivos podem estar relacionados à micobactérias *não tuberculosis*, outras bactérias e parasitas com propriedades ácido-álcool resistentes (NOGUEIRA *et al.*, 2000).

Neste estudo a PCR foi realizada somente em oito casos, sendo identificado *Mycobacterium sp* em dois casos, um deles confirmado ser da espécie *M. tuberculosis*. Baharoom (2008) e Camargo *et al.* (2014) mostraram que a PCR é capaz de determinar em curto tempo a presença do patógeno e ajudar na decisão da melhor terapêutica para o caso, principalmente devido sua alta sensibilidade e por utilizar iniciadores que são específicos para micobactérias do complexo *tuberculosis*. É considerado um exame útil na identificação do DNA da *M. tuberculosis* e deveria ser utilizado para confirmar o diagnóstico, no entanto o uso na TM é menos discutido na literatura, mas poderia ser uma ferramenta para distinguir TM de outras formas de MG em séries selecionadas.

Em uma série publicada por Sheybani *et al.* (2015), a PCR foi realizada em amostras de tecido mamário para identificar o DNA da *M. tuberculosis* e o resultado foi positivo em cinco dos 28 (17,8%) casos que realizaram o exame e estes tratados com drogas antituberculose. Nalini *et al.* (2015) avaliaram os achados citológicos de material mamário obtido por PAAF com o resultado da PCR e demonstraram que a PCR foi útil na identificação da *M. tuberculosis* nos casos onde as características citológicas eram sugestivas de TB, mesmo com coloração de BAAR negativa; a realização da PCR para *M. tuberculosis* aumentou a sensibilidade diagnóstica de 17,24% para 42,6%, demonstrando também que a PAAF é uma modalidade eficiente para a coleta de material para PCR.

Observou-se nesta casuística que as mulheres com MG requerem um longo tempo de seguimento, principalmente porque a maioria dos casos são tratados de forma empírica, requerendo um maior controle dos sinais e sintomas para avaliação de resposta à terapêutica. A

média de consultas das pacientes com TM foi maior que na MGI, respectivamente 5,9 (2 a 12) e 4,9 (2 a 13) consultas.

Definir a etiologia é importante para o tratamento efetivo da MG. O tratamento para TB é bem estabelecido, no entanto o manejo ótimo da MGI é controverso e continua sendo um problema de saúde desafiador, embora uma diversidade de métodos terapêuticos seja utilizada com diferentes graus de sucesso, atualmente não existe consenso quanto ao tratamento ideal (MOHAMMED *et al.*, 2013; SHEYBANI *et al.*, 2015).

Diante da dificuldade de acesso a um sistema ágil e resolutivo, é preciso chamar atenção sobre os vários aspectos que podem influenciar no padrão de morbidade da doença, variando desde defeitos estéticos mamários devido às múltiplas fístulas, úlceras e cicatrizes, ou até mesmo sintomas depressivos diante da dúvida sobre a real etiologia da doença.

Neste estudo avaliou-se o período entre o aparecimento dos sinais e sintomas até o atendimento em serviço de referência e início do tratamento, sendo observado que na maioria dos casos o primeiro atendimento foi realizado após 90 dias do início da sintomatologia, TM (67,4%) e MGI (52,3%). Mohammed *et al.* (2013) avaliaram 41 casos de MG ao longo de 10 anos e observaram que a média de tempo de início dos sintomas até o diagnóstico definitivo foi de 73 dias.

O tratamento para TM segue as diretrizes usadas para TB pulmonar, com estimativa de taxa de sucesso que se aproxima de 95%, na maioria das séries, por um período de 6 meses de terapia antituberculose (2 meses de INH, RIF, PZA e EMB + 4 meses de INH e RIF). Alguns estudos sugerem o regime de 9 meses (2 meses de INH, RIF, PZA e EMB + 7 meses de INH e RIF) devido à menor taxa de recaída (SHINDE *et al.*, 1995; JALALI *et al.*, 2005; BAHARON, 2008). O tempo de tratamento com drogas antituberculose variou de 5 a 12 meses neste estudo e 53% o fizeram por um período de 6 meses. A melhora dos sinais e sintomas foi observada em até 3 ou 4 meses na maioria dos casos após o início do tratamento. Baseando-se nesses dados pode-se sugerir que, caso não seja evidenciada melhora da sintomatologia em até 3 ou 4 meses, com esquemas convencionais de tratamento para TB, deve-se pensar em outro diagnóstico ou associar drogas pensando-se em micobactérias atípicas ou resistentes ao tratamento convencional.

Seo *et al.* (2012) descreveram que as principais abordagens terapêuticas na MGI incluem cirurgias (drenagem, ressecção segmentar, mastectomia), drogas (antibióticos, corticoides, imunossupressores) ou uma combinação de ambos. Nesta pesquisa, quase a metade das mulheres fizeram uso de antibióticos antes mesmo de qualquer investigação diagnóstica, ainda à primeira consulta, talvez pensando-se na hipótese de mastite não-granulomatosa e de

etiologia infecciosa. Os antibióticos mais utilizados empiricamente foram a amoxicilina com e sem clavulonato, quilononas (cefalexina, ciprofloxacina, cefadroxila) e SMX-TMP, em ordem de frequência. Há dados limitados sobre o uso de antibióticos para o tratamento da MGI na literatura, contudo observa-se que muitos casos desenvolvem celulite, abscessos e fístulas, sendo sugerido nesses casos o tratamento empírico com antibióticos.

