

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

WILLIAM TEIXEIRA HADDAD JÚNIOR

**CALCIFICAÇÕES DOS DUCTOS DEFERENTES EM EXAMES
TOMOGRÁFICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇAS
SISTÊMICAS**

Ribeirão Preto
2021

WILLIAM TEIXEIRA HADDAD JÚNIOR

**CALCIFICAÇÕES DOS DUCTOS DEFERENTES EM EXAMES
TOMOGRÁFICOS E SUA CORRELAÇÃO COM DOENÇAS
SISTÊMICAS**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre pelo programa de mestrado profissional em Ciências das Imagens e Física Médica.

Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Valdair Francisco Muglia

Ribeirão Preto

2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Haddad Júnior, William Teixeira.

Calcificações dos ductos deferentes em exames tomográficos e sua correlação com doenças sistêmicas.

27 p.; 2 il.; 30 cm

Dissertação de mestrado profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Orientador: Prof. Dr. Valdair Francisco Muglia

1. Ducto Deferente; 2. Diabetes Mellitus; 3. Tomografia Computadorizada; 4. Doença Renal Crônica; 5. Aterosclerose.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Haddad Júnior, William Teixeira.

Calcificações dos ductos deferentes em exames tomográficos e sua correlação com doenças sistêmicas.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem.

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelas dádivas a mim conferidas.

Aos meus pais, pelo reforço sentimental e financeiro.

À minha companheira, pelos momentos vividos.

Aos meus irmãos e tio, pelo estímulo e exemplo academicista.

Aos meus colegas de profissão e mestres, pelo conhecimento pessoal e profissional e aos funcionários do meu departamento, em especial a Luciana Patricio.

Ao meu orientador, Prof. Valdair Muglia, pela amizade, paciência e dedicação; serei eternamente grato.

Por fim, a todos que me apoiam diariamente.

“O trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - (CAPES) - Código de Financiamento 001”.

RESUMO

Haddad-Júnior, WT. **Calcificações dos ductos deferentes em exames tomográficos e sua correlação com doenças sistêmicas**. 27fls. 2 il. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2021.

Objetivos: Descrever a frequência e associações da calcificação dos ductos deferentes (CDD) nos exames de tomografia computadorizada (TC) abdominal. **Materiais e Métodos:** Revisamos retrospectivamente exames de TC abdominal de pacientes do sexo masculino de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2011. Após exclusões, 1,915 pacientes foram selecionados. Cinco leitores, residentes de radiologia e diagnóstico por imagem, do terceiro e quarto anos, registraram a presença e lateralidade da CDD e também calcificações vasculares, presumidamente devido à aterosclerose. Um sexto leitor analisou dados clínicos destes pacientes para os diagnósticos de diabetes mellitus do tipo 2 (DM) e doenças renal crônica (DRC). **Resultados:** 1,915 pacientes com idade entre 1 e 90 anos foram analisados retrospectivamente nesse estudo observacional. A média de idade da amostra total foi de $52,9 \pm 18,9$ anos (1-93 anos). A média de idade dos pacientes com calcificação nos VD foi de $59,3 \pm 12,0$ (DP) anos e do grupo sem as calcificações foi de $52,9 \pm 19,1$ anos ($p = 0,17$). A prevalência de CDD foi 1,61% (31 pacientes); 22 foram bilaterais (70,9%), 7 somente à direita (22,6%) e 3 somente à esquerda (3,3%). A idade média dos pacientes com CDD foi de $59,3 \pm 12,0$ anos e a do grupo sem CDD foi de $52,9 \pm 19,1$ anos ($p = 0,17$). A frequência de DM foi de 28,8% (551/1915), de DRC foi de 7,8% (150/1915) e de aterosclerose foi de 60,4% (1156/1915). Destas variáveis (idade, aterosclerose, DM e DRC), em uma análise de regressão univariada, apenas o DM foi associado a CDD ($p = 0,006$). No entanto, como a idade ($p = 0,063$) e a aterosclerose ($p = 0,057$) foram quase significativas, elas foram incluídas na análise multivariada, mostrando que somente o DM foi associado a CDD (odds ratio = $2,14 \pm 0,85$). **Conclusão:** No nosso estudo de coorte, a prevalência da CDD foi de 1,61%. A CDD foi fortemente associada ao DM. As implicações patológicas da CDD permanecem incertas e merecem uma investigação mais aprofundada, através de estudos longitudinais prospectivos.

Palavras-chave: Ducto Deferente, Diabetes Mellitus, Tomografia Computadorizada, Doença Renal Crônica, Aterosclerose.

ABSTRACT

Haddad-Júnior, WT. **Calcifications of the vas deferens in tomographic exams and its correlation with systemic diseases.** 27 pages 2 ff. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2021.

