

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



centro hospitalar
do Porto

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

VARICOCELO E INFERTILIDADE MASCULINA

Autor

Ana Sofia da Mota Coelho
ana.coelho@gmail.com

Orientador

Nuno Rossano Monteiro Louro

Afiliação

Instituto de Ciências Abel Salazar - Universidade do Porto / Centro Hospitalar do Porto
Largo Prof. Abel Salazar, 2, 4099-003 Porto

Junho/2010

ÍNDICE

RESUMO	4
INTRODUÇÃO	5
VARICOCELO E INFERTILIDADE MASCULINA	8
Varicocele e potenciais mecanismos de lesão testicular	8
Hipertermia escrotal/testicular	9
Aumento da Pressão venosa	10
Acumulação de substâncias tóxicas	11
Hipóxia e Stress Oxidativo	12
Alterações Hormonais	13
Autoimunidade	14
O efeito progressivo do varicocele ao longo do tempo	14
Adolescência	14
Idade Adulta	15
As dimensões do varicocele	16
Orientação dos casais com infertilidade masculina associada ao varicocele	18
Indicações para o tratamento do varicocele no adolescente	19
Tratamento cirúrgico do varicocele	20
Laqueação Cirúrgica	20
Oclusão percutânea	21
Terepêuticas Médicas	22
CONCLUSÃO	24
BIBLIOGRAFIA	25

RESUMO

Introdução: Estima-se que a prevalência de infertilidade nos casais em idade reprodutora seja cerca de 15%, existindo um factor masculino associado em cerca de metade dos casos. O varicocele consiste numa dilatação e tortuosidade das veias que constituem o plexo pampiniforme. É uma patologia comum, com prevalência mais elevada em homens inférteis, sobretudo naqueles com infertilidade secundária.

Objectivos: Será feita uma revisão bibliográfica acerca do varicocele e da sua relação com a infertilidade masculina, percorrendo diversas vertentes que compõem este tema.

Desenvolvimento: A relação do varicocele com a infertilidade masculina é amplamente conhecida, sendo considerada por muitos autores como a sua causa tratável mais frequente. Apesar desta evidência epidemiológica, os mecanismos pelos quais o varicocele leva a lesão testicular e conseqüentemente a alteração da espermatogénese permanecem desconhecidos, tendo sido avançadas várias hipóteses ao longo dos anos.

Outra área de controvérsia relaciona-se com o eventual efeito deletério progressivo do varicocele sobre a função testicular e o impacto que esta lesão, não tratada, poderá ter no agravamento dos parâmetros seminais ao longo da vida. Também a relevância das dimensões do varicocele para a alteração da qualidade seminal permanece duvidosa, sendo desconhecido se este deverá ou não ser um critério de tratamento.

A finalidade do tratamento do varicocele é a melhoria da função testicular e dos parâmetros seminais, aumentando a probabilidade de concepção. O tratamento pode ser cirúrgico ou não cirúrgico, com taxas de sucesso, recidiva e complicações diferentes, não existindo consenso em relação a qual a técnica mais eficaz para a terapêutica desta patologia.

Conclusão: São inúmeros os estudos realizados ao longo das últimas décadas nos vários âmbitos abrangidos por este tema. No entanto, fazem falta estudos em larga escala, randomizados e controlados, que uniformizem a informação dispersa por diferentes publicações ao longo de tantos anos, de modo a que se possam tirar conclusões definitivas.

PALAVRAS CHAVE: Varicocele, Infertilidade masculina, sub-fertilidade.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é definida como a incapacidade de alcançar a gravidez após um ano de vida sexual contínua, sem uso de métodos contraceptivos (WHO, 2000). A prevalência da infertilidade nos casais em idade reprodutiva é de cerca de 15%. Em aproximadamente 35% dos casos de infertilidade a patologia relaciona-se unicamente com o elemento feminino do casal, em 30% unicamente com o elemento masculino, em 20% com ambos e em 15% dos casos não é possível identificar uma causa. O elemento masculino do casal, associado a alterações relativas dos parâmetros seminais, contribui então para 50% dos casos de infertilidade (WHO, 2000).

A infertilidade pode ser classificada como primária ou secundária. A infertilidade secundária, por contraposição à infertilidade primária, em que não há história de gravidezes anteriores, refere-se a casais previamente férteis, já com filhos, que apresentam dificuldade em voltar a engravidar.

Vários factores podem contribuir para a diminuição da fertilidade masculina, como por exemplo: anomalias urogenitais congénitas ou adquiridas (incluindo obstruções e digenesias testiculares), infecções do tracto urogenital, aumento da temperatura escrotal (como consequência, por exemplo, de um varicocele), distúrbios endócrinos, anomalias genéticas e factores imunológicos (WHO, 2000).

Em 44% dos casos nenhum destes factores é identificado – infertilidade masculina idiopática: não existe história prévia de problemas de fertilidade e os achados ao exame físico, bem como os exames de função endócrina, são normais. No entanto, a análise dos parâmetros espermáticos revela um número diminuído de células espermáticas (oligozoospermia), diminuição da motilidade espermática (astenozoospermia) e/ou espermatozoides de morfologia anómala (teratozoospermia). Estas anormalidades espermáticas frequentemente ocorrem em simultâneo e são chamadas de síndrome oligoastenoteratozoospermico. Num estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde envolvendo um total de 7057 indivíduos (WHO 2000), este síndrome foi identificado em 75,1% dos casos. O segundo achado mais prevalente foi o varicocele, afectando 12,3% dos indivíduos, seguido da infecção urogenital (6,6%) e de factores imunológicos (3,1%). Assim, entre as causas de infertilidade masculina potencialmente tratáveis, o varicocele constitui uma das mais prevalentes.

O varicocele é definido como uma dilatação e tortuosidade anormal das veias do plexo pampiniforme. A sua detecção ocorre geralmente durante a puberdade, mais

frequentemente de forma unilateral, à esquerda (Tanji et al. 1999, Lund et al. 1998). Embora o mecanismo exacto da sua formação não seja conhecido, a génese do varicocele poderá estar relacionada com diversos factores que causam refluxo venoso e consequentemente aumento da pressão hidrostática nas veias espermáticas internas e cremastéricas (Sakamoto e Ogawa 2008, Gat et al. 2005, Graif et al. 2000). Estes factores relacionam-se com a anatomia vascular, já que, enquanto a veia espermática interna direita se insere directamente na veia cava inferior num ângulo agudo, a veia espermática interna esquerda insere-se na veia renal esquerda em ângulo recto. Esta diferença pode ser suficiente para elevar a pressão hidrostática da veia espermática esquerda, sendo subseqüentemente transferida para o plexo venoso, causando assim a sua dilatação. A ausência de válvulas venosas funcionais pode contribuir para o refluxo sanguíneo. Este facto, associado ao efeito de obstrução sobre a veia espermática esquerda, causada pela compressão da veia renal esquerda devido à sua localização entre a aorta e a artéria mesentérica superior, terá também um papel activo na formação do varicocele (Kantartzi PD et al. 2007).

O melhor método para detectar um varicocele é a palpação escrotal na posição em pé durante a manobra de Valsalva (Kantartzi PD et al. 2007). No entanto o diagnóstico através do exame físico é mais susceptível a erros inter-observacionais entre médicos com diferentes graus de experiência (Lund e Roebuck, 2000). Assim, o eco-doppler surge como um meio complementar de diagnóstico mais objectivo (Lund e Roebuck 2000), seguramente aconselhado no contexto de investigação, mas com aplicabilidade duvidosa na prática clínica, devendo ser utilizado quando existem dúvidas no exame físico.

Depois de diagnosticados, os varicoceles podem ser classificados em: subclínicos – não visível nem palpável, com refluxo apenas demonstrável com Doppler; grau I – palpável apenas durante a manobra de Valsalva; grau II – palpável em repouso (sem manobra de Valsalva), mas não visível; grau III – visível à distância (Dohle GR et al. 2007).

O varicocele está presente em aproximadamente 35% dos homens com infertilidade primária, mas também em 15% da população geral sem alterações da fertilidade (Jarrow JP 2001). A associação entre varicocele e sub-fertilidade masculina é hoje amplamente aceite, sem contudo existir unanimidade relativamente às suas consequências e ao benefício que advém do seu tratamento. Existe uma grande quantidade de estudos clínicos que demonstram a associação entre varicocele e a diminuição progressiva da qualidade do esperma ao longo do tempo (Sayfan et al. 1997, Gorelik e Goldstein, 1993). No entanto, os mecanismos que estão na base da infertilidade causada pelo varicocele

ainda não foram satisfatoriamente explicados. A espermatogénese pode ser afectada por vários factores relacionados com a insuficiente drenagem sanguínea testicular, como sejam o aumento da temperatura, hipóxia, aumento da pressão testicular e refluxo de metabolitos adrenais (Evers e Collins 2003). Os doentes com varicocele apresentam, geralmente, alteração persistente de pelo menos um parâmetro seminal (contagem, motilidade ou morfologia dos espermatozóides) ou um teste funcional espermático anormal. A contagem espermática diminuída é acompanhada por níveis elevados de apoptose tanto em esperma testicular como esperma ejaculado (Benoff S et al. 2004). Mesmo quando as lesões são unilaterais, as consequências na circulação sanguínea, temperatura testicular e histologia podem ser bilaterais (Benoff S et al. 2004). Estes factos foram comprovados recorrendo a um modelo animal de varicocele, tendo-se verificado ainda a reversão destes efeitos após reparação da lesão (Jarrow JP 2001).