Dobinson *et al.* (2015) sugeriram o tratamento da *Corynebacterium* com antibióticos que pudessem agir em ambientes lipídicos, observando resposta terapêutica com o uso de RIF, tetraciclina, SMX-TMP, linezolid e vancomicina, constatando resistência à classe dos  $\beta$ -lactâmicos. Não foi solicitado ou observado no presente estudo o isolamento da *Corynebacterium*.

Akabari *et al.* (2014) avaliaram casos com diagnóstico de MGI utilizando tratamento com antibiótico oral (ciprofloxacina ou SMX-TMP), até o alívio dos sintomas ou por até três semanas, seguido de drenagem das lesões quando necessário. Concluíram que devido à natureza da doença ser de base inflamatória qualquer forma de intervenção cirúrgica poderia ser inadequada e tornar-se desastrosa para o médico e para o paciente.

Neste estudo o corticoide também foi utilizado antes de qualquer investigação diagnóstica, ainda à primeira consulta, em 23,6% dos casos de MG, tendo a metade dos casos feito uso na dose 20 mg/dia e os demais 40 mg/dia. Das mulheres que utilizaram corticoide oral, antes de serem avaliadas em serviço de referência, aproximadamente 10 (76,9%) tiveram diagnóstico de TM posteriormente.

O tempo de tratamento da MGI neste estudo variou de 1 a 5 meses. Aproximadamente 53,3% dos casos realizaram terapia com corticoide por um período de 3 meses e uma minoria o fizeram por 4 a 5 meses, 13,4%. O corticoide oral mais utilizado foi a prednisona na dosagem de 0,5 a 1 mg/kg/dia. A melhora dos sinais e sintomas, após o início do tratamento, foi observada em até 2 meses em 57,9% das pacientes. Mohammed *et al.* (2013) e Leil *et al.* (2017) descreveram que o uso prolongado de esteroides pode levar a efeitos colaterais importantes: intolerância à glicose, características cushingóides, ganho de peso, depressão, catarata e maior susceptibilidade à infecção. Uma vez que a terapia com esteroides pode exacerbar doenças infecciosas da mama, a etiologia infecciosa dos sintomas deveria ser excluída antes do uso destas drogas.

No estudo de Akbulut *et al.* (2011) foi avaliado o papel de agentes como corticosteroides e MTX no tratamento de indivíduos com MGI, demonstrando que o uso do MTX era eficaz na prevenção de complicações, limitando os efeitos colaterais dos corticosteroides, bem como na resolução do processo inflamatório. Uma dose baixa de corticosteroides em conjunto

com o MTX poderia ser uma opção de tratamento, sendo útil tanto para o tratamento da doença primária quanto na doença recorrente. A terapia imunossupressora deveria continuar até a completa remissão com o intuito de diminuir a taxa de recorrência, pois uma diminuição lenta da prednisona estaria associada a menos recaídas. Neste estudo somente duas mulheres fizeram uso de MTX na dose 7,5mg/semana por um período de 2 a 3 meses e com resposta satisfatória.

Sheybani *et al.* (2015) descreveram o tratamento de pacientes com MGI utilizando prednisona com MTX ou MTX isolado. A dose de prednisona utilizada foi de 0,5 a 1 mg/kg/dia por 3 a 4 semanas, reduzindo a dose em 5mg/semana, e observado que essa redução lenta estava associada a menos recaídas. O protocolo instituído, de acordo com a resposta clínica, avaliou a diminuição da dor e da purulência, diminuição da endureção e da densidade nodular, e desaparecimento de fístulas ao exame físico. Os pacientes foram avaliados clinicamente a cada 1-3 semanas e a dose reduzida gradualmente até o controle ótimo sobre a atividade da doença até a dose de 5 mg ao dia. Em indivíduos com recorrência da doença sob terapia com corticoides o MTX era iniciado na dose de 7,5 a 10 mg por semana e a prednisona diminuída até a descontinuação.

Seo *et al.* (2012) relataram que o tratamento conservador com antibioticoterapia e corticoidoterapia na MGI, sem utilizar a excisão cirúrgica como modalidade terapêutica, não evidenciou recidivas. Os antibióticos mais utilizados foram os derivados da penicilina (amoxicilina) e quinolonas e a dose do corticoide variou entre 0,5 e 1 mg/kg por dia, com diminuição da dose ao longo de 3 meses. O estudo sugere que os corticoides podem exacerbar doenças infecciosas da mama e torna-se essencial a exclusão de etiologia infecciosa antes do tratamento com corticoide, particularmente em zonas endêmicas de TM.

O uso de corticoides tópicos foi sugerido por Gunduz *et al* (2014), sendo observado a eficácia deste tratamento nas lesões cutâneas da MGI sem abscessos associados. Onze casos foram tratados e no final de 12 semanas os indivíduos foram avaliados clinicamente e radiologicamente com mamografia, ultrassom e RNM das mamas. Os achados inflamatórios das lesões cutâneas da mama foram completamente resolvidos após 8 semanas de tratamento e não ocorreram efeitos colaterais ou complicações relacionadas ao corticoide. Na casuística apresentada, em nenhum dos casos foi utilizado tratamento com esteroide tópico.