Objectives: To describe the frequency and associations of calcification of the vas deferens (CDD) in abdominal computed tomography (CT) exams. **Materials and Methods:** We retrospectively reviewed abdominal CT scans of male patients from January 2010 to December 2011. After exclusions, 1,915 patients were selected. Five readers, third- and fourth-year radiology and diagnostic imaging residents, recorded the presence and laterality of CDD as well as vascular calcifications, presumably due to atherosclerosis. A sixth reader analyzed clinical data from these patients for diagnoses of type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD). **Results:** 1,915 patients aged between 1 and 90 years were retrospectively analyzed in this observational study. The mean age of the total sample was 52.9 ± 18.9 years (1-93 years). The mean age of patients with calcification in the RV was 59.3 ± 12.0 (SD) years and for the group without calcifications was 52.9 ± 19.1 years ($p = 0.17$). The prevalence of CDD was 1.61% (31 patients); 22 were bilateral (70.9%), 7 only to the right (22.6%) and 3 only to the left (3.3%). The mean age of patients with CDD was 59.3 ± 12.0 years and that of the group without CDD was 52.9 ± 19.1 years ($p = 0.17$). The frequency of DM was 28.8% (551/1915), CKD was 7.8% (150/1915) and atherosclerosis was 60.4% (1156/1915). Of these variables (age, atherosclerosis, DM and CKD), in a univariate regression analysis, only DM was associated with CDD ($p = 0.006$). However, as age ($p = 0.063$) and atherosclerosis ($p = 0.057$) were almost significant, they were included in the multivariate analysis, showing that only DM was associated with CDD (odds ratio = 2.14 ± 0.85). **Conclusion:** In our cohort study, the prevalence of CDD was 1.61%. CDD has been strongly associated with DM. The pathological implications of CDD remain uncertain and deserve further investigation through prospective longitudinal studies.

Keywords: Ductus Deferens, Diabetes Mellitus, Computed Tomography, Chronic Kidney Disease, Atherosclerosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CDDs	Calcificações dos Ductos Deferentes
CID	Classificação Internacional de Doença
DD	Ductos Deferentes
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
GTT	Teste de Tolerância à Glicose
ICC	Índice de Comorbidade de Charlson
MIP	Intensidade Máxima de Pixel
STROBE	Strengthening The Reporting Of Observational Studies In Epidemiology
TC	Tomografia Computadorizada
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimativa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma mostrando nº de exames iniciais, exclusões e o estudo de coorte final.

CDD - calcificação dos ductos deferentes.

.....
13

Figura 2. Homem de 53 anos sem o diagnóstico de diabetes mellitus do tipo 2. DDs. a)

Imagem axial de TC mostrando o local (*) em que os DDs foram medidos (linha roxa), próximo às vesículas seminais. b) Imagem axial de TC com padrão linear de calcificação (setas) nos dois DDs. c) Imagem axial de TC mostrando padrão puntiforme bilateral de calcificações (setas). d) Reconstrução coronal MIP (Intensidade Máxima de Pixel) demonstrando DDs fortemente calcificados, incluindo segmentos pélvico (seta esquerda) e inguinal (seta direita).

.....
15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas da população.

.....
18

Tabela 2. Características de imagem da CDD.

.....
19

Tabela 3. Calibre médio dos ductos deferentes de acordo com condições médicas crônicas e para o DD calcificado.

.....
19

Tabela 4. Análise de regressão logística para presença de CDD e potenciais condições associadas para o estudo de coorte total e também somente para adultos. Resultados expressos em odds ratio +/- desvio padrão. Os números entre parênteses representam o intervalo de confiança de 95%.

.....
21

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	11
MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
Protocolos de TC.....	14
Análises de TC.....	14
Dados clínicos e laboratoriais.....	16
Análise estatística.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	25

INTRODUÇÃO

Calcificações dos ductos deferentes (CDDs) são observadas esporadicamente em exames de imagem, particularmente aqueles que usam radiação ionizante, tais como raio-x e tomografia computadorizada (TC) [1]. Essas foram descritas pela primeira vez por Kretschmer em 1922 [2], seguido por relatos esporádicos, como por exemplo, de Bianchini [3]. Posteriormente, Wilson & Mark, em 1951, foram os primeiros a associar a deposição de cálcio nos ductos deferentes (DD) ao diabetes do tipo 2 (diabetes mellitus - DM) [4].

Embora o DM tem sido identificado como um fator etiológico comum para as CDDs; outras patologias, tais como idade, hiperparatireoidismo, tuberculose e infecções por clamídia/gonococo são relacionadas a esses depósitos cálcicos [5]. Banerji et al. [6] relataram ainda que essa condição, associada a determinadas doenças infectocontagiosas, poderia estar relacionada a infertilidade masculina; não se comprovando, no entanto, em estudos posteriores na literatura [7].

Pouco se conhece sobre os aspectos histológicos relacionados às CDDs e, além disso, a significância clínica e patológica dessas calcificações ainda é motivo de debate.

Embora alguns pesquisadores correlacionam as CDDs ao diagnóstico do DM, evidências desta ainda são pouco consistentes. Em estudo de Wilson & Mark [3], os autores revisaram 60 pacientes com CDDs, diagnosticados em radiografia simples do abdome e encontraram 56 pacientes diabéticos. Porém o viés mais evidente nesse estudo foi o de seleção dos pacientes, os quais eram provenientes de um instituto clínico de diabetes do próprio autor. Além da associação ser questionável, o desenho do estudo torna a avaliação da prevalência dessa condição também não confiável. Culver & Tannenhaus [7] publicaram um estudo com objetivo de avaliar a incidência da CDD em pacientes diabéticos, utilizando um coorte de 100 pacientes adultos. Novamente, os dados derivados de uma população específica, isto é, pacientes previamente diabéticos, e não da população geral; tem aplicabilidade restrita e podem ser utilizados apenas para discorrer sobre o grupo em destaque. Esse mesmo estudo avaliou a gravidade e a duração do DM, associadas à presença da CDD; todavia, não foi encontrada correlação.

