

Índice

1. Resumo	3
2. Abstract	5
3. Introdução	7
4. Objectivos	8
5. Material e Métodos	9
6. Desenvolvimento	9
6.1 Epidemiologia.....	9
6.2 Varicocele: etiologia, génese e fisiopatologia.....	10
6.3 Varicocele e infertilidade	11
6.4 Diagnóstico	16
6.5 Tratamento.....	18
6.5.1 Tratamento do varicocele traduz tratamento da infertilidade do casal?	18
6.5.2 Tratamento do varicocele no adolescente.....	19
6.5.3 Indicações para o tratamento do varicocele.....	19
6.5.4 Quais os homens que terão, à partida, melhor prognóstico?.....	21
6.5.5 Tratamento do varicocele: técnicas cirúrgicas/ oclusão percutânea	22
6.5.6 Complicações do tratamento do varicocele: técnicas cirúrgicas/occlusão percutânea.....	25
6.5.7 Tratamento do varicocele: estudos comparativos entre técnicas cirúrgicas e oclusão percutânea	30
6.5.8 Tratamento varicocele: terapêuticas médicas	31

6.5.9 Contribuição do tratamento do varicocele na melhoria dos parâmetros seminais...	33
6.5.10 Relação entre a classificação do varicocele e efeitos do tratamento na fertilidade do casal.....	34
6.5.11 Concepção natural: contributo do tratamento do varicocele	38
6.5.12 Tratamento do varicocele e sucesso das técnicas de reprodução assistida.....	42
7. Conclusão.....	42
8. Bibliografia	45

1. Resumo

Introdução

Actualmente, a infertilidade é um problema em crescimento, estimando-se que a sua prevalência nos casais em idade reprodutiva seja de aproximadamente 15 %. Considera-se que o factor masculino está associado a 50% dos casos documentados.

O varicocele é uma patologia benigna e comum que atinge sensivelmente 15% da população masculina, podendo estar presente em 40% dos doentes com infertilidade.

Objectivos

Este artigo de revisão bibliográfica tem como objectivos expor o tratamento do varicocele e, observar o seu potencial impacto no tratamento da infertilidade masculina.

Material e Métodos

O método utilizado para a elaboração deste artigo consistiu numa extensa revisão de artigos científicos originais e de revisão na Pubmed / Medline (até Novembro de 2011) em língua inglesa, usando os seguintes termos: *varicocele*, *male infertility*, *varicocele treatment*, *varicocelectomy*, *percutaneous occlusion*, *medical treatment*, *semen parameters*, *pregnancy rates*, *assisted reproduction techniques*, em várias combinações. Adicionalmente foram consultados livros e *sites* especializados na área e relevantes para a temática.

Desenvolvimento

A associação entre varicocele e infertilidade masculina é conhecida desde a década de 1950, permanecendo a fisiopatologia do processo incerta.

Os parâmetros seminais estão habitualmente alterados na presença de varicocele e a oligoastenoteratozoospermia é a anormalidade mais comum.

Num contexto de infertilidade conjugal, o tratamento do varicocele tem como propósito melhorar a função testicular e os parâmetros seminais com vista ao aumento da probabilidade de concepção. Todavia, o grau em que o tratamento do varicocele melhora as taxas de

gravidez e o sucesso das técnicas de reprodução assistida, continuam a ser temas controversos.

Actualmente, estão descritas duas vertentes para o tratamento do varicocele: tratamento médico e tratamento cirúrgico, com taxas de complicações e recidiva distintas. A varicocelectomia ou a oclusão percutânea da veia espermática interna afectada, são as terapêuticas mais abordadas na literatura, e as preconizadas na maioria dos casos.

Conclusão

São necessários mais estudos comparativos, controlados e randomizados para uniformizar a informação dispersa por diferentes publicações, com a finalidade de se poder concluir sobre qual o melhor método para o tratamento do varicocele e, qual o verdadeiro impacto na fertilidade de cada doente.

Palavras chave

Varicocele, infertilidade masculina, tratamento do varicocele, varicocelectomia, oclusão percutânea, tratamento médico, parâmetros seminais, taxas de gravidez, técnicas de reprodução assistida.

2. Abstract

Introduction

Currently, infertility is a growing problem, and it is estimated that its prevalence among couples of reproductive age is approximately 15%. It is considered that the male factor is associated with 50% of documented and stated cases.

The varicocele is a common and benign condition that affects about 15% of the men and affects 40% of the patients with infertility.

Objective

This literature review article aims to expose the treatment of varicocele and note its potential impact on the treatment of male infertility.

Materials and Methods

The method used for the preparation of this article consisted in an extensive review of original papers and reviewed articles in Pubmed / Medline (to November 2011) in English, using the following terms: *varicocele*, *male infertility*, *varicocele treatment*, *varicocelectomy*, *percutaneous occlusion*, *medical treatment*, *semen parameters*, *pregnancy rates*, *assisted reproduction techniques*, in several combinations. In addition, there were some consultation books and websites specialized in this area and relevant to this topic.

Evolution

The association between varicocele and male infertility has been known since the 1950s, the pathophysiology of the process remains uncertain.

The semen parameters are usually modified in the presence of varicocele and oligoasthenoteratozoospermia is the most common abnormality.

In the context of a couple's infertility, the treatment of varicocele aims to improve testicular function and semen parameters in order to increase the probability of conception. However,

the degree to which the treatment of varicocele improves pregnancy rates and the success of assisted reproduction techniques, are still controversial topics.

Currently, two aspects are described for the treatment of varicocele: medical treatment and surgical treatment, with dissimilar relapse and complications rates. The varicocelectomy or percutaneous occlusion of the affected internal spermatic vein are the most addressed treatment in the therapeutic drug literature and recommended in most cases.

Conclusion

In order to be able to conclude about the best method for the treatment of varicocele, and what is the real impact on fertility in each patient, it would take more comparative studies, randomized and controlled to standardize the information scattered in different publications.

Keywords

Varicocele, male infertility, treatment of varicocele, varicocelectomy, percutaneous occlusion, medical treatment, semen parameters, pregnancy rates, assisted reproduction techniques.

3. Introdução

O termo infertilidade, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é definido como a incapacidade de alcançar a gravidez após um ano de vida sexual contínua sem uso de métodos contraceptivos. A infertilidade é, actualmente, um problema em crescimento, estimando-se que aproximadamente 15 % dos casais em idade reprodutiva, sejam incapazes de reproduzir após um ano de relações sexuais sem protecção.^{1;2} O factor masculino está associado a 50% dos casos de infertilidade.¹

A infertilidade é classificada como primária e secundária. A infertilidade primária descreve casais que nunca conseguiram engravidar. Por outro lado, numa situação de infertilidade secundária, o casal apresenta dificuldade em voltar a engravidar após ter tido um filho.³⁹

Existem diversos factores que contribuem para a diminuição fertilidade masculina, nomeadamente, anomalias urogenitais congénitas ou adquiridas, infecções do tracto urogenital, aumento da temperatura escrotal, distúrbios endócrinos, anomalias genéticas e factores imunológicos. O varicocele representa uma das causas mais prevalentes, entre as causas de infertilidade masculina potencialmente tratáveis.^{1;3}

O termo varicocele foi pela primeira vez mencionado por um cirurgião britânico, em 1843, para descrever uma dilatação patológica das veias do plexo pampiniforme.⁴ Caracteriza-se pelo refluxo venoso ao nível das veias espermática interna e cremastérica.^{9;16}

A associação entre infertilidade e varicocele é há muito tempo debatida, defendida por muitos investigadores e contestada por outros. Ganhou maior relevo e interesse, por parte dos investigadores, a partir dos anos 50 na sequência de um estudo, realizado por Tulloch WS, que publicou o caso de um homem com varicocele e alteração da maturação testicular comprovada, por biópsia, com melhoria na contagem dos espermatozóides e fertilidade após

varicocelectomia.⁸ Existe uma vasta quantidade de estudos clínicos que demonstram a associação entre o varicocele e a diminuição progressiva da qualidade do espermatozoides ao longo do tempo.⁷

A associação entre varicocele e subfertilidade é consensualmente reconhecida, apesar de ainda não existir unanimidade relativamente às suas consequências e ao benefício resultante do seu tratamento.¹⁷

A paternidade é uma capacidade atribuída a muitos homens com varicocele. No entanto, existem evidências relevantes que demonstram que o varicocele é determinante na fertilidade masculina e, que a varicocelectomia aumenta a probabilidade de um casal obter gravidez espontânea ou através de técnicas de reprodução assistida (TRA).¹⁷

Contudo, o tratamento do varicocele continua a ser um tema controverso, pois os estudos actualmente existentes são muito heterogêneos no padrão de população estudada, sendo escassos os estudos com desenho experimental adequado para avaliar, com rigor, a utilidade do tratamento do varicocele como tratamento do factor masculino de infertilidade.

4. Objectivos

Este artigo de revisão bibliográfica tem como objectivos expor o tratamento do varicocele, nomeadamente, as suas principais indicações, os procedimentos terapêuticos mais relevantes e as complicações associadas. Visa abordar e analisar, sucintamente, o potencial impacto do tratamento do varicocele no tratamento da infertilidade masculina.

5. Material e Métodos

O método utilizado para a elaboração deste artigo consistiu numa extensa revisão de artigos científicos originais e de revisão na Pubmed / Medline (até Novembro de 2011) em língua inglesa, usando os seguintes termos: *varicocele*, *male infertility*, *varicocele treatment*, *varicocelectomy*, *percutaneous occlusion*, *medical treatment*, *semen parameters*, *pregnancy rates*, *assisted reproduction techniques*, em várias combinações. Adicionalmente foram consultados livros e *sites* especializados na área e relevantes para a temática.