A reparação profilática do varicocele de modo a prevenir infertilidade, bem como a relação entre o tamanho da lesão e o prognóstico futuro, permanecem tópicos controversos, com impacto relevante na decisão entre tratamento ou avaliação expectante/aconselhamento dos varicoceles subclínicos (Jarrow JP 2001, Padouch and Niedzielski 1997, Nilsson S et al. 1979). Devido, possivelmente, à variação de parâmetros entre diferentes ensaios clínicos, as opiniões não são unânimes, havendo estudos que afirmam não haver qualquer benefício com a reparação cirúrgica (Evers e Collins 2003, Nilsson S et al. 1979). Para resolver estas discordâncias parece essencial esclarecer determinados pontos fulcrais, como por exemplo, o facto de nem todos os homens com varicocele apresentarem alterações seminais, nem todos os homens tratados melhorarem do ponto de vista analítico dos parâmetros seminais, e o facto de nem sempre a melhoria analítica pós-tratamento se acompanhar de maiores taxas de gravidez.

VARICOCELO E INFERTILIDADE MASCULINA

A prevalência de varicocele mais elevada em homens que frequentam as consultas de infertilidade, a associação entre varicocele e atrofia testicular ipsilateral, as anomalias observadas em modelos animais de varicocele e, finalmente, a melhoria dos parâmetros seminais e de fertilidade dos doentes sujeitos à reparação cirúrgica, constituem as principais evidências a favor do efeito negativo do varicocele sobre a fertilidade masculina (Jarrow JP 2001).

A associação entre o volume testicular reduzido e a presença concomitante de varicocele foi um facto objectivado por diversos estudos (Jarrow JP 2001, Pinto et al. 1994, Lipshultz e Corriere 1977). Uma vez que os túbulos seminíferos, responsáveis pela produção de espermatozoides, formam a maior parte do volume testicular, uma redução no volume testicular é geralmente indicativo de espermatogénese diminuída. Diversos estudos descreveram também uma redução dos parâmetros seminais em homens com varicocele comparativamente com grupos de controlo, independentemente do seu status de fertilidade (Fariss et al. 1981, Sigman and Jarrow 1997). Está ainda extensamente descrito o desenvolvimento inadequado e hipotrofia testicular em adolescentes com varicocele (Paduch and Niedzielski 1997, Yamamoto et al 1995, Haans et al. 1991, Aragona et al. 1994). Existe, portanto, uma forte relação entre varicocele e lesão testicular descrita na literatura.

Varicocele e potenciais mecanismos de lesão testicular

A explicação para o efeito deletério do varicocele assenta nas consequências da sua patofisiologia, ou seja, no fluxo sanguíneo retrógrado e estase venosa no plexo pampiniforme. Assim, as hipóteses propostas incluem a hipertermia escrotal/testicular, o aumento da pressão venosa, a acumulação de substâncias tóxicas, a hipóxia e alterações hormonais. Entre estas, o aumento da temperatura escrotal parece ser a hipótese mais unanimemente aceite (Ferlin A et al. 2010, Wright JE et al 1997). No entanto, a hipertermia não deverá ser o único factor implicado, uma vez que se observa uma sobreposição significativa da temperatura escrotal entre homens inférteis, com ou sem varicocele, e homens férteis (Lund e Nielsen, 1998b). Existirão, portanto, outros factores de co-morbilidade intrínsecos ou extrínsecos capazes de induzir a infertilidade. (Benoff S et al. 2004, Marmar JL 2001).

Os mecanismos exactos através dos quais estes factores etiológicos agem sobre a fertilidade masculina não estão completamente esclarecidos. Coloca-se a hipótese de o principal mecanismo envolvido se tratar da lesão do ácido desoxiribonucleico (ADN) dos espermátocitos devido ao stress oxidativo. Também se verificou que, em homens com varicocele, a apoptose das células germinativas está aumentada (Kantartzi PD, 2007).

Hipertermia escrotal/testicular

A espermatogénese é um processo complexo muito sensível às elevações da temperatura. A exposição ocupacional ao calor bem como diversas situações clínicas relacionadas com o aumento da temperatura testicular - criptorquidia (sobretudo a sua localização intra-abdominal) e doença febril aguda – são causas documentadas de alteração da espermatogénese (Sheynkin Y et al. 2005, Carlsen E et al. 2003, Schoor RA et al. 2001).

O plexo pampiniforme, formado pela junção de pequenas veias provenientes dos testículos e epidídimos, rodeia a artéria espermática interna. Em situações normais, esta justaposição venosa e arterial forma um mecanismo de contra-corrente que promove a troca de calor, mantendo a temperatura testicular em níveis fisiológicos óptimos. A estase e o fluxo sanguíneo retrógrado causados por um varicocele podem explicar o aumento de temperatura que se verifica em homens com esta patologia (Goldstein e Eid, 1989). O aumento da temperatura intra-escrotal verificada em homens com varicocele veio confirmar diversos estudos prévios realizados em modelos animais (Green et al. 1984, Kay et al. 1979).

A temperatura intra-testicular elevada causa supressão total ou parcial da espermatogénese e pode levar à produção aumentada de espermatozóides com morfologia e motilidade alterada (Wang C et al. 2007, Dada R et al. 2003).

Existem diversos mecanismos propostos para explicar o modo como a temperatura influencia a espermatogénese. A lesão térmica directa do ADN e proteínas nucleares das células dos túbulos espermáticos ou células de Leydig (Kantartzi PD et al. 2007, Naughton CK et al. 2001) e a diminuição bilateral da actividade específica da ADN polimerase α , β e γ , nos testículos de homens com varicocele unilateral (Naughton CK et al. 2001), são duas das hipóteses avançadas.

Foram ainda identificados vários componentes possíveis inerentes a estes mecanismos. A diminuição da concentração da proteína Fas solúvel (sFas) no plasma seminal ou o

aumento do ligando da mesma proteína (FasL) são duas formas de activação das vias apoptóticas, identificadas em biópsias testiculares. O efeito apoptótico pode ainda ser aumentado devido a uma diminuição da síntese de ADN que se verifica nos testículos de homens com varicocele. Esta diminuição da síntese de ADN é objectivada pela diminuição da expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA).

A proteína de ligação ao RNA induzida pelo frio (Cirp) é uma proteína necessária à espermatogénese que se encontra diminuído em testículos de homens com varicocele, e pensa-se que também possa estar envolvido na activação da apoptose (Benoff S et al. 2009).

As proteínas de choque térmico (HSP), necessárias para uma espermatogénese normal, também poderão estar envolvidas. A ausência total de HSP num modelo animal “knock-out” mostrou um aumento dramático da apoptose (Marmar JL, 2001). O aumento da temperatura induzido pelo varicocele, radiação e factores de stress celular em geral, podem activar HSP e os factores de choque térmico (HSF), que têm uma função celular protectora. No entanto a HSPA2, associada a tolerância térmica, apareceu aumentada após a varicocelectomia, o que não seria de esperar (Yesilli C et al. 2005).

Num estudo recente, foi demonstrada pela primeira vez a expressão diferencial de diferentes HSP e HSF em esperma ejaculado. Enquanto que algumas destas proteínas estão aumentadas em homens com oligozoospermia e varicocele, o HSFY está aumentado apenas na presença de varicocele, especialmente em homens com normozoospermia. Este facto sugere que o HSFY poderá representar um marcador molecular de resposta adequada ou inadequada ao efeito lesivo do varicocele na espermatogénese (Ferlin A et al. 2010).

A diminuição da temperatura escrotal (Wright JE et al. 1997), bem como a constatação de uma melhoria da espermatogénese (Benoff S et al. 2009) após a varicocelectomia são consistentes com o efeito deletério da temperatura na função testicular.

Aumento da Pressão venosa

O aumento da pressão venosa ao nível do plexo pampiniforme pode levar à diminuição do suprimento arterial, numa tentativa de manter a homeostasia da pressão intratesticular (Naughton CK et al. 2001). O aumento da pressão pode interferir com as trocas metabólicas ao nível da microvasculatura testicular, alterar o ambiente hormonal e parácrino do testículo, e deste modo prejudicar a regulação fisiológica da gametogénese (Sweeney et al. 1995). O fluxo sanguíneo retrógrado causado pela ausência de válvulas venosas induz alterações endoteliais nos túbulos seminíferos, o que potencialmente auxilia a entrada de substâncias tóxicas, ao mesmo tempo que a drenagem venosa insuficiente induz hipóxia, levando a graus variados de oligoteratoastenozoospermia (Gat Y et al. 2005). A varicocelectomia, ao reduzir a tensão venosa, está associada a melhoria dos parâmetros seminais e aumento do número de gravidezes (Shafik A, 1983). No entanto, se a hipóxia se mantiver durante um longo período de tempo, irá causar fibrose capilar e alterações irreversíveis da espermatogénese (Gat Y et al. 2005).