Outras publicações vincularam as CDDs, isoladas ou associadas às calcificações das vesículas seminais; à doença renal crônica, ao hiperparatireoidismo secundário [8], à esquistossomose [9]; mas esses e outros estudos [10-13] são amplamente anedóticos e baseados em relatórios esporádicos.

Dessa forma, devido à escassez de dados a respeito das CDDs e suas associações, decidimos investigar sua prevalência em pacientes submetidos a TC abdominal e pélvica, além de suas possíveis associações com DM, aterosclerose, doença renal crônica (DRC) e hiperparatireoidismo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, com isenção de consentimento aplicado. Pesquisamos retrospectivamente em nosso banco de dados pelos exames de TC de abdômen realizados do dia primeiro de Janeiro de 2010 ao trigésimo primeiro de dezembro de 2011. Foram recuperados 5,571 exames, dos quais 2,803 (50,3%) eram de pacientes do sexo masculino. Estes 2,803 exames foram de 2,116 pacientes. Para pacientes com mais de um exame, o primeiro foi mantido para a avaliação. Após a revisão das imagens dos 2,116 pacientes, 13 foram excluídos por não incluírem imagens pélvicas, do DD proximal às vesículas seminais ou devido a qualidade técnica ruim (artefatos de implantes/próteses metálicos e de movimentação excessiva dos pacientes) e 184 pacientes foram excluídos devido a dados incompletos nos registros clínicos. Portanto, nosso coorte final incluiu 1,915 pacientes, cujo fluxograma é demonstrado na Figura 1. Observação: para esta análise, consideramos somente pacientes adultos (acima de 21 anos de idade).

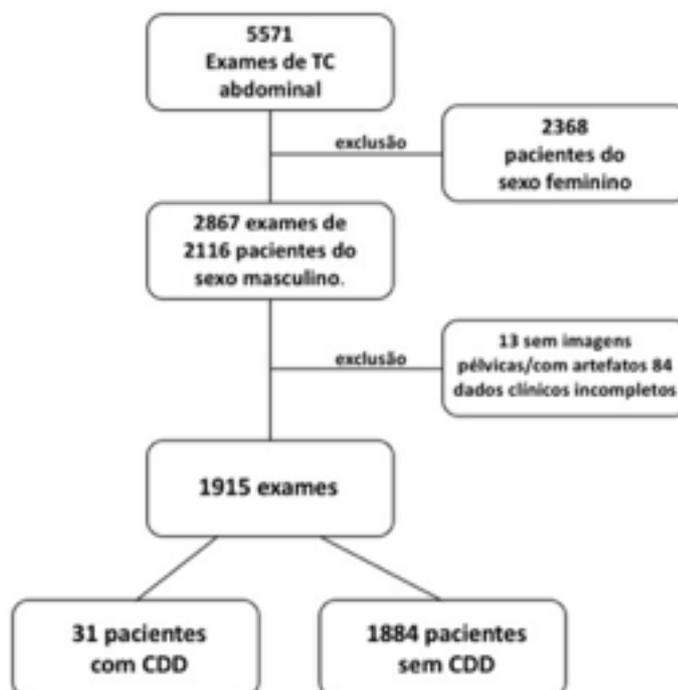


Figura 1 - Fluxograma mostrando nº de exames iniciais, exclusões e o estudo de coorte final.
CDD - calcificação dos ductos deferentes.

Protocolos de TC

Todos exames de TC foram realizados em aparelho multislice de 16 canais da Philips. Os exames foram realizadas sob variados protocolos, sendo os mais prevalentes: trifásico para avaliação hepática, pancreática e renal; fase tardia para indicação hepática e adrenal; sem a administração endovenosa do meio de contraste para investigação de nefrolitíase. Os únicos protocolos sem uma fase específica para avaliação das calcificações foram os de angio-TC; mas estes exames foram adquiridos em fase precoce (arterial), com contrastação restrita às artérias principais, permitindo a diferenciação com as calcificações localizadas fora dos vasos.

Análises de TC

Para análise dos exames de TC, quatro (----, ----, ----, ----) residentes de radiologia do terceiro ano revisaram todos os exames de TC em busca das CDDs e aterosclerose. Depois de confirmada, a CDD foi analisada por um radiologista abdominal (—) com 21 anos de experiência. As CDDs incluem dois tipos de imagens hiperatenuantes, lineares ou de aspecto puntiforme, ao longo da parede do DD (Figura 2). A CDD foi classificada em bilateral ou unilateral, direita ou esquerda e quanto a sua localização (pelve, canal inguinal, ou ambos). Os DDs foram mensurados de acordo com o maior diâmetro (quando bilateral, utilizada a média), com medições realizadas a aproximadamente 2 a 3 cm das vesículas seminais e também avaliada a extensão do segmento calcificado (Figura 2). A aterosclerose foi definida pela presença de placas de ateroma, fibrolipídicas ou calcificadas. Em um primeiro momento, utilizamos os critérios propostos por Tenenbaum et al. [14] para aterosclerose significativa. Posteriormente, definimos como placa ateromatosa significativa; placa mista, cuja espessura seja maior ou igual a 4 mm ou placas calcificadas, sendo três ou mais calcificações na aorta abdominal maiores de 3 mm de espessura ou quando única, porém em ramos principais da aorta abdominal (isto é, artérias renais, tronco celíaco e seus ramos, artérias mesentéricas superior e inferior).