A terapia antituberculose também foi avaliada no tratamento de pacientes com suspeição de MGI no estudo de Rao *et al.* (2014). Todos os casos tiveram o diagnóstico de TB excluído por exames laboratoriais e o de MGI sugerido através de exame histológico. Quinze casos já haviam sido tratados previamente com cirurgia ou corticoide com recaída da doença e

os outros 21 receberam tratamento primário antituberculose, a resposta clínica satisfatória foi observada em 33 casos.

O uso de RIF isoladamente, por um período de 6 a 9 meses, foi descrito por Farouk *et al.* (2017), demonstrando sua efetividade como terapia alternativa ao corticoide e à cirurgia em pacientes com MGI, e resolução clínica e ultrassonográfica completa após a conclusão do tratamento.

De acordo com Farouk *et al.* (2017), é observado na MGI uma resposta às drogas anti-tuberculose (como a rifampicina), desta forma, pode-se sugerir que há possibilidade de que algumas mulheres tratadas para TM no estudo pudessem ter diagnóstico de MGI e obtido a cura, pois na maioria dos casos o diagnóstico foi baseado na presunção.

Estudo recentemente publicado por Leil *et al.* (2017) observou que a abordagem cirúrgica conseguiu atingir RC na maioria dos casos e com baixa taxa de recorrência. Os corticoides orais também foram considerados alternativas aceitáveis como tratamento conservador para aqueles casos com maiores preocupações com as cicatrizes cirúrgicas, contudo essas mulheres deveriam ser informadas sobre a taxa de RC relativamente menor e de recorrência ligeiramente maior com esta conduta.

Sheybani *et al.* (2015) consideram que a cirurgia pode não ser o melhor tratamento para a MGI, sugerindo o manejo conservador com corticoide o tratamento de escolha, pois a recorrência, a formação de fístulas e a infecção secundária são complicações frequentes após a abordagem cirúrgica. Além disso, os corticoides foram usados antes ou após a cirurgia, proporcionando uma regressão significativa da doença inflamatória e permitindo a possibilidade de cirurgia conservadora. Outras drogas imunossupressoras também seriam uma alternativa aos esteroides, sendo também bem-sucedidas.

Salehi *et al.* (2014) compararam o efeito da terapia cirúrgica e clínica no manejo da MGI. O grupo de tratamento clínico (azitromicina e prednisolona) foi comparado com o grupo de indivíduos que receberam tratamento cirúrgico amplo (resseção extensa com margens negativas). O estudo demonstrou que não existe uma diferença significativa na recorrência da doença, no entanto a abordagem cirúrgica poderia trazer mais recaídas caso não se obtivesse margens negativas, apresentando maior índice de complicações (infecção cirúrgica, problemas estéticos e formação de abscessos), sendo a cirurgia indicada nos casos de doenças recorrentes ou falta de eficácia medicamentosa. Salehi *et al.* (2017) também sugeriram que a abordagem medicamentosa e conservadora, sem cirurgia, deveria ser fortemente recomendada nos casos de MG.

Como descrito acima, atualmente não existe um consenso de tratamento ideal para MG. Neste estudo o diagnóstico da doença foi presuntivo na maioria dos casos o que provavelmente favoreceu uma maior porcentagem de desfechos não curados no primeiro tratamento realizado, aproximadamente 25%. Dez (18,0%) casos com hipótese diagnóstica inicialmente de TM foram tratadas com drogas antituberculose e consideradas não curadas, sendo tratadas em um segundo momento para MGI. Em nove (42,8%) casos com hipótese diagnóstica inicialmente de MGI ocorreu o inverso, foram inicialmente tratadas para MGI e evoluído com progressão da doença, sendo tratadas em um segundo momento para TM.

Observou-se neste estudo que a falha terapêutica ou não cura foi muito elevada, principalmente em casos de MGI, com dados próximos aos descritos na literatura. Mohammed *et al.* (2013) descreveram que há variações amplas nos padrões de tratamento e que as taxas de recorrências publicadas se aproximam de 50%; essa porcentagem elevada é expressiva e é uma das razões pelas quais os métodos de tratamento atuais são considerados subótimos, pois todas as terapias podem ter efeitos colaterais relevantes. Evidenciou-se também um significativo número de desfechos sem informações em ambos os grupos desta casuística, seja por abandono de tratamento, transferência para outra Instituição ou não registro de dados em prontuário, ao todo 20 (26,3%) casos.

Em síntese o estudo demonstrou que algumas características poderiam estar associadas a um subtipo específico de MG, com significância estatística, e utilizadas como critérios na diferenciação entre o diagnóstico de TM e MGI:

- a) Alterações no hemograma: a neutrofilia quando presente está relacionada com MGI,  $p = 0,002$ . Justificativa provável: uso de corticoide sistêmico;
- b) Alterações nos níveis séricos de transaminases: a elevação da TGO/AST quando presente também esteve mais relacionada com o diagnóstico de MGI,  $p=0,024$ . Justificativa provável: uso de antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais;
- c) Células gigantes multinucleadas tipo Langhans no exame histológico: estas células quando presentes estão relacionadas ao diagnóstico de TM,  $p=0,028$ .

## 7 CONCLUSÃO

A tuberculose é uma doença considerada endêmica no Brasil e, embora o acometimento da mama seja considerado raro, este diagnóstico deve ser considerado diante de um quadro clínico de MG: história de lesões mamárias de aparecimento subagudo ou crônico e falha terapêutica com antibióticos utilizados para as mastites inespecíficas. Nesta casuística, dois terços do diagnóstico de MG foram relacionados à tuberculose, sendo a proporção de falha à terapêutica específica de menos de 20% dos casos.

