



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Michel de Araujo Tavares

**Mastites não lactacionais na Amazônia ocidental
brasileira**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Doutor
em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira

**Botucatu
2023**

Michel de Araujo Tavares

Mastites não lactacionais na Amazônia ocidental
brasileira

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de Doutor
em Tocoginecologia.

Orientador: Prof. Dr. René Aloisio da Costa Vieira

Botucatu
2023

T231m

Tavares, Michel de Araujo

Mastites não lactacionais na Amazônia ocidental brasileira /
Michel de Araujo Tavares. -- Botucatu, 2023

88 p. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: René Aloisio da Costa Vieira

Coorientador: Marcelo Cordeiro dos Santos

1. Mastite granulomatosa. 2. Tuberculose extrapulmonar. 3.
Tuberculose mamária. 4. Teste tuberculínico. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da
Faculdade de Medicina, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Dedico este trabalho à minha esposa Polyane que sempre me acompanha nos momentos mais difíceis e felizes da minha vida, à minha princesa Maria Antônia que veio me trazer a maior alegria da vida nos últimos anos, aos meus pais que sempre me incentivaram nos estudos desde cedo e aos meus irmãos Petrus e Gabriela por sempre acreditarem no meu sucesso e aos meus sobrinhos Pedro, Helena, Mário Neto e Maria Cecília.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente por este momento, por poder me dar uma família com saúde e unida e oferecer esta oportunidade maravilhosa.

Gostaria de agradecer a todos que me ajudaram de alguma forma na realização de um sonho que tenho há muito tempo.

À minha esposa Polyane, que ao meu lado me faz sentir uma pessoa completa e, sabendo da minha felicidade com a realização deste sonho, sabe me entender nas horas de dificuldade.

À minha princesa Maria Antônia que me faz sorrir todos os dias, que trouxe a maior alegria da vida e, que foi o maior incentivo para que pudesse finalizar o Doutorado.

Aos meus pais João e Maria Zilmar Tavares que sempre foram o pilar para que pudesse ter condições de estudar em locais de excelência e que sempre incentivaram na busca do conhecimento.

Aos meus irmãos Petrus e Gabriela que sempre estiveram ao meu lado em todos estes anos. Aos meus sobrinhos Pedro, Helena, Mário Neto e Maria Cecília que dão alegrias e esperança de um futuro melhor.

Tenho que agradecer também à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), em especial ao meu orientador Professor Doutor René Aloisio da Costa Vieira pelos ensinamentos constantes mesmo à distância e à Professora Doutora Débora Damasceno que sempre nos acolheu muito bem, tendo sido pessoa primordial nesta caminhada.

Aos funcionários da Secção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, sobretudo à Sra. Solange Sako Cagliari, pelo auxílio constante nestes anos.

Não poderia deixar de falar dos meus colegas do Doutorado Interinstitucional (DINTER), Patrícia Leite Brito, Quelly França Schiave, Francilene Ferreira Xavier, Bruno Monção Paolino, Carlos Henrique Esteves Freire, Maria Raika Guimarães, Alexandre Miralha, Kleber Prado Liberal Rodrigues e Hilka Flávia Espírito Santo que juntos finalizaremos esta etapa tão importante nas nossas vidas.

Preciso agradecer aos meus professores do curso de Medicina e do ICB da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) que desde que entrei como aluno desta Instituição em 1996 me incentivaram a ser um profissional melhor, me fizeram ver a importância de ser professor nesta instituição, localizada no meio da Amazônia que só me faz engrandecer e poder ajudar no melhor atendimento aos pacientes e aos futuros médicos do nosso Estado. Dentro desta Universidade agradecer ainda aos professores e colegas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina e à Professora Doutora Selma Suely Baçal de Oliveira, Pró-Reitora de Pós-Graduação da UFAM, peça fundamental na parceria UFAM-UNESP.

E, por fim, agradecer à toda equipe da Fundação de Medicina Tropical Dr.Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), em especial ao meu coorientador Professor Doutor Marcelo Cordeiro, ao Professor Doutor Marcus Lacerda, sempre disseminando a pesquisa em Medicina Tropical, além dos doutores Vinícius Monteiro e Simone Botileiro do ambulatório de mastites da FMT-HVD, à Djane Clarys Baia e ao monitor da UFAM Ryan Antonio no auxílio do banco de dados.

Sou extremamente grato por todos que citei, porque sem a sua presença não chegaria até aqui. Muito obrigado !!!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Este estudo foi realizado com pacientes oriundas do ambulatório de mastites de hospital terciário, referência em Medicina Tropical na cidade de Manaus, estado do Amazonas, chamado Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). A pesquisa foi aprovada no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) sob o número Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 20093719.8.0000.50.20.

O projeto avaliou todas as pacientes com mastites inflamatórias/infecciosas de origem não lactacional confirmadas e que autorizaram participar do estudo, sendo que havia participantes que fizeram parte de levantamentos retrospectivo e prospectivo. Foram realizadas descrições dos achados e análise estatística de múltiplos aspectos relacionados ao quadro clínico, achados radiológicos, de análises clínicas e estudos cito e histopatológicos entre 2013 até 2021.

Foram finalizados dois artigos científicos, o primeiro um estudo descritivo retrospectivo e prospectivo das mais diversas mastites a partir de Centro de Referência na Amazonas, com 112 pacientes e representando a maior casuística Brasileira. O segundo artigo referente ao estudo das mastites tuberculosas confirmadas e presumíveis, com análise estatística para avaliar possíveis melhorias no diagnóstico desta entidade.

RESUMO

Introdução: As mastites são causas relativamente comuns de queixas nos ambulatorios de ginecologia, sendo a doença mamária mais comum durante a gravidez e o puerpério. Dentre aquelas de origem infecciosa/inflamatória não lactacionais podemos citar as Mastites Granulomatosas Idiopáticas (MGI) e as tuberculosas. A Mastite Tuberculosa (MT) é uma manifestação rara extra-pulmonar que corresponde a menos que 0,1 % dos casos. O Brasil está entre os 30 maiores países com prevalência de tuberculose e o estado do Amazonas com uma das maiores incidências, portanto a MT é objeto de nosso estudo por não existir casuística no norte do Brasil e poucos relatos em nosso país. **Material e métodos:** O estudo foi de coorte transversal, observacional e descritivo com amostra de conveniência de pacientes portadoras de mastites não lactacionais atendidas na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). A população incluiu 112 pacientes do sexo feminino, sendo que 15 destas com tuberculose mamária confirmada ou presumível por exames laboratoriais, radiológicos e por quadro clínico. Foi feita análise descritiva dos dados e os mesmos foram apresentados em tabelas de distribuição de frequência. Para tal, utilizou-se o programa IBM SPSS® para Mac® versão 20. **Resultados:** Frente às mastites, o sintoma mais comum foi dor, seguido de eritema e descarga papilar. O ultrassom foi o exame de imagem mais utilizado demonstrando abscessos em 56 (50,0 %), nódulos hipoeoicos circunscritos em 39 (34,8 %), fístulas em 36 (32,1 %), espessamento cutâneo e edema em 18 (16,1 %), nódulos confluentes em 12 (10,7 %) e adenopatias axilares em 10 (8,9 %). A patologia demonstrou MGI (72; 64,3 %); MT confirmada (5; 4,5 %); MT presumível (MT-P) (10; 8,9 %); MT sem critérios (9; 8,0 %); mastite crônica inespecífica (7; 6,3 %); mastites por Micobacterioses Não Tuberculosas (MNT) (3; 2,7%); fúngicas (3; 2,7 %); *Escherichia coli* (1; 0,9%), *S. epidermidis* (1; 0,9%) e *Corynebacterium* spp (1; 0,9%). **Discussão:** As mastites não lactacionais têm variados agentes diagnósticos, incluindo o *Staphylococcus aureus*, o qual é uma causa comum, além da mastite tuberculosa, a qual tem difícil diagnóstico clínico e laboratorial. Os achados nos exames de imagem, como ultrassonografia e mamografia são inespecíficos. São úteis para o auxílio nas punções ou biopsias das áreas alteradas e no diagnóstico diferencial das neoplasias. As culturas e os exames histopatológicos incluindo a coloração Ziehl-Neelsen (ZN) muitas vezes não dão positividade e naquelas onde há confirmação diagnóstica pode passar algumas semanas, aumentando as queixas e a morbidade destas pacientes. **Conclusão:** Os resultados deste estudo permitiram mostrar a grande variedade de mastites não lactacionais na Amazônia brasileira e apresentou a maior casuística brasileira de Mastites Granulomatosas (MG). Além disso, demonstrou a possibilidade de prosseguir o tratamento das MT-P mesmo sem ter diagnóstico em definitivo por exames citológicos, por histopatologia ou baciloscopia.

Palavras-chave: mastite granulomatosa; tuberculose extrapulmonar; tuberculose mamária; teste tuberculínico.

ABSTRACT

Introduction: Mastitis is a relatively common cause of complaints in gynecology outpatient clinics, being the most common breast disease during pregnancy and the puerperium. Tuberculous Mastitis (TM) is a rare extra-pulmonary manifestation that accounts for less than 0.1% of cases. Brazil is among the 30 largest countries with a prevalence of tuberculosis and the state of Amazonas has one of the highest incidences, therefore the object of our study because there is no sample in the north of Brazil and few reports in our country. **Material and methods:** The study was retrospective and prospective cross-sectional, observational and descriptive, with a convenience sample of non lactational patients, with the data collection period between 2013 and 2018 (retrospective) and 2019 and 2021 (prospective). The location was the mastitis clinic of the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). The population included 124 female patients, 15 of whom had breast tuberculosis confirmed or presumed by laboratory tests, radiology and clinical status. A descriptive analysis of the data was performed and they were presented in frequency distribution tables. For this, the IBM SPSS® program was used for Mac® version 20. **Results:** Regarding breast imaging, ultrasound was the most often performed exam, and occurred in all patients. Abscesses were found in 56 (50.0%), circumscribed hypoechoic nodule in 39 (34.8%), fistulae in 36 (32.1%), skin thickening and edema in 18 (16.1%), confluent nodules in 12 (10.7%) and axillary adenopathy in 10 (8.9%). Pathology demonstrated IGM (72; 64.3 %); confirmed TM (5; 4.5 %); presumed TM (10; 8.9 %); TM without criteria in (9; 8.0 %); nonspecific chronic mastitis (7; 6.3 %); mastitis due to nontuberculous mycobacteriosis (3; 2.7%); fungal (3; 2.7%), *Escherichia coli* (1; 0.9%), *S. epidermidis* (1; 0.9 %) and by *Corynebacterium* spp (1; 0.9 %). **Discussion:** Non-lactational mastitis has a variety of diagnostic agents, including those caused by *Staphylococcus aureus*, which is a common cause, and those of tuberculous origin, with difficult diagnosis both clinically and laboratory. There is a delay in the diagnosis of mycobacteriosis, therefore promoting greater morbidity among women. Findings on imaging tests, such as ultrasound and mammography, are nonspecific. They are useful for aiding in punctures or biopsies of altered areas and in the differential diagnosis of neoplasms. Cultures and biopsies, including those with a more specific staining for tuberculosis, such as Ziehl-Neelsen (ZN), are often not positive and in those where there is diagnostic confirmation, a few weeks may pass, increasing the complaints and morbidity of these patients. **Conclusion:** The results of this study allowed showing the great variety of non-lactational mastitis in the Brazilian Amazon, presenting the largest Brazilian series of Granulomatous Mastitis (GM). In addition, it demonstrated the possibility of continuing the treatment of presumed TM even without having a definitive diagnosis by cytological exams, by histopathology with ZN staining or bacilloscopy.

Key words: granulomatous mastitis; extrapulmonary tuberculosis; breast tuberculosis; tuberculin test.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ARAB	Acid Resistant Alcohol Bacillus
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BAG	Biopsia por Agulha Grossa
BCG	Bacille Calmette-Guerin
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNB	Core Needle Biopsy
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CPEA	Certificate of Presentation for Ethical Appreciation
CT	Computed Tomography
DINTER	Doutorado Interinstitucional
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado
FNA	Fine Needle Aspiration
Gama-GT	Gamma Glutamyl Transferase
GCM	Granulomatous Chronic Mastitis
GM	Granulomatous Mastitis
HIV	Human Immunodeficiency Virus
ICM	Inespecific Chronic Mastitis
IGM	Idiopathic Granulomatous Mastitis
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
KB	Koch's Bacillus
LDU	Lobular Ductal Unit
MG	Mastite Granulomatosa
MGC	Multinucleated Giant Cell
MGI	Mastite Granulomatosa Idiopática
MNT	Microbactérias Não Tuberculosas
MR	Magnetic Resonance
MT	Mastite Tuberculosa
MT-P	Mastite Tuberculosa Presumível
NAATs	Nucleic Acid Amplification Tests
Non TM	Non Tuberculous Mastitis

NP	Not Performed
NTM	Nontuberculous Mycobacteria
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PAS	Periodic Acid Schiff
PCR	Polymerase Chain Reaction
PPD	Purified Protein Derivative
PPD RT	PPD Reverse Transcriptase
P-TM	Presumable Tuberculous Mastitis
REC	Research Ethics Committee
RMT	Rapid Molecular Test
SD	Standard Deviation
TB	Tuberculosis
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TM	Tuberculous Mastitis
TRM	Teste Rápido Molecular
UFAM	Universidade Federal do Amazonas
UNESP	Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
ZN	Ziehl-Neelsen

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Mastites Granulomatosas.....	14
1.2	Mastites Tuberculosas	16
1.3	Justificativa.....	22
2	OBJETIVOS	23
2.1	Objetivos geral	23
2.1.1	Objetivos específicos – Artigo 1	23
2.1.2	Objetivos específicos – Artigo 2	23
3	RESULTADOS	24
3.1	Artigo 1	24
3.2	Artigo 2	42
4	CONCLUSÕES	70
5	REFERÊNCIAS	71
6	ANEXOS	75
	Anexo A – Termo de Consentimento livre e esclarecido	75
	Anexo B – Questionário Mastites	80
	Anexo C – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	83
	Anexo D – Comprovante de Submissão Artigo 1	87
	Anexo E – Comprovante de Submissão Artigo 2	88

1 INTRODUÇÃO

As mastites são inflamações da mama que podem ou não vir acompanhadas de infecção. É causa relativamente comum de queixa nos ambulatórios de ginecologia, sendo a doença mamária mais comum durante a gravidez e o puerpério, com uma prevalência chegando até 33 % de acordo com uma recente revisão Cochrane. As mastites podem ser classificadas em mastites infecciosas, não infecciosas e carcinomas inflamatórios. Dentre as infecciosas podemos incluir as simples que são subdivididas em lactacionais e não lactacionais, aquelas complicadas que podem apresentar abscessos, cistos infectados, entre outras e por fim as de origem fúngica e tuberculosa, sendo esta última uma das principais fontes de nosso estudo. Nas não infecciosas podemos destacar as mastites periductais, as de células plasmocitárias e também as granulomatosas, esta uma das mais comuns dentro da nossa casuística (KAMAL; HAMED; SALEM, 2009; CONTRERAS; RODRIGUES, 2011; BOAKES *et al.*, 2018).

As etiologias infecciosas estão mais relacionadas a mulheres lactantes (mastite puerperal e lactacional). Nas mastites lactacionais o *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais comum e naquelas pacientes com quadro de mastite não lactacional podem incluir além desta bactéria, origem polimicrobiana em cerca de 30 % dos casos, tais como a Mastite Tuberculosa (MT), Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) e por *Corynebacterium* spp que são agentes etiológicos raros, podendo ser a causa das Mastites Granulomatosas Idiopáticas (MGI) (DIXON; KHAN, 2011; RAMAKRISHNAN *et al.*, 2017; RUSSELL *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2021).

A frequência de mastites não lactacionais entre biopsias para doenças benignas foi reportado em 3 % em um estudo (BASSLER, 1997). Nas áreas geográficas onde há uma prevalência alta de tuberculose, um diagnóstico de doença inflamatória granulomatosa pode ser indicativo desta enfermidade. A maior parte das Mastites Granulomatosas (MG) reportadas provem de nações em desenvolvimento da Ásia, porém mais recentemente na América do Norte e da Europa (NAIR *et al.*, 2015).

As mastites demonstram sinais e sintomas clínicos tais como dor, eritema, linfonodopatias, trajetos fistulosos com secreção e febre e, conseqüentemente, o diagnóstico é dado visualmente (CONTRERAS; RODRIGUES, 2011). Entretanto, o diagnóstico etiológico torna-se difícil em determinadas situações.

As investigações iniciais de uma mastite genérica incluem a ultrassonografia, sendo individualizados abscessos como lesões hipoeóicas que podem ser circunscritos, macrolobulados, irregulares ou bem definidos com septos. Este método de imagem é o de escolha para todas as idades, sendo também um meio de guiar punções para realização de culturas ou Biopsias por Agulha Grossa (BAG) para estudo histopatológico. É método também para acompanhamento da evolução da doença com mensurações e estudo da morfologia de coleções, nódulos, abscessos, fístulas e linfonodopatias. As mamografias são métodos pouco utilizados por serem realizadas com compressão para uma obtenção de uma melhor imagem acabam aumentando mais a dor da paciente, além de ser exame de baixa acurácia para seu diagnóstico (BOAKES *et al.*, 2018). Apesar de ambos os métodos radiológicos demonstrarem achados inespecíficos para confirmação dos agentes etiológicos, a ultrassonografia apresenta vantagem em relação à mamografia por não comprimir a mama (PLUGUEZ-TURULL *et al.*, 2018).

Ainda de acordo com Boakes *et al.* (2018), na rotina das mastites a biopsia não é usualmente indicada. Em casos específicos, tais como abscessos suspeitos, apresentação atípica, diagnósticos incertos ou com potenciais complicações, é um procedimento bem indicado. Já as culturas podem ser realizadas em todos os pacientes ou em casos selecionados, como infecção de origem hospitalar, casos severos ou não usuais, falha na resposta terapêutica aos antibióticos após 02 dias ou mastites recorrentes.