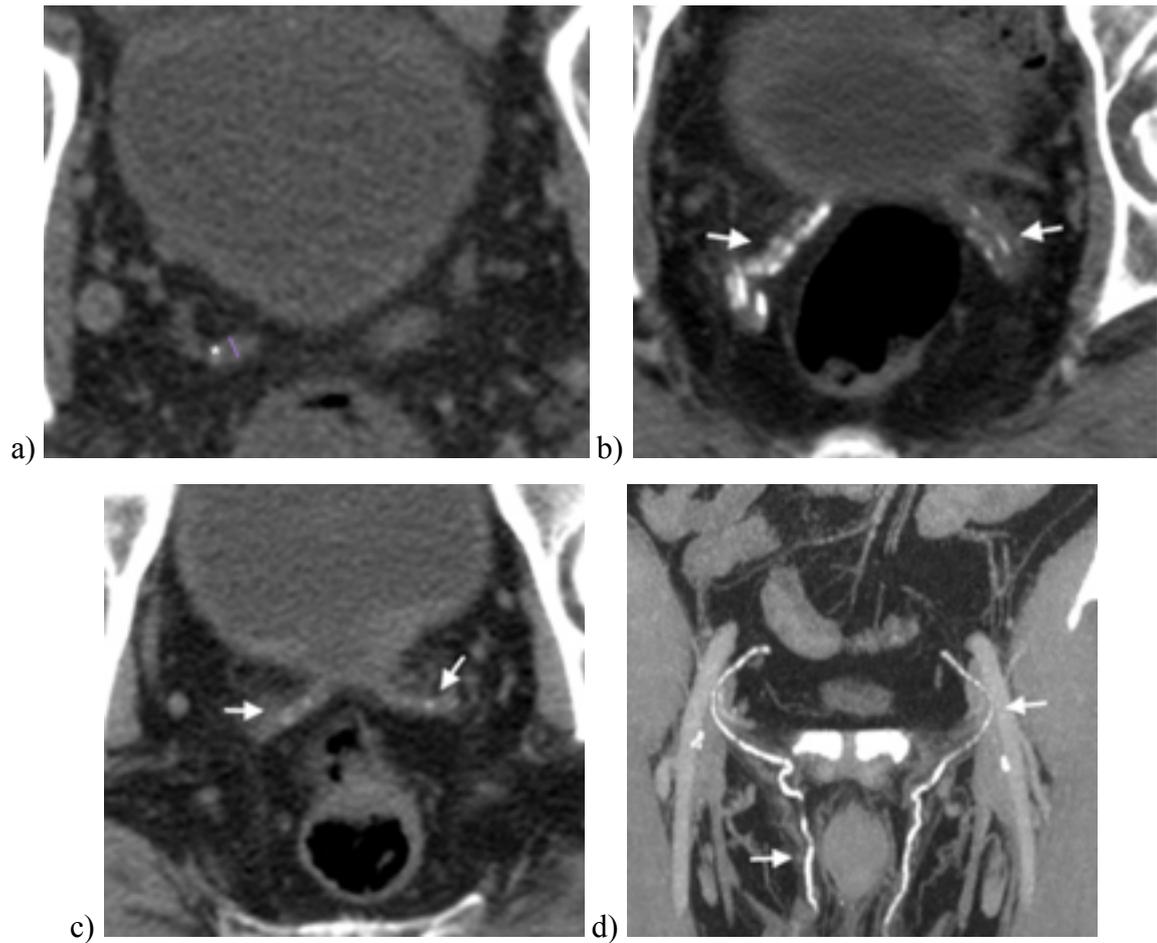


Figura 2. Homem de 53 anos sem o diagnóstico de diabetes mellitus do tipo 2. DDs. a) Imagem axial de TC mostrando o local (*) em que os DDs foram medidos (linha roxa), próximo às vesículas seminais. b) Imagem axial de TC com padrão linear de calcificação (setas) nos dois DDs. c) Imagem axial de TC mostrando padrão puntiforme bilateral de calcificações (setas). d) Reconstrução coronal MIP (Intensidade Máxima de Pixel) demonstrando DDs fortemente calcificados, incluindo segmentos pélvico (seta esquerda) e inguinal (seta direita).

Dados clínicos e laboratoriais

Todos pacientes tiveram seus dados clínicos e laboratoriais analisados por um médico residente de radiologia do terceiro ano (----), utilizando o Sistema de Informação Hospitalar de nossa instituição (cego).

Extraímos dados administrativos referentes a todos diagnósticos estabelecidos para cada paciente até a data do exame de TC, usando a Classificação Internacional de Doença (CID), versão 10. Essa abordagem foi utilizada para avaliar as principais indicações dos exames tomográficos, considerando que todos os registros médicos foram submetidos a uma revisão por profissionais treinados para fins contáveis.