6. Desenvolvimento

6.1 Epidemiologia

A infertilidade é, actualmente, um problema em crescimento, estimando-se que aproximadamente 15 % dos casais em idade reprodutiva são incapazes de reproduzir após um ano de relações sexuais sem protecção.^{1,2} O factor masculino é responsável, isoladamente, por cerca de 30 % da infertilidade do casal, em 35 % dos casos a patologia relaciona-se unicamente com o factor feminino, em 20 % com ambos os elementos do casal e os restantes 15 % não têm causa atribuída. Assim, o factor masculino está associado a 50% dos casos de infertilidade.¹

A prevalência estimada de varicocele clínico é de aproximadamente 15% na população masculina em geral. Entre os homens avaliados por infertilidade 19 a 41% apresentam varicocele.⁵ Estudos epidemiológicos sugerem que a prevalência aumenta para 35% em homens com infertilidade primária documentada e encontra-se em os 70 e 81% em homens com infertilidade secundária. Desta forma, a taxa de varicocele é maior em homens com infertilidade secundária sugerindo que este pode ser um factor de declínio progressivo do potencial de fertilidade.^{6:7} Contudo, 80% dos homens com varicocele não têm infertilidade associada.²⁴

Oster J publicou, em 1971, um estudo realizado em crianças de uma escola dinamarquesa, no qual descreve a ausência de varicocele em crianças entre os 6 e os 9 anos. Por outro lado, verificou o aparecimento do varicocele, em número crescente, entre os 10 e 14 anos, concluindo que o varicocele era mais comum após a puberdade.¹⁸ Gorelick JI *et al* publicaram em 1993, nesse sentido, que a incidência do varicocele na pré-puberdade é rara e que aumenta cerca de 15 % na adolescência.⁷

A prevalência do varicocele é maior entre parentes de primeiro grau de pacientes com varicocele comprovado, em comparação com grupos de controlo.^{19; 20}

6.2 Varicocele: etiologia, génese e fisiopatologia

A etiologia e a fisiopatologia do varicocele são processos complexos e multifactoriais.

Existem estudos que evidenciam que o varicocele é um fenómeno dependente da idade. Gorelick JI *et al* publicou um estudo, em 1993, que demonstra que a incidência do varicocele na pré-puberdade é rara e, que aumenta cerca de 15 % na adolescência.⁷

Por outro lado, existem também estudos que visam uma predisposição genética, realçando que prevalência do varicocele é maior entre parentes de primeiro grau de pacientes com varicocele comprovado, em comparação com grupos de controlo.^{19; 20} Esta predisposição genética, associada a factores ambientais, podem culminar em alterações anatómicas, isto é, na dilatação do plexo venoso pampiniforme, definindo varicocele.¹⁷

O mecanismo exacto de formação do varicocele é desconhecido. Todavia, actualmente, estão preconizadas três explicações anatómicas para a origem do varicocele de acordo com a sua fisiopatologia.

A primeira teoria tem por base a anatomia vascular. Enquanto a veia espermática interna direita se insere na veia cava inferior num ângulo oblíquo, a veia espermática interna esquerda insere-se na veia renal esquerda num ângulo recto. Desta forma, há um aumento da

pressão hidrostática no sistema venoso esquerdo, resultando na dilatação do plexo pampiniforme. A segunda teoria postula que a ausência de válvulas venosas competentes conduz à formação do varicocele.⁵ De facto, num estudo realizado em 659 homens com varicocele, 73% não tinham válvulas venosas quando avaliadas por venografia de contraste.¹⁴ A última teoria sugere que, a compressão da veia renal esquerda entre a aorta e a artéria mesentérica superior, aumenta a pressão hidrostática na veia espermática esquerda.^{5,15}

Possivelmente pelas razões supra referidas, aproximadamente 90% dos varicoceles, são unilaterais e do lado esquerdo. A presença de varicocele bilateral é rara, assim como a existência de varicocele unilateral à direita, devendo este último caso, alertar para uma possível massa retroperitoneal que comprometa o retorno venoso no testículo direito.^{3;33}

O varicocele caracteriza-se, desta forma, por refluxo venoso e conseqüente aumento da pressão nas veias espermática interna e cremastérica.^{9,16}

6.3 Varicocele e infertilidade

Segundo Rowe *et al*, o varicocele só pode ser aceite como causa de infertilidade se for acompanhado de alteração dos parâmetros seminais.¹³ Contudo, os mecanismos que estão na base da infertilidade causada pelo varicocele, ainda não estão satisfatoriamente explicados na literatura.

De acordo com vários estudos, o varicocele causa um efeito deletério sobre os índices de função testicular, nomeadamente no tamanho testicular e nos parâmetros espermáticos.

A associação entre a diminuição do volume testicular e varicocele ipsilateral, assim como a influência do volume testicular na função testicular, foram várias vezes descritas. A assimetria testicular, com hipotrofia ipsilateral, foi definida por Salzhauer EW *et al* como um diferencial de volume testicular de 2 mL ou mais.³⁹ Tendo em conta que o volume testicular é

maioritariamente formado pelos túbulos seminíferos, uma diminuição do volume testicular indica, normalmente, uma diminuição da espermatogénese.^{24; 26} A hipotrofia testicular está mais relacionada com anormalidades do espermatozóide do que com o grau de varicocele.¹³

O varicocele causa, em 90% dos casos, danos testiculares que parecem preceder a hipotrofia testicular. Estudos histológicos de biópsias testiculares, de homens com varicocele, indicam graus variáveis de lesão testicular caracterizados por degeneração das células germinativas com impedimento da espermatogénese, por espessamento da membrana basal, por vacuolização das células de Sertoli e por hiperplasia das células de Leydig.¹³

Desta forma, o varicocele compromete a espermatogénese tanto por danos nas células de Sertoli, como pela diminuição da produção de testosterona por parte das células de Leydig, devido às alterações histológicas supra referidas.¹³

Segundo Nevoux P *et al*, as alterações mais frequentemente encontradas nas análises dos parâmetros espermáticos, são a diminuição do número de células espermáticas (oligozoospermia), a diminuição da motilidade espermática (astenozoospermia) e espermatozóides de morfologia anómala (teratozoospermia), de acordo com o que está sumariado na figura 1. A oligoastenoteratozoospermia é, notoriamente, a mais descrita.¹³

Análise dos espermatozóides	Valores de referência	Anormalidades
Número total (10 ⁶ por ejaculado)	≥39	Menor (oligo ou azoospermia)
Motilidade percentual total (progressiva + não progressiva)	≥40	Menor
Vitalidade (% vivos)	≥58	Menor

Figura 1- Análises normais do espermatozóide VS anormalidades induzidas pelo varicocele. Adaptado de Nevoux P *et al*, 2011.

Na prática clínica, segundo um estudo de Benoff S *et al*, publicado em 2004, a maioria dos doentes com varicocele apresenta anormalidades persistentes em pelo menos um parâmetro seminal (contagem, morfologia ou motilidade dos espermatozóides) ou, um teste funcional espermático alterado.²¹ Para alguns investigadores, nomeadamente Marmar JL, de acordo com um estudo realizado em homens com varicocele férteis e inférteis, o varicocele apenas pode comprometer a espermatogénese em homens com manifestações clínicas decorrentes do varicocele.⁹

Vários estudos centram-se na determinação dos mecanismos pelos quais o varicocele causa alterações na espermatogénese e na fertilidade. Muitos desses estudos propõem que a espermatogénese possa ser afectada por factores relacionados com a alteração do fluxo sanguíneo testicular. As principais hipóteses consideradas incluem, a hipertermia, o aumento do *stress* oxidativo, o aumento da pressão venosa e a hipóxia. Em associação, pode ocorrer desequilíbrio hormonal relacionado com alterações das hormonas sexuais e refluxo de metabolitos adrenais. Entre estas causas, o aumento da temperatura escrotal parece ser a hipótese menos contestada, sendo a mais aceite entre os investigadores.²⁷ Por outro lado, não deverá ser a única hipótese a ser considerada, uma vez que, se observam valores de temperatura escrotal sobreponíveis, em muitos casos, entre homens inférteis, com e sem varicocele, e homens férteis.²⁸ É difícil identificar um único factor e, é provável que muitos destes factores contribuam para o fenótipo de infertilidade visto na prática clínica. Além disto, o estilo de vida dos pacientes, toxinas, factores genéticos e fenómenos de auto-imunidade são, provavelmente, potenciais cofactores no desenvolvimento e implicações do varicocele.^{5,9-12,17}

O fluxograma da figura 2 mostra a progressão do varicocele e o espectro de efeitos que contribuem para a infertilidade.¹⁷

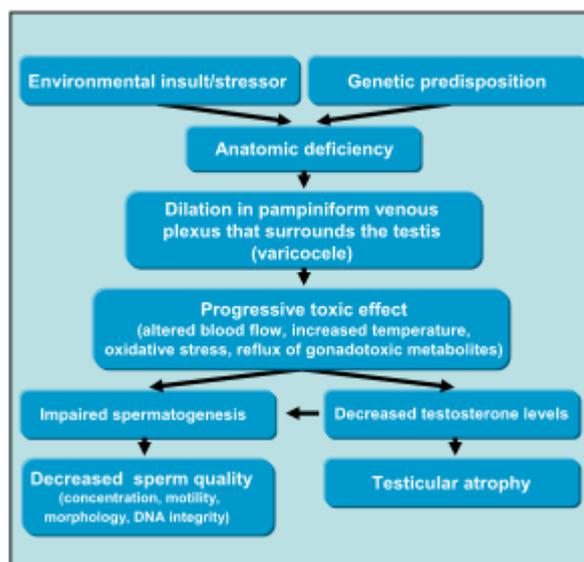


Figura 2 - Progressão do varicocele e o espectro de efeitos que contribuem para a infertilidade. Retirado de Will *et al*, 2011.

Assim, o mecanismo fisiopatológico exacto através do qual esses factores diminuem a fertilidade masculina permanece incerto. Kantartzi PD *et al* colocaram a hipótese do mecanismo principal ser a lesão do ácido desoxirribonucleico (ADN) dos espermátócitos, devido ao aumento do *stress* oxidativo.¹⁵ Foi demonstrada uma frequência maior de aneuploidia e fragmentação do ADN do esperma, antes da varicocelectomia comparativamente com os resultados do pós-operatório.¹³ Verificou-se, ainda, que nos homens com varicocele a apoptose das células germinativas está aumentada.¹⁵ Encontra-se, também, descrito que a diminuição da contagem dos espermatozóides está associada a elevados níveis de apoptose no esperma testicular e no esperma ejaculado.²¹

O varicocele unilateral pode ter consequências na circulação sanguínea, temperatura e histologia bilaterais.²¹

De acordo com vários estudos, os efeitos do varicocele nos índices de função testicular, nomeadamente nos parâmetros do sémen e tamanho testicular, são progressivos ao longo do tempo em homens com mais de 30 anos. Nestes homens, a concentração de

espermatozóides está diminuída e existe uma alteração da função das células de Leydig, associada a uma diminuição da concentração de testosterona ao longo do tempo.^{22,23} Gorelik *et al*, nesse sentido, concluíram que o varicocele é mais prevalente em homens com infertilidade secundária, do que nos homens com infertilidade primária e, que os homens com varicocele e infertilidade secundária são, normalmente, mais velhos e apresentam parâmetros seminais inferiores.⁷ No entanto, este estudo não compreende outros potenciais cofactores de diminuição da fertilidade do casal, nomeadamente a idade avançada do elemento feminino.