A população deste estudo representa um número significativo de casos de MG no Estado do Ceará, com registros bem documentados, no entanto, é importante ressaltar que na análise estatística de associação, entre as variáveis estudadas e o diagnóstico definitivo de TM ou MGI, não se pode inferir a validação de todos os achados analisados, pois algumas características observadas não se encontraram em consonância com os dados evidentes na literatura.

Apesar da dificuldade em estabelecer um diagnóstico etiológico na MG, o tratamento pode ser baseado nas manifestações clínicas da doença e em achados histológicos, como descrito em vários estudos, sendo que, nesta pesquisa, o diagnóstico baseado em achados presuntivos, sem a evidência de um fator causal, mostrou uma concordância considerada ótima e confiável. Não foi evidenciado outros estudos publicados na literatura relacionando a confiabilidade do diagnóstico presuntivo no diagnóstico da MG, através do cálculo do coeficiente de Kappa, o que torna este estudo relevante.

A sensibilidade dos métodos de diagnóstico utilizados para a identificação do bacilo da tuberculose (como a coloração de ZN em fragmento de biópsia de mama ou em material de aspirado mamário, cultura e PCR) foi considerada baixa. Uma pergunta relevante nesta pesquisa seria se a possibilidade de associação destes métodos aumentaria a probabilidade de isolamento da *Mycobacterium tuberculosis*, no entanto não é possível respondê-la, pois uma minoria dos casos realizou mais de um método de diagnóstico para isolamento do BAAR.

Como na maioria dos casos o diagnóstico e consequentemente a terapêutica são presuntivos, esta casuística considerou relevante também o tempo entre o início do tratamento e a resposta esperada para remissão dos sinais e sintomas. Observou-se que na TM pode-se aguardar até 4 meses, e na MGI em torno de 2 meses, para que a melhora do quadro clínico seja observada; este achado também não foi encontrado na literatura estudada, sendo relevante na abordagem da terapêutica da doença, respondendo a um questionamento importante sobre até quando insistir no tratamento inicialmente proposto para determinado tipo de MG.

É importante a coleta de amostra de tecido mamário ou aspirado das lesões da mama para avaliação cito e histológico, tanto para descartar neoplasias malignas quanto para obter amostras celulares específicas e identificar possíveis agentes etiológicos da doença.

A alta percentagem de falha terapêutica identificada, principalmente, nos casos de MGI destaca a natureza complexa da MG e a falta de um algoritmo universalmente aceito. Estudos maiores e prospectivos, comparando abordagens diagnóstica e terapêutica específicas, são necessários para a condução adequada dessa doença.

As limitações deste estudo incluem sua natureza retrospectiva e revisão descritiva dos dados. Quando consultado os prontuários médicos deparou-se com ausência de informações importantes ou incompletas, omissão de descrição da sintomatologia e características das lesões mamárias, não padronização dos laudos de exames histológicos, devido a análise ter sido realizada por vários patologistas e em laboratórios diversos, sendo os parâmetros da normalidade destes exames muito variáveis e de acordo com o laboratório de origem.

Outra limitação foi a evidência de uma percentagem relevante de desfechos não informados (abandono de tratamento, transferência para outra Instituição ou tratamento em curso). A captura desses casos aumentaria o tamanho da amostra do estudo e uma maior quantidade de informações de relevância para estudo desta doença.

Com a revisão dos diversos artigos relacionados à MG, observou-se que não há um senso comum sobre a investigação e o tratamento da doença, no entanto novas abordagens diagnósticas e terapêuticas são importantes para a condução desta doença, dada a sobreposição de achados clínicos e histológicos.

## REFERÊNCIAS

- AIL, D. A. et al. Clinical and Cytological Spectrum of Granulomatous Mastitis and Utility of FNAC in Picking up Tubercular Mastitis: An Eight-Year Study. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 11, n. 3, p. EC45, 2017.
- AKBARI, M. E. et al. Mammography and ultrasonography reports compared with tissue diagnosis-an evidence based study in Iran, 2010. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 13, n. 5, p. 1907-1910, 2012.
- AKBULUT, S. et al. Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 284, n. 5, p. 1189-1195, 2011.
- AKBULUT, S.; YILMAZ, D.; BAKIR, S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. **The breast journal**, v. 17, n. 6, p. 661-668, 2011.
- ALAWAD, A. A. M. An insight into Breast Tuberculosis. **International Research on Medical Sciences**, v. 2, n. 5, p. 66-70, 2014.
- ALTINTOPRAK, F. et al. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease?. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.
- ALTINTOPRAK, F.; KIVILCIM, T.; OZKAN, O. V. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. **World Journal of Clinical Cases: WJCC**, v. 2, n. 12, p. 852, 2014.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520: apresentação de citações em documentos – procedimentos**. Rio de Janeiro, 1988.3p.
- ATAK, T. et al. Strategies to treat idiopathic granulomatous mastitis: retrospective analysis of 40 patients. **Breast disease**, v. 35, n. 1, p. 19-24, 2015.
- BAHAROON, S. Tuberculosis of the breast. **Annals of thoracic medicine**, v. 3, n. 3, p. 110, 2008.
- BASLAIM, M. M.; KHAYAT, H. A.; AL-AMOUDI, S. A. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. **World journal of surgery**, v. 31, n. 8, p. 1677-1681, 2007.
- BENSON, J. R.; DUMITRU, D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. **Future Oncology**, v. 12, n. 11, p. 1381-1394, 2016.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil**. 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância À Saúde. **Programa Nacional de Controle da Tuberculose**. p 1-28, 2001 .
- ÇAKAR, B.; ÇILEDAG, A. Retrospective analysis of seven breast tuberculosis cases. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 12, n. 5, p. 3053-3057, 2016.
- CAMARGO, C. F.; SILVA, P.R.Q. **Aplicação das técnicas de PCR e suas técnicas derivadas em diagnóstico molecular**. [Internet]. Goiás: Universidade Católica de Goiás. [atualizado em 11 de setembro de 2014]; Disponível em: <http://www.cpgls.ucg.br/6mostra/artigos/SAUDE/CLEYTON%FLORENCIO%DE%CAMARCOZER>, A. M. et al. PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DA TUBERCULOSE NO BRASIL EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE OF TUBERCULOSIS IN BRAZIL. **Revista Educação em Saúde**, v. 4, n. 2, 2016.
- CUERVO, S. I. et al. Mastitis tuberculosa. **Biomédica**, v. 33, n. 1, p. 36-41, 2013.
- D'ALFONSO, T. M.; GINTER, P. S.; SHIN, S. J. A review of inflammatory processes of the breast with a focus on diagnosis in core biopsy samples. **Journal of pathology and translational medicine**, v. 49, n. 4, p. 279, 2015.