Os abscessos mamários e as mastites de uma forma geral são causadas por uma ampla variedade de agentes etiológicos, frequentemente de origem polimicrobiana, sendo as bactérias gram positivas mais comuns e tratadas com flucoxacilina associada a clindamicina. Há algumas exceções para este tratamento, quando há alergias a estes medicamentos ou origem por estafilococos resistentes à meticilina, podendo ser tratadas com sulfametoxazol/trimetopima, doxiciclina ou clindamicina (BOAKES *et al.*, 2018; RUSSELL *et al.*, 2020). Indicações cirúrgicas são indicadas quando há abscessos flutuantes em que pode ser utilizada drenagem percutânea (BOAKES *et al.*, 2018).

1.1 Mastites Granulomatosas

A MGI, também conhecida como mastite não lactacional ou MG lobular é uma condição rara, crônica, de origem desconhecida que geralmente apresenta quadro de dor, massa e nódulo não endurecido. Porém, quando há espessamento cutâneo, formação de abscessos com secreção e retração mamilar pode levar a um diagnóstico difícil, tendo como diferencial as neoplasias. É doença geralmente observada na idade reprodutiva, ocorrendo de 02 a 06 anos após o parto, sendo

evidenciada também em meninas em pré-puberdade, em idosas e homens. A maior parte acomete apenas uma mama e pode envolver cada quadrante, com exceção da região retroareolar (MOHAMMED *et al.*, 2013; ANGELOPOULOU *et al.*, 2018; PLUGUEZ-TURULL *et al.*, 2018).

Existem diversas hipóteses sobre a origem da MGI dentre as quais hipersensibilidade com extravasamento de produtos de lactação, trauma local, infecção subclínica, tabagismo, diabetes mellitus, hiperprolactinemia, deficiência de alfa-1-antitripsina e processos autoimunes. Podem estar associadas ainda a ectasia de ductos mamários e infecção por *Corynebacteria*. Outras possíveis causas infecciosas incluem tuberculose e as infecções de origem micóticas e parasitárias, além da sarcoidose (SEO *et al.*, 2012; MOHAMMED *et al.*, 2013).

O diagnóstico da MGI é feita por exclusão de outras possíveis causas, tais como tuberculose e actinomicose, desordens sistêmicas (sarcoidose e granulomatose de Wegener) e reação por corpo estranho. A natureza do granuloma (caseoso ou não), não diferencia estas entidades. A dificuldade diagnóstica se dá neste momento tendo em vista que mesmo realizando coloração de Ziehl-Neelsen (ZN) e a cultura, a tuberculose pode não ser demonstrada por ser usualmente paucibacilar. Outros exames para diferenciar entre processo específico e MGI são o quantiferon ou IGRA, Purified Protein Derivative (PPD) e Polymerase Chain Reaction (PCR) (JOSEPH; LUU; MOR, 2014).

Em relação ao estudo histopatológico o critério diagnóstico para MGI inclui inflamação granulomatosa com células gigantes multinucleadas, histiócitos epitelioides e algumas vezes necrose gordurosa, abscessos, trajeto fistuloso e eosinofilia. Inflamações ductais e periductais são usualmente vistos. Quando há predomínio de neutrofilia e ausência de necrose favorece a MGI (SEO *et al.*, 2012).

Os métodos de imagem assim como nos demais casos de mastites serve para diferenciar outras doenças como a neoplasia que é o principal diagnóstico diferencial (SEO *et al.*, 2012). Na mamografia pode apresentar-se como assimetria focal ou global, massa focal irregular, associado a linfonodopatias e até achados normais. Já na ultrassonografia podem ser identificados abscessos, edema cutâneo, trajetos fistulosos, dentre outros. No estudo por Doppler pode haver aumento do fluxo vascular periférico. Já na ressonância magnética podemos encontrar achados semelhantes, observando-se algumas vezes microabscessos que sofrem realce periférico ao contraste, com a adição do estudo de curvas cinéticas, sendo utilizadas naqueles casos de doenças avançadas, agressivas ou refratárias (PLUGUEZ-TURULL *et al.*, 2018). As MG podem ser de origem tuberculosa com subdiagnóstico (BANI-HANI *et al.*, 2004).

O tratamento da MGI é controverso, sendo inicialmente tratadas como mastites genéricas, sendo corticoide o medicamento de escolha quando suspeita ou diagnosticada antes ou após excisão cirúrgica quando for o caso (SEO *et al.*, 2012).

1.2 Mastite Tuberculosa

A MT é uma manifestação rara extra-pulmonar que corresponde a menos que 0,1 % dos casos. Foi primeiramente descrita pelo Sr. Astley Cooper em 1829, sendo mais comum em idade reprodutiva entre 20 e 50 anos de idade, multíparas e lactantes. Foi relatado que em áreas de imigração, imunodeprimidos e pacientes multiressistentes às drogas tem havido um aumento na incidência (STRAZZANTI *et al.*, 2018).

A tuberculose se constitui em problema de saúde pública com uma mortalidade elevada, sobretudo em países em desenvolvimento, tais como o Brasil. Existe uma alta associação com neoplasias e é pouco relatado na literatura, dificultando muitas vezes seu diagnóstico (CHAABOUNI *et al.*, 2018).

Na Europa os países com maior prevalência são Portugal, Malta e Estônia onde a tuberculose está associada a infecção por Human Immunodeficiency Virus (HIV) (HOLLO; DADU, 2018). Na América do Sul, existem países com casos registrados em menor escala que o Brasil, tais como o Equador, com uma incidência de 50 casos por 100.000 habitantes. Entretanto, no Brasil, a forma extra-pulmonar chega a 2,7 % dos casos de lesões mamárias, ao contrário de países desenvolvidos, onde a incidência é menor que 0,1 % dos casos de tuberculose (SÁNCHEZ-MIÑO *et al.*, 2018).

O Brasil está entre os 30 maiores países com prevalência de tuberculose e o estado do Amazonas com a maior incidência, com 74,1 casos por 100.000 habitantes em 2017. Manaus, a capital, corresponde a 70% dos casos no Amazonas. Em 2017 a incidência de casos em Manaus foi de 104,7 casos por 100.00 habitantes, a maior entre as capitais brasileiras (CASTRO *et al.*, 2018).

Quanto à forma de infecção, pode ocorrer por abrasões da pele ou através de aberturas dos ductos galactóforos. O quadro clínico e de exames complementares são algumas vezes inespecíficos, tendo como diagnósticos diferenciais principais as neoplasias, abscessos bacterianos e MGI, levando em alguns casos a terapias inadequadas (SÁNCHEZ-MINÑO *et al.*, 2018; STRAZZANTI *et al.*, 2018).

O local mais comum de acometimento é na porção central e no quadrante supero-lateral das mamas, podendo ser flutuante e usualmente coberta por um

tecido endurecido. McKeown e Wilkinson classificaram a tuberculose mamária em 05 tipos: MT nodular, mastite disseminada ou confluyente, MT esclerosante, MT obliterante e mastite miliar aguda (POPLI, 1999; STRAZZANTI *et al.*, 2018). Classificaram ainda a MT como primária quando a lesão mamária foi a única manifestação de tuberculose e secundária quando foram demonstrados focos em outra região do corpo (STRAZZANTI *et al.*, 2018).

O achado clínico mais comum é o abscesso mamário e múltiplos abscessos são menos comuns. A apresentação clássica é de múltiplos seios, úlceras, nódulos, com uma massa mamária menos comumente e por vezes acometendo ambas as mamas (GUPTA; GUPTA; GUPTA, 2017; KUMAR; LAXMAN; PARANDEKAR, 2018; QIAO *et al.*, 2018).

Dentre os diagnósticos diferenciais clinicamente e radiologicamente, existe a MGI que é uma doença inflamatória crônica incomum que simula neoplasias clinicamente e radiologicamente (CO *et al.*, 2018).

Dentre os métodos para diagnóstico de MT, embora o teste de Mantoux não dê um diagnóstico definitivo, pode demonstrar exposição prévia ao bacilo, sendo reator na grande maioria dos casos. Na Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e BAG naqueles casos confirmados de MT com nodulações, entre 73 % e 100 % podem ser individualizados granulomas de células epitelioides e necrose caseosa. Na ultrassonografia nódulos hipoecoicos são detectados em torno de 60 % dos casos e ectasias ductais focais ou setoriais em 40% e juntamente com a mamografia apresentam dificuldade diagnóstica, sobretudo no diferencial com neoplasia. Linfonodomegalias axilares nestes exames podem ser detectadas entre 20 e 69 % das pacientes (KHANNA, 2002; DASILVA, 2009; BAYKAN, 2021).

A PCR poderia ser mais sensível em alguns pacientes quando há resultado de cultura negativo ou para diferenciar outras formas de mastite granulomatosa (DARRÉ *et al.*, 2017). A PCR quando realizada diretamente de secreção foi observada positividade em apenas 6 % no estudo de Blanie *et al.*, já no estudo de Farrokh *et al.* foi visto em torno de 30 % dos casos (BLANIE *et al.*, 2005; FARROKH *et al.*, 2019).

A clínica e a imagem não são específicas da MT, sendo feitos estes estudos diagnósticos obrigatoriamente para diferenciar das neoplasias mamárias e MGI, evitando desta forma investigações e terapias por vezes mutilantes (BOUHOUT *et al.*, 2017). No relato de caso de Bianco, Gurgel e Tavares (2009), não foi identificado o *Mycobacterium tuberculosis* no exame histopatológico, tendo sido feita ressonância magnética em que observou-se impregnação ao meio de contraste, no entanto a doença demonstrou ser doença granulomatosa. Apesar de ser um exame com alta sensibilidade para a detecção de câncer de mama, nem todas as lesões captantes de contraste são malignas por este método.

Os exames radiológicos nem sempre são acurados, podendo mimetizar neoplasias, sendo a ultrassonografia método de imagem de escolha em função de ser indolor e de mais fácil acesso. Técnicas biológicas como cultura ou a pesquisa de Bacilo Álcool-Ácido Resistente (BAAR) são menos sensíveis e demorados. Já a PCR é bem sensível, mas cara e não aplicável em áreas pobres endêmicas. O exame histopatológico dá diagnósticos acurados de tuberculose demonstrando os granulomas necróticos típicos e excluindo diagnósticos diferenciais especialmente de tumores malignos, além do que em determinados casos existe concomitância entre tuberculose e neoplasias (EFARED *et al.*, 2017; KHURAIJAM *et al.*, 2017; ÇAKAR; ÇILEDAG, 2018).

O diagnóstico é difícil e longo para o seu fechamento, sendo confirmado através de biopsias e PCR, sendo uma doença com tratamento prolongado e comumente com recorrências (Al-GAMEEL *et al.*, 2018).

O cultivo bacteriológico do tecido mamário obtido por PAAF é considerado diagnóstico padrão-ouro, porém observa-se que o método exige mais de 10.000 bacilos/ml e que em apenas 25% dos casos são confirmados, identificando-se em apenas 12% dos casos BAAR. Em muitas situações é mandatório realizar biopsias excisionais para descartar dúvidas com outras mastites, tais como de origem fúngica, sarcoidoses, neoplasias e ectasias ductais (SÁNCHEZ-MIÑO *et al.*, 2018).

O exame histopatológico é considerado para diagnóstico de MT se o bacilo álcool ácido resistente pode ser demonstrado. Contudo, as indicações restritas e o custo podem fazer desta investigação um fator complicador em muitos casos. Em situações de relativa alta prevalência de tuberculose é imperativo procurar métodos alternativos. Pode ser utilizado PAAF dos abscessos associada a história clínica detalhada e mamografia. É bem estabelecido que a PAAF é um método de investigação diagnóstica de baixo custo e rápido (SINHA, 2017; KAMAL *et al.*, 2018; CARRILHO *et al.*, 2019).

De acordo com Seo *et al.* (2012), o principal achado da MT e da MGI é uma massa mamária. Contudo no seu estudo foi observada significância estatística em uma idade mais avançada na MT, assim como mais frequentemente neste grupo as linfonodopatias axilares. Na MGI houve mais mastalgia e houve um número menor de pacientes com histórico de tuberculose pulmonar. Radiografias e tomografias pulmonares são úteis nesta diferenciação, porém ultrassonografia demonstra achados semelhantes.

O diagnóstico histopatológico ajuda na identificação do agente etiológico e na exclusão da etiologia neoplásica, podendo haver dificuldade diagnóstica, a saber: nas MGI observam-se granulomas não caseosos lobulocêntricos e resultados negativos para culturas e colorações específicas, tais como ZN. Nas mastites bacterianas existem leucócitos em abundância, culturas e colorações específicas positivas, com *Staphylococcus* e *Streptococcus* frequentemente vistas, secreções com aspecto heterogêneo e naqueles casos de bactérias atípicas colorações especiais são necessárias. As mastites tuberculosas caracterizam-se por granulomas caseosos e com uso de coloração de ZN e BAAR positivos. E, por fim, nos casos de neoplasias mamárias geralmente pouco diferenciadas histologicamente, pode ser vista invasão linfovascular dermal, sem sinais de processos inflamatórios. Existem ainda diferenciais entre as mastites infecciosas e granulomatosas, que são objetos do nosso estudo com as ectasias ductais mamárias, mastopatia diabética, granulomatose de Wegener, sarcoidose mamária e granulomas por corpo estranho (PLUGUEZ-TURULL *et al.*, 2018).

Em decorrência da dificuldade diagnóstica das MT, sobretudo com relação à diferenciação com as MGI alguns estudos procuram realizar algoritmos de acompanhamento/tratamento das pacientes para auxílio. Como exemplo, podemos citar o da Universidade do Texas em San Antonio que acompanha as pacientes com MGI resumidamente da seguinte forma: quando há suspeita clínica de mastite inicia-se antibioticoterapia, se não houver resposta satisfatória são realizados exames de imagem e biopsias/punções guiadas para estudo histopatológico e cultura. Se não houver MGI trata-se a causa de base quando descoberta. Quando há MGI com achados localizados faz-se somente acompanhamento clínico. Se houver sintomas moderados ou severos são utilizados corticosteróides e quando houver

contraindicação para este medicamento ou falha terapêutica pode ser utilizado metotrexate ou bromocriptina (PLUGUEZ-TURULL *et al.*, 2018).

Acredita-se que as mastites tuberculosas são subdiagnosticadas laboratorialmente e por exames de imagem, tendo em vista que em determinados pacientes os tratamentos iniciais para mastites genéricas não surtem efeito, postergando desta forma o diagnóstico e consequentemente aumentando a morbidade.

1.3 Justificativa

Na Amazônia ainda não foram realizados estudos sobre o perfil epidemiológico das mastites, embora haja um ambulatório de Mastites de Hospital terciário na cidade de Manaus. Existe dificuldade no diagnóstico e, sobretudo, a etiologia desta enfermidade, aumentando desta forma a sua morbidade em decorrência das limitações no sistema público e no fluxograma de atendimento. O presente estudo teve como objetivos avaliar o perfil epidemiológico das mastites no estado do Amazonas, demonstrar a etiologia desta entidade e descrever os achados de imagem.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever as mastites não lactacionais, na população do estado do Amazonas através do quadro clínico, exames laboratoriais e métodos de imagem.

2.1.1 Objetivos específicos – Artigo 1

Avaliar o perfil epidemiológico das mastites não lactacionais no estado do Amazonas, através do fluxo diagnóstico, exames histológicos, exames de imagem, diferenciando-as das mastites de origem tuberculosa.

2.1.2 Objetivos específicos – Artigo 2

Avaliar as mastites tuberculosas e criar critérios de definição para as mastites tuberculosas presumíveis.

3 RESULTADOS

3.1 Artigo 1

Title: Non-lactational mastitis in the Western Brazilian Amazon

ABSTRACT

Background: Chronic mastitis is a clinical condition that has a difficult diagnosis. Among the causes of lactational mastitis, *Staphylococcus aureus* is the most common etiologic agent and, among non-lactational mastitis, causes can be Tuberculous Mastitis (TM) and Idiopathic Granulomatous Mastitis (IGM). The present study aimed to evaluate the epidemiological profile of non-lactational mastitis in the state of Amazonas, as well as demonstrate the different etiologies, differentiate TM and IGM. **Methods:** This is a retrospective and prospective study that was carried out at the mastitis outpatient clinic of Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) from 2013 to 2021 and evaluated epidemiological data, imaging and laboratory tests. Descriptive statistics were performed. **Results:** 124 medical records were analyzed, though 12 were excluded. All 112 patients received outpatient treatment. Pathology sections showed IGM (72; 64.3%), confirmed TM (5; 4.5%), Presumable-TM (P-TM) (10; 8.9%), P-TM without criteria (9; 8.0%), inespecific chronic mastitis (7; 6.3%), nontuberculous mycobacteriosis mastitis (3; 2.7%), Granulomatous Mastitis (GM) of fungal origin (3; 2.7%), *Escherichia coli* (1; 0.9%), *S. epidermidis* (1; 0.9%) and by *Corynebacterium* spp (1; 0.9%). **Conclusions:** GM is a rare cause of breast masses and abscesses and representing less than 3% of all mastitis. The diagnosis can only be carried out via a histopathological study. The imaging exam of choice is ultrasound. It represents one of the greatest Brazilian series, allowing us to observe the great variety of non-lactational mastitis cases in the Amazon.

Keywords: granulomatous mastitis, mastitis, ultrasound, mammography.

INTRODUCTION

Chronic inflammatory mastitis is a clinical condition that has a difficult diagnosis and therapeutic evaluation¹. Among the types of non-lactational mastitis, Idiopathic Granulomatous Mastitis (IGM) or granulomatous lobular mastitis stands out. From a pathological point of view, this entity is characterized by sterile non-caseating lobulocentric granulomatous inflammation².