Por outro lado, recentemente, Walsh TJ *et al* verificaram que, apesar dos homens com varicocele e com infertilidade secundária serem em média mais velhos e terem companheiras mais velhas, apresentam parâmetros seminais superiores aos dos homens com varicocele e infertilidade primária.²⁵ Segundo um estudo comparativo de Resorlu B *et al*, relativamente ao impacto da idade no sucesso da varicocelectomia, concluiu-se que a idade não é um factor estatisticamente significativo no sucesso da cirurgia convencional ou microcirurgia, sendo os resultados similares em todas as idades. Isto porque verificaram a ausência de alterações com significado estatístico nos parâmetros hormonais e no esperma com o avançar da idade, defendendo desta forma, a perspectiva que no adulto o varicocele não tem um papel lesivo progressivo.⁵⁷

Apesar de na literatura existirem estudos que demonstram os efeitos indesejáveis progressivos que o varicocele tem sobre a fertilidade com a idade, se considerarmos que o crescimento testicular ocorre em adolescentes após varicocelectomia e que a reversão da atrofia após tratamento do varicocele no adulto não ocorre, então constatamos que, por um lado, parece existir um conjunto de evidências que apoiam o efeito deletério do varicocele progressivo ao longo da adolescência e, por outro, ainda prevalece uma enorme controvérsia sobre o mesmo efeito na idade adulta.³⁹

Em suma, a prevalência mais elevada de varicocele em homens inférteis, a associação entre varicocele e a atrofia testicular ipsilateral, as alterações observadas nos parâmetros espermáticos e fertilidade em modelos animais e a melhoria destes após reparação cirúrgica, constituem as principais evidências a favor do efeito negativo do varicocele sobre a fertilidade masculina.²⁹

Independentemente do mecanismo específico, a fisiopatologia do varicocele é multifactorial, envolvendo efeitos adicionais que interligados aumentam os efeitos prejudiciais na espermatogénese. É importante sublinhar a influência dos cofactores genéticos e do estilo de vida. Isto porque, a diferença na incidência destes cofactores pode explicar, em parte, o conflito presente na literatura relativamente à associação entre varicocele e infertilidade.¹⁷

6.4 Diagnóstico

Existem vários meios de diagnóstico descritos capazes de identificar o varicocele. Entre eles, o exame objectivo, a termografia, o eco-Doppler, a venografia ou a cintigrafia. Os métodos mais usados são o exame objectivo e o eco-Doppler.¹⁷

O diagnóstico do varicocele deve ser feito através do exame objectivo do testículo, em ambiente quente. A inspecção e a palpação do escroto em ortostatismo durante a manobra de Valsalva é o procedimento preconizado. O varicocele raramente é palpável com o doente em decúbito dorsal. Apresenta-se como uma massa compressível, indolor, muitas vezes maior em volta do testículo, com aumento da turgescência nas veias, devido à pressão abdominal aumentada.^{15,39}

O termo varicocele clínico é atribuído a todos os que são diagnosticados através do exame físico.¹⁷ Por outro lado, define-se por varicocele subclínico aqueles que não são palpáveis ou visíveis nem mesmo durante a manobra de Valsalva, sendo apenas demonstráveis através do recurso a exames complementares de diagnóstico.¹³

Neste sentido, Dubin L e Amelar RD desenvolveram um sistema de classificação, muito útil, na prática clínica que inclui os seguintes graus:

- Grau 1: varicocele palpável, apenas durante a manobra de Valsalva, e não visível;
- Grau 2: varicocele palpável, em ortostatismo ou durante a manobra de Valsalva, mas não visível;
- Grau 3: varicocele palpável e visível.¹³

O diagnóstico executado por esse método tem, contudo, algumas limitações nomeadamente a presença de variabilidade inter-examinador. Assim, pode justificar o recurso a outros meios de diagnóstico, pois depende do nível de perícia de cada examinador.³⁰

Desta forma, é de realçar a utilidade do eco-Doppler como meio complementar de diagnóstico mais objectivo. Este permite confirmar o diagnóstico do varicocele, quantificar a hipotrofia testicular e demonstrar possíveis anormalidades do parênquima testicular.^{13,30} Os critérios de diagnóstico do varicocele por esta técnica visam, pelo menos, a presença de veias dilatadas com diâmetro superior a 3.0 mm, com concomitante reversão do fluxo após a manobra de Valsalva.³² No entanto, actualmente, não há indicação para recurso à ecografia ou outro método de imagem para o diagnóstico de varicoceles subclínicos pois, apenas os varicoceles palpáveis têm relação com a infertilidade.^{13;31} O eco-Doppler é um procedimento legítimo em investigação. No entanto, na prática clínica deve ser reservado para casos duvidosos ao exame objectivo.

De referir que, dependendo do tratamento escolhido, podem ainda ser necessários outros meios de diagnóstico, nomeadamente a radiografia, se a opção de tratamento passar pela escleroterapia ou embolização anterógrada ou retrógrada.¹³

A classificação do varicocele pelo exame objectivo é a que parece ter maior utilidade, mostrando correlação com o impacto sobre a fertilidade e com a resposta ao tratamento.¹⁷

Importante sublinhar que a avaliação de um homem infértil com varicocele deve ser baseada no espermograma, devendo incluir pelo menos duas análises do esperma.¹³

6.5 Tratamento

6.5.1 Tratamento do varicocele traduz tratamento da infertilidade do casal?

Existem, actualmente, evidências significativas de que o varicocele tem um efeito nocivo sobre os parâmetros seminais e fertilidade e, que a varicocelectomia pode não só prevenir o declínio progressivo da função testicular, como também, reverter os danos.

Tulloch WS, num estudo publicado no início dos anos 50, referiu melhoria na contagem dos espermatozóides e fertilidade após varicocelectomia.⁸ Contudo, Jarro JP, num estudo controlado, prospectivo e randomizado, conclui que o tratamento cirúrgico tem algum efeito sobre a espermatogénese mas não demonstrou alterações nas taxas de gravidez.²⁹ Por outro lado, Evers JL *et al*, entre outros investigadores, demonstraram não existir qualquer benefício associado à varicocelectomia.³⁵ Posição defendida por uma revisão da *Cochrane*, de 2009, que concluiu que o tratamento do varicocele pouco melhora as probabilidades de concepção natural, quando este está presente como única explicação comprovada para a infertilidade.⁴¹ No entanto, é importante referir que a metodologia do estudo incluía pacientes com varicocele subclínico e sem alterações dos parâmetros seminais.

A decisão de usar o tratamento do varicocele, como tratamento da infertilidade, é pouco clara, devendo-se estudar, antes de proceder ao tratamento, a idade da parceira sexual, a duração do período durante o qual o casal não conseguiu engravidar e os parâmetros seminais.³³

6.5.2 Tratamento do varicocele no adolescente

Em adolescentes com hipotrofia testicular ipsilateral verificou-se, em 50 a 80% dos casos, a retoma do crescimento testicular após varicocelectomia. Embora a análise dos parâmetros seminais seja, em grande parte, impraticável nesta população, pelo menos um relatório mostrou melhoria nos parâmetros seminais após correção do varicocele nesta faixa etária. Além disso, o tratamento do varicocele nos adolescentes não causa morbidade significativa e admite-se a preservação da fertilidade, pelo menos nos primeiros 10 anos de seguimento pós-operatório. Assim, a varicocelectomia na adolescência tem sido proposta como uma intervenção terapêutica, tanto para preservar a fertilidade como para preservar o crescimento testicular.³⁹

Existem evidências que a varicocelectomia na adolescência, apesar de não mostrar uma relação de causa/efeito, em muitos casos preserva a fertilidade e o crescimento testicular.³⁹

6.5.3 Indicações para o tratamento do varicocele

Inicialmente, quando ainda não era reconhecida a associação entre varicocele e infertilidade, as indicações para o tratamento eram a dor e a melhoria estética.²⁶

Actualmente, baseada nos estudos correntes e nas recentes publicações relativas à avaliação e tratamento do varicocele da *European Association of Urology* (EAU), *American Urological Association* (AUA), da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) e da *French Urological Association* (FUA), a correcção do varicocele deve ser recomendada ao elemento masculino em casais que pretendem engravidar apenas quando as seguintes condições estão presentes:

- Varicocele palpável;
- Infertilidade do casal documentada;
- Parceira com fertilidade normal ou com infertilidade potencialmente corrigível;
- Parceiro do sexo masculino com um ou mais parâmetros seminais alterados;

Deve-se acrescentar, ao supra exposto, que um adulto do sexo masculino que apresente varicocele palpável e alteração dos parâmetros seminais é sempre candidato a varicocelectomia, mesmo que não pretenda paternidade no momento, mas se desejar fertilidade futura.^{13;33; 35}

Assim, o tratamento do varicocele não é indicado em homens adultos com varicocele e parâmetros seminais normais, mesmo na presença de hipotrofia testicular.

Segundo a Sociedade Portuguesa de Andrologia (SPA), o tratamento do varicocele pode ainda ser realizado na presença de dor crónica persistente.

O tratamento do varicocele em adolescentes, segundo as *guidelines* da EAU, é preconizado quando se observa comprometimento do crescimento testicular progressivo, documentado por exames clínicos seriados.³⁸

As directrizes actuais para a gestão do tratamento do varicocele estão resumidas na figura 3.