Os pacientes foram diagnosticados com diabetes, se tivessem dois exames consecutivos de glicemia de jejum acima de 126 mg/dl. Se o resultado fosse inconclusivo ou discrepante, o teste de tolerância a glicose (GTT) era avaliado para confirmar o diagnóstico de DM.

Para DRC, nós adotamos o sistema de classificação da National Kidney Foundation's [15], que divide essa condição em cinco graus de acordo com a taxa de filtração glomerular estimativa (TFGe). Consideramos somente as categorias de DRC 3, 4 e 5; pois o grau 1 e 2 não estão relacionados ao hiperparatireoidismo secundário e sua associação com depósito de cálcio em vários tecidos corporais [16].

Análise estatística

Esse estudo foi estabelecido e conduzido segundo as diretrizes do STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [17].

Utilizamos média e desvio padrão ou proporções para estatística descritiva de acordo com a natureza da variável. Usamos o teste estatístico Shapiro-Wilk's para verificar se os dados eram normalmente distribuídos. Utilizamos também o Fisher's Exact Test ou o teste não paramétrico de Kolmogorov-Smirnov para comparar variáveis basais entre os grupos com e sem CDDs. O teste Kruskal-Wallis foi usado para comparação de variáveis independentes e contínuas (tamanho do DD) com análise post-hoc.

Foi calculado o Índice de Comorbidade de Charlson (ICC) baseado nos códigos de CID 10 recuperados para expressar a prevalência de comorbidade da população da amostra. O ICC, conforme descrito originalmente por D'Hoore et al [18], variou de 0 a 8. Devido à distribuição distorcida, construímos uma variável categórica derivada composta por três grupos - 0 (quando ICC=0); 1 (quando ICC=1) e 2 (quando ICC \geq 3). Utilizamos modelos de regressão logística. Primeiro, construímos modelos univariados, incluindo resultados e uma variável de interesse para calcular odds ratio não ajustado. Em segundo lugar, para avaliar a colinearidade, construímos modelos incrementais até o modelo final, incluindo idade, DRC, DM, aterosclerose e CDD. O modelo final não incluiu ICC devido à sua colinearidade com a DM.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o sistema Stata/IC para Mac (versão 15.0, StataCorp). A significância estatística foi definida com valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A idade média da população da amostra foi de $52,9 \pm 18,9$ anos, com pacientes de 1 a 93 anos. A mediana da idade dos pacientes com CDD foi de 60 anos (51 e 70 para o primeiro e terceiro quartil, respectivamente) e do grupo sem CDD foi de 56 anos (41 e 67, para o primeiro e terceiro quartil, respectivamente). O paciente mais jovem a exibir CDD tinha 33 anos e o mais velho tinha 79 anos. Apenas seis pacientes (19,3%) tinham menos de 50 anos (Tabela 1). O câncer, de variados tipos, foi responsável por 33,3% das indicações de tomografia computadorizada. Em relação ao ICC, 631 pacientes (48,7%) estavam no grupo 0 (nenhum), 97 (7,5%) estavam no grupo 1 e 568 (43,8%) no grupo 2. Esses grupos foram associados à aterosclerose e DM ($p < 0,01$).

Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas da população.

Característica	Pacientes com CDD	Pacientes sem CDD	p=valor
Idade (mediana)	60 (51-70) anos	56 (41-67) anos	p=0.170
Prevalência aterosclerose	24/31 (77.4%)	1132/1884 (60.1%)	p=0.063
Prevalência DM	16/31 (51.6%)	535/1884 (28.4%)	p=0.008
Prevalência DRC	4/31 (12.9%)	146/1884 (7.7%)	p=0.300

A prevalência de CDD em toda a população foi de 31/1915 (1,61%). Em relação ao padrão de CDD, 21 casos foram bilaterais (67,7%); em 7 (22,6%) apenas o lado direito calcificado e em 3 (9,7%) apenas à esquerda (Tabela 2). Vinte e três pacientes apresentaram padrão de calcificação linear (74,2%), enquanto 8 (25,8%) apresentaram calcificações puntiformes (Figura 2B e 2C). O calibre médio do DD calcificado foi de $5,49 \pm 1,23$ mm versus $3,63 \pm 0,63$ para pacientes sem calcificação e comorbidades associadas (DM, DRC e

aterosclerose), diferença significativa ($p = 0,0001$). O teste post-hoc de Dunn mostrou diferença significativa entre o calibre do DD calcificado e o não calcificado nos pacientes sem condições crônicas; entre o calibre do DD calcificado e o calibre dos pacientes com DRC; versus pacientes com DM apenas e; versus pacientes com aterosclerose; todos com o mesmo valor de p ($p = 0,0001$). Quando o calibre médio do DD não calcificado foi comparado entre esses três últimos grupos, não houve diferença significativa, pelo teste de Kruskal-Wallis, $p = 0,31$ (Tabela 3). Todos os 31 pacientes apresentaram calcificações na região pélvica do DD, próximas à vesícula seminal, enquanto apenas 2 pacientes (6,4%) também apresentaram em segmentos inguinais. A extensão média do segmento calcificado foi de $48,6 \pm 47,7$ mm e variou de 7,2 a 233,4mm.

Tabela 2. Características de imagem da CDD.