In lactational mastitis, *Staphylococcus aureus* is the most common agent and, in non-lactational mastitis, in addition to this bacterium, polymicrobial origin is observed in about 30% of cases. Tuberculous Mastitis (TM) and Nontuberculous Mycobacteria (NTM) caused by *Corynebacterium* spp are rare etiologic agents and may be the cause of IGM³⁻⁶.

Tuberculous GM should always be considered in the differential diagnosis, especially in endemic areas, such as the Brazilian Amazon⁷. It is rare in the breast, and represents less than 0.1% to 2.5%^{1,8,9} of cases of extrapulmonary manifestation, which is influenced by the prevalence of tuberculosis¹⁰, with rates of 3 to 4.5% in developing countries¹¹.

The difficulty in the diagnosis stems from limitations in the Brazilian public health system in terms of diagnostic evaluation and in the flow of care. The present study aimed to evaluate the epidemiological profile of non-lactational mastitis in the state of Amazonas, differentiate IGM and TM and demonstrate the different etiologies of this entity via our findings from ultrasound images.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective and prospective study evaluating patients with non-lactational mastitis in the outpatient clinics of Fundação de Medicina Tropical Dr.

Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) in the city of Manaus, capital of the state of Amazonas, between 2013 and 2021. This study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of Universidade Federal do Amazonas (UFAM) (Certificate of Presentation for Ethical Appreciation (CPEA) 20093719.8.0000.5020).

As a selection criterion, we sought to select patients who had an outpatient follow-up of at least two consultations, during which a secretion culture was collected and/or a histopathological examination of the breast was performed.

Medical records were obtained through the iDoctor system, and data were later inserted into the Redcap program (version 9.1.0). Data were collected through a standard questionnaire that included epidemiological, etiological, and imaging variables, as well as clinical evolution.

In summary, the data of interest were age, date of care, sex, pregnancies, place of residence, and occupation. The history of the current illness included the number of months of illness, information on the patient's clinical condition, such as fever, chills, papillary discharge, erythema, cough, axillary lymph node enlargement, and pain. Risk factors, such as the presence or absence of Human Immunodeficiency Virus (HIV), previous tuberculosis and breast pain, were also evaluated. Clinical findings (axillary adenopathy, fistula, nipple discharge and areolar retraction), as well as constitutional symptoms, such as pain, fever, change in appetite and change in weight, were analyzed. A diagnostic delay was considered to be a period greater than two months from the onset of the condition to the arrival at the service. In view of the diagnosis, delay in diagnosis and/or treatment, previous empirical antibiotic therapy, type of etiological diagnosis [Fine Needle Aspiration (FNA), Core Needle Biopsy (CNB)] and laboratory tests [Purified Protein Derivative

(PPD), Ziehl-Neelsen (ZN) staining, culture, Polymerase Chain Reaction (PCR), histopathological study] were evaluated.

In the service, there is a routine by which the FNAs are collected and sent to the laboratory with a sample for mycobacteria (checking for Acid-Alcohol Resistant Bacillus (ARAB), Rapid Molecular Test (RMT), culture) stored in a sterile flask with saline solution, a sample for mycology (direct examination and culture of fungi) in saline, a sample for culture of aerobic bacteria in saline and a sample for anatomopathological stored in formalin. In the presence of secretion, this is sent for mycobacterial culture (largest volume possible, if less than 1 mL, with the addition 1 mL of saline solution). The samples are sent to the laboratory preferably in a Styrofoam box with ice (cold thermal plate or ice inside a bag to avoid getting the samples wet).

Among the imaging tests, mammography, breast ultrasound, breast magnetic resonance imaging, chest X-rays and Computed Tomography (CT) were evaluated when they were available in the medical records. The dates of the first consultations, the diagnosis, the last consultation and the last evaluation and the diagnostic evolution (outpatient follow-up, hospitalization, and cure) were also included.

It was used criteria for Presumable Tuberculous Mastitis (P-TM), since there is difficult for confirmed TM, and the following items were considered: (1) the clinical picture of mastitis that is difficult to resolve with usual therapies; (2) PPD positive; (3) histology suggestive of IGM or nonspecific chronic mastitis; (4) Response to therapy; (5) Absence of breast recurrence in a minimum follow-up time, post-treatment of 6 months.

For comparison between groups, the chi-square test was used, and when a variable had a number lower than 5, Fisher's test was used. When comparing continuous variables, the Mann-Whitney test was used. It was used IBM SPSS® for Mac® version 20.

RESULTS

Initially, 124 medical records were analyzed, all of them from female patients. 12 medical records were excluded since six had no histopathologic study and six were duplicated medical records in the retrospective and prospective study. We compared statistically 72 patients with IGM versus 15 with confirmed or presumable TM.

As a result, the characteristics of 112 patients were evaluated. The age of the patients ranged from 21 to 68 years, with a mean of 36.6 years. Table 1 shows data related to clinical history. Among the risk factors, one (1.4%) of the IGM evaluated patients had previously contracted tuberculosis and 2 (17.2%) in TM, and there was significance. None evaluated patients had HIV for both. The main symptoms were pain (95.5 %), erythema (89.3%), nipple discharge (58.9%) and fever and/or chills (46.4%) as showed in table 1. There were no significant differences in side for both IGM and TM; the main location of patients with information in the medical records was multiple (60.7%), followed by the upper quadrants (33.0%). Otherwise, there was significance when bilaterally was compared. In view of the breast complaint, 63 (53.6%) presented as a nodule/mass and 61 (54.5%) as an abscess. Likewise, 50 (44.6%) had fistulas, 44 (39.3%) had nipple discharge, 25 (22.3%) had axillary adenopathies and six (5.4%) had areolar retraction. There was

statistically difference about axillary adenopathies. Table 1 presents the clinical findings.

In relation to the laboratory evaluation, smear microscopy only showed alterations in eight (7.1%) of those evaluated patients, and the culture was positive in only two patients (1.8%). Regarding breast imaging, ultrasound was the most often performed exam, and occurred in all patients. Abscesses were found in 56 (50.0%), circumscribed hypoechoic nodule in 39 (34.8%), fistulae in 36 (32.1%), skin thickening and edema in 18 (16.1%), confluent nodules in 12 (10.7%), axillary adenopathy in 10 (8.9%), and skin thickening in 18 (16.1%). Mammography was performed only on 23 patients and 10 had alterations. Magnetic Resonance (MR) was performed in only one patient, and no alterations were observed. Table 2 presents the clinical and laboratory results.

Pathology sections showed IGM (72; 64.3%), confirmed TM (5; 4.5%), Presumable-TM (P-TM) (10;8.9%), P-TM without criteria (9;8.0%), inespecific chronic mastitis (7; 6.3%), nontuberculous mycobacteriosis mastitis (3; 2.7%), GM of fungal origin (3; 2.7%), *Escherichia coli* (1; 0.9%), *S. epidermidis* (1; 0.9%) and by *Corynebacterium* spp (1; 0.9%). Figure 1 presents one TM patient and Figure 2 presents one fungal origin patient. In patients who were considered as having non lactational mastitis, 50 patients underwent PCR testing, with 12 testing positive, and 38 testing negative. There was only one patient with radiologic alterations suggestive of pulmonary tuberculosis. Table 3 summarizes the main etiological findings.

DISCUSSION

In general, lactational mastitis is treated by obstetricians, and non-lactational and recurrent mastitis are referred for more specialized evaluations.

However, both can have infectious and non-infectious etiologic agents. In the first presentation, they are characterized by the formation of an abscess, and treatment is usually performed with empirical antibiotic therapy; the main etiological agents being *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* and *Mycoplasma* spp. In the absence of resolution via antibiotic therapy, patients are submitted to a breast biopsy, followed by a histopathological evaluation, which may have influenced the high rate of diagnostic delay in this series. A biopsy is important given the need to exclude the presence of an associated neoplasm¹²⁻¹⁴, and assists in the etiological assessment, and is performed in cases of non-initial resolution. In the literature, although GM or tuberculous GM^{15,16} can mimic a neoplasm, their association with neoplasms is rare¹⁷.

Imaging exams help to exclude other pathologies; however, they are non-specific regarding the etiology, and depend on the anatomopathological exams¹⁸. Ultrasonography is considered the exam of choice, as it is painless and is used to observe poorly defined heterogeneous areas, in addition to axillary and intramammary lymph nodes with an atypical appearance¹⁹. These findings are non-specific and may mimic breast cancer²⁰. The Doppler ultrasound can demonstrate increased vascularization in and around the lesions²¹. Mammography is usually performed in cases with longer evolution, atypical conditions, and in younger women. Breast MRI is rarely performed²⁰, though it helps in the differential diagnosis of neoplasia, and there may be hyperintensity of the T2 signal due to edema, peripheral enhancement of abscesses with kinetic curves usually of types 1 and 2^{2,21-23}. Although MRI is of limited value, it can be used to assess the response to therapy^{24,25}.

In our study, a high prevalence of breast abscesses was observed, followed by nodules with circumscribed margins in the images. Our clinical and radiological findings corroborate the literature²⁰, with ultrasound being the test of choice, and no case was observed in which MR was performed.

This study represents the largest Brazilian series to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of non-lactational mastitis⁴. In the literature, non-lactational GM is usually described in retrospective case series with a long evaluation time; however, despite this situation, the number of patients is often limited^{18,20,26,27}. Another aspect to consider is that, in the presence of GM, the etiological agent should be sought, and only if the agent is unknown, should IGM be considered, which represents most cases. A study carried out at two referral centers in Hong Kong and China evaluated 102 patients with IGM, with a mean age that was similar to the patients in our study, most of whom had painful masses during clinical examination, which was a finding that was also prevalent in our study. In addition, biopsies were performed in 63 patients, and the majority (76.2%) had no bacterial growth. Of the 15 species of bacteria found, growth of species such as *Corynebacterium*, *S. aureus* and *Streptococcus*²⁸ was observed. An Indian study evaluating GM cases over a 5-year period initially observed 68 patients with mastitis, 12 patients being excluded due to lactational origin and six patients due to lack of information. Of the remaining 50 patients, 38 had IGM and 12 had periductal mastitis¹. Such studies showed similar results to ours.

Most cases of GM are represented by IGM, and a smaller portion has proven etiology⁴. In a systematic review on non-lactational infectious mastitis in the Americas, it was observed that 84.8% of the analyzed patients had bacteria as the etiological agent, with tuberculosis in 38.4%, in addition to fungal agents in 10.5%,

viral in 1.2% and parasitic in 1.2%⁴. Care should be taken when evaluating the numbers, since in our series, 64.3% were considered idiopathic GM, and only 4.5% had confirmed tuberculosis, presumed tuberculosis 8.9% and P-TM without criteria in 8.0%, a fact also considered in the literature, due to difficulty in obtaining a definitive diagnosis²⁹. If we consider only proven cases, our series matches the literature^{11,30}; however, if we consider probable cases, GM would represent 13.4% of cases, a frequency that is rare and only reported in developing countries^{31,32}. In the Brazilian Amazon, the incidence of tuberculosis is 74.1 cases per 100,000 inhabitants⁷, and a low incidence was observed in this study, which is probably due to the difficulty involved in etiological diagnosis, either via histopathological study including ZN staining, or via culture³³.

From a clinical point of view, GM cases clinically present as breast masses and abscesses. The diagnosis can be made only via a histopathological study, which is characterized by Multinucleated Giant Cell (MGC) granulomas with micro abscesses. Inflammatory breast carcinoma and other infectious and non-infectious causes, such as tuberculosis, other bacterial infections and those of fungal, parasitic origin, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, giant cell arteritis, polyarteritis nodosa and foreign body reaction should be excluded^{22,34}. GM cases are usually unilateral and may involve all quadrants or be associated with mammary duct ectasia and *Corynebacterium* infection²⁷. In our study, we had one case of GM caused by this bacterium.

As the main limitations of the present study, we have part of the study retrospective design, the absence of a standard for evaluation of images, despite a standardized protocol in the service, and the patients being treated by multiple professionals. It is worth mentioning the difficulty in obtaining a specific diagnosis,

with many cases considered to be IGM, as well as the difficulty of definitively diagnosing TM, a fact observed in this and in other studies.

The results of this study allowed us to show the wide variety of non-lactational mastitis in the Brazilian Amazon, which makes continuous research important for a more accurate and faster diagnosis, thus avoiding major morbidities. In addition, this emphasizes the importance, especially in referral centers, of the creation of specific protocols for referral and exams can be carried out for the diagnosis and thus aid in the rapid resolution of the clinical condition.

REFERENCES

1. Nair CG, Hiran, Jacob P, Menon RR, Misha. Inflammatory diseases of the non-lactating female breasts. *Int J Surg*. 2015; 13:8-11.
2. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, Mais DD, Kist KA, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: manifestations at multimodality imaging and pitfalls. *Radiographics*. 2018; 38(2):330-56.
3. Dixon JM, Khan LR. Treatment of breast infection. *BMJ*. 2011; 342:d396.
4. Oliveira VCM, Cubas-Vega N, Del-Tejo PL, Baia-da-Silva DC, Araujo Tavares M, Picinin Safe I, et al. Non-lactational infectious mastitis in the Americas: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:672513.
5. Russell SP, Neary C, Abd Elwahab S, Powell J, O'Connell N, Power L, et al. Breast infections – Microbiology and treatment in an era of antibiotic resistance. *Surgeon*. 2020; 18(1):1-7.
6. Ramakrishnan R, Trichur RV, Murugesan S, Cattamanchi S. Analysis of the microbial flora in breast abscess: a retrospective cohort study conducted in the emergency department. *International Surgery Journal*. 2017; 4(7):2143-7.

7. Teixeira R, Rodrigues MGA, Ferreira MD, Borges MC, Safe I, Melo GC, et al. Tuberculosis and malaria walk side by side in the Brazilian Amazon: an ecological approach. *Trop Med Int Health*. 2019; 24(8):1003-10.
8. Hiremath BV, Subramaniam N. Primary breast tuberculosis: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Breast Dis*. 2015; 35(3):187-93.
9. Strazzanti A, Trovato C, Gangi S, Basile F. Breast tuberculosis cases rising in Sicily. *Int J Surg Case Rep*. 2018; 53:9-12.
10. Sanchez-Mino JI, Rodriguez AMO, Orozco LG, Mera BV, Yepez-Yerovi FE, Escalona-Rabaza M. Breast tuberculosis: a case report. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2018; 35(2):333-7.
11. Thimmappa D, Mallikarjuna MN, Vijayakumar A. Breast tuberculosis. *Indian J Surg*. 2015; 77(Suppl 3):1378-84.
12. Contreras GA, Rodriguez JM. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2011; 16(4):339-56.
13. Kamal RM, Hamed ST, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J*. 2009; 15(4):367-80.
14. Boakes E, Woods A, Johnson N, Kadoglou N. Breast Infection: a review of diagnosis and management practices. *Eur J Breast Health*. 2018; 14(3):136-43.
15. Feroz W, Sheikh AMA, Mugada V. Tubercular Mastitis Mimicking as malignancy: a case report. *Prague Med Rep*. 2020; 121(4):267-76.
16. Silva BB, Santos LG, Costa PV, Pires CG, Borges AS. Primary tuberculosis of the breast mimicking carcinoma. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73(5):975-6.
17. Calis H, Kilitci A. Granulomatous mastitis concurrence with breast cancer. *Eur J Breast Health*. 2018; 14(1):58-60.

18. Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Sefat SA, Alavi A, Hemmati H, Esmaeili Delshad MS, et al. Granulomatous mastitis: presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast*. 2015; 24(4):456-60.
19. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalaka II, Shatnawi NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J*. 2004; 10(4):318-22.
20. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 171(3):527-34.
21. Grover H, Grover SB, Goyal P, Hegde R, Gupta S, Malhotra S, et al. Clinical and imaging features of Idiopathic Granulomatous Mastitis – The diagnostic challenges and a brief review. *Clin Imaging*. 2021; 69:126-32.
22. Al-Khawari HA, Al-Manfouhi HA, Madda JP, Kovacs A, Sheikh M, Roberts O. Radiologic features of granulomatous mastitis. *Breast J*. 2011; 17(6):645-50.
23. Maione C, Palumbo VD, Maffongelli A, Damiano G, Buscemi S, Spinelli G, et al. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in Idiopathic Granulomatous Mastitis: a revision of the literature. *Acta Biomed*. 2019; 90(1):11-5.
24. Andrade FEM, Heinzen RN, Pincerato KM, Oliveira FA, Docema MF, Saccareli CR, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: diagnosis and follow-up with magnetic resonance imaging. *Mastology*. 2017; 27(3):253-7.
25. Can FK, Guven F, Karadeniz E. Granulomatous Mastitis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2021; 54:e0452.
26. Ramírez PT, López PA, Arancibia HP, Sáez TC, Díaz CL, Taub ET, et al. Mastitis Granulomatosa Idiopática: 10 años de experiencia en el Centro de

Imagenología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *J Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2015; 80:111-8.

27. Mohammed S, Statz A, Lacross JS, Lassinger BK, Contreras A, Gutierrez C, et al. Granulomatous mastitis: a 10 year experience from a large inner city county hospital. *J Surg Res*. 2013; 184(1):299-303.
28. Co M, Cheng VCC, Wei J, Wong SCY, Chan SMS, Shek T, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. *Pathology*. 2018; 50(7):742-7.
29. Darre T, Tchaou M, N'Timon B, et al. Tuberculosis of the Breast in Togo: A Series of 28 Presumed Cases. *Bull Soc Pathol Exot*. Oct 2017;110(4):238-241.
30. Marinopoulos S, Laurantou D, Gatzionis T, Dimitrakakis C, Papaspyrou I, Antsaklis A. Breast tuberculosis: Diagnosis, management and treatment. *Int J Surg Case Rep*. 2012;3(11):548-550.
31. Chandanwale S, Naragude P, Shetty A, et al. Cytomorphological Spectrum of Granulomatous Mastitis: A Study of 33 Cases. *Eur J Breast Health*. Apr 2020;16(2):146-151.
32. Cohen C. Tuberculous mastitis. A review of 34 cases. *S Afr Med J*. Jul 2 1977;52(1):12-14.
33. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalaka, II, Mazahreh TS. Tuberculous mastitis: a disease not to be forgotten. *Int J Tuberc Lung Dis*. Aug 2005;9(8):920-925.
34. Joseph KA, Luu X, Mor A. Granulomatous mastitis: a New York public hospital experience. *Ann Surg Oncol*. Dec 2014;21(13):4159-4163.