- DESTEK, S.; GUL, V. O.; AHIOGLU, S. A variety of gene polymorphisms associated with idiopathic granulomatous mastitis. **Journal of surgical case reports**, v. 2016, n. 9, p. rjw156, 2016.
- DEVECI, H. S. et al. Diagnostic challenges in cervical tuberculous lymphadenitis: A review. **Northern clinics of Istanbul**, v. 3, n. 2, p. 150, 2016.
- DOBINSON, H. C. et al. Antimicrobial treatment options for granulomatous mastitis caused by *Corynebacterium* species. **Journal of clinical microbiology**, v. 53, n. 9, p. 2895-2899, 2015.
- ELZAHABY, I. A. et al. Etiologic revelation and outcome of the surgical management of idiopathic granulomatous mastitis; An Egyptian centre experience. **Breast disease**, v. 36, n. 4, p. 115-122, 2016.
- ESMAEIL A. M. Non-surgical Management in Idiopathic Granulomatous Mastitis. **J Women's Heal Care**. 2014;3(5):3–6.
- FAROUK, O. et al. Rifampicin for Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis: A Promising Alternative for Treatment. **World journal of surgery**, v. 41, n. 5, p. 1313-1321, 2017.
- FELLAH, L. et al. Breast tuberculosis imaging. **Fertility and sterility**, v. 86, n. 2, p. 460-461, 2006.
- FERNÁNDEZ-NATAL, I. et al. Characterization and antimicrobial susceptibility of one antibiotic-sensitive and one multidrug-resistant *Corynebacterium kroppenstedtii* strain isolated from patients with granulomatous mastitis. **New microbes and new infections**, v. 14, p. 93-97, 2016.
- GAUTIER, N. et al. Chronic granulomatous mastitis: imaging, pathology and management. **European journal of radiology**, v. 82, n. 4, p. e165-e175, 2013.
- GOLDBERG, J. et al. Granulomatous mastitis in pregnancy. **Obstetrics & Gynecology**, v. 96, n. 5, p. 813-815, 2000.
- GRAZIANO, L. et al. Imaging features of idiopathic granulomatous mastitis—Case report. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 4, p. 303-306, 2016.
- GUNDUZ, Y. et al. Effect of topical steroid treatment on idiopathic granulomatous mastitis: clinical and radiologic evaluation. **The breast journal**, v. 20, n. 6, p. 586-591, 2014.
- GUPTA, A. et al. Tubercular mastitis: An institutional experience from a tertiary care centre of northern India. **Asian Journal of Medical Sciences**, v. 8, n. 3, p. 72-75, 2017.
- GUPTA, D. et al. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous mastitis. **Acta cytologica**, v. 43, n. 2, p. 191-194, 1999.
- GUPTA, P. P. et al. Tuberculous mastitis: A review of seven consecutive cases. **Indian Journal of Tuberculosis**, v. 50, n. 1, p. 47-50, 2003.
- HIJJAR, M. A.; PROCÓPIO, M. J. Tuberculose—epidemiologia e controle no Brasil. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 5, n. 2, 2006.
- HUR, S. M. et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. **Journal of the Korean Surgical Society**, v. 85, n. 1, p. 1-6, and 2013. **Case reports in medicine**, v. 2014, 2014.
- HWO. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Global tuberculosis report 2016**. 2016.
- JALALI, U. et al. Tuberculous mastitis. **Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP**, v. 15, n. 4, p. 234-237, 2005.
- JALES, R. M. et al. Systemic granulomatous diseases associated with multiple palpable masses that may involve the breast: case presentation and an approach to the differential diagnosis. **Case Reports in Medicine**, v. 2014 (2014), Article ID 146956, 9 pages
- JEREB, J. et al. Tuberculosis contact investigations: outcomes in selected areas of the United States, 1999. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 7, n. 12, p. S384-S390, 2003.
- KAKKAR, S. et al. Tuberculosis of the breast. **Acta cytologica**, v. 44, n. 3, p. 292-296, 2000.