Parâmetro	
Lateralidade	21 bilateral (67.7%) 7 lado direito somente (22.6%) 3 lado esquerdo somente (9.7%)
Padrão	23 linear (74.2%) 8 puntiforme (25.8%)
Localização do segmento calcificado	29 pélvico somente (93.6%) 2 pélvico e inguinal (6.4%)

Tabela 3. Calibre médio dos ductos deferentes de acordo com condições médicas crônicas e para o DD calcificado.

Calibre do DD	Média +/- desvio padrão (95%IC) e alcance (mm)	p=valor
Calibre médio do DD calcificado (n= 31)	5.49 +/- 1.23 (5.16-5.81) 2.9-7.9	<0.0001*
Calibre médio da DD não calcificado em pacientes sem qualquer condição crônica (n=642)	3.63 +/- 0.63 (3.58 -3.68) 2.2-5.3	0.31**
Calibre médio do DD não calcificado apenas para pacientes com DRC (n=79)	3.68 +/- 0.92 (3.50-3.87) 2.3-5.2	

Calibre médio do DD não calcificado apenas para pacientes com aterosclerose (n=692)	3.50 +/-0.62 (3.43-3.57) 2.1-5.5	
Calibre médio do DD não calcificado apenas para pacientes com DM (n=417)	3.50 +/- 0.53 (3.39-0.60) 2.3-5.1	

* Resultado do teste de Kruskal-Wallis para as cinco situações aqui apresentadas, incluindo o DD calcificado.

** Resultado do teste de Kruskal-Wallis para as outras quatro situações, excluindo o DD calcificado.

A prevalência de DM na população analisada foi de 551/1915 (28,8%). Para aterosclerose, a prevalência foi de 60,4% (n = 1156 pacientes) e a DRC foi de 7,8% (n = 150 pacientes). Quando comparamos a prevalência dessas condições em pacientes com e sem CDD (Tabela 1), a diferença foi significativa apenas para a DM (p = 0,008).

Dos 31 pacientes com CDD, 15 eram diabéticos e 21 apresentavam critérios para aterosclerose. Quatro pacientes foram diagnosticados com DRC estágios 3 a 5. Dos 15 pacientes com DM, 13 também apresentavam aterosclerose.

Quando a análise de regressão foi realizada para associação com idade, aterosclerose, DM e DRC, na análise univariada, apenas a DM foi significativa (p = 0,006). No entanto, como a idade (p = 0,063) e a aterosclerose (p = 0,057) foram próximas do significativo, elas também foram incluídas na análise multivariada, que confirmou que apenas a DM estava associada à CDD (odds ratio, 2,14 +/- 0,85; IC95% 0,98 - 4,67; valor de p = 0,043). Como a ocorrência de CDD foi limitada a adultos, realizamos a mesma análise, excluindo os pacientes pediátricos. Os resultados foram os mesmos e apenas o DM foi associado à CDD (odds ratio, 2,19 +/- 0,84; IC95% 1,00 - 4,78; valor de p = 0,048). Os resultados completos da análise de regressão são mostrados na Tabela 4.

Tabela 4. Análise de regressão logística para presença de CDD e potenciais condições associadas para o estudo de coorte total e também somente para adultos. Resultados expressos em odds ratio +/- desvio padrão. Os números entre parênteses representam o intervalo de confiança de 95%.

	Univariada	Multivariada
<i>Coorte completo</i>		
Idade	1.02 +/- 0.10 (0.99-1.04) p=0.063	1.00 +/- 0.01 (0.97-1.03) p=0.43
Aterosclerose	2.27 +/- 0.99 (0.98-5.34) p=0.057	1.57 +/- 0.90 (0.51-4.82) p=0.18
DM	2.69 +/- 0.98 (1.32-5.47) p=0.006	2.14 +/- 0.85 (0.98-4.67) 0.043
DRC	1.74 +/- 0.95 (0.60-5.06) p=0.30	---
<i>Somente Adultos</i>		
Idade	1.01 +/- 0.11 (0.99-1.03) p=0.18	---
Aterosclerose	1.96 +/- 0.95 (0.84-4.58) p=0.11	---
DM	2.50 +/- 0.90 (1.22-5.10) p=0.011	2.19 +/- 0.84 (1.0 - 4.78) p=0.048
DRC	1.68 +/- 0.91 (0.58-4.87) p=0.34	---

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram claramente a associação entre CDD e DM em um estudo de coorte de quase 2.000 pacientes. Essa associação já foi descrita na literatura, mas o nível de confiança foi tão baixo que King & Rosenbaum [19] sugeriram anteriormente que "não existe relação essencial entre a calcificação dos ductos deferentes e o diabetes mellitus".

Wilson & Marks [4] avaliaram 60 pacientes com calcificações, dos quais 56 tinham DM. A média de idade dos pacientes com calcificações em seu estudo foi de 50 anos e a CDD foi bilateral em 81,7%, uma frequência semelhante a nossa. Seu estudo foi longitudinal, e eles foram capazes de descrever que a CDD poderia ser detectada nas radiografias abdominais após um período médio de 18,3 anos após o diagnóstico de diabetes.