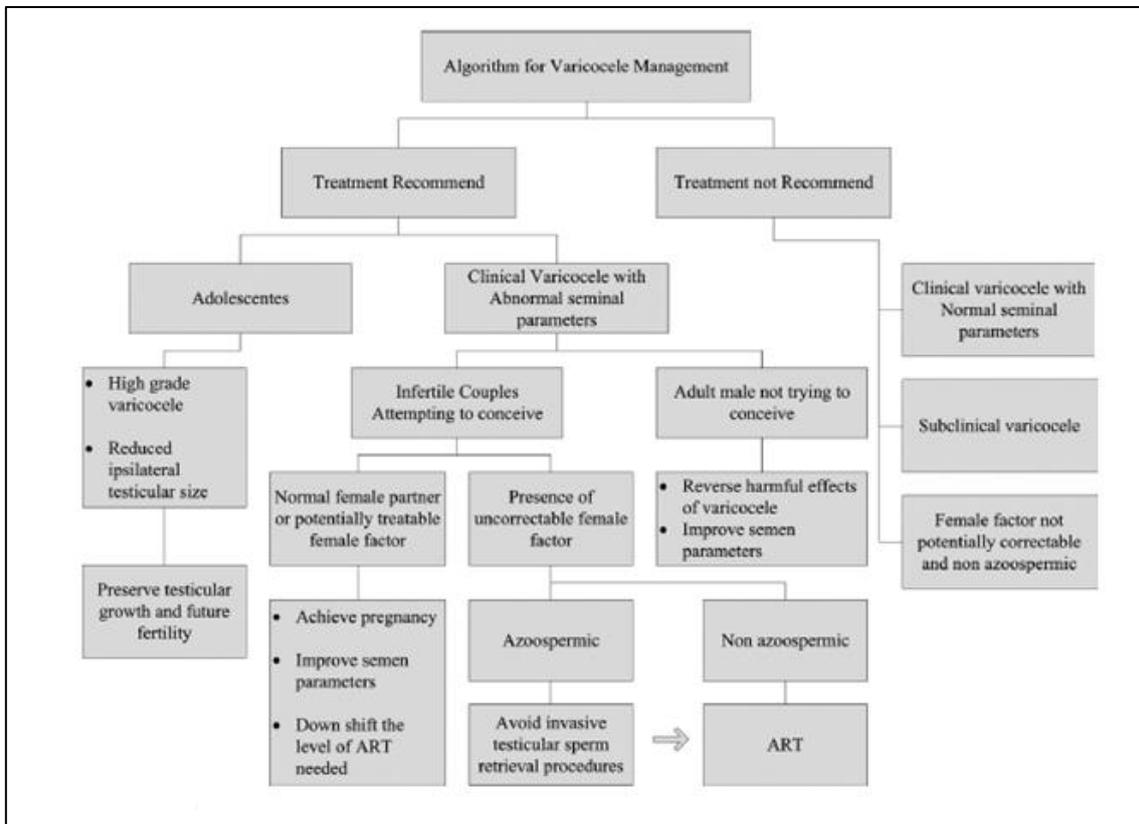


Figura 3 - Directrizes actuais para a gestão do tratamento do varicocele. Retirado Cocuzza M *et al*, 2008.

De realçar que, após o tratamento do varicocele, o tempo médio para melhoria dos parâmetros seminais é de aproximadamente cinco meses. O tempo para e alcançar gravidez espontânea pode atingir cerca de sete meses, em média.³³

6.5.4 Quais os homens que terão, à partida, melhor prognóstico?

De acordo com o que está exposto na figura 4, um melhor prognóstico verifica-se na presença de determinados critérios. Entre eles, o grau de varicocele, o valor da hormona folículo-estimulante (FSH) e o número total de espermatozóides móveis. Assim, constatou-se

que os homens com varicocele de grau III, valor de FSH normal e número total de espermatozoides móveis superior a 5×10^6 , antes do tratamento, têm subjacente maior probabilidade de alcançar gravidez espontânea após tratamento.

Por outro lado, a redução do volume testicular e a presença de microdeleções do cromossoma Y antes do tratamento, estão associadas a um prognóstico menos favorável pós-varicocelectomia. O cromossoma Y desempenha um papel crítico no controlo da espermatogénese estando, portanto, relacionado com um pior prognóstico em termos de melhoria dos parâmetros seminais e de fertilidade.

Estes indicadores de prognóstico podem, por um lado, ajudar a identificar os homens com varicocele que têm melhor prognóstico para o tratamento com varicocelectomia e, por outro, ajudar a seleccionar os casais mais prováveis de serem candidatos iniciais para TRA.³³

Good prognosis	Poor prognosis
High grade varicocele (grade III)	Subclinical varicocele
Normal serum FSH *	Presence of Y chromosome microdeletion
Total motility > 60% *	Testicular Atrophy *
Total motile sperm count > 5×10^6 *	Total motile sperm count < 20×10^6 **

Notes: FSH, Follicle-stimulating hormone. * Before varicocele repair.
** After varicocele repair

Figura 4 – Indicadores de prognóstico em homens inférteis com varicocele. Retirado Cocuzza M *et al*, 2008.

6.5.5 Tratamento do varicocele: técnicas cirúrgicas / oclusão percutânea

Actualmente, estão preconizadas duas abordagens no tratamento do varicocele: laqueação cirúrgica e oclusão percutânea da veia espermática interna afectada.⁴² Estas técnicas têm como objectivo interromper o refluxo de sangue para o varicocele melhorando, desta forma, a qualidade do esperma.⁴³

O melhor tratamento para o varicocele, em homens inférteis, tem por base a técnica com melhoria mais acentuada dos parâmetros seminais, maior taxa de gravidez espontânea e menores taxas de complicações ou recorrência. A técnica ideal deve laquear a veia espermática interna e, preservar a artéria espermática e os vasos linfáticos.

O tratamento cirúrgico do varicocele pode ser realizado através de vários métodos cirúrgicos abertos, incluindo abordagens retroperitoneal (Palomo, 1948), inguinal (Ivanissevich, 1960), e subinguinal (Marmar), assim como através de técnicas laparoscópicas. A eficácia entre as técnicas é quase equivalente. Portanto, deve ser dada atenção especial à morbidade de cada procedimento e à experiência individual de cada cirurgião.

Palomo descreveu pela primeira vez, em 1948, a abordagem retroperitoneal clássica. Esta técnica tem por base a laqueação alta da veia espermática interna e a preservação da artéria espermática interna, através da exposição separada da veia espermática interna. Visa ainda o encerramento do canal inguinal.⁴⁵ Esta técnica tem, contudo, uma elevada taxa de recorrência (até 29%). No pós-operatório verificam-se complicações, nomeadamente o hidrocele em 5 a 10% dos casos.³⁸

Posteriormente, surgiram as abordagens inguinal e a subinguinal. A abordagem inguinal envolve uma incisão ao nível do orifício inguinal externo e a técnica subinguinal abaixo deste. A abordagem inguinal tem menor taxa de recidiva e permite que os vasos linfáticos sejam preservados. Todavia, como implica a abertura do canal inguinal, tem um período de recuperação pós-operatório maior. A abordagem subinguinal segue os mesmos princípios e tem a vantagem de preservar a aponevrose do músculo oblíquo externo e o canal inguinal, minimizando a dor. Contudo, é tecnicamente mais difícil de executar.³³ Esta técnica facilita o acesso ao cordão espermático, especialmente entre os homens obesos e com antecedentes de cirurgia inguinal. Estas técnicas, adicionalmente à supra descrita, permitem a

laqueação das veias espermáticas externas que, em alguns casos, contribuem também para a formação do varicocele.⁴⁶ A abordagem inguinal apresenta uma taxa de recorrência de 13,3%.³⁸

Embora o melhor método não esteja comprovado em estudos baseados na evidência, a maioria dos especialistas, com base na literatura disponível, prefere a varicocelectomia microcirúrgica subinguinal ou inguinal.³³ A anatomia familiar, a baixa morbidade e alta eficácia fazem destas técnicas procedimentos quase ideais.

As duas últimas técnicas descritas podem ser auxiliadas por um microscópio cirúrgico. O uso do microscópio proporciona uma ampliação entre 6 a 25 vezes, permitindo uma melhor visualização e minimizando o risco de complicações decorrentes da cirurgia. Permite a preservação da artéria espermática, bem como dos vasos linfáticos, reduzindo a incidência de hidrocele e o risco de isquemia ou atrofia testicular. O risco de persistência ou recorrência de varicocele é, desta forma, também muito diminuído.⁴⁷ A taxa de recorrência situa-se entre os 0,8 e os 4%.³⁸

Referir ainda a abordagem laparoscópica que, embora seja muito semelhante à abordagem retroperitoneal em termos de identificação das estruturas anatómicas, permite uma maior ampliação relativamente aos outros procedimentos não microcirúrgicos abertos.¹⁷ Apesar da abordagem laparoscópica ser uma alternativa para o tratamento do varicocele, o risco de complicações intra-peritoneais e o elevado custo do equipamento têm posto em causa o custo-benefício desta abordagem.⁴⁴ Esta técnica tem uma taxa de recorrência que varia entre os 3 e os 7%.³⁸

A oclusão percutânea é um método menos invasivo realizado por embolização ou escleroterapia venosa. A embolização é realizada com sucesso em cerca de 90% dos casos e

utiliza dispositivos mecânicos para a oclusão da veia espermática interna, nomeadamente balões e espirais metálicos.⁴⁹ A veia espermática interna é atingida principalmente através da canulação da veia femoral por uma abordagem retrógrada. Esta técnica tem uma taxa de recorrência entre os 3.8 e os 10%.³⁸ As vantagens da embolização percutânea incluem a natureza relativamente não invasiva da técnica e a preservação da artéria espermática. Em muitos casos, pode ser útil para o tratamento dos varicoceles que persistem ou recorrem após a cirurgia tradicional.³³ Por outro lado, a escleroterapia venosa visa a oclusão de todas as veias que drenam para a veia espermática interna através da injeção de uma solução esclerosante. Esta técnica, relativamente à anterior, tem a vantagem de ocluir todas as veias que drenam para a veia espermática interna. A escleroterapia venosa pode ser anterógrada ou retrógrada. A escleroterapia venosa anterógrada é um tratamento fácil e eficaz para o varicocele sintomático. Pode reverter, significativamente, a disfunção testicular e melhorar a espermatogénese em homens com oligoastenoteratospermia, bem como induzir a produção de espermatozóides em homens com azoospermia, melhorando as taxas de gravidez em casais subférteis.⁴⁸ A taxa de recorrência desta técnica é de aproximadamente 9%. Por outro lado, a escleroterapia venosa retrógrada tem uma taxa de recorrência de 9.8%.³⁹

6.5.6 Complicações do tratamento do varicocele: técnicas cirúrgicas / oclusão percutânea

De acordo com o supra exposto, duas técnicas são actualmente utilizadas no tratamento do varicocele: laqueação cirúrgica e oclusão percutânea da veia espermática interna afectada. Nenhum destes métodos se revelou mais eficaz na melhoria da fertilidade do que o outro. Contudo, os dois métodos diferem nas suas taxas de recorrência e nas possíveis complicações.⁴²

A prevalência de efeitos adversos, após varicocelectomia, é extremamente baixa. Entre as complicações mais comuns incluem-se o hidrocele, a recorrência, a laqueação ou lesão da artéria espermática e a atrofia testicular.