- KAMAL, R. M.; HAMED, S. T.; SALEM, D. S. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. **The breast journal**, v. 15, n. 4, p. 367-380, 2009
- KAUR, M. et al. Breast tuberculosis: clinical spectrum, diagnostic dilemmas and management. **International Surgery Journal**, v. 5, n. 2, p. 562-565, 2018.
- KILIC, M. O. et al. Clinical, diagnostic and therapeutic management of patients with breast tuberculosis: analysis of 46 cases. **The Kaohsiung journal of medical sciences**, v. 32, n. 1, p. 27-31, 2016.
- KIM, J.; TYMMS, K. E.; BUCKINGHAM, J. M. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. **ANZ journal of surgery**, v. 73, n. 4, p. 247-249, 2003.
- KONAN, A. et al. Combined long-term steroid and immunosuppressive treatment regimen in granulomatous mastitis. **Breast Care**, v. 7, n. 4, p. 297-301, 2012.
- KUBA, S. et al. Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases. **Surgery today**, v. 39, n. 8, p. 695-699, 2009.
- KUMARASINGHE, M. P. Cytology of granulomatous mastitis. **Acta cytologica**, v. 41, n. 3, p. 727-730, 1997.
- LEI, X. et al. Treatments for Idiopathic Granulomatous Mastitis: Systematic Review and Meta-Analysis. **Breastfeeding Medicine**, v. 12, n. 7, p. 415-421, 2017.
- MARINOPOULOS, S. et al. Breast tuberculosis: Diagnosis, management and treatment. **International journal of surgery case reports**, v. 3, n. 11, p. 548-550, 2012.
- MARTÍNEZ-PARRA, D. et al. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of granulomatous lesions of the breast. **Diagnostic cytopathology**, v. 17, n. 2, p. 108-114, 1997.
- MATHEW, M.; SIWAWA, P.; MISRA, S. Idiopathic granulomatous mastitis: an inflammatory breast condition with review of the literature. **BMJ case reports**, v. 2015, p. bcr2014208086, 2015.
- MINCIS, Moysés. Interpretação da elevação sérica de enzimas hepáticas em pacientes assintomáticos. **Rev. Bras. Med.**, v. 58, n. 4, 2001.
- MOHAMMED, S. et al. Granulomatous mastitis: a 10 year experience from a large inner city county hospital. **Journal of surgical research**, v. 184, n. 1, p. 299-303, 2013.
- NAHID, P. et al. Official American Thoracic Society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of America clinical practice guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 7, p. e147-e195, 2016.
- NALINI, G. et al. Role of polymerase chain reaction in breast tuberculosis. **Breast disease**, v. 35, n. 2, p. 129-132, 2015.
- Nanyan R. et al. Anti-Tuberculosis Treatment for Idiopathic Granulomatous Mastitis Mimicking Breast Cancer: A Retrospective Review of 36 Cases. **J Cancer Res Therap Oncol**, v. 2, p. 1-6, 2014.
- NÉEL, A. et al. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis: a western multicentre study. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 106, n. 5, p. 433-441, 2013
- NOGUEIRA, P. A. et al. Análises dos resultados de exames de escarros, provenientes de unidades de saúde, hospitais e presídios do município de São Paulo, para o diagnóstico da tuberculose. **Informe Epidemiológico do Sus**, v. 9, n. 4, p. 263-271, 2000.
- OCAL, K. et al. Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management. **The breast journal**, v. 16, n. 2, p. 176-182, 2010.
- OMRANIPOUR, R.; MOHAMMADI, S. F.; SAMIMI, P. Idiopathic granulomatous lobular mastitis-report of 43 cases from iran; introducing a preliminary clinical practice guideline. **Breast Care**, v. 8, n. 6, p. 439-443, 2013.
- OZTEKIN, P. S. et al. Imaging Findings in Patients with Granulomatous Mastitis. **Iranian Journal of Radiology**, v. 13, n. 3, 2016.
- PENNA, G. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.2011.

- PEREIRA, Ana Lúbia Cardozo et al. Uso sistémico de corticosteróides: revisão de literatura. **Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana**, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007.
- POYRAZ, N. et al. Magnetic Resonance Imaging Features of Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Retrospective Analysis. **Iranian Journal of Radiology**, v. 13, n. 3, 2016.
- RICHARDSON, J.T.E. The analysis of 2 x 1 and 2 x 2 contingency tables: an historical review. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 3, p. 107-133, 1994.
- SAKURAI, K. et al. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. **Surgery today**, v. 41, n. 3, p. 333-337, 2011.
- SALEHI, M. et al. Comparison of the effect of surgical and medical therapy for the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 19, n. Suppl 1, p. S5, 2014.
- SALEHI, M. et al. Corticosteroid and Azithromycin in Idiopathic Granulomatous Mastitis. **Advanced biomedical research**, v. 6, 2017.
- SEN, M.; GORPELIOGLU, C.; BOZER, M. Isolated primary breast tuberculosis: report of three cases and review of the literature. **Clinics**, v. 64, n. 6, p. 607-610, 2009.
- SEO, H. R. N. et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. **Journal of breast cancer**, v. 15, n. 1, p. 111-118, 2012.
- SHEYBANI, F. et al. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 125, n. 4, p. 801-807, 2015.
- SHINDE, S. R.; CHANDAWARKAR, R. Y.; DESHMUKH, S. P. Tuberculosis of the breast masquerading as carcinoma: a study of 100 patients. **World journal of surgery**, v. 19, n. 3, p. 379-381, 1995.
- SRIRAM, K. B.; MOFFATT, D.; STAPLEDON, R. Tuberculosis infection of the breast mistaken for granulomatous mastitis: a case report. **Cases Journal**, v. 1, n. 1, p. 273, 2008.
- TEWARI, M.; SHUKLA, H. S. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. **Indian Journal of Medical Research**, v. 122, n. 2, p. 103, 2005.
- YAU, F. M. et al. The surgical management of granulomatous mastitis. **Annals of plastic surgery**, v. 64, n. 1, p. 9-16, 2010.
- ZHANG, H. et al. Surgical treatment of granulomatous mastitis associated with autoimmune response. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 19, n. 12, p. 1196, 2014.