Em uma revisão de Stasinou et al. [5], sugere-se que calcificações unilaterais do DD estão mais associadas a doenças infecciosas do trato geniturinário do que ao diabetes. Em nossa série, dos 10 pacientes com calcificação unilateral, 5 tiveram diabetes, 2 tiveram DRC e, para 2, nenhum fator de risco presumido foi identificado. Optamos por não analisar a associação entre doença infecciosa e CDD, pois os testes sorológicos específicos para as principais infecções geniturinárias não estavam disponíveis para a maioria dos pacientes. De interesse, em nossa série, o DD calcificado foi aumentado, independentemente do padrão de calcificação, linear ou puntiforme, com o calibre médio quase o dobro do DD não calcificado em pacientes sem nenhuma das condições médicas crônicas avaliadas neste estudo, e cerca de quatro vezes quando comparado ao que é aceito na literatura como normal para a DD [20], mas usando ultrassom ao invés da tomografia computadorizada. Esse achado, o aumento do calibre do DD calcificado, não foi relatado anteriormente na literatura. A comparação com outros estudos não foi possível, pois não existem estudos observacionais disponíveis na literatura, apenas relatos de casos.

O depósito de cálcio é uma condição bem conhecida em pacientes com diabetes [21]. Por exemplo, a calcificação vascular é comum no DM. Em estudo histológico, alguns relatos descrevem a deposição de cálcio no DD ocorrendo na camada externa muscular do DD, um

padrão semelhante às calcificações associadas ao envolvimento das artérias de médio calibre na aterosclerose [21].

O significado clínico desse achado, CDD, ainda não está claro. Considerando que a principal função do DD seja de transportar fluido seminal, condições que alteram sua morfologia parietal, podem levar à infertilidade. E, embora algumas patologias específicas tenham sido associadas à CDD, como tuberculose e infecções por clamídia/gonococos, até o momento não há estudos específicos para apoiar que a CDD comprometa a fertilidade [10-13, 22]. No entanto, Dinulovic & Radonic [23] descobriram que a calcificação impede que o espermatozoide chegue à uretra posterior, reduzindo o peristaltismo do DD, contribuindo potencialmente para a infertilidade relacionada ao diabetes. Além disso, embora a CDD possa causar infertilidade masculina por azoospermia ou oligospermia, uma vasografia contrastada para verificar a potência do DD raramente é realizada devido à sua natureza invasiva e também porque pode obstruir o lúmen do ducto devido à formação de tecido cicatricial, de difícil correção. Além disso, condições subjacentes ao diabetes, como disfunção do colo vesical e ejaculação retrógrada, podem surgir devido à neuropatia autonômica periférica relacionada ao DM [24]. Quando esses pacientes procuram resolver sua infertilidade, geralmente são encaminhados ao departamento de reprodução assistida.

Os primeiros relatos de CDD surgiram no início do século passado [25] e foram baseados em achados radiográficos. A maioria desses relatórios foi descrita em relatos de casos ou em uma série de casos (geralmente poucos casos). Após o advento e ampla utilização dos exames de tomografia computadorizada para uma ampla gama de indicações, houve um interesse renovado nesse achado. Um possível fator contribuinte foi a visualização bastante aprimorada de calcificações usando a TC, que pode destacar calcificações muito sutis que não seriam detectadas pelo filme abdominal convencional. Além disso, a TC é, de longe, muito mais específica para detectar calcificações do que um raio-x. Considerando os padrões de CDD, o padrão fino e linear de calcificação poderia ser, em uma radiografia abdominal, devido (e interpretado) a calcificações vasculares de pequenas artérias (por exemplo, artéria pudenda), limitando, de certa forma, a validação de relatórios anteriores baseado em radiografias simples. Embora, devemos considerar que o trajeto do DD melhora a especificidade, permitindo distinguir de trajetos vasculares [12,26].

No presente estudo, não encontramos associação entre CDD e aterosclerose, apesar da alta prevalência de aterosclerose em nosso coorte. É sabido que a calcificação vascular é

aumentada em pacientes com diabetes (condição apoiada por nossos resultados) e é um marcador de mau prognóstico, com altas taxas de morbimortalidade [27]. Apesar de seu considerável significado clínico, pouco se sabe sobre as vias moleculares pelas quais a calcificação vascular é desencadeada pelo diabetes, onde a calcificação é observada na camada íntima e média do vaso.

Este estudo tem limitações. É um estudo retrospectivo com as limitações inerentes associadas. Avaliamos uma população de pacientes de um hospital terciário, que pode não refletir a população inteira. No entanto, devemos considerar que o uso de uma técnica como a TC em qualquer população, sem uma indicação específica, não seria viável. Além disso, as indicações para a realização da tomografia computadorizada eram diversas e não estavam relacionadas a uma doença específica. Embora tenhamos pesquisado todas as condições mórbidas relacionadas nos registros médicos digitais dos pacientes, não podemos excluir a possibilidade improvável de uma associação oculta que não foi especificamente detalhada por nossa abordagem. Cada exame era avaliado por um único leitor, o que pode ter resultado na falta de CDDs; no entanto, calcificações são geralmente achados bastante evidentes e relativamente fáceis de caracterizar nos exames de TC, independentemente de sua localização. E, finalmente, pela natureza observacional deste estudo, com foco na prevalência e nas associações potenciais, é impossível tirar conclusões sobre o significado clínico da CDD.