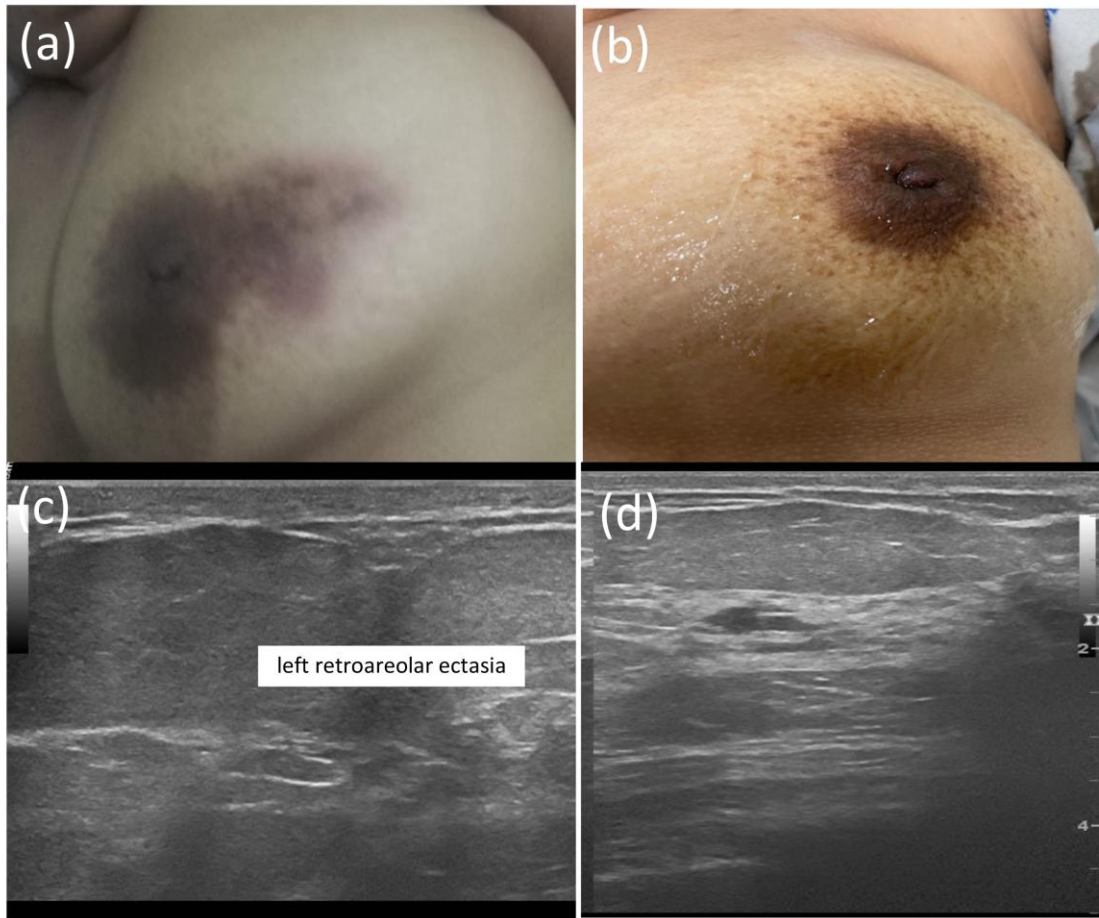


Figure 1. Patient diagnosed with fungal mastitis (*Candida krusei*). a) Image of the left breast demonstrating a suspected area of mastitis prior to treatment; b) Image demonstrating left breast without significant skin changes after four years; c) Ultrasound image of the breast demonstrating focal ectasia of the left breast duct; d) Ultrasound image demonstrating a cyst in the left breast.

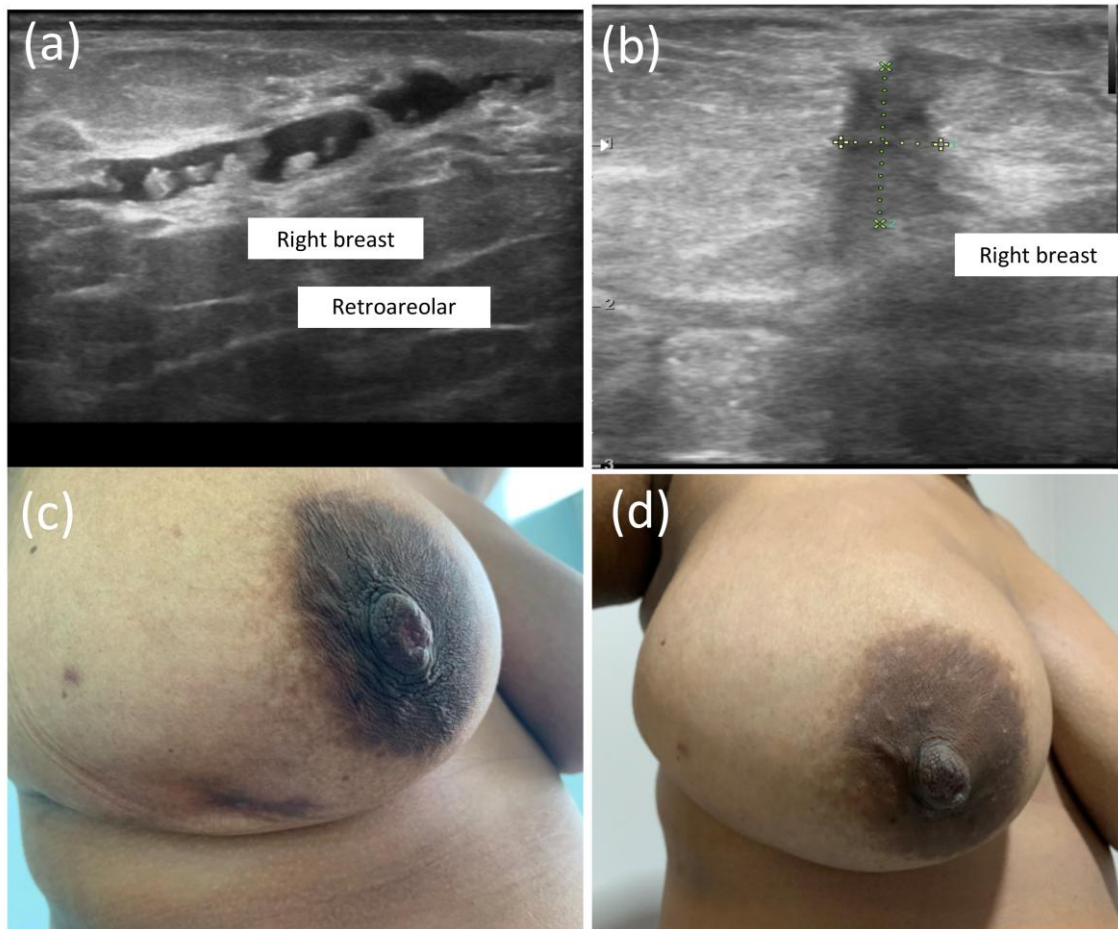


Figure 2. Patient diagnosed with breast tuberculosis. a) Ultrasound image demonstrating retroareolar duct dilatation with thick material inside the right breast; b) Ultrasound image demonstrating accumulation of thick fluid in the right breast; c) Image demonstrating the skin retraction in the patient's breast in the third month of tuberculosis treatment; d) Image demonstrating the skin retraction in the patient's breast on the fifth month of tuberculosis treatment.

Table 1 – History and clinical evaluation non lactational mastitis

Variable	IGM n/N (%)	TM/P-TM n/N (%)	P
Risk factors			
HIV	0/ 72 (0.0)	0/15 (0.0)	-
Previous tuberculosis	1/72 (1.4)	2/15 (17.2)	0.043
Side			
Right	31/72 (43.1)	7/15 (46.7)	0.798
Left	28/72 (38.9)	5/15 (33.3)	0.687
Bilateral	13/72 (18.1)	3/15 (20.0)	0.860
Place			
Multiple	47/72 (65.3)	5/15 (33.3)	0.090
Upper quadrants	26/72 (36.1)	5/15 (33.3)	0.838
Lower quadrants	2/72 (2.8)	3/15 (20.0)	0.009
Central	6/72 (8.3)	2/15 (13.4)	0.177
Medical history			
Pain	68/72 (94.4)	14/15 (93.3)	0.827
Erythema	62/72 (86.1)	15/15 (100.0)	0.308
Nipple discharge	39/72 (54.2)	9/15 (60.0)	0.852
Fever and chills	32/72 (44.4)	8/15 (53.3)	0.530
Axillary adenopathy	7/72 (9.7)	4/15 (26.7)	0.072
Breast history			
Nodule/mass	39/72 (54.2)	10/15 (66.7)	0.375
Abscess	37/72 (51.4)	9/15 (60.0)	0.543
Diffuse	7/72 (9.7)	2/15 (13.3)	0.676
Clinical examination			
Fistulas	31/72 (43.1)	8/15 (53.3)	0.467
Nipple discharge	24/72 (33.3)	8/15 (53.3)	0.144
Axillary adenopathy	18/72 (25.0)	4/15 (26.7)	0.893
Areolar retraction	3/72 (4.2)	3/15 (20.0)	0.028

Legend: HIV = Human Immunodeficiency Virus; IGM = Idiopathic Granulomatous Mastitis; P-TM = Presumable tuberculous mastitis; TM = Tuberculous Mastitis.

Table 2 – Imaging exams non lactational mastitis

Category	IGM n/N (%)	TM/P-TM n/N (%)	P
Ultrasound			
Abscess	36/72 (50.0)	7/15 (46.7)	0.814
Hypoechoic nodule	29/72 (37.7)	3/15 (20.0)	0.138
Fistula	21/72 (29.2)	6/15 (40.0)	0.409
Skin thickening and swelling	6/72 (8.3)	5/15 (33.3)	0.008
Confluent nodules	9/72 (12.5)	1/15 (6.7)	0.519
Axillary adenopathy	9/72 (12.5)	1/15 (6.7)	0.519
Mammography with Alterations	3/72 (4.2)	1/15 (6.7)	0.640

Legend: IGM = Idiopathic Granulomatous Mastitis; P-TM = Presumable tuberculous mastitis; TM = Tuberculous Mastitis.

Table 3 – Frequency of histopathology/etiology findings of infectious mastitis

Histopathologic diagnostic	n/N (%)
GM	
IGM	72/112 (64.3)
TM	5/112 (4.5)
P-TM	10/112 (8.9)
P-TM with unusual criteria	9/112 (8.0)
Inespecific chronic mastitis	7/112 (6.3)
Non TM	3/112 (2.7)
Specific	
Fungal	3/112 (2.7)
<i>Escherichia coli</i>	1/112 (0.9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1/112 (0.9)
<i>Corynebacterium</i> spp	1/112 (0.9)

Legend: GM = Granulomatous Mastitis; IGM = Idiopathic Granulomatous Mastitis; TM = Tuberculous Mastitis; P-TM = Presumable Tuberculous Mastitis; Non TM = Non Tuberculous Mastitis.

3.2 Artigo 2

Presumable tubeculous mastitis.tuberculous mastitis-like: a new entity

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (TB) constitutes a public health problem, and Brazil is among the 30 largest countries with the highest prevalence, with the state of Amazonas having the highest incidence. Tuberculous mastitis (TM) accounts for 2.7% of the extrapulmonary form of TB. The clinical picture and complementary exams are nonspecific, with neoplasms, bacterial abscesses and idiopathic granulomatous mastitis (IGM) as differential diagnoses. Diagnosis is not always easy, given the low sensitivity of the tests, and many patients are treated according to their clinical presentation and laboratory-presumptive tuberculous mastitis (P-TM). In the Amazon, an endemic place for TB, there is a lack of local studies, making a study in the real world necessary. **Materials and methods:** A retrospective and prospective study of granulomatous mastitis (GM) cases treated at a mastitis reference service at the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) from 2013 to 2021 was conducted. The study population consisted of 15 female patients with TB confirmed by laboratory tests or P-TM treatment and who had a clinical response. The groups were compared in terms of clinical and radiological data and clinical outcomes. Comparisons between groups were performed using the chi-square test and the Mann–Whitney U test. **Results:** Of the 124 patients with nonlactational GM, 15 patients were selected, 5 with a definitive diagnosis of TM and 10 with P-TM. In the general group, most patients complained of pain, warmth and breast erythema, breast lumps and fistulous abscesses. Most patients were initially treated as having generic mastitis, which delayed a diagnosis for most patients. The groups were similar regarding age, clinical history and previous factors, individual laboratory results regarding the type of mastitis and therapeutic response. No differences were observed between groups. **Conclusion:** In endemic areas and among patients with GM and positive tuberculin skin test results, P-TM can be considered, which is clinically and radiologically indistinguishable from TM, and effective therapy provided.

Keywords: granulomatous mastitis; extrapulmonary tuberculosis; breast tuberculosis; granulomatous mastitis; mastitis; tuberculin test.

INTRODUCTION

Tuberculosis (TB) is more common in developing countries. One-third of the world's population has had contact with *Mycobacterium tuberculosis* at some point, with 22 countries accounting for 80% of affected individuals, and Brazil ranks 16th in terms of incidence. In endemic countries, there may be an incidence of up to 3% of mastitis with a tuberculous origin. Tuberculous mastitis (TM) is a rare but important cause of breast infection and is difficult to diagnose^{1,2}.

Patients with mastitis are usually treated with antibiotic therapy, and among those without resolution, TM should be considered in the differential diagnosis, and fine needle aspiration (FNA) or preferably core needle biopsy (CNB) should be performed to determine the etiology. The sensitivity of tests for the diagnosis of TM is low, and for many patients, the histological diagnosis is characterized as granulomatous mastitis (GM). Idiopathic Granulomatous mastitis IGM and TM have different treatments³⁻⁵.

Few TM studies have been published in Brazil^{6,7}. In the Amazon, where TB is endemic, there are no cases describing TM, with only one report⁶. Due to the low sensitivity of the tests, many patients with presumptive TM (P-TM) are treated similarly to those with TM. P-TM represents a group of patients treated as having TM, and although specific exams do not confirm TM, several other conditions can help in making a diagnosis⁸⁻¹¹. However, to consider P-TM, final confirmation through response to therapy is lacking and is not always reported. There is a lack of studies that seek to evaluate and create criteria for P-TM, and no publication has grouped cases for evaluation, a fact that justifies a detailed study on the subject.

MATERIALS AND METHODS

This was a study based on a retrospective and prospective evaluation of patients with nonlactational mastitis in a tertiary hospital outpatient clinic that included epidemiological and radiological evaluation data.

This study was approved by the Research Ethics Committee (REC) of the Federal University of Amazonas (UFAM) under Certificate of Presentation for Ethical Appreciation (CPEA) number 20093719.8.0000.5020.

The period evaluated was from 2013 to 2021. Patients were selected from a retrospective database of 53 patients and a prospective database of 71 patients. Of these 124 patients, those with TM and patients for whom the presumed diagnosis was TM who were treated in the same way and had a clinical response, which we called P-TM, were selected.

We considered patients with P-TM to be women with mastitis who had high levels of purified protein derivative (PPD) associated with a biopsy that showed the presence of idiopathic granulomatous mastitis (IGM) or nonspecific chronic mastitis. These patients were treated with an antituberculin regimen and showed regression of the disease, with a follow-up time without recurrence of at least 6 months. The data are presented in Table 1.

The medical records were visualized in the iDoctor system of the mastitis outpatient clinic of the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) in the city of Manaus, state of Amazonas. Data were collected through a standard structured questionnaire in which the variables of interest in this study were described and later transcribed in the Redcap program, version 9.1.0.

For the etiological diagnosis of TM, multiple procedures were evaluated: FNA, CNB and laboratory tests such as the PPD skin test, Ziehl-Neelsen (ZN) staining, culturing, polymerase chain reaction (PCR), rapid molecular test (RMT), bacilloscopy (BAAR), and histopathological evaluation, among others. In the prospective group, the routine consisted of CNB or FNA, a mycobacterium sample (BAAR, RMT, culture) stored in a sterile bottle with saline solution, a mycology sample (direct examination and culture of fungi) in saline solution, a sample for culturing of aerobic bacteria in saline solution and a sample for anatomopathology stored in formalin. If there was secretion, it was collected and sent for mycobacteria culturing (largest possible volume; if less than 0.1 mL, 0.1 mL of saline solution was added to avoid dehydration) and stored in a sterile bottle with saline solution. The samples were sent to the laboratory, preferably in a Styrofoam box with ice (cold thermal plate or ice in a bag so as not to wet the samples) (Figure 1).

Epidemiological, clinical, laboratory, radiological and pathological data were evaluated. The dates of the first consultation, the diagnosis, the last consultation and the last evaluation and the evolution after therapy were also included.

For P-TM, the following were considered: (1) the clinical picture of mastitis that is difficult to resolve with usual therapies; (2) PPD skin test positivity; (3) histology suggestive of IGM or nonspecific chronic mastitis; (4) response to therapy; and (5) absence of recurrence during a minimum follow-up time of 6 months after treatment.

The data are presented in frequency distribution tables for descriptive analysis. Comparisons between the TM and P-TM groups were performed. For

comparison between groups, the chi-square test was used, and when a variable had a number lower than 5, Fisher's exact test was used. When comparing continuous variables, the Mann–Whitney U test was used. IBM SPSS® for Mac® version 20 was used.

RESULTS

Of the 124 patients with nonlactational GM, 28 patients were initially selected, and after a strict evaluation, 15 patients were selected, 5 with a definitive diagnosis of TM and 10 with P-TM. All patients were female.