O hidrocele era a complicação mais comum após varicocelectomia não microscópica, sendo a sua taxa de incidência de aproximadamente 7%, presumivelmente devido à laqueação dos vasos linfáticos do testículo. Em cerca de metade dos casos justifica-se a hidrocelectomia cirúrgica, devido ao desconforto causado pelo tamanho do hidrocele. No entanto, com o advento da microcirurgia, a identificação e preservação dos vasos linfáticos está facilitada, pelo que a incidência de hidrocele pós-varicocelectomia diminuiu drasticamente.^{17,33} De acordo com uma meta-análise, realizada por Cayan S *et al*, para averiguar qual a melhor técnica para o tratamento do varicocele palpável uni ou bilateral, em homens inférteis, verifica-se uma taxa de incidência de hidrocele de 8,24% quando aplicada a técnica de Palomo, de 7,3% na varicocelectomia inguinal ou subinguinal, de 0,44% quando se recorre à microcirurgia e de 2,84% na varicocelectomia laparoscópica.⁴⁶

A recorrência após varicocelectomia é a complicação com taxa mais variável dependendo da técnica preconizada. Em alguns estudos, a taxa pode variar entre os 0 e os 35%.¹⁷ De acordo com uma meta-análise, realizada por Cayan S *et al*, no sentido de averiguar qual a melhor técnica para o tratamento do varicocele palpável uni ou bilateral, em homens inférteis, observa-se uma taxa de recorrência de 14,97% quando se recorre à abordagem de Palomo, de 2,63% quando aplicada a varicocelectomia macroscópica inguinal ou subinguinal, de 4,3% na varicocelectomia laparoscópica, 1,05% na varicocelectomia microcirúrgica e de 12,7% na embolização.⁴⁶ Estes resultados estão descritos na figura 5.

Technique	Authors	n ^a	Recurrence, No. ^b (%)	Hydrocele, No. ^c (%)
Palomo			65/434 (14.97)	19/241 (8.24)
	Cayan et al, 2000	232	36/232 (15.51)	12/132 (9.09)
	Watanable et al, 2005	50	6/50 (12)	5/50 (10)
	Ghanem et al, 2004	109	8/109 (7)	7/109 (6.4)
	Yavetz et al, 1992	43	15/43 (35)	NA
Microscopic			23/2184 (1.05)	9/2001 (0.44)
Subinguinal	Watanable et al, 2005	66	0	0
	Ghanem et al, 2004	304	0	5/304 (1.6)
	Jungwirth et al, 2001	272	4/272 (1.4)	1/272 (0.3)
	Orhan et al, 2005	65	2/65 (3)	0
	Kumar and Gupta, 2003	100	1/50 (2)	0
	Marmar and Kim, 1994	466	4/606 (0.82)	1/466 (0.2)
Inguinal	Orhan et al, 2005	147	1/147 (0.68)	0
	Ito et al, 1993	56	2/56 (3.57)	0
	Goldstein et al, 1992	382	4/382 (0.6)	0
	Cayan et al, 2000	236	5/236 (2.11)	1/143 (0.69)
Laparoscopic			4/93 (4.3)	5/176 (2.84)
	Watanable et al, 2005	33	2/33 (6.1)	1/33 (3.3)
	Meehan et al, 1992	51	NA	1/51 (2)
	Enquist et al, 1994	14	1/14 (7.14)	0
	Jarrow et al, 1993	46	1/46 (2.17)	0
	Milad et al, 1996	32	NA	3/32 (9.4)
Radiologic embolization			13/102 (12.7)	NA

	Yavetz et al, 1992	51	12/51 (24)	NA
	Nabi et al, 2004	71	1/51 (2)	NA
Macroscopic inguinal or subinguinal			16/608 (2.63)	41/565 (7.3)
	Ross and Ruppman, 1993	565	0	41/565 (7.3)
	Yavetz et al, 1992	43	16/43 (37)	NA

Abbreviation: NA, not applicable.

a Reported number of patients in the series.

b Reported number of patients who were examined for postoperative recurrence.

c Reported number of patients who were examined for postoperative hydrocele.

Figura 5— Recidiva pós-operatória e taxas de formação de hidrocele entre as diferentes técnicas de tratamento do varicocele. Retirado de Cayan S *et al*, 2008.

Pelo supra exposto, conclui-se que a taxa de recorrência e a formação de hidrocele diminuiu consideravelmente com o advento da microcirurgia.

A laqueação ou lesão da artéria testicular é uma complicação rara, no entanto mais prevalente quando são aplicadas técnicas não microcirúrgicas, tendo a sua incidência diminuído com o aparecimento da microcirurgia. Contudo, a verdadeira incidência não é conhecida. Devido à presença de outras artérias responsáveis pela vascularização do testículo, a lesão da artéria espermática nem sempre resulta em atrofia testicular.¹⁷ De acordo com um estudo publicado por Shamsa A et al, a abordagem subinguinal foi a única que apresentou taxa de atrofia testicular, 0.68% num universo de 1375 indivíduos estudados. Neste mesmo estudo, verifica-se que a taxa de ausência de complicações é superior na técnica de Palomo, 91,2%, relativamente à abordagem subinguinal, 88,8%.⁵⁰

As complicações, mais frequentes, decorrentes da varicocelectomia laparoscópica, são a lesão da artéria testicular ou dos vasos linfáticos.³⁸ De acordo com o sumariado na figura 6,

a taxa de complicações é de 7.59%. Outras complicações resultantes desta técnica estão também referidas na figura 6.⁴⁶

Authors	n	No. and Reported Complications (%)
Watanable et al, 2005	33	2 scrotal subcutaneous emphysema (6.1)
Enquist et al, 1994	14	1 inferior epigastric artery injury, 1 epididymitis, 1 blood transfusion (21.4)
Milad et al, 1996	32	1 severe scrotal pain (3.1)
Total	79	6 (7.59)

Figura 6 – Complicações da varicocelectomia laparoscópica. Retirado de Cayan S *et al*, 2008.

As complicações habitualmente associadas à escleroterapia anterógrada consistem na atrofia testicular, hematoma escrotal, epididimite e eritema no flanco esquerdo. Relativamente aos doentes submetidos a escleroterapia retrógrada, a taxa de recorrência é sensivelmente superior à anterior. A embolização retrógrada apresenta como principais complicações a trombose do plexo pampiniforme com dor, hematoma sangrante, infecção, hidrocele, perfuração vascular, migração ou deslocamento das espirais metálicas e complicações radiológicas. Estas complicações, apesar de incomuns, são relevantes.³⁸ De acordo com o que está sintetizado na figura 7, num universo de 324 doentes que foram submetidos a embolização, em 13,05% a intervenção não foi bem sucedida.⁴⁶

Authors	N	Unsuccessful Intervention, No. (%)
Tanahatoe et al, 2004	61	11 (18)
Nabi et al, 2004	71	3 (4.2)
Feneley et al, 1997	84	16 (19)
Ferguson et al, 1995	87	8 (9)
Gonzalez et al, 1981	11	3 (27.3)
Total	314	41 (13.05)

Figura 7 – Taxas de insucesso da embolização. Retirado de Cayan S *et al*, 2008.

6.5.7 Tratamento do varicocele: estudos comparativos entre técnicas cirúrgicas e oclusão percutânea

O melhor método para o tratamento do varicocele em homens inférteis continua a ser um tema muito debatido e, amplamente abordado na literatura. Todavia, os estudos de comparação entre as diferentes técnicas são escassos e muito heterogêneos. Existem poucos estudos comparativos, randomizados e controlados.

Cayan S *et al* concluíram numa meta-análise, realizada com homens inférteis com varicocele palpável, que a varicocelectomia microcirúrgica apresenta menor taxa de formação de hidrocele (0,4 *versus* (vs) 2-8%), menor taxa de recorrência pós-operatória (1 vs 2-15%), e uma maior taxa de gravidez espontânea (41 vs 30-38%) comparativamente com a varicocelectomia não-microcirúrgica nomeadamente pela abordagem de Palomo, subinguinal ou inguinal, embolização e varicocelectomia laparoscópica.⁴⁶

Nessa sequência, outros estudos comparativos entre as diferentes técnicas de tratamento do varicocele, demonstraram que a varicocelectomia microcirúrgica apresenta menor taxa de recorrência e de formação de hidrocele.^{38;52-56}

O método mais adequado para tratamento do varicocele, persistente ou recorrente, é a microcirurgia apresentando melhorias significativas na concentração de espermatozóides e aumento do número total de espermatozóides móveis. Grober ED *et al* verificaram, ainda, um efeito benéfico sobre os níveis séricos de testosterona, volume testicular, assim como um aumento das taxas de gravidez após varicocelectomia microcirúrgica.⁵⁸

Outros estudos comparativos, entre a eficácia da laqueação cirúrgica e a embolização, revelaram uma taxa de gravidez espontânea semelhante em ambos os grupos, assim como um aumento sobreponível da contagem e motilidade dos espermatozóides.^{51;43}

As técnicas de oclusão percutânea, a embolização e a escleroterapia, têm menor risco de formação de hidrocele e estão associadas a uma recuperação do tratamento mais rápida.^{33;46;52}

Pelo supra exposto, a varicocelectomia microcirúrgica parece ser a técnica que se distingue entre as outras técnicas abordadas, especialmente em termos menor taxa de recorrência e complicações. Contudo, faltam estudos com um elevado número de doentes, prospectivos, randomizados, controlados e comparativos em homens inférteis com varicocele, para comparar a eficácia da varicocelectomia microcirúrgica com outras modalidades de tratamento do varicelo.