## **APÊNDICES**

**APÊNDICE A**  
**PROTOCOLO DE ATENDIMENTO MASTITE CRÔNICA GRANULOMATOSA**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (UFC)**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND (MEAC)**  
**HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS**

Nº: \_\_\_\_\_

DATA DO 1º ATENDIMENTO NO HOSPITAL: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**IDENTIFICAÇÃO E DADOS DEMOGRÁFICOS**

NOME: \_\_\_\_\_ PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ HOSP: \_\_\_\_\_

PROCEDÊNCIA: \_\_\_\_\_ NATURALIDADE: \_\_\_\_\_

DATA NASC: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_ NOME DA MÃE: \_\_\_\_\_

ESTADO CIVIL: ( ) solteiro ( ) casado ( ) divorciado ( ) viúvo ( ) SR

COR: ( ) branco ( ) negro ( ) pardo ( ) amarelo ( ) índio ( ) SR

ESCOLARIDADE: ( ) analf ( ) 1ºinc ( ) 1ºcom ( ) 2ºinc ( ) 2ºcom ( ) sup ( pós-grad ( ) SR

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_ TELCONTATO: \_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES, HÁBITOS E CONDIÇÕES ASSOCIADAS:**

HISTÓRIA GESTACIONAL: G\_\_P\_\_A\_\_ DATA ÚLTIMO PARTO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

AMAMENTAÇÃO: ( ) sim ( ) não ( ) SR DATA ÚLTIMA AMAMENTAÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

TOTAL MESES AMAMENTAÇÃO: \_\_\_\_ meses TRAUMA MAMA: ( ) sim ( ) não QUANDO: \_\_\_\_\_

ANTICONCEPCIONAL: ( ) sim ( ) não ( ) SR. TIPO: \_\_\_\_\_ PERÍODO: \_\_\_\_\_

AINDA EM USO DE ACO: ( ) sim ( ) não

USO DE OUTROS MEDICAMENTOS: ( ) sim ( ) não ( ) SR TIPO: \_\_\_\_\_ PERÍODO: \_\_\_\_\_

CONSOME BEBIDAS ALCOÓLICAS? ( ) sim ( ) não ( ) SR. FREQUÊNCIA? \_\_\_\_\_

FUMA CIGARROS? ( ) sim ( ) não ( ) SR. QUANTOS/DIA? \_\_\_\_\_

USA DROGAS ILÍCITAS? ( ) sim ( ) não ( ) SR. QUAL? \_\_\_\_\_ FREQUÊNCIA? \_\_\_\_\_

CONTACTANTE DE TB: ( ) sim ( ) não ( ) SR. PEGA DA BCG : ( ) sim ( ) não ( ) SR

DIABETES: ( ) sim ( ) não OUTRAS PATOLOGIAS: \_\_\_\_\_

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

DATA DOS PRIMEIROS SINTOMAS: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

LATERALIDADE : ( ) MAMA DIREITA ( ) MAMA ESQUERDA ( ) AMBAS AS MAMAS

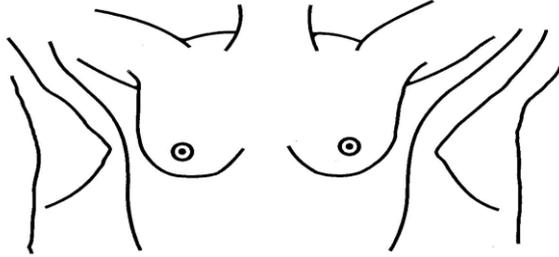
**SINTOMAS:**

	S	N	SR		S	N	SR
Mastalgia				Sudorese Noturna			
Febre				Adinamia/ Astenia			
Linfadenopatia				Perda de Peso (_____ kg)			
Anorexia				Descarga mamilar			
Nódulo				Fístulas			
Ulceras				Sinais inflamatórios			

OUTROS SINTOMAS: \_\_\_\_\_

USO PREVIO DE ANTIBIOTICO: ( )sim ( )não . TIPO: \_\_\_\_\_

EXAME FISICO:



**DIAGNÓSTICO:**

BAAR EM SECREÇÃO (DATA: \_\_/\_\_/\_\_): ( )neg ( )+ ( )++ ( )+++ ( )SR

BAAR EM HISTOPATOLÓGICO (DATA: \_\_/\_\_/\_\_): ( )neg ( )+ ( )++ ( )+++ ( )SR

CULTURA SECREÇÃO (DATA: \_\_/\_\_/\_\_): ( ) neg ( )+ ( )NR. MICOBACTÉRIA: ( )TB ( )atípica

CULTURA DE BX (DATA: \_\_/\_\_/\_\_): ( )neg ( )+ ( )NR. MICOBACTÉRIA: ( )TB ( )atípica