Regarding the diagnosis of TM, there were 2 patients in the retrospective group and 3 in the prospective group, and regarding the diagnosis of P-TM, there were 2 patients in the retrospective group and 8 in the prospective group. The use of stricter criteria increased patient selection rates but without statistical significance.

In the general group, most patients complained of pain, warmth and breast erythema, breast lumps and fistulous abscesses. Regarding systemic complaints, fever was the most common, followed by weight loss and chills. A minority of patients had had prior TB, all of whom were in the TM group. Most patients were initially treated as having generic mastitis, which delayed a diagnosis for most patients.

We attempted to assess the relationship among clinical data, treatment time and follow-up between groups (Tables 2 and 3). The follow-up time was shorter among patients with TM, given the need for minimal follow-up and no recurrence, in the selection criteria for P-TM. The groups were similar in terms of age, clinical history (pain, warmth, erythema, type of abscess), systemic history (chills, weight

loss, axillary adenopathy, cough), previous factors (delay in diagnosis), and individual laboratory results in terms of the type of mastitis.

Due to the number of patients, it was decided to present general radiological findings. Altered mammography findings were not common, and so ultrasound findings were highlighted. The ultrasonographic findings were more expressive, and the most common findings were fistula, abscess, circumscribed nodule, hypoechoic nodule and skin thickening (Figures 2 and 3). Magnetic resonance imaging was performed for only one patient, and no specific findings were observed. No differences were observed between groups.

DISCUSSION

TB is common in underdeveloped and developing countries, such as countries in Africa, India and Pakistan^{3,12}. In Brazil, TB is endemic in the Amazon, where the estimate is 74.1 per 100,000 inhabitants, and in Manaus, where the rate is 93.2 per 100,000 inhabitants, and is associated with income inequalities, which influence the health situation and TB transmission¹³.

Specific MG is secondary to a systemic disease such as Wegener's disease, sarcoidosis or TB, brucellosis, histoplasmosis, syphilis, fungal infection, cat scratch syndrome, or *Corynebacterium* infections. For this, it is fundamental to search for the specific agent. Thus, for the diagnosis of IGM, etiological evaluation must be carried out in an exhaustive manner³.

TM is an entity that is difficult to diagnose. It is usually the differential diagnosis of IGM. Granuloma is a nonspecific reaction of the organism to a type of infection. It consists of a collection of mononuclear phagocytes that may or may not

be associated with necrosis or infiltration by leukocytes. The immune response leads to the formation of granulomas, and the etiology may not be found. As etiological agents, we have TB, fungal infection, in addition to other pathologies such as sarcoidosis, the presence of immune disease, and conditions that can be, from a clinical, pathological and radiological point of view, indistinguishable from IGM⁴. The importance in the diagnostic definition is that the treatment differs, since IGM is usually treated with surgery or immunosuppressive drugs such as corticosteroids and methotrexate, a situation that is harmful if the patient has TM. In a series of patients with GM, the positivity rate for TM was up to 38.4%⁵.

A systematic review of inflammatory nonlactational mastitis in the Americas identified cases of TM (n=28), noting that the main symptoms were masses, abscesses and fistulas, with a long time until diagnosis (7 months); positivity was dependent on the type of exam and was higher for biopsy (63.3%), followed by culture (14.3%)⁵.

A history of TB should make us consider this possible etiology, but this condition could be a coincidence. On the other hand, IGM is treated with immunosuppressants, and the recurrence rate is high¹⁴. One of the treatments for IGM is surgery, including mastectomy. The problem is performing surgery when there is a treatable etiology, and so the etiology must be extensively evaluated. An IGM report initially evaluated 68 patients, 41 of whom were excluded due to identification of the etiology, and 7 (10.3%) patients had TB. Despite the extensive evaluation, the report described cases that were only diagnosed after recurrence and controlled with antibiotic therapy².

Diagnosis

Diagnostic evaluation is essential, and many of these patients have usually already been treated with antibiotic therapy and have persistent or recurrent breast findings³. In the absence of resolution, patients should be evaluated cyto/histologically. In the presence of granulomatous lesions, IGM and TM should be considered in the differential diagnosis¹⁵. In the cyto/histological evaluation, it is necessary that the slides be stained with hematoxylin and eosin, as well as Leishman stains, in addition to special staining methods such as periodic acid-Schiff stain (PAS) for fungi and ZN for *Mycobacterium tuberculosis*¹⁶.

One possible diagnostic method is FNA. With FNA, granulomatous inflammation with clusters of epithelioid cells with or without giant Langerhans cells is expected. A BAAR assessment must be performed. Approximately 73% of TM cases can be diagnosed by FNA when both epithelioid cell granulomas and necrosis are present⁸. In a study using FNA, 5/21 (23.8%) patients had TM, of which 2 had a history of TB and 3 had axillary adenopathy. Langerhans giant cells were frequent in TM cases and foreign body giant cells in non-GM cases. Caseous necrosis was observed in 60% of TM cases and was absent in smears in non-GM cases¹⁶. Failure to demonstrate necrosis on FNA does not exclude TB in view of the small amount of the sample collected and examined. If FNA is performed, in the absence of material or nonspecific inflammatory findings, a biopsy is indicated⁸.

The gold standard for the diagnosis of the disease is the detection of the etiologic agent *Mycobacterium tuberculosis* by Neelsen staining or culture. However, acid-resistant alcohol bacillus (ARAB) smear positivity and ZN staining are not frequently performed, and in most cases, breast TB can only be accurately

diagnosed by histological identification of the typical necrotizing granulomatous lesion¹². It is necessary to evaluate the type of granuloma, location of granulomas in relation to the lobular ductal unit (LDU), caseous necrosis, multinucleated giant cell (MGC) type, and specific findings such as fibrosis, ductal ectasia, microabscess, and foreign bodies¹⁷. In the biopsy, the predominance of neutrophils in the background and the relative absence of caseous necrosis favor the diagnosis of GM¹⁸. Generally, CNB is sufficient for evaluation, and it is rarely necessary to perform an open biopsy¹⁹.

Culturing of the tuberculosis bacillus in Lowenstein–Jensen medium, although considered the gold standard, has as its main disadvantage a delay in results, as the organism takes approximately 8 to 10 weeks to grow. As a faster alternative, a rapid slide culture method is emerging that gives results in 8 days⁸. Nucleic acid amplification tests can be very useful to establish the diagnosis of TB in smear-negative samples. Nucleic acid amplification tests (NAATs), such as PCR, are rapid and specific but suffer from low sensitivity (50%). If formalin-fixed tissue is the only material available, the sensitivity of NAATs is further compromised. Thus, a negative NAAT result does not definitely exclude TB disease²⁰.

A review of the literature showed that, considering the diagnostic methods, biopsy (92.8%) was associated with the highest positivity, followed by FNA (61.1%), PCR (58.2%), ZN (26.6%), and culture (25.9%). The median duration of treatment was 6.1 months (range 2 to 24 months). To improve the positivity rate, it is necessary to standardize tests in future studies²¹.

In this study, a limited number of cases was observed, even in an endemic area and in a reference center. Initially, a total of 23 patients with P-TM were

selected and treated, but we tried to select and present patients according to strict criteria, the response to therapy and a minimum follow-up of 6 months.

PPD test

The PPD or Mantoux test is hypersensitive to tuberculin bacillus proteins and is the standard for detecting latent infection^{22,23}. The test is performed by intradermal inoculation of 2 units of tuberculin PPD or 5 units of PPD -6816-18, both being doses bioequivalent to 5 units of PPD. A reaction in the dermis is produced where a measurement is taken 72 hours after inoculation²².

In TB-endemic areas, the PPD skin test may be positive and may be related to a previous exposure to *M. tuberculosis* in those vaccinated with the bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccine or previous exposure to nontuberculous mycobacteria (NTM); it is difficult to distinguish between an old and recent infection, and so the PPD skin test lacks diagnostic value²²⁻²⁴. In our study, almost everyone who was treated for TM had elevated PPD skin test results at the beginning of treatment.

In those countries that use BCG, there may be between 60 and 90% of patients at low risk for *M. tuberculosis* who test positive. The test is performed by blood collection, unlike the PPD skin test, which is performed through the skin, with quantification with an interferon component to replace the PPD²³.

In the literature, although the PPD skin test does not represent a strict criterion for TM, it represents a previous exposure, which we included as a selection criterion for P-TM.

Clinical Forms

Primary TM occurs by direct inoculation of Koch's bacillus (KB) into the breast through the galactophorous ducts or skin lesions. Secondary mastitis, on the other hand, occurs from multiple sources of infection, via retrograde lymphatic pathways from axillary lymph nodes (80-90% of cases), via blood, from miliary TB, or contiguously from a bone, joint or cutaneous focus to fistulization of an intercostal adenitis in the skin. Five main forms are described: the nodular form with formation of nodules, the diffuse form, the sclerotic form, the obliterative form, and the acute miliary form^{19,25}. In practice, the most common form is diffuse, and in the nodular form, one of the differential diagnoses is cancer. These different forms determine clinical variations and are generally associated with the presence of a hard, nonspecific mass with irregular borders that adheres to the surrounding tissue in 75% of cases. Abscess occurs in 15% of cases, usually in the central and upper quadrants. Other presentations include nipple retraction, fistula formation, and skin ulceration. Axillary adenopathy can be seen in 50 to 75% of cases. The average duration of symptoms varies from weeks to months. The presence of multiple lesions is not common, and bilaterality may occur in up to 30% of cases²⁵.

Due to the potential variety of clinical conditions, there are situations in which a diagnosis of secondary TM, given the absence of abscess formation or the appearance of mastitis, may be associated with adenopathy, mimicking a breast neoplasm²⁵.

One study sought to assess the main differences between IGM and TM and showed a history of pulmonary TB and a higher rate of axillary adenopathy, which may mimic cancer, among older women with TM. The duration of treatment

was longer (8.4 months), and the recurrence rate was approximately 10%. From a radiological point of view, the only difference was a higher frequency of axillary disease in TM²⁶. In the P-TM group, we selected patients with an adequate therapeutic response and minimal follow-up time, although we consider that a longer follow-up time is necessary. Given the need to evaluate patients with P-TM, this study was performed.

Radiology

Radiological findings in TM are nonspecific and reflect the form of infection¹⁹, with an overlap between IGM and TM and the presence of axillary adenopathy being more frequent in TM¹⁸. Ultrasonography in TM is usually associated with the presence of single or multiple abscesses with fluid collection, in contrast to diffuse inflammation in IGM. If lesions are present at another site, such as the costal arch and thorax, IGM and TM should be considered in the diagnostic evaluation³.

Imaging methods, as in other cases of mastitis, serve to differentiate other diseases such as neoplasia, which is the main differential diagnosis²⁶. On mammography, mastitis may present as focal or global asymmetry, irregular focal mass, lymphadenopathy and even normal findings. Ultrasonography can identify abscesses, skin edema, and fistulous pathways, among others. In the Doppler study, there was an increase in peripheral vascular flow²⁷. In ultrasound examinations, imaging aspects can be classified into nodular, diffuse and sclerosing forms. The nodular form has a caseous appearance with slow growth, with fibroadenomas and carcinomas as differentials. The diffuse form consists of multiple communicating foci

that may have a caseous appearance, leading to ulceration and fistulous pathways. They may also present with skin thickening and be associated with axillary lymph node enlargement^{28,29}. On the other hand, in magnetic resonance, we can find similar findings, sometimes observing microabscesses that suffer peripheral enhancement to the contrast, with the addition of the study of kinetic curves, which are used in cases of advanced, aggressive or refractory diseases²⁷.

Regarding the ultrasonographic form, the nodular form was the most frequent in both groups. We observed that the imaging findings were nonspecific, making it necessary to create criteria for P-TM.

Cases

TM has been reported in the form of single case reports^{6,30} and 65 cases¹, with few studies including more than 28 cases^{1,9,31-36}.

In the study by Ramaema *et al.*, a total of 65 patients were included, 64 with diagnoses confirmed histologically or by cytopathological examination and one patient with suppurative lymph nodes and breast edema¹. Most reports of TM have been among patients in areas endemic for this disease; however, McGuire *et al.* performed a 13-year retrospective study in Western Europe in which a total of 47 cases were identified, 94% of which were among females³¹.

In the study by Kilic *et al.*, 46 patients who were treated for TM were evaluated among 1622 patients diagnosed with this entity between 2005 and 2015³². Uçan *et al.* performed a descriptive study of 29 patients with TM between 2003 and 2021, and all patients were followed up for up to 24 months. We identified 29 patients

with diagnoses confirmed by excisional biopsy. Almost half of these patients had received previous treatment for TB³³.

Regarding case series, Darre *et al.* presented a retrospective study of 28 presumed cases of TM between 1995 and 2016. In total, 63.9% of the patients were coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV). The histological study demonstrated giant Langerhans cells, epithelioid cells and lymphocytes around foci of caseous necrosis⁹. In the 10-year retrospective study by Farrokh *et al.*, 32 cases were analyzed, and patients were considered positive when there was a positive ARAB culture or ZN stain, TB PCR, or positive cytological or histological findings in favor of *M. tuberculosis*³⁴. In the study by Asjad *et al.*, a prospective evaluation was performed among 34 patients with breast TB, 13 of whom were in the lactational period³⁵. A Brazilian study included 20 cases, but of these cases, 19 women had GM with caseous necrosis, and the ZN test was positive for only one patient. All patients had high PPD levels. Patients were treated for 6 months, with a mean follow-up of 12 months (8-14 months), and no recurrence was observed⁷. Our study, despite having 15 patients, 5 with TM and 10 with P-TM, constitutes one of the largest Brazilian studies⁷, a fact influenced by the endemic area and treatment in specific treatment centers.

TM recurrence

To date, there is no specific treatment for TM. Similar to pulmonary TB, it can be treated for 6 to 18 months with antituberculous drugs, and when there is no response to medication, surgical procedures such as exeresis of the lesion or even mastectomy can be performed. Abscesses can be treated with puncture aspiration,

and when there is a good therapeutic response, there is no need to perform a new biopsy¹⁹.

Complications of GM may affect approximately 30% of patients and include fistulas and recurrence³⁷. Considering that the vast majority of cases of P-TM are granulomatous, there is a possibility of recurrence.

In the study by Kilic *et al.*, 81.8% of patients underwent treatment for 6 months, and 28.2% had to undergo treatment at 9 to 12 months due to discontinuation of therapy or persistent symptoms and signs. There were no significant differences between these patients. For 17 of the 46 patients studied, surgical excision was necessary, and repeated puncture aspiration was necessary for 5 patients. Two patients had recurrence during the follow-up period, despite good resolution after these episodes, with mass formation being the most common finding³².

The duration of treatment and follow-up, without recurrence, constitutes a marker of treatment quality, a fact that should be observed mainly in P-TM, where patients must be followed up on an outpatient basis for at least 12 months after the therapeutic response. We chose to report this series, despite the 6-month follow-up without recurrence, to create and enhance potential criteria for P-TM.

Presumed mastitis

For patients with suspected mastitis, empirical therapy can be performed, as there is no standard in the literature³⁶, and the response to therapy will confirm the suspicion of TM. This is called P-TM^{8,36}, which is the focus of the present study.

Antituberculous therapy may be employed, and in the absence of a clinical response, another agent should be considered⁸.

One study described 28 presumed cases due to histological findings (inflammatory granulomas composed of giant Langerhans cells, epithelioid cells and lymphocytes around foci of caseous necrosis). The macroscopic appearance of the samples was suggestive of breast TB in 15 cases (53.6%) due to the demonstration of statistics calculi; 11 (39.2%) had concomitant pulmonary disease, and the PPD skin test was positive for 14 patients. The study did not report the responses to the therapy performed⁹.

An Australian study presented a series of 21 patients and discussed the radiological aspects of TM. However, in the study, 6 patients with P-TM were included. The study described the radiological aspects classified into three main groups: nodular, disseminated and sclerosing. Patients were included, but the criteria used for the inclusion of these patients were not reported¹⁰.

A study carried out in South Africa included 17 patients with TM, and diagnoses were made through histology by the presence of granuloma due to caseous necrosis by epithelioid giant cells, but KB was positive in only 9 cases; 6 patients had a positive intradermal reaction, and the sputum test was positive for only one patient¹¹.

P-TM has been reported in the literature, a fact that we should look at carefully to make our treatment indications more flexible; further studies on the subject are necessary.

Limitations and final considerations

This study had several limitations. It included a small number of patients, although it represented the second largest sample in Brazil originating from an endemic region. The number greatly limited the statistical analysis, but despite this, the groups were homogeneous. The lack of positivity criteria for all patients was overcome by the response to therapy and the 6-month follow-up of some patients with P-TM. The diagnosis is often presumptive and includes clinical and imaging aspects, some positive tests for TB and pathological aspects. However, despite these findings, and due to the diagnostic difficulty, many articles consider cases as P-TM. The present study sought to establish criteria given the presence of a therapeutic response.

CONCLUSION

The standardization of diagnostic tests can increase the TM positivity rate, as PCR. P-TM is an entity that must be considered based on clinical and radiological suspicion, associating presumptive pathological data and exams that indirectly suggest exposure to TB. Among treated patients, the antituberculous therapeutic response must be considered, and one of the criteria for the final diagnosis is the response to long-term therapy.

REFERENCES

1. Ramaema DP, Buccimazza I, Hift RJ. Prevalence of breast Tuberculosis: retrospective analysis of 65 patients attending a tertiary hospital in Durban, South Africa. *S Afr Med J*. 2015; 105(10):866-9.

2. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalaka, II, Shatnawi NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J.* 2004; 10(4):318-22.
3. Grover H, Grover SB, Goyal P, Hegde R, Gupta S, Malhotra S, et al. Clinical and imaging features of Idiopathic Granulomatous Mastitis – The diagnostic challenges and a brief review. *Clin Imaging.* 2021; 69:126-32.
4. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous Mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat.* 2018; 171(3):527-34.
5. Oliveira VCM, Cubas-Vega N, Del-Tejo PL, Silva DCB, Tavares MA, Safe IP, et al. Non-lactational Infectious mastitis in the Americas: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:672513.
6. Bianco SR, Gurgel RL, Tavares MA. Radiological aspects of primary Tuberculosis in the breast: a case report and review of the literature. *Rev Soc Bras Med Tropical.* 2005; 42(2):203-5.
7. Silva BB, Costa PVL, Pires CG, Pereira Filho JD, Santos AR. Tuberculosis of the breast: analysis of 20 cases and a literature review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103(6):559-63.
8. Reddy RAN, Narayana SM, Shariff S. Role of fine-needle aspiration cytology and fluid cytology in extra-pulmonary Tuberculosis. *Diagn Cytopathol.* 2013; 41(5):392-8.
9. Darre T, Tchaou M, N'Timon B, Patassi AA, Aboubakari A, Sonhaye L, et al. Tuberculosis of the breast in Togo: a series of 28 presumed cases. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017; 110(4):238-41.

10. Meerkotter D, Spiegel K, Page-Shipp LS. Imaging of Tuberculosis of the breast: 21 cases and a review of the literature. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2011; 55(5):453-60.
11. Bouziyane A, Benaguida H, Lamsisi M, Khoaja A, Benayad S, Ennachit M, et al. Tuberculosis of the breast: analysis of 17 cases. *Pan Afr Med J*. 2020; 37:282.
12. Fatima K, Naz F. Tuberculosis of male breast: a rare benign entity. *Cureus*. 2019; 11(5):e4709.
13. Teixeira R, Rodrigues MGA, Ferreira MD, Borges MC, Safe I, Melo GC, et al. Tuberculosis and malaria walk side by side in the brazilian Amazon: an ecological approach. *Trop Med Int Health*. 2019; 24(8):1003-10.
14. Mohammed S, Statz A, Lacross JS, Lassinger BK, Contreras A, Gutierrez C, et al. Granulomatous Mastitis: a 10 year experience from a large inner city county hospital. *J Surg Res*. 2013; 184(1):299-303.
15. Maione C, Palumbo VD, Maffongelli A, Damiano G, Buscemi S, Spinelli G, et al. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in Idiopathic Granulomatous Mastitis: a revision of the literature. *Acta Biomed*. 2019; 90(1):11-5.
16. Ail DA, Bhayekar P, Joshi A, Pandya N, Nasare A, Lengare P, et al. Clinical and cytological spectrum of Granulomatous Mastitis and utility of FNAC in Picking up Tubercular Mastitis: an eight-year study. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(3):EC45-EC9.
17. Tafur K, Cácere J, Accinelli R. Clinical and pathological features of patients treated at the Tuberculosis control program with the diagnosis of breast Tuberculosis. *Rev Med Hered*. 2014; 25(4):215-22.

18. Sripathi S, Ayachit A, Bala A, Kadavigere R, Kumar S. Idiopathic Granulomatous Mastitis: a diagnostic dilemma for the breast radiologist. *Insights Imaging*. 2016; 7(4):523-9.
19. Baykan AH, Sayiner HS, Inan I, Aydin E, Erturk SM. Primary breast Tuberculosis: imaging findings of a rare disease. *Insights Imaging*. 2021; 12(1):19.
20. Thimmappa D, Mallikarjuna MN, Vijayakumar A. Breast Tuberculosis. *Indian J Surg*. 2015; 77(Suppl 3):1378-84.
21. Quaglio G, Pizzol D, Isaakidis P, Bortolani A, Tognon F, Marotta C, et al. Breast Tuberculosis in women: a systematic review. *Am J Trop Med Hyg*. 2019; 101(1):12-21.
22. Fernandez Arias A. Mantoux versus immunoferon-gamma test for diagnosis of latent Tuberculosis infection in TB patient contacts. *Aten Primaria*. 2011; 43(1):18-25.
23. Rothel JS, Andersen P. Diagnosis of latent mycobacterium Tuberculosis infection: is the demise of the mantoux test imminent? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005; 3(6):981-93.
24. Tewari M, Shukla HS. Breast Tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res*. 2005; 122(2):103-10.
25. Lamrissi A, Madri F, Bouab M, Bensouda M, Jalal M, Bouhya S. Tuberculosis of the breast neoplastic-like about two report cases: a rare often unrecognized diagnosis. *Int J Surg Case Rep*. 2022; 96:107242.

26. Seo HR, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, et al. Differential diagnosis in Idiopathic Granulomatous Mastitis and Tuberculous Mastitis. *J Breast Cancer*. 2012; 15(1):111-8.
27. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, Mais DD, Kist KA, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: manifestations at multimodality imaging and pitfalls. *Radiographics*. 2018; 38(2):330-56.
28. Pushpa, Prasad U, Suman SK. Tuberculosis of breast, a diagnostic cilemma. Case series. *Internatiional Journal of Scientific Research*. 2019;8(9):48-50.
29. Strazzanti A, Trovato C, Gangi S, Basile F. Breast Tuberculosis cases rising in Sicily. *Int J Surg Case Rep*. 2018; 53:9-12.
30. Shrestha A, Gautam K, Pyakurel D, Pradhan S, Pant V. Breast Tuberculosis, a rare entity. *IDCases*. 2019; 15:e00530.
31. McGuire E, Carey L, Tiberi S, Rahman A, Jayasekera N, White V, et al. Breast Tuberculosis in East London: a 13-year retrospective observational study. *Breast J*. 2020; 26(2):235-9.
32. Kilic MO, Saglam C, Agca FD, Terzioglu SG. Clinical, diagnostic and therapeutic management of patients with breast Tuberculosis: analysis of 46 cases. *Kaohsiung J Med Sci*. 2016; 32(1):27-31.
33. Ucan ES, Alpaydin AO, Gunduz Karayazi D, Kapkac M, Takar B, Zekioglu O, et al. Tuberculous Mastitis: a masquerading face of Granulomatous Mastitis. *Tuberk Toraks*. 2022; 70(3):271-8.
34. Farrokh D, Alamdaran A, Laeen AF, Rastegar YF, Abbasi B. Tuberculous Mastitis: a review of 32 cases. *Int J Infect Dis*. 2019; 87:135-42.

35. Asjad BZ, Ali MA, Naeem BK, Khan M, Abbasi UA, Nehal Z, et al. Breast abcess and Tuberculosis and its diagnostic challenges: a two-year prospective study in Karachi, Pakistan. *Cureus*. 2019; 11(10):e5909.
36. Hoang H, El-Helou E, Pop CF, Shall A, Zaiter M, Naccour J, et al. Primary breast Tuberculosis Mastitis manifested as nonhealing abscess. *Surg J (N Y)*. 2022; 8(2):e123-e6.
37. Ozsen M, Tolunay S, Gokgoz MS. Granulomatous Lobular Mastitis: clinicopathologic presentation of 90 cases. *Turk Patoloji Derg*. 2018; 34(3):215-9.

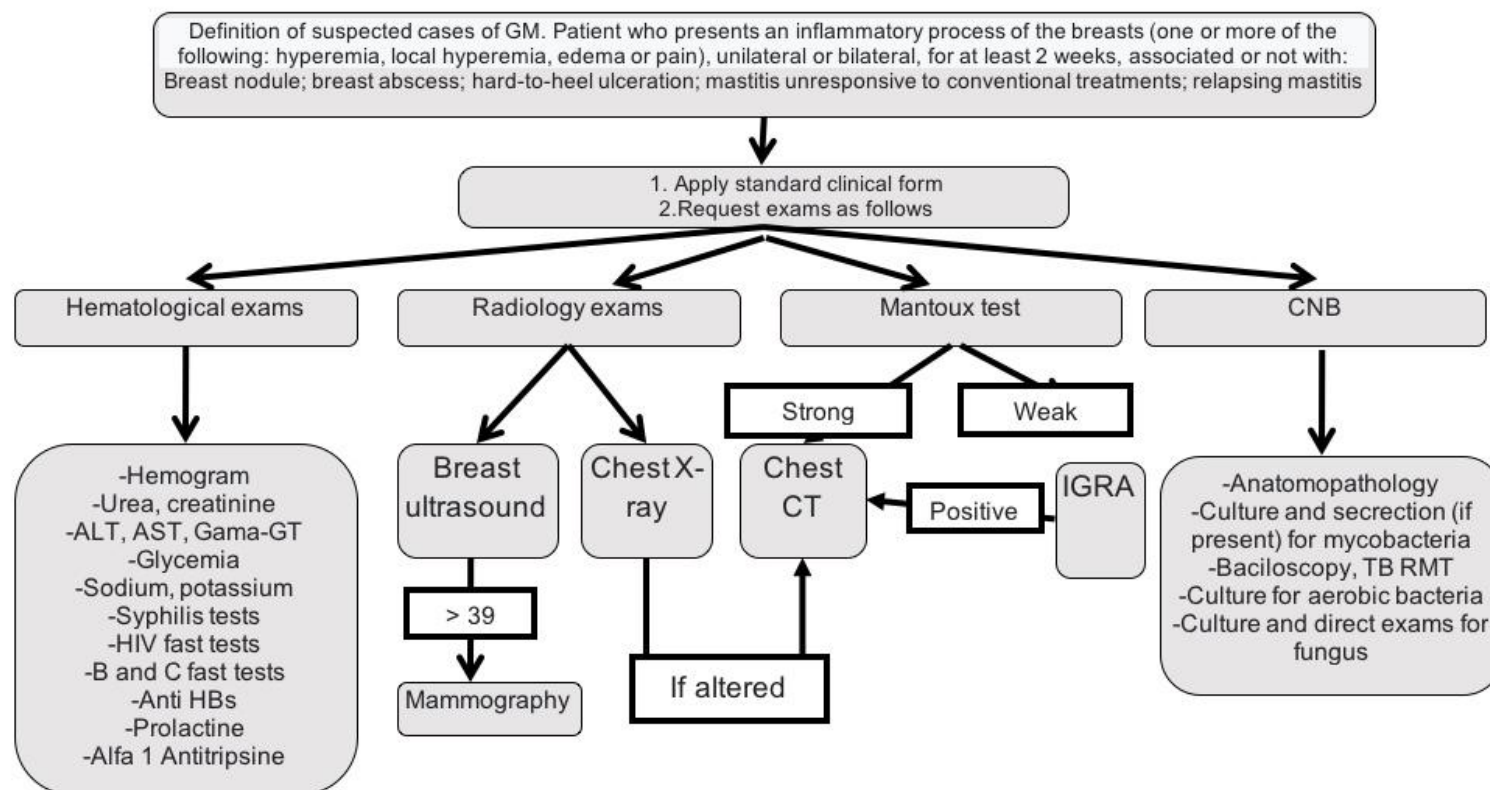


Figure 1 – Flowchart of attendance and examinations performed in the presence of mastitis carried out at the Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado outpatient clinic.

Legend: ALT = Alanine Aminotransferase; Anti-BHs = Hepatitis B virus surface antigen; AST = Asparte Aminotransferase; CT = Computed Tomography; Gama-GT = Gamma Glutamyl Transferase; GM = Granulomatous Mastitis; HIV = Human Immunodeficiency Virus; IGRA = Interferon Gamma Release Assay; TB = Tuberculosis; RMT = Rapid Molecular Test; CNB = Core Needle Biopsy.

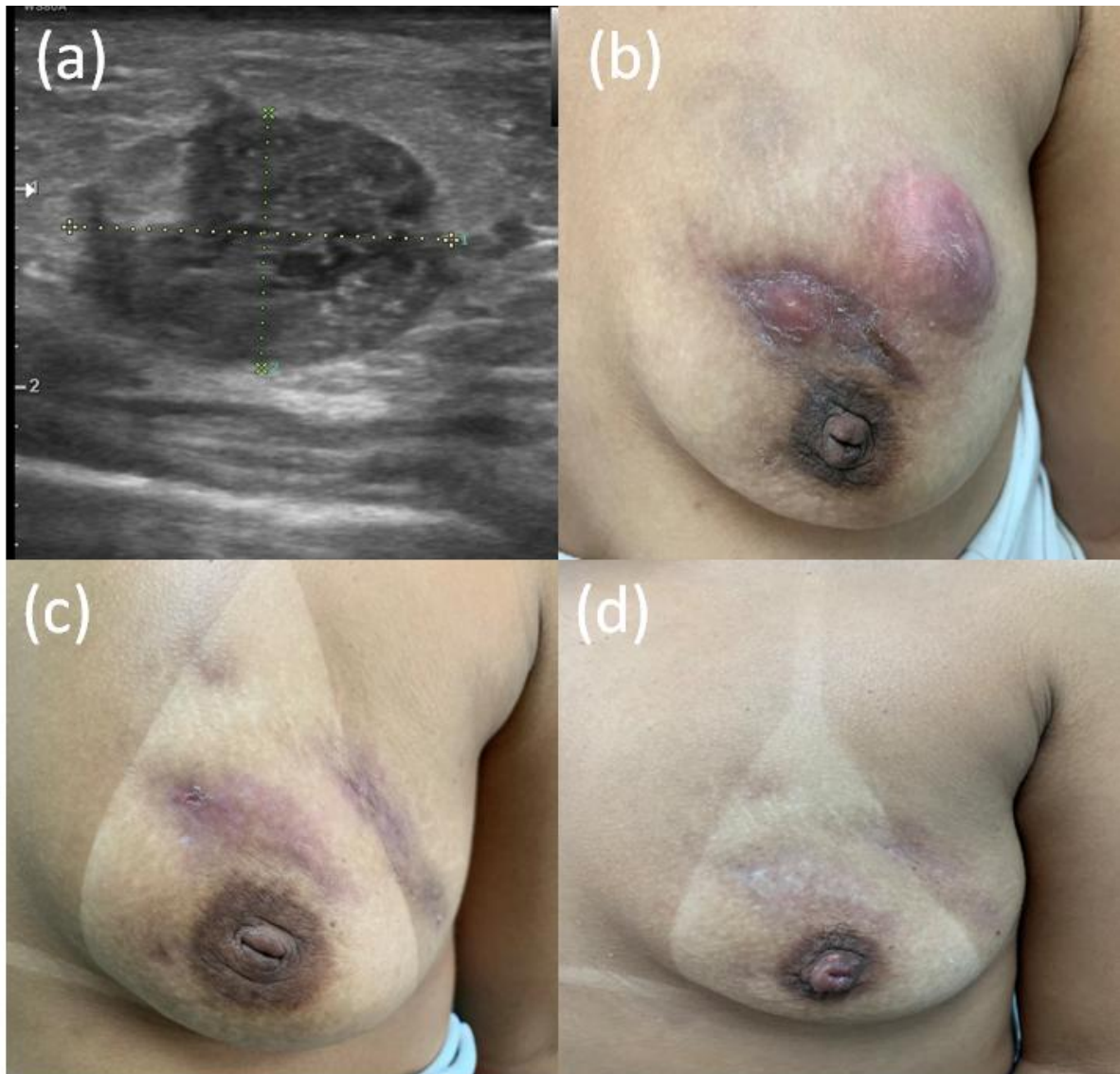


Figure 2 – Patient with a presumed diagnosis of breast Tuberculosis. a) Breast ultrasound showing a solid hypoechoic nodule with circumscribed margins in the left breast; b) Left breast showing abscesses, scars and fistulas in the 6th week of treatment for breast Tuberculosis; c) Left breast showing abscesses, scars and fistulas on the 3rd. month of treatment for breast Tuberculosis; d) Left breast showing clinical improvement 10 months after starting treatment.

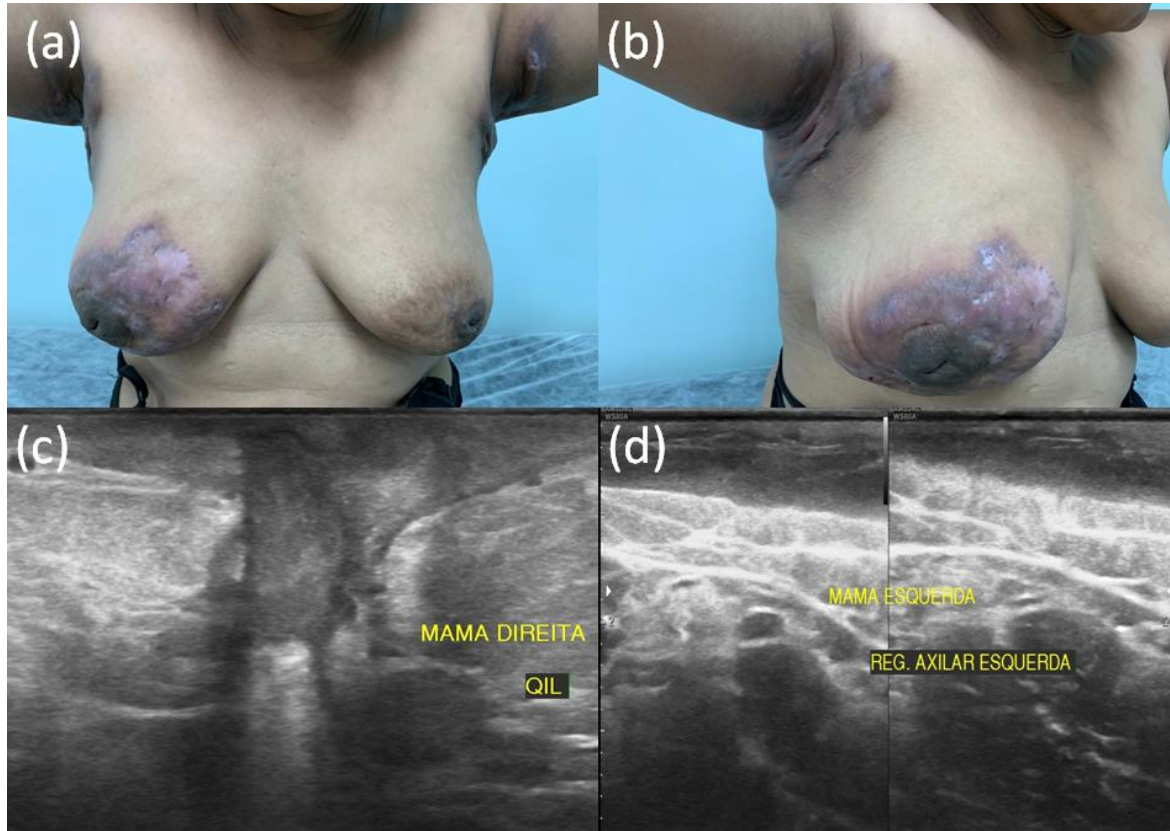


Figure 3 – Patient in the 3rd. month of treatment for bilateral mammary and lymph node Tuberculosis. a) and b) Images of the breasts and axillary regions with scars, fistulas and erythema and skin thickening; c) Breast ultrasonography demonstrating a fistulous path with a collection of thick fluid intermingled in the inferolateral quadrant of the right breast; d) Breast ultrasound showing skin thickening in the left axillary region.