6.5.8 Tratamento varicocele: terapêuticas médicas

O estilo de vida pode ter um impacto relevante na fertilidade do casal.

Nevoux P *et al* verificaram, numa revisão bibliográfica publicada em 2011, que os homens inférteis devem ser aconselhados e encorajados a adoptarem um estilo de vida saudável e a corrigirem determinados factores de risco.¹³

Assim, esta população deve evitar o excesso de peso corporal, reduzir o consumo de bebidas alcoólicas e evitar hábitos tabágicos. Isto porque, o excesso de peso tem um efeito deletério na motilidade dos espermatozóides e na taxa de fragmentação do ADN. Os outros cofactores têm um efeito negativo na fertilidade do casal, pois promovem o aumento do *stress* oxidativo, que é induzido primariamente pela presença do varicocele. Destes cofactores o tabaco é o que aumenta mais o *stress* oxidativo. De referir que, segundo Dorfman, é possível reverter a redução da fertilidade com a cessação tabágica, num ano.¹³

O tratamento médico baseia-se, principalmente, no aconselhamento do casal, no sentido de eliminar os cofactores com impacto importante na fertilidade, no recurso ao tratamento hormonal e no uso de substâncias com acção antioxidante.

O tratamento com suplementos hormonais, nomeadamente citrato de clomifeno, citrato de tamoxifeno e a gonadotrofina coriónica humana (hCG), em doentes que não obtêm melhorias após tratamento cirúrgico, tem demonstrado benefícios nos parâmetros seminais e nas taxas de gravidez espontânea.¹²

Unal *et al* num estudo randomizado, com 42 homens inférteis com varicocele subclínico unilateral à esquerda submetidos a varicocelectomia (abordagem de Palomo) ou terapêutica hormonal com citrato de clomifeno, constatou melhorias em certos parâmetros seminais, nomeadamente na concentração e motilidade dos espermatozóides.¹⁷

Fang Y *et al* demonstraram, num estudo publicado em 2009, que o tratamento de homens inférteis com varicocele com escina (extracto da semente de *Aesculus*

hippocastanum) melhora a qualidade do espermatozoide devido, provavelmente, às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias.⁶¹

O tratamento com anti-inflamatórios não esteróides mostrou uma melhoria nos parâmetros seminais e nas taxas de gravidez espontânea.¹²

6.5.9 Contribuição do tratamento do varicocele na melhoria dos parâmetros seminais

Ao longo dos anos, vários estudos têm demonstrado melhorias significativas num ou mais parâmetros seminais em homens inférteis com varicocele palpável e com parâmetros seminais alterados. Porque a espermatogênese humana demora, na maior parte dos casos, cerca de 72 dias, as primeiras melhorias no resultado das análises seminais não são, geralmente, aparentes até aos 3/4 meses após a cirurgia.

Agarwal A *et al* realizaram uma meta-análise, incluindo 17 estudos sobre o resultado do tratamento do varicocele através da varicocelectomia microcirúrgica e da varicocelectomia não microcirúrgica (abordagem de Palomo), em homens inférteis com varicocele palpável e parâmetros seminais alterados. Este estudo demonstrou melhoria significativa na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides após varicocelectomia microcirúrgica ou varicocelectomia de Palomo.³¹

Foi também publicado outro estudo que sublinha uma melhoria dos parâmetros seminais em aproximadamente 65% dos homens após varicocelectomia.⁵⁹

Por outro lado, uma revisão sistemática do tratamento do varicocele como tratamento da infertilidade masculina concluiu que as técnicas cirúrgicas ou radiológicas não parecem ser um tratamento eficaz. Na medida em que, não representam uma melhoria na fertilidade.

Contudo, esta meta-análise foi muito criticada por incluir pacientes com parâmetros seminais normais e com varicoceles subclínicos.³³

Recentemente foi publicada uma meta-análise, realizada para tentar resolver essa controvérsia, incluindo apenas ensaios controlados, randomizados e estudos observacionais. Esta análise demonstrou que a concentração de espermatozóides aumentou $9,71 \times 10^6 / \text{mL}$ (intervalo de confiança (CI) de 95%), a motilidade total aumentou 9,92% (CI de 95%) e a morfologia espermática, de acordo com os padrões da OMS, aumentou 3,16% (CI de 95%) após varicocelectomia. Os autores concluíram assim que varicocelectomia cirúrgica é um tratamento eficaz para melhorar os parâmetros seminais de homens inférteis com varicocele palpável.³³

Contudo, na era da medicina baseada na evidência, existem poucos estudos controlados e randomizados para avaliar a fertilidade dos doentes após varicocelectomia. Desta forma, é difícil fazer conclusões claras sobre o verdadeiro impacto da varicocelectomia na fertilidade do casal.

6.5.10 Relação entre a classificação do varicocele e efeitos do tratamento na fertilidade do casal

O tratamento do varicocele subclínico apesar de não ser recomendado pelas actuais directrizes da EAU, AUA, da ASRM e da FUA, continua a ser um tema de enorme debate e interesse por parte de vários investigadores.

Fogh-Anderson P *et al*, em 1975, consideraram que devido ao efeito deletério do varicocele sobre a fertilidade até os varicoceles subclínicos deveriam ser identificados e tratados.³⁶

De acordo com o que foi recentemente publicado por Will MA *et al*, sumariado na figura 8, três estudos controlados, randomizados e prospectivos examinaram o tratamento do varicocele subclínico e demonstraram melhoria modesta de alguns parâmetros seminais, nomeadamente na concentração e motilidade no pós-operatório, sem registarem, no entanto, melhoria na taxa de gravidez espontânea. Entre estes estudos, encontra-se um estudo prospectivo e randomizado, publicado por Yamoto *et al*, com 85 homens inférteis com varicocele subclínico submetidos a varicocelectomia (abordagem de Palomo) ou simplesmente observados e seguidos por um ano depois da cirurgia. Em comparação com o grupo controlo, os homens submetidos a varicocelectomia (abordagem de Palomo) apresentaram melhoria significativa na concentração dos espermatozóides, não sendo contudo observada melhoria nas taxas de gravidez espontânea após varicocelectomia.^{17:40} No mesmo sentido, Unal *et al* num estudo randomizado com 42 homens inférteis, com varicocele subclínico unilateral à esquerda submetidos a varicocelectomia (abordagem de Palomo) ou terapêutica hormonal com citrato de clomifeno, verificaram melhorias similares em certos parâmetros seminais, nomeadamente na concentração de espermatozóides e motilidade, mas em concordância com o estudo anteriormente descrito, também não observaram melhoria na taxa de gravidez espontânea após tratamento do varicocele. Por fim, Grasso *et al* num estudo controlado e randomizado, com 68 homens inférteis com alteração dos parâmetros seminais e varicocele à esquerda detectado por eco-Doppler, não descreveram diferenças entre o grupo submetido a varicocelectomia (abordagem de Palomo) comparativamente com o grupo apenas observado durante 12 meses, no que diz respeito aos parâmetros seminais e taxa de gravidez espontânea.¹⁷

O tratamento do varicocele clínico é recomendado pelas actuais directrizes da EAU, AUA, da ASRM e da FUA. Contudo, existem vários estudos publicados que demonstram que o benefício do tratamento não é significativo em termos de melhoria da fertilidade.

Foi publicada, nesse sentido, uma revisão bibliográfica por Will MA *et al* sintetizada na figura 8. De acordo com a revisão, existem autores que verificaram benefícios em termos de melhoria dos parâmetros seminais e taxa de gravidez espontânea, nomeadamente Tulloch WS e Madgaret *et al*.¹⁷ Tulloch WS foi o primeiro a publicar melhorias na contagem dos espermatozóides e fertilidade após varicocelectomia nos anos 50.⁸ Madgar *et al* num estudo randomizado, realizado com homens inférteis, com varicocele visível ou palpável à esquerda e oligozoospermia submetidos a varicocelectomia (abordagem de Palomo) ou apenas observados e seguidos após varicocelectomia durante 12 meses, descreveu uma correlação importante entre tratamento do varicocele e a melhoria subsequente do potencial de fertilidade. Verificou-se melhoria na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozóides, assim como um aumento da taxa de gravidez espontânea nos primeiros 12 meses após a cirurgia.¹⁷

Referir que Comhaire FH *et al* concluíram que existe uma probabilidade de sucesso semelhante no tratamento do varicocele de grandes ou pequenas as dimensões.³⁷

A maioria dos estudos até hoje publicados são baseados em técnicas não microcirúrgicas, associadas a maior risco de recorrência e complicações, pelo que, são necessários estudos controlados e randomizados que incluam varicocelectomia microcirúrgica para melhor se perceber o efeito da microcirurgia nos parâmetros seminais e taxas de gravidez espontânea.

Por outro lado, autores como Nilsson *et al* e Breznik *et al*, não observaram benefícios, em termos de melhoria dos parâmetros seminais ou taxas de gravidez espontânea, após tratamento do varicocele clínico.¹⁷

Nilsson *et al* publicaram o primeiro estudo controlado e randomizado, com 96 homens inférteis com varicocele palpável ou visível, uns submetidos a varicocelectomia (abordagem

de Palomo), outros sem tratamento. Não foram observadas diferenças nos parâmetros seminais pré e pós-operatórios quando comparados os grupos controlo e os submetidos a tratamento. De igual forma, não se verificaram diferenças entre os grupos na taxa de gravidez espontânea. Este estudo foi, no entanto, alvo de críticas nomeadamente por incluir homens com parâmetros seminais normais e por as análises seminais pré e pós-operatórias não serem temporalmente (meses) descritas. Breznik *et al* realizaram um estudo prospectivo randomizado, com 96 homens inférteis, uns submetidos a tratamento (cirúrgico, escleroterapia ou embolização), outros não submetidos a qualquer tratamento. Este estudo concluiu que o tratamento do varicocele não melhora estatisticamente os parâmetros seminais nem a taxa de gravidez espontânea após o tratamento. No entanto, este estudo incluiu homens sem alterações dos parâmetros seminais no pré-operatório, homens com varicocele subclínico, assim como técnicas de tratamento muito heterogéneas que podem alterar a interpretação dos resultados.¹⁷

Tipo de varicocele	Melhoria nos parâmetros seminais			Melhoria nas taxas de gravidez espontânea
	Concentração	Motilidade	Morfologia	
Subclínico				
Yamoto et al	+	-	-	-
Unal et al	+	+	-	-
Grasso et al	+	-	-	-
Clínico				
Nilsson et al	-	-	-	-
Breznik et al	-	-	Não avaliado	-
Madgar et al	+	+	+	+
Nieschlag et al	+	-	-	-
Krause et al	-	-	-	-

Figura 8 – Resumo dos resultados após o tratamento do varicocele. Retirado de Will MA *et al*, 2011.

Dubin L e Amelar RD, num estudo realizado em 1970, não observaram diferença estatisticamente significativa na melhoria da qualidade dos parâmetros seminais após o tratamento do varicocele, quando comparados os diferentes graus de varicocele.^{3;17}

Dado o supra exposto, nem todos os homens inférteis com varicocele beneficiam do tratamento deste e, apesar de os estudos serem bastante heterogêneos e da interpretação dos resultados ser complicada, o tratamento do varicocele como tratamento da infertilidade, só deve ser realizado perante alterações dos parâmetros seminais, independentemente do grau do varicocele.¹⁷

6.5.11 Concepção natural: contributo do tratamento do varicocele

Ao longo dos anos, vários estudos têm demonstrado melhorias significativas na taxa de gravidez espontânea após varicocelectomia em homens inférteis com varicocele palpável e com parâmetros seminais alterados em comparação com grupos controlo.⁶⁰

Ficarra V *et al*, num estudo realizado, verificaram um aumento significativo nas taxas de gravidez espontânea em doentes submetidos a tratamento (36.4%) comparativamente com o grupo controlo (20%).⁶⁰

Cayan S *et al* descreveram uma meta-análise, realizada com 36 estudos publicados entre Janeiro de 1980 e Abril de 2008, sobre taxa de gravidez espontânea e as complicações após o tratamento do varicocele utilizando várias técnicas, em homens inférteis com varicocele palpável uni ou bilateral. Nesta meta-análise compararam a taxa de gravidez espontânea entre as diferentes técnicas para o tratamento do varicocele. Entre os 4473 homens estudados, 1748 (39.07%) das suas companheiras alcançaram gravidez espontânea após tratamento do varicocele com diferentes técnicas. Assim, com a abordagem de Palomo registou-se uma taxa de gravidez espontânea de 37.69% após o tratamento, com a

varicocelectomia microcirúrgica uma taxa superior de 41.97% e com a varicocelectomia laparoscópica, a menor taxa, 30.07%. Nos doentes submetidos a embolização a taxa de gravidez espontânea atingiu os 33.2% e nos submetidos a varicocelectomia inguinal ficou pelos 36%.⁴⁶ Desta forma, a varicocelectomia microcirúrgica permite obter uma taxa de gravidez espontânea maior do que as outras técnicas de tratamento do varicocele, de acordo com o anteriormente referido e com o que esta sumariado na figura 9.

Technique	Authors	n ^a	Pregnancies, No. ^b (%)
Palomo			444/1178 (37.69)
	Cayan et al, 2000	232	47/140 (33.57)
	Menchini-Fabris et al, 1985	324	111/324 (34.2)
	Madgar et al, 1995	25	11/25 (44)
	Watanable et al, 2005	50	18/50 (35.8)
	Shlansky-Goldberg et al, 1997	149	50/149 (34)
	Nieschlag et al, 1993	38	11/38 (29)
	Hirokawa et al, 1993	58	32/58 (55.2)
	Rageth et al, 1992	55	23/55 (42)
	Cockett et al, 1984	56	14/56 (25)
	Baker et al, 1985	283	127/283 (45)
Microscopic			981/2337 (41.97)
Subinguinal	Watanable et al, 2005	66	34/66 (50.9)
	Jungwirth et al, 2001	272	130/272 (48)
	Orhan et al, 2005	65	22/65 (33)
	Kumar and Gupta, 2003	100	17/50 (34)
	Kamal et al, 2001	159	76/159 (48)
	Marmar and Kim, 1994	466	186/466 (35.6)
	Perimenis et al, 2001	146	67/146 (46.6)
Inguinal	Orhan et al, 2005	147	60/147 (41)
	Ito et al, 1993	31	17/31 (56)
	Goldstein et al, 1992	357	152/357 (43)

	Cayan et al, 2000	236	57/133 (42.85)
	Cayan et al, 2002	540	163/445 (36.6)
Laparoscopic			40/133 (30.07)
	Watanable et al, 2005	33	12/30 (40.4)
	Meehan et al, 1992	51	16/38 (42)
	Enquist et al, 1994	14	2/14 (14.3)
	Jarow et al, 1993	19	5/19 (26)
	Milad et al, 1996	32	5/32 (16)
Radiologic embolization			167/503 (33.2)
	Yavetz et al, 1992	51	10/51 (20.6)
	Nabi et al, 2004	71	18/45 (40)
	Shlansky-Goldberg et al, 1997	197	77/197 (39)
	Ferguson et al, 1995	87	29/87 (33)
	Nieschlag et al, 1993	33	11/33 (33)
	Vermeulen et al, 1986	90	22/90 (24)
Macroscopic inguinal			116/322 (36)
	Newton et al, 1980	149	50/149 (34)
	Marks et al, 1986	130	50/130 (39)
	Yavetz et al, 1992	43	16/43 (38.2)

a Reported number of patients in the series.

b Reported number of patients who were assessed for spontaneous pregnancy.

Figura 9 – Taxas de gravidez espontânea pós-operatória, com diferentes técnicas de tratamento. Retirado de Cayan S *et al*, 2008.

Nesse sentido, uma meta-análise, realizada recentemente, avaliou as taxas de gravidez espontânea em casais inférteis nos quais o elemento do sexo masculino apresentava parâmetros seminais anormais e varicocele clínico. Baseada nos dados da literatura actual, esta meta-análise sugere que a varicocelectomia melhora a fertilidade masculina aumentando

a probabilidade de gravidez espontânea nas parceiras sexuais. A probabilidade de gravidez espontânea no grupo submetido a varicocelectomia cirúrgica, em comparação com o grupo controlo (sem tratamento), foi de 2,87 (CI 95%). Estes resultados sustentam a afirmação que, a melhoria nos parâmetros seminais após varicocelectomia, pode ajudar os casais inférteis a alcançar gravidez de forma espontânea ou através de TRA.³³

Evers JL *et al* realizaram uma meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados. Porque as taxas de gravidez foram de 21,7% em doentes operados e 19,3% em doentes controlo, concluíram que o tratamento do varicocele não melhorou as taxas de gravidez espontânea.³⁴ As preocupações com esta meta-análise prendem-se com os critérios de inclusão em relação à gravidade do comprometimento dos parâmetros seminais não serem uniformes, os critérios de diagnóstico e classificação do varicocele serem inconsistentes e os factores associados ao sexo feminino não serem mencionados.

Nieschlag E *et al* compararam o tratamento do varicocele (varicocelectomia ou embolização) com o simples aconselhamento para casais inférteis. Nesse estudo, concluíram que embora os parâmetros seminais melhorassem significativamente no grupo tratado, as taxas de gravidez espontânea não diferiram entre os dois grupos.⁴⁹ De referir que, aproximadamente metade dos varicoceles neste estudo eram de grau I e, que cerca de 1/4 foram tratados com embolização. Além disso, o estudo não incluiu as técnicas de microcirurgia e as taxas de gravidez foram inferiores às verificadas noutros estudos.

Assim, na maioria dos estudos disponíveis actualmente, o tratamento do varicocele melhora as taxas de gravidez espontânea em casais com infertilidade comprovada em que o homem apresenta varicocele clínico e alterações dos parâmetros seminais descritas.

6.5.12 Tratamento do varicocele e sucesso das técnicas de reprodução assistida

Para os casais com factor masculino de infertilidade associado ao varicocele, as opções de tratamento incluem o tratamento do varicocele, a inseminação intra-uterina (IIU) e a fecundação *in vitro* / injeção intracitoplasmática de espermatozóides (FIV / ICSI).

A eficácia do tratamento do varicocele, no sentido de aumentar a taxa de gravidez espontânea, tem permanecido controversa na última década devido ao grande número de estudos mal concebidos e não controlados.

Devido à sua eficácia, alguns autores propuseram ICSI como uma solução para todos os casos de infertilidade masculina, independentemente da causa. Assim, mesmo os homens com causas potencialmente tratáveis de infertilidade têm procurado a ajuda de TRA, ao invés de recorrerem a terapêuticas específicas para tratar a infertilidade.

No entanto, um estudo de custo-análise de Schlegel PN mostrou a vantagem significativa, em termos de custo, do tratamento do varicocele sobre ICSI.⁶²

Assim, as evidências actuais suportam o argumento que o tratamento do varicocele deve ser considerado como uma escolha inicial para certos casais inférteis, devido à sua maior rentabilidade e menores riscos relacionados com a cirurgia em comparação com as TRA.³³

Por outro lado, existem investigadores que sublinham que as TRA podem ser úteis para doentes como alternativa à cirurgia ou, como terapêutica adjuvante ao tratamento cirúrgico, com a finalidade de alcançar gravidez.¹⁷

7. Conclusão

A infertilidade dos casais é hoje um tema amplamente abordado na literatura e muito debatido pelos investigadores.

O factor masculino apresenta-se, com forte relevo, na infertilidade dos casais, sendo o varicocele identificado em grande parte dos homens com infertilidade comprovada.

O varicocele causa diferentes alterações nos parâmetros seminais e na fertilidade, sendo que o mecanismo exacto responsável por estas alterações permanece desconhecido.

A relação entre o varicocele e infertilidade prende-se com a alteração dos parâmetros seminais. Todavia, este é ainda um tema que divide muitos investigadores.