PPD (DATA: \_\_/\_\_/\_\_): \_\_\_\_mm ( )arreator ( )reator fraco ( )reator forte ( )NR

RAIO-X DE TÓRAX(DATA: \_\_/\_\_/\_\_): ( ) normal ( )alterado ( )típico ( )atípico ( )Inf Alveolar

( )Infiltrado intersticial ( )Inf Misto ( )Miliar ( )Cavit ( )Nódulo ( )Fibrose ( )Der Pleural

( )Adenomegalia( )Calcificação

HISTOPATOLÓGI-

CO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

TIPO DE BIÓPSIA : ( )INCISIONAL (CIRÚRGICA) ( )EXCISIONAL ( )PERCUTÂNEA POR US (CORE-BIOPSY)

GRANULOMAS : ( )sim ( )não NECROSE CASEOSA : ( )sim ( )não

**EXAMES LABORATORIAIS**

Data								
Hb								
Leuc								
Neut								
Linf								
Plaq								
VHS								
PCR								
Glicemia								
Cr								
Ur								

TGO										
TGP										
Bil T										
Bil D										
LDH										
VDRL										
FAN										
FR										
Anti-Ro										
P-ANCA										
TSH										
Prolactina										
Alfa-1-atps										
HBsAg										
Anti-HBcT										
Anti-HBs										
Anti-HVC										
Anti-HIV										

**MAMOGRAFIA**(DATA: \_\_/\_\_/\_\_):

---



---

**ULTRASOM MAMAS** (DATA: \_\_/\_\_/\_\_):

---



---

**TRATAMENTO:**DATA INÍCIO: \_\_/\_\_/\_\_ PREVISÃO DE TÉRMINO: \_\_/\_\_/\_\_

Data	RMP	INH	PZA	EMB	SM	QUIN	CORT	AINE	CICLOF	AZATIOP	CIRUR

**CONSULTAS SUBSEQUENTES:**

---



---



---



---



---



---



---



---

---

---

---

---

---

---

---

**DESFECHE:** ( ) cura ( ) término tto ( ) mudança diagnóstico ( ) abandono ( ) transferência  
( ) óbito ( ) falência ( ) ignorado ( ) SR

**APÊNDICE B****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PROCEDIMENTO DE BIÓPSIA OU PUNÇÃO DE MAMA E AUTORIZAÇÃO DE REGISTROS DE IMAGEM DE MULHERES COM HIPÓTESE DIAGNÓSTICA DE MASTITE GRANULOMATOSA.****AMBULATÓRIO DE MASTOLOGIA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEUABRIAND**

Declaro que:

- 1º) recebi todas as explicações necessárias quanto aos riscos, benefícios, alternativas de investigação de diagnóstico;
- 2º) estou ciente de que durante a punção e/ou biópsia da mama poderá(ão) apresentar-se outra(s) situação (es) ainda não registradas pelo (s) exame (s), assim como também poderá(ão) ocorrer situação(es) imprevisível (eis) ou fortuitas decorrentes do procedimento diagnóstico ora proposto;
- 3º) estou ciente que em procedimentos médicos invasivos como o citado, podem eventualmente ocorrer complicações gerais, como problemas cardiovasculares e respiratórios. As principais complicações associadas especificamente a este procedimento são as seguintes: hematoma, equimose ou reação alérgica à fita adesiva;
- 4º) por livre iniciativa autorizo que o(s) procedimento(s) seja(m) realizado(s) da forma como foi exposto no termo de esclarecimentos em anexo, excetuando-se os procedimentos necessários para tentar solucionar as situações imprevisíveis ou urgências, as quais deverão ser conduzidas e resolvidas de acordo com cada situação; 5º) declaro também que tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações que me foram fornecidas, antes da assinatura deste documento;
- 6º) consinto, portanto, ao(a) médico(a) a realizar o(s) procedimento(s) e permito que utilize seu julgamento técnico para que sejam alcançados os melhores resultados possíveis através dos recursos conhecidos na atualidade pela Medicina e disponíveis no local onde se realiza(m) o(s) presente(s) exame(s).
- 7º) consinto também o registro fotográfico das lesões apresentadas nas mamas para acompanhamento de resposta ao tratamento e utilização da mesma para fins científicos.

Somente depois de devidamente esclarecida (o) e ter entendido o que foi explicado deverá assinar este documento, caracterizando a sua autorização para a realização dos procedimentos informados neste documento.

Eu, \_\_\_\_\_, portador de documento de identidade (RG) de número \_\_\_\_\_, declaro ter sido devidamente esclarecida(o) verbalmente e por escrito, e dou o meu livre consentimento para os procedimentos de punção e/ou biópsia e registros fotográficos das mamas.

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

---

Assinatura da paciente

**(Somente para o médico responsável)**

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a realização de punção e/ou biópsia e registros fotográficos das mamas.

Fortaleza, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

---

Assinatura do médico responsável

## **ANEXOS**

**ANEXO A: COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO PROJETO**

UFC - MATERNIDADE ESCOLA  
ASSIS CHATEAUBRIAND DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA MASTITE GRANULOMATOSA

**Pesquisador:** JOSMARA XIMENES ANDRADE FURTADO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 62060216.6.0000.5050

**Instituição Proponente:** Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.899.199

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisadores atenderam as solicitações do CEP-MEAC modificando e acrescentando informações pertinentes ao estudo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos apresentados.

**Recomendações:**

Sem recomendações.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Todos as solicitações foram atendidas, ficando assim como APROVADO por este avaliador.