Table 1 – Cases description

	Criteria	PPD value	Histology	Time of treatment	Follow-up	Radiology
TM						
1	ARAB lung	NP	NP	6.2	8.08	Nodular
2	ARAB +, Biopsy	NP	ICM (ZN+)	8.8	1.66	Nodular
3	PPD, lung TB + GCM	13	GCM	6.0	4.39	Nodular
4	PPD, Biopsy	8	GCM (ZN+)	6.0	0.01	Sclerosant
5	Positive culture	NP	ICM	9.0	3.89	NP
P-TM						
1	PPD + GCM	25	GCM	8.0	24.17	Difuse
2	PPD	21	ICM	9.3	9.91	Difuse
3	PPD - chills + GCM	12	GCM	6.0	6.66	Nodular
4	PPD + GCM + IGRA	25	GCM	6.0	14.1	Sclerosant
5	PPD + GCM	14	GCM	9.0	15.11	Nodular
6	PPD	19	ICM	9.1	18.47	Nodular
7	PPD	18	ICM	8.3	6.01	Difuse
8	PPD	17	ICM	9.0	6.03	Nodular
9	PPD + CT	15	ICM	10.1	8.78	Difuse
10	PPD + GCM	5	GCM	7.1	26.06	Nodular

Legend: All clinic aspects; All treated; ARAB = Acid Resistant Alcohol Bacillus; IGRA = Interferon Gamma Release Assay; P-TM = Presumable-Tuberculous Mastitis; GCM = Granulomatous Chronic Mastitis; ICM = Inespecific Chronic Mastitis; CT = Computed Tomography; NP = Not Performed; PPD = Purified Protein Derivative; TM = Tuberculous Mastitis; ZN = Ziehl-Neelsen.

Table 2 – Clinical history

Variable	Category	TB	P-TM	All	p
Database	Retrospectiv	2	2	4	0.560
	Prospectiv	3	8	11	
History	Location				
Pain	Negative	0	1	1	1.000
	Positive	5	9	14	
Heat	Positive	5	10	15	-
Erythema	Positive	5	10	15	-
Abscess	Negative	3	5	8	1.000
closed	Positive	2	5	7	
Abscess	Negative	3	4	7	0.608
Fistulous	Positive	2	6	8	
Nodule	Negative	1	4	5	0.600
	Positive	4	6	10	
Fistula and	Negative	5	6	11	0.231
Retraction	Positive	0	4	4	
History	Sistemic				
Fever	Negative	2	5	7	1.000
	Positive	3	5	8	
Chills	Negative	5	7	12	0.505
	Positive	0	3	3	
Weight loss	Negative	3	7	10	1.000
	Positive	2	3	5	
Axillary	Negative	2	7	9	0.329
adenopathy					
	Positive	3	3	6	0.524
Cough	Negative	5	8	13	
	Positive	0	2	2	
Risk factors	Prior				
HIV	Negative	5	10	15	-
Previous TB	Negative	2	10	12	0.025
	Positive	3	0	3	
Generic mastitis	Negative	2	0	2	0.095
	Positive	3	10	13	
Diagnostic	Negative	1	0	1	0.333
Delay	Positive	4	10	14	
Continues	Variables				
Age	media± SD	38±16.9	37.3±10.7	37±10.8	0.953
	Min-max	21-50	27-63	21-63	
PPD	media± SD	10.5±3.5	17±6.1	16±6.1	0.182
	Min-max	8-13	5-25	5-25	
Treatment time	media± SD	5.2±1.1	8.1±1.5	7.7±1.7	0.206
	Min-max	4.4-6	5.7±10	4.4-10	
Follow-up	media± SD	2.2±3.1	13.4±7.6	10.1±7.9	0.005
	Min-max	0.1±4.4	6-26	0.1-26	

Legend: HIV = Human Immunodeficiency Virus; TB = Tuberculosis; PPD = Purified Protein Derivative; P-TM = Presumable- Tuberculous Mastitis; SD = Standard Deviation.

Table 3 – Radiological variables of breast ultrasound

Variable	Category	TB	P-TM	All	P
Irregular hypoechoic nodule	Negative	5	9	14	1.000
	Positive	0	1	1	
Adenopathy	Negative	5	8	13	0.524
	Positive	0	2	2	
Circumscribe hypoechoic nodule	Negative	2	9	11	0.077
	Positive	3	1	4	
Ductal dilatation	Negative	5	9	14	1.000
	Positive	0	1	1	
Skin thickening	Negative	5	7	12	0.505
	Positive	0	3	3	
Abscess	Negative	3	6	9	1.000
	Positive	2	4	6	
Fistula	Negative	3	6	9	1.000
	Positive	2	4	6	
Distortion	Negative	5	9	14	1.000
	Positive	0	1	1	

Legend: TB = Tuberculosis; P-TM= Presumable-Tuberculous Mastitis.

4 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo permitiram mostrar a grande variedade de mastites não lactacionais na Amazônia brasileira, apresentando a maior casuística brasileira de MG.

Além disso, demonstrou potenciais critérios para a definição da mastite tuberculosa presumível, ser uma entidade mundialmente presente associada a elevado morbidade.

REFERÊNCIAS (INTRODUÇÃO)

AL-GAMEEL, G. *et al.* Breast Tuberculosis is a rare cause of breast abscess. **Ugeskr Laeger**, [s.l.], v. 180, n. 38, set. 2018.

ANGELOPOULOU, A. *et al.* The microbiology treatment of human mastitis. **Medical Microbiology and Immunology**, [s.l.], v. 207, p. 83-94, 2018.

BANI-HANI, K. E. *et al.* Tuberculous Mastitis: a disease not to be forgotten. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 920-925, ago. 2004.

BASSLER, R. Mastitis, Classification, histopathology and clinical aspects. **Pathologe**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 27-36, 1997.

BIANCO, S. R.; GURGEL, R. L.; TAVARES, M. A. Aspectos radiológicos da tuberculose primária da mama: relato de caso e revisão de literatura. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [Uberaba], v. 42, n. 2, p. 203-205, mar.-abr. 2009.

BOAKES, E. *et al.* Breast Infection: a review of diagnosis and management practices. **European Journal of Breast Health**, [s.l.], v. 14, n. 3, p. 136-143, jul. 2018.

BOUHOUT, B. *et al.* Tuberculose mammaire: à propos d'un cas breast Tuberculosis: about a case. **The Pan African Medical Journal**, [s.l.], v. 28, 2017.

ÇAKAR, B.; ÇILEDAG, A. Evaluation of coexistence of cancer and active Tuberculosis: 16 case series. **Respiratory Medicine Case Reports**, [s.l.], v. 23, p. 33-37, 2018.

CARRILHO, C. *et al.* Fine Needle Aspiration cytology in Mozambique: report of a 15-year experience. **Diagnostic Cytopathology**, [s.l.], v. 47, n. 3, p. 166-171, mar. 2019.

CASTRO, D. B. *et al.* Tuberculosis incidence inequalities and its social determinants in Manaus from 2007 to 2016. **International Journal for Equity in Health**, [s.l.], v. 17, n. 1, dez. 2018.

CHAABOUNI, H. *et al.* Association tuberculose et cancer non pulmonaire: Etude de dix cas. **Hamed Chaabouni, La tunisie Medicale**, [s.l.], v. 96, n. 6, p. 343-347, 2018.

CO, M. *et al.* Idiopathic Granulomatous Mastitis: a 10-year study from a multicentre clinical database. **Pathology**, [s.l.], v. 50, n. 7, p. 742-747, dez. 2018.

KHANNA, R *et al.* Mammary tuberculosis: report on 52 cases. **Postgrad Med J**, [s.l.], v. 78, p. 422-424, 2002.

SILVA, BB et al. Tuberculosis of the breast: analysis of 20 cases and a literature review. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** [s.l.], v. 103, n. 6, p. 559-63, 2009.

BAYKAN, AH et al. Primary breast Tuberculosis: imaging findings of a rare disease. **Insights Imaging.** [s.l.], v. 12, n. 19, p. 2-11, 2021.

DARRÉ, T et al. Tuberculosis of the breast in Togo: a series of 28 presumed cases. **Bull Soc Pathol Exot.** [s.l.], v. 110, n. 4, p. 238-41, 2017.

BLANIE, M et al. Apport de la PCR dans le diagnostic des tuberculoses extrapulmonaires. Contribution of PCR in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. **Médecine et maladies infectieuses.** [s.l.], v. 35, n. 17, p. 17-22, 2005.

FARROKH, D et al. Tuberculous Mastitis: a review of 32 cases. **Int J Infect Dis.** [s.l.], v. 87, p.135-42, 2019.

CONTRERAS, G. A.; RODRIGUEZ, J. M. Mastitis: comparative etiology and epidemiology. **Journal of Mammary Gland Biololy and Neoplasia,** [s.l.], v. 16, n. 4, p. 339-356, dez. 2011.

DIXON, J. M.; KHAN, L. R. Treatment of breast infection. **British Medical Journal,** [s.l.], v. 342, p. 484-489, fev. 2011.

EFARED, B. *et al.* Breast Tuberculosis: a report of five cases. **Tropical Medicine and Health,** [s.l.], v. 45, 2017.

GUPTA, A.; GUPTA, M.; GUPTA J. Unusual case of bilateral tubercular mastitis. **Cureus,** [s.l.], v. 9, n. 6, e1383, jun. 2017. doi: 10.7759/cureus.1383.

HOLLO, V.; DADU, A. (Coord.). **Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data.** Estocolmo: European Centre for Disease Prevention and Control/World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2018-rev1.pdf>. Acesso em: 20 maio 2023.

JOSEPH, K-A.; LUU, X.; MOR, A. Granulomatous Mastitis: A New York Public Hospital Experience. **Annals of Surgical Oncology,** [s.l.], v. 21, p. 4159-4163, 2014. DOI 10.1245/s10434-014-3895-z.

KAMAL, M. M. *et al.* can Fine Needle Aspiration cytology be used as a “proxy gold standard” to diagnose Tuberculous Mastitis? **Journal of Cytology,** [s.l.], v. 35, n. 3, p. 159-162, jul.-set. 2018.

KAMAL, R. M.; HAMED, S. T.; SALEM, D. S. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. **The Breast Journal,** [s.l.], v. 15, n. 4, p. 367-380, jul.-ago. 2009.

KHURAIJAM, B. *et al.* Periductal stromal sarcoma of the breast with coexistent Tuberculous Mastitis. **Journal of Mid-life Health,** [s.l.], v. 8, n. 3, p. 142-144, jul.-set. 2017.

KUMAR, R. M.; LAXMAN, S.; PARANDEKAR, P. Breast lump: a rare presentation of Tuberculosis. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 187-189, jul.-set. 2018.

MOHAMMED, S. *et al.* Granulomatous mastitis: a 10 year experience from a large inner city county hospital. **The Journal of Surgical Research**, [s.l.], v. 184, n. 1, p. 299-303, set. 2013.

NAIR, C. G. *et al.* Inflammatory diseases of the non-lactating female breasts. **International Journal of Surgery**, Londres, v. 13, p. 8-11, 2015. Doi: 10.1016/j.ijssu.2014.11.022.

OLIVEIRA, V. C. M. *et al.* Non-lactational Infectious Mastitis in the Americas: a systematic review. **Frontiers in Medicine (Lausanne)**, [s.l.], v. 8, 2021.

PLUGUEZ-TURULL, C. W. *et al.* Idiopathic Granulomatous Mastitis: manifestations at multimodality imaging and pitfalls. **Radiographics**, [s.l.], v. 38, n. 2, p. 330-356, mar.-abr. 2018.

POPLI, M. B. Pictorial essay: Tuberculosis of the breast. **Indian Journal of Radiology and Imaging**, [s.l.], v. 9, p. 127-132, 1999.

QIAO, Y. *et al.* Tuberculosis mastitis presenting as bilateral breast masses. **Clinical Imaging**, [s.l.], v. 52, p. 28-31, nov.-dez. 2018.

RAMAKRISHNAN, R. *et al.* Analysis of the microbial flora in breast abscess: a retrospective cohort study conducted in the emergency department. **International Surgery Journal**, [s.l.], v. 4, n. 7, p. 2143-2147, 2017.

RUSSELL, S. P. *et al.* Breast infections – Microbiology and treatment in an era of antibiotic resistance. **The Surgeon**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 1-7, fev. 2020.

SÁNCHEZ-MIÑO, J. I. *et al.* Tuberculosis de mama: reporte de un caso. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, [Lima], v. 35, n. 2, p. 333-337, 2018. Doi: 10.17843/rpmpesp.2018.352.313.

SEO, H. R. *et al.* Differential diagnosis in Idiopathic Granulomatous Mastitis and Tuberculous Mastitis. **Journal of Breast Cancer**, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 111-118, 2012.

SINHA, R. T. K.; DEY, A.; AGARWAL, S. Tuberculous Mastitis diagnosed on cytology – case report of a rare entity. **Journal of Cytology**, [s.l.], v. 34, n. 3, p. 162-164, jul.-set. 2017.

STRAZZANTI, A. *et al.* Breast Tuberculosis cases rising in Sicily. **International Journal of Surgery Case Reports**, [s.l.], v. 53, p. 9-12, 2018.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu
Universidade Federal do Amazonas
(UFAM)**



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O(A) Sr(a) está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE MAMÁRIA NA AMAZÔNIA BRASILEIRA, cujo pesquisador responsável é MICHEL DE ARAUJO TAVARES.

Pesquisador

Professor Michel de Araujo Tavares

Endereço: R. Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, 69020-160

Telefone: (92) 98132 9730/3649 4000

email: micheltavares@hotmail.com

Orientador da pesquisa

Professor Doutor René Aloisio da Costa Vieira

Endereço: Hospital de Amor, R. Antenor Duarte Viléla, 1331 - Dr. Paulo Prata, Barretos - SP, 14784-400

Telefone: (17) 3321-6600/99773 3625

email: reneacv@gmail.com

Os objetivos do projeto são avaliar a incidência de tuberculose mamária na população do Estado do Amazonas e como objetivos específicos identificar a incidência desta doença e seus achados sub-clínicos, investigar a associação com o quadro pulmonar e estudar os seus achados radiológicos. O(A) Sr(a) está sendo convidado porque a tuberculose é muito uma doença infecciosa muito comum no

nosso meio e as de origem mamária existem em alguns casos e precisam ser melhor estudadas.

O(A) Sr(a). tem de plena liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma para o tratamento que recebe neste serviço (Ambulatório Araujo Lima-AAL e Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado – FMT-HVD).

Caso aceite participar sua participação consiste em realizar possíveis exames diagnósticos, tais como ultrassonografia mamária, mamografia, ressonância magnética mamária, biopsias/punções mamárias, tomografia computadorizada do tórax, radiografia de tórax, exames laboratoriais tais como HIV, PCR, BAAR, Teste Rápido Molecular (TRM) como também sua autorização para apresentar os resultados deste estudo em eventos da área de saúde e publicar em revista científica nacional e/ou internacional.

Solicitamos se o Sr.(a) autorizar o acesso ao seu prontuário, se for o caso registro de sua imagem, e como será realizado, prevendo procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem, garantindo a não utilização de suas informações ao público em geral.

O presente estudo poderá utilizar coleta, armazenamento e depósito de material da biopsia/punção mamária sendo armazenado no laboratório da FMT-HVD e, para tanto, estes resultados não serão expostos. A amostra armazenada poderá ser utilizada novamente em casos de dúvidas e, se por acaso for utilizada em novo projeto de pesquisa, esta só poderá ser utilizada após novo TCLE, semelhante a este que vossa senhoria está assinando que poderá ou não ser liberado por vossa senhoria. O novo projeto se por ventura ocorrer deverá ser aprovado novamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos aos participantes. Nesta pesquisa os riscos para o(a) Sr.(a) são em relação às biopsias/punções mamárias: Trata-se de procedimento seguro e com uma taxa de complicações. Entretanto, ocorrem frequentemente hematomas e que desaparecem em aproximadamente 02 semanas. Hematomas devem ser evitados nas primeiras 24-48 horas e, para tanto, deve ser evitado esforço físico grande. Em caso de dor e desconforto após o procedimento poderá ser prescrito analgésico e/ou anti-inflamatório. A aplicação de compressa gelada de 10 a 15 minutos nas primeiras 06 a 08 horas. Podem ocorrer

ainda infecções locais e nestes casos devem ser tratados com antibióticos, sendo sinais de alerta nestes casos febre, eritema e aumento da temperatura no local da biópsia. Em casos destas ocorrências o Sr.(a) poderá procurar o pesquisador responsável nos contatos que seguirão no final deste documento.

Também são esperados os seguintes benefícios com esta pesquisa:

-Os benefícios que a pesquisa trará incluirá diagnóstico precoce da causa ou agente bacteriano ou fúngico da inflamação de sua mama (mastite) com métodos diagnósticos laboratoriais e radiológicos. Consequentemente haverá melhoria no seu tratamento com medicamentos específicos para o motivo de sua doença e também rapidez na melhora clínica. Existe uma dificuldade de acordo com diversos pesquisadores de confirmar diagnóstico de tuberculose mamária e, para tanto, através deste estudo poderemos caracterizar melhor os achados radiológicos.

Além disso, naquelas pacientes confirmadas com tuberculose mamária será realizada tomografia de tórax para procura de possível tuberculose pulmonar associada ou causadora da doença mamária, a qual por vezes não é de conhecimento do paciente. Será criado um fluxo de atendimento aos pacientes com esta doença no nosso Estado, o que ocasionará também uma melhoria global da saúde da população e servindo por fim para publicação em revista nacional ou internacional dos resultados de nosso estudo, demonstrando nossa forma de atendimento que poderá ser inclusive utilizada em outros países.

-Os riscos incluirão a biópsia/punção mamária naqueles casos de suspeita de tuberculose mamária e, para tanto acima já relatamos o que faremos nestes casos. Em relação aos resultados laboratoriais haverá segurança e confidencialidade quanto aos seus resultados. Os demais exames não trarão riscos significativos.

Os pacientes com mastites deste estudo são atendidos primeiramente na FMT-HVD ou no AAL e serão encaminhados para realização de ultrassonografia mamária, mamografia naquelas pacientes acima de 40 anos, PCR, radiografia de tórax, TRM e biópsia core com pesquisa de Ziehl-Neelsen. Se for confirmado mastite por tuberculose será encaminhada para realização de tomografia de tórax e ressonância magnética mamária. Estes exames se fazem necessário para um diagnóstico mais preciso e precoce da origem da mastite.

Se julgar necessário, o(a) Sr(a) dispõe de tempo para que possa refletir sobre sua participação, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-los na tomada de decisão livre e esclarecida.

Garantimos ao(à) Sr(a), e seu acompanhante quando necessário, o ressarcimento das despesas devido sua participação na pesquisa, ainda que não previstas inicialmente com pagamento em dinheiro após assinatura de recibo de entrega da quantia para que seja feito o tratamento adequado de possível complicação ou com tratamento dentro das unidades em que o Sr (a) for atendido.

Também estão assegurados ao(à) Sr(a) o direito a pedir indenizações e a cobertura material para reparação a dano causado pela pesquisa ao participante da pesquisa. Asseguramos ao(à) Sr(a) o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios decorrentes da participação no estudo ao participante, pelo tempo que for necessário.

Garantimos ao(à) Sr(a) a manutenção do sigilo e da privacidade de sua participação e de seus dados durante todas as fases da pesquisa e posteriormente na divulgação científica.

O(A) Sr(a). pode entrar em contato com o pesquisador Michel de Araujo Tavares a qualquer tempo para informação adicional no endereço: R. Afonso Pena, 1053 - Centro, Manaus - AM, 69020-160 OU Telefone: (92) 98132 9730/3649 4000 OU email: micheltavares@hotmail.com

O(A) Sr(a) pode entrar em contato com o orientador da pesquisa René Aloisio da Costa Vieira, Endereço: Hospital de Amor, R. Antenor Duarte Viléla, 1331 - Dr. Paulo Prata, Barretos - SP, 14784-400 OU Telefone: (17) 3321-6600/99773 3625 OU email: reneacv@gmail.com

O(A) Sr(a). também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Amazonas (CEP/UFAM) e com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), quando pertinente. O CEP/UFAM fica na Escola de Enfermagem de Manaus (EEM/UFAM) - Sala 07, Rua Teresina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM, Fone: (92) 3305-1181 Ramal 2004 / (92) 99171-2496, E-mail: cep@ufam.edu.br. O CEP/UFAM é um colegiado multi e transdisciplinar, independente, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Este documento (TCLE) será elaborado em duas VIAS, que serão rubricadas em todas as suas páginas, exceto a com as assinaturas, e assinadas ao

seu término pelo(a) Sr(a)., ou por seu representante legal, e pelo pesquisador responsável, ficando uma via com cada um.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Li e concordo em participar da pesquisa acima descrita.

Manaus, ____/____/____

Assinatura do Participante ou impressão
dactiloscópica

Assinatura do Pesquisador Responsável

Michel de Araujo Tavares

ANEXO B – QUESTIONÁRIO MASTITES



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS



FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU

INSTITUIÇÃO COLETA DADOS: () AAL () FMT-HVD

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Prontuário: _____
 Data atendimento: _____ Idade: _____
 Sexo: () F () M Gestante: () Sim () Não Gestações: ()
 Residência (bairro): _____ Trabalho(bairro): _____
 Município: _____ Ocupação: _____ Telefone: _____

HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Doença atual há: _____ meses

Febre: () sim () não () não avaliado
 Calafrios () sim () não () não avaliado
 Descarga papilar: () sim () não () não avaliado
 Eritema: () sim () não () não avaliado
 Tosse: () sim () não () não avaliado
 Linfonodomegalias axilares () sim () não () não avaliado
 Dor () sim () não () não avaliado

FATORES DE RISCO

HIV+ () sim () não () não avaliado
 Tuberculose previa () sim () não () não avaliado
 Dor mamária () sim () não () não avaliado

MAMA AFETADA

Mama () Direita () Esquerda () Bilateral
 Quadrante afetado () Superior () Inferior () Central () Múltiplo
 Aparência Clínica () Nódulo/ massa () Abscesso () Difuso
 Achado clínico () adenopatia axilar () fistula ()
 () Descarga mamilar () retração areolar
 Sintomas constitucionais () dor () febre () alteração no apetite
 () alteração no peso

DIFERENCIAL

Diferencial prévio de Mastite () não () mastite genérica
 () mastite granulomatosa () mastite tuberculosa

Demora no diagnóstico/ tratamento ()sim ()não () não avaliado
 Antibioticoterapia previa empírica ()sim ()não () não avaliado

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico () PAAF () Biopsia

Ziehl-Neelsen (0) Negativo (1) positivo (2) não realizado

Cultura (0) Negativo (1) positivo (2) não realizado

PCR (0) Negativo (1) positivo (2) não realizado

TRM (0) Negativo (1) positivo (2) não realizado

Outro () (0) Negativo (1) positivo (2) não realizado

EXAMES COMPLEMENTARES

Baciloscopia (BAAR): () Normal () Alterado

Qual alteração? () + () ++ () +++

Mamografia: () Normal () Alterado

Qual alteração? () assimetria focal ou global () nódulo focal irregular

() adenopatia axilar () espessamento cutâneo ou trabecular

() aumento difuso da densidade mamária () aumento assimétrico da densidade mamária

() distorção arquitetural () nódulo circunscrito () calcificações

Ultrassonografia: () Normal () Alterado

Qual alteração? () massa hipoeoica irregular com extensão tubular

() adenopatia axilar () nódulo hipoeoico circunscrito () dilatação ducto

() espessamento cutâneo e edema () abscesso () fístula () cisto

() nódulo hipoeoico ou nódulos confluentes com margens indistintas, lobuladas ou com margens anguladas

() distorção do parênquima com ou sem sombra acústica posterior

() parênquima heterogêneo ou com edema () alteração do músculo peitoral

Ressonância magnética: () Normal () Alterado

Qual alteração? () edema do estroma mamário () realce periférico de microabscessos ou realce heterogêneo com ou sem realce de áreas não abcedadas

() realce segmentar ou regional de áreas não abcedadas

() alteração do músculo peitoral () destruição de costela e/ou esterno

() realce de nódulos hipointensos com margens irregulares

() Tipo I de curva () Tipo II de curva () Tipo III de curva

Radiografia do tórax: () Normal () Alterado

Qual alteração? () nódulo de Gohn () padrão miliar () estrias fibróticas

() bronquiectasias de tração () consolidação () cavitação

() espessamento/derrame pleural () alargamento mediastinal

() proeminência hilar () outros _____

Tomografia de tórax: () Normal () Alterado

Qual alteração? () nódulo de Gohn () padrão miliar

() nódulo em vidro fosco

() padrão de “árvore em brotamento” () micronódulos de partes moles

() estrias fibróticas () bronquiectasias de tração () consolidação

() cavitação () espessamento/derrame pleural

() espessamento de septos () linfonodomegalias mediastinais

() outros _____

Biopsia/punção aspirativa: () Normal () Alterado

Qual alteração? _____

Datas:

Data da primeira consulta: /____/____/____/

Data do diagnóstico: /____/____/____/

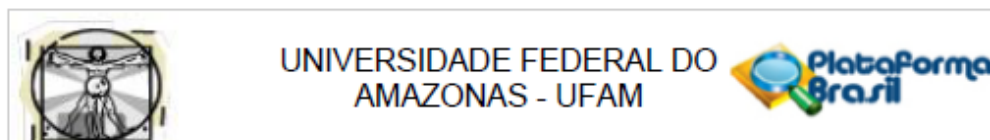
Data da última consulta: /____/____/____/

Data da avaliação: /____/____/____/

Conclusão:

Evolução: () Seguimento ambulatorial () Internação () Cura

ANEXO C – APROVAÇÃO DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DA TUBERCULOSE MAMÁRIA NA AMAZÔNIA BRASILEIRA

Pesquisador: MICHEL DE ARAUJO TAVARES

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 20093719.8.0000.5020

Instituição Proponente: Universidade Federal do Amazonas - UFAM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.775.808

Apresentação do Projeto:

RESUMO: A tuberculose se constitui em problema de saúde pública com uma mortalidade elevada e o Brasil está entre os 30 maiores países com prevalência de tuberculose, sendo o Estado do Amazonas com a maior incidência e a cidade de Manaus correspondendo a 70% dos casos no Amazonas. A forma extrapulmonar chega a 2,7 % dos casos de lesões mamárias, sendo que em países desenvolvidos a incidência é menor que 0,1 % dos casos de tuberculose. O quadro clínico e de exames complementares são inespecíficos, tendo como diagnósticos diferenciais principais as neoplasias, abscessos bacterianos e as mastites granulomatosas idiopáticas. A tuberculose pode ser classificada em primária quando a sua origem é da mama e secundária quando a origem é pulmonar. O diagnóstico por vezes é difícil e pode ser confirmado por biopsias e reação de cadeia de polimerase (PCR). A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) com cultivo bacteriológico é considerado o diagnóstico padrão-ouro e em algumas situações é mandatório realizar biopsias excisionais. **Justificativa:** O estudo se justifica pela alta incidência da tuberculose na Amazônia, ausência de estudos locais, bem como ausência de conhecimento frente a real incidência e prevalência da tuberculose mamária, mesmo que de forma subclínica. **HIPÓTESE:** Na Amazônia, apesar da alta prevalência da tuberculose, não há estudo nacional que avaliou a tuberculose mamária. A dificuldade ocorre devido a limitações no sistema público frente a avaliação diagnóstica, visto limitações no fluxograma diagnóstico, fato que pode levar a uma subnotificação de casos. Desta forma faz-se necessário avaliação epidemiológica da tuberculose **Metodologia:** O

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

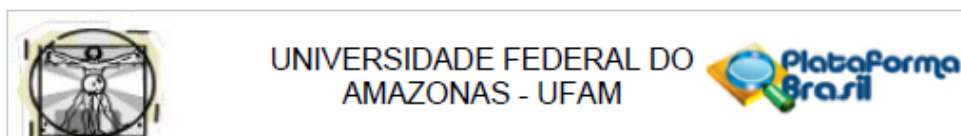
CEP: 69.057-070

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.775.808

estudo será retrospectivo e prospectivo transversal, sendo o período de coleta de dados entre 2013 e 2018 (retrospectivo) e 2019 e 2021 (prospectivo), sendo coletados os dados. Os locais de estudo serão o ambulatório de mastites da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) e do setor de mastologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). A população de estudo será de pacientes do sexo masculino e feminino com tuberculose mamária e aqueles com suspeita de mastites granulomatosas e tuberculose mamária, independente da idade. A análise descritiva dos dados e os mesmos serão apresentados em tabelas de distribuição de frequência. A análise será realizada usando o programa SPSS para Windows. Nas mastites será avaliada a sensibilidade, especificidade e acurácia dos métodos diagnósticos. Nos pacientes com alto risco serão realizadas PAAF guiadas por ultrassonografia, mamografia, com Ziehl-Neelsen, visando o diagnóstico histológico e exame de PCR. Naqueles casos com adenomegalias axilares serão realizadas biópsias com coloração específica e naqueles casos em pacientes confirmados serão realizados tomografia torácica, a mamografia, baciloscopia e sorologia para o HIV.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a incidência de tuberculose mamária na população do Estado do Amazonas

Objetivo Secundário:

- a) Nas pacientes portadores de tuberculose, identificar a incidência da tuberculose mamária e achados sub-clínicos
- b) Nas pacientes portadoras de tuberculose mamária, avaliar a associação com o quadro pulmonar
- c) Avaliação de achados radiológicos nos casos de tuberculose mamária.

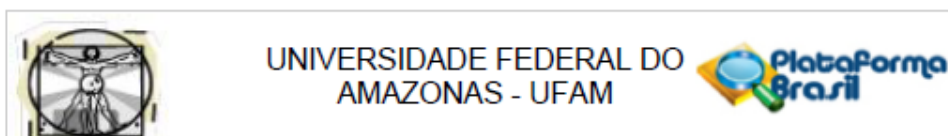
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em conformidade com a Resolução 466/12

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa faz parte do Doutorado Interinstitucional (Dinter) celebrado entre a Faculdade de Medicina da UFAM e o Programa Pós-graduação de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina da UNESP/Botucatu, tendo como pesquisador responsável o doutorando Michel de Araújo Tavares, sob orientação do Prof. Dr. René Aloísio da Costa Vieira. O

Endereço: Rua Teresina, 495	CEP: 69.057-070
Bairro: Adrianópolis	
UF: AM	Município: MANAUS
Telefone: (92)3305-1181	E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.775.808

projeto tem por objetivo avaliar a incidência de tuberculose mamária na população do Estado do Amazonas. Trata-se de um estudo retrospectivo/prospectivo e transversal. Os locais de estudo serão o ambulatório de mastites da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) e do setor de mastologia do Ambulatório Araújo Lima (AAL) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). O projeto apresenta relevância científica, e foram realizados todos os ajustes solicitados no parecer 3.683.953 de 05 de novembro de 2019.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade com a Resolução 466/12

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de protocolo de pesquisa envolvendo seres humanos. O protocolo atende a Resolução 466/12. O pesquisador atendeu por completo o disposto no parecer 3.683.953 de 05 de novembro de 2019, sobretudo em relação ao protocolo de pesquisa, cronograma, projeto detalhado, TCLE para os casos prospectivos e TCUD para os casos retrospectivos. Em função das adequações realizadas, o projeto tem parecer atual de APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1385412.pdf	29/11/2019 09:45:45		Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3683953.pdf	29/11/2019 09:38:17	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Outros	Questionario_TBC_mamariav4.doc	29/11/2019 09:37:48	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Outros	RESPOSTA_CEP2.doc	29/11/2019 09:28:17	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_3.doc	29/11/2019 09:26:07	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Tuberculose_mamariav4.doc	29/11/2019 09:25:26	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TERMODEDISPENSATCLEASSINADO.pdf	29/11/2019 09:17:37	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

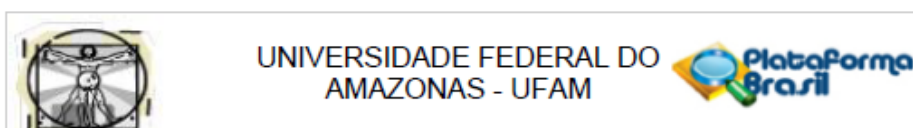
CEP: 69.057-070

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

E-mail: cep.ufam@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.775.808

Ausência	TERMODEDISPENSATCLEASSINADO.pdf	29/11/2019 09:17:37	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_V2.pdf	29/11/2019 09:14:47	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Formatado.doc	29/11/2019 09:13:07	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_CONFIDENCIALIDADE_V2.doc	07/10/2019 23:05:52	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_DE_ANUENCIA_INSTITUCIONAL.pdf	07/10/2019 11:50:46	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Outros	ANUENCIAAL.pdf	28/07/2019 20:05:08	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito
Folha de Rosto	Rosto.pdf	23/06/2019 20:02:47	MICHEL DE ARAUJO TAVARES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 16 de Dezembro de 2019

Assinado por:

Eliana Maria Pereira da Fonseca
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Teresina, 495

Bairro: Adrianópolis

UF: AM

Município: MANAUS

Telefone: (92)3305-1181

CEP: 69.057-070

E-mail: cep.ufam@gmail.com

Non-lactational mastitis in the Western Brazilian Amazon

Journal:	<i>American Journal of Tropical Medicine & Hygiene</i>
Manuscript ID	AJTMH-23-0461
Manuscript Type:	Original Research Paper
Date Submitted by the Author:	14-Jul-2023
Complete List of Authors:	Tavares, Michel; Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Gerência de Malária Cordeiro, Marcelo; FMT-HVD, Gerência de Malária Monteiro, vinicius; FMT-HVD, Gerência de Malária Almeida, Ryan ; FMT-HVD, Gerência de Malária espirito Santo, hilka; FMT-HVD, Gerência de Malária Botileiro, Simone; FMT-HVD, Gerência de Malária Oliveira, Victor; FMT-HVD, Gerência de Malária Lacerda, Marcus; Fundacao de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Gerência de Malária Vieira, René ; FMT-HVD, Gerência de Malária
Key Words:	granulomatous mastitis, mastitis, ultrasound, mammography

**Presumable tuberculous mastitis-like: a new entity**

Journal:	<i>Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical</i>
Manuscript ID	RSBMT-2023-0344
Manuscript Type:	Major Article
Keyword:	granulomatous mastitis, extrapulmonary tuberculosis, breast tuberculosis, granulomatous mastitis, mastitis, tuberculin test

SCHOLARONE™
 Manuscripts