O tratamento do varicocele como tratamento da infertilidade do casal é também um tema controverso e pouco claro. Neste sentido, é importante avaliar outros factores relacionados com a diminuição da fertilidade masculina. Nomeadamente, factores associados ao estilo de vida, assim como factores relacionados com o elemento feminino, entre os quais a idade. A duração do período durante o qual o casal não conseguiu engravidar deve ser documentada.

O tratamento do varicocele poderá ser equacionado perante um casal com infertilidade descrita, apresentando o elemento masculino varicocele palpável e parâmetros seminais alterados, na ausência de problemas relacionados com a fertilidade do elemento feminino.

O tratamento do varicocele, persistente ou recorrente, visa tanto o tratamento cirúrgico, como a embolização percutânea.

Entre os diferentes procedimentos para o tratamento do varicocele, a varicocelectomia microcirúrgica é a técnica que se distingue entre as outras técnicas abordadas, apresentando menor taxa de recorrência e complicações. Contudo, actualmente faltam meta-análises que determinem qual a melhor técnica para o tratamento do varicocele num homem infértil.

As TRA podem ser úteis como alternativa ao tratamento do varicocele ou, como terapêutica adjuvante com o intuito de majorar as hipóteses de alcançar gravidez.

Mais estudos controlados, randomizados e comparativos, são necessários para avaliações mais precisas sobre o impacto do tratamento do varicocele sobre os resultados de fertilidade.

8. Bibliografia

1. W.H.O. (World Health Organization) (2000). WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press.
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. (1991). Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*, 6 (6): 811-6.
3. Dubin L, Amelar RD (1971). Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril*, 22(8): 469-74.
4. Nöske HD, Weidner W (1999). Varicocele – a historical perspective. *World J Urol*, 17 (3): 151-7.
5. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A (2001). Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update*, 7(5):473-81.
6. Greenberg SH (1977). Varicocele and male fertility. *Fertil Steril*, 28(7):699-706.
7. Gorelick JJ, Goldstein M (1993). Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril*, 59(3):613-6.
8. Tulloch WS (1952). A consideration of sterility factors in light of subsequent pregnancies. *Edinburgh Med J*, 59: 29-34.
9. Marmar JL (2001). The pathophysiology of varicoceles in the light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update*, 7: 461-72.
10. Schoor RA, Elhanbly SM, Niederberger C (2001). The pathophysiology of varicocele-associated male infertility. *Curr Urol Rep*, 2: 432-6.
11. Benoff S, Gilbert BR (2011). Varicocele and male infertility: part I. Preface. *Hum Reprod Update*, 7: 47-54.

12. Benoff S, Marmar JL, Hurley IR (2009). Molecular and other predictors for infertility in patients with varicoceles. *Front Biosci*, 14: 3641-72.
13. Nevoux P, Mitchell V, Chevallier D, Rigot JM, Marcelli F (2011), Varicocele repair: does it still have a role in infertility treatment?. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 23:151-157.
14. Barqawi A, Caruso A, Meacham RB (2004). Experimental varicocele induces testicular germ cell apoptosis in the rat. *J Urol*, 171: 501-03.
15. Kantartzi PD, Goulis ChD, Goulis GD, Papadimas I (2007). Male infertility and varicocele: myths and reality. *Hippokratia*, 3: 99-104.
16. Sakamoto H, Ogawa Y (2008). Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? varicocele and the prostatic venous plexus. *J Urol*, 180:1427-1431.
17. Will MA, Swain J, Fode M, Sonksen J, Christman GM, Ohl D (2011). The great debate: varicocele treatment and impact on fertility. *Fertil Steril*, 95(3):841-52.
18. Oster J (1971). Varicocele in children and adolescents. An investigation of the incidence among Danish school children. *Scand J Urol Nephrol*, 5: 27-32.
19. Raman JD, Walmsley K, Goldstein M (2005). Inheritance of varicoceles. *Urology*, 65: 1186-89.
20. Mokhtari G, Pourreza F, Falahatkar S, Kamran AN, Jamali M (2008). Comparison of prevalence of varicocele in first-degree relatives of patients with varicocele and male kidney donors. *Urology*, 71: 666-8.
21. Benoff S, Millan C, Hurley I, Napolitano B, Marmar J (2004). Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. *Hum Reprod*, 19: 616-627.
22. Zini A, Buckspan M, Berardinucci D, Jarvi K (1997). The influence of clinical and subclinical varicocele on testicular volume. *Fertil Steril*, 68: 671-4.

23. Chehval MJ, Purcell MH (1992). Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertil Steril*, 57: 174-7.
24. Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP (1994). Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol.*, 152: 788-79.
25. Walsh TJ, Wu AK, Croughan MS, Turek PJ (2009). Differences in the clinical characteristics of primarily and secondarily infertile men with varicocele. *Fertil Steril*, 91: 826-830.
26. Eisenberg ML, Lipshultz LI (2011). Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol*, 27 (1):58-64.
27. Ferlin A, Speltra E, Patassini C, Pati MA, Garolla A, Caretta N, Foresta C (2010). Heat shock protein and heat shock factor expression in sperm: relation to oligozoospermia and varicocele. *J Urol*, 183: 1248-1252.
28. Lund L, Nielsen KT (1998) Varicocele testis and testicular temperature. *Br J Urol*, 78: 113-115.
29. Jarow JP (2001). Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update*, 7:59-64
30. Lund L, Roebuck DJ, Lee KH, Sorensen HT, Yeung CK (2000) Clinical assessment after Varicocelectomy. *Scand J Urol.*, 34: 119-122
31. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL (2007). Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*, 70(3):532-8.
32. Lee J, Binsaleh S, Lo K, Jarvi K (2008). Variciceles: the diagnostic dilema. *J Androl*, 29: 143-6.

33. Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A (2008). The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics (São Paulo)*, 63 (3):395-404.
34. Evers JL, Collins JA (2003). Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *The Lancet*, 361: 1849-1852.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006). Report on varicocele and infertility. *Fertil Steril*, 86(5 Suppl 1):93-5.
36. Fogh-Andersen P, Nielsen NC, Rebbe H, Stakemann G (1975). The Effect on Fertility of Ligation of the Left Spermatic Vein in Men Without Clinical Signs of Varicocele. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 54:29-32.
37. Comhaire FH, Kunnen M. (1985). Factors affecting the probability of conception after treatment of subfertile men with varicocele by transcatheter embolization with Bucrylate. *Fertil Steril*, 43(5):781-6.
38. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C (2010). Guidelines on Male Infertility. *European Association of Urology* 30- 33.
39. Salzhauer EW, Sokol A, Glassberg KI (2004). Paternity after adolescent varicocele repair. *Pediatrics*, 114(6):1631-3.
40. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T (1996). Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol*, 155 (5):1636-8.
41. Evers JH, Collins J, Clarke J (2009). Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*, 21 (1):CD000479.
42. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R (2002). Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril*, 77(5):873-82.

43. Shlansky-Goldberg RD, VanArsdalen KN, Rutter CM, Soulen CM, Haskal ZJ, Baum A, Redd DCB, Cope C, Pentecost MJ (1997). Percutaneous varicocele embolization versus surgical ligation for the treatment of Infertility: Changes in seminal parameters and Pregnancy outcomes. *JVIR*, 8: 759-767.
44. Fretz PC, Sandlow JI (2002). Varicocele: current concepts in pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Urol Clin North Am*, 29(4):921-37.
45. Palomo A (1949). Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol*, 61 (3):604-7.
46. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A (2009). Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. *J Androl.*, 30(1):33-40.
47. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C (1992). Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol.*, 8(6):1808-11.
48. Poulakis V, Ferakis N, de Vries R, Witzsch U, Becht E (2006). Induction of spermatogenesis in men with azoospermia or severe oligoteratoasthenospermia after antegrade internal spermatic vein sclerotherapy for the treatment of varicocele. *Asian J Androl.*, 8(5):613-9.
49. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM (1998). Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod.*, 13(8):2147-50.
50. Shamsa A, Nademi M, Aqae M, Fard AN, Molaei M (2010). Complications and the effect of varicocelectomy on semen analysis, fertility, early ejaculation and spontaneous abortion. *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, 21(6):1100-5.
51. Nieschlag E, Behre HM, Schlingheider A, Nashan D, Pohl J, Fishedick AR (1993). Surgical ligation vs. angiographic embolization of the vena spermatica: a prospective

- randomized study for the treatment of varicocele-related infertility. *Andrologia*, 25: 233-237.
52. Zucchi A, Mearini L, Mearini E, Costantini E, Bini V, Porena M (2005). Treatment of varicocele: randomized prospective study on open surgery versus Tauber antegrade sclerotherapy. *J Androl.*, 26(3):328-32.
53. Barbalias GA, Liatsikos EN, Nikiforidis G, Siablis D (1998). Treatment of varicocele for male infertility: a comparative study evaluating currently used approaches. *Eur Urol.*, 34(5):393-8.
54. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S (2000). Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology*. 55(5):750-4.
55. Al-Said S, Al-Naimi A, Al-Ansari A, Younis N, Shamsodini A, A-sadiq K, Shokeir AA (2008). Varicocelectomy for male infertility: a comparative study of open, laparoscopic and microsurgical approaches. *J Urol.*, 180(1):266-70.
56. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA (2007). Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocelectomy: a randomized clinical trial. *Urology*. 69(3):417-20.
57. Reşorlu B, Kara C, Sahin E, Unsal A (2010). The significance of age on success of surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol.*, 42(2):351-6.
58. Grober ED, Chan PT, Zini A, Goldstein M (2004). Microsurgical treatment of persistent or recurrent varicocele. *Fertil Steril*, 82(3):718-22.
59. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM (1994). Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol Clin North Am*, 21(3):517-29.

60. Ficarra V, Cerruto MA, Liguori G, Mazzoni G, Minucci S, Tracia A, Gentile V (2006). Treatment of varicocele in subfertile men: The Cochrane Review-a contrary opinion. *Eur Urol.* 49(2):258-63.
61. Fang Y, Zhao L, Yan F, Xia X, Xu D, Cui X (2009) Escin improves sperm quality in male patients with varicocele-associated infertility. *Phytomedicine*, 17(3-4):192-6.
62. Schlegel PN (1997). Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost effective analysis. *Urology*, 49:83-90.