Em conclusão, nossos dados fornecem evidências para apoiar a associação entre a calcificação dos vasos deferentes e o DM. Estudos prospectivos e longitudinais adicionais são necessários para explorar o significado clínico da CDD, especialmente em pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

1. Kim B, Kawashima A, Ryu JA, Takahashi N, Hartman RP, King BF Jr. **Imaging of the seminal vesicle and vas deferens**. Radiographics. 2009 Jul-Aug; 29(4): 1105-21. doi: 10.1148/rg.294085235. PMID: 19605659
2. Kretschmer HL. **Calcification of the seminal vesicles**. J Urol 1922; 7: 67-71. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)73875-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)73875-X)
3. Bianchini, A. **Su di un caso di calcificazione quasi totale delle vie deferenziali**. Arch. di Radiol. 6:228-233 ((Jan.) -Feb.) 1930.
4. Wilson JL, Marks JH. **Calcification of the vas deferens; its relation to diabetes mellitus and arteriosclerosis**. N Engl J Med 1951; 245:321-325. DOI: 10.1056/NEJM195108302450902
5. Stasinou T, Bourdoumis A, Owegie P, Kachrilas S, Buchholz N, Masood J: **Calcification of the vas deferens and seminal vesicles: a review**. Can J Urol 2015;22:7594-7598.
6. Banerji JS, Devasia A. **Images in clinical medicine. Calcified vasa deferentia**. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):2043. doi: 10.1056/NEJMicm1009285..
7. Culver GJ, Tannenhaus J. **Calcification of the vas deferens in diabetes**. JAMA. 1960;173(6):648–651. doi:10.1001/jama.1960.03020240036006.
8. Silber SJ, McDonald FD. **Calcification of the seminal vesicles and vas deferens in a uremic patient**. J Urol. 1971 Apr;105(4):542-4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)61570-2.

9. Vilana R, Corachán M, Gascón J, Valls E, Bru C. **Schistosomiasis of the male genital tract: transrectal sonographic findings.** J Urol. 1997 Oct;158(4):1491-3.
10. Camiel MR. **Calcification of vas deferens associated with diabetes.** J Urol. 1961 Nov; 86:634-6. doi: 10.1016/s0022-5347(17)65234-0.
11. Hafiz A, Melnick JC. **Calcification of the vas deferens.** J Can Assoc Radiol. 1968 Jun; 19(2):56-60.
12. Gonzalez-Ortega, Francisco J.; Duque Fernandez De Vega, S. And Garrido Pareja, F.. **Calcificación bilateral de vesículas seminales y conductos deferentes.** Actas Urol Esp [online]. 2009, vol.33, n.2, pp.216-216..
13. Sengoku A, Imanishi O, Hazama M, Takeda Z. **Three cases of vas deferens calcification.** Hinyokika Kiyo. 1993 Nov;39(11):1059-61.
14. Tenenbaum A, Garniek A, Shemesh J, et al: **Dual-helical CT for detecting aortic atheromas as a source of stroke: Comparison with transesophageal echocardiography.** Radiology 208:153-158, 1998.
15. Hsu CY, Chertow GM. **Chronic renal confusion: insufficiency, failure, dysfunction, or disease.** Am J Kidney Dis. 2000 Aug;36(2):415-8. doi: 10.1053/ajkd.2000.8996.
16. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G; **National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.** Ann Intern Med. 2003 Jul 15; 139(2):137-47. doi: 10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013.
17. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/strobe/>. Accessed on July 07th, 2019.

18. D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. **Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases.** *J Clin Epidemiol.* 1996 Dec;49(12):1429-33. doi: 10.1016/s0895-4356(96)00271-5.
19. King JC Jr, Rosenbaum HD. **Calcification of the vasa deferentia in nondiabetics.** *Radiology.* 1971 Sep;100(3):603-6. doi: 10.1148/100.3.603.
20. Schlegel PN, Hardy MP, Goldstein M. **Male reproductive physiology.** In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (eds) *Campbell- Walsh Urology.* 9th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co. 2007; 577–608.
21. Rogers MA, Aikawa E. **Modifying vascular calcification in diabetes mellitus: contribution of O-GlcNAcylation.** *Circ Res.* 2014;114:1074–1076. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303684.
22. Marks JH, Harn DP. Calcification of vas deferens. *AJR* 1942; 47:859–863. <https://www.ajronline.org/doi/ref/10.2214/AJR.19.22672>.
23. Dinulovic D, Radonic G. **Diabetes melitus and Male infertility.** *Arch Andrology* 1990; 25:277-293. <https://doi.org/10.3109/01485019008987617>.
24. Gandhi J, Dagur G, Warren K, Smith NL, Sheynkin YR, Zumbo A, Khan SA. **The Role of Diabetes Mellitus in Sexual and Reproductive Health: An Overview of Pathogenesis, Evaluation, and Management.** *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(6):573-581. doi: 10.2174/1573399813666161122124017.
25. GEORGE S. **Calcification of the vas deferens and the seminal vesicles.** *JAMA.* 1906;XLVII(2):103–105. doi:10.1001/jama.1906.25210020023002f
26. Stabley JN, Towle DA. **Arterial Calcification in Diabetes Mellitus.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2017; 37:205–217. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306258>.

27. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. **Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes.** *Diabetes Care.* 2001 Feb;24(2):335-8. doi: 10.2337/diacare.24.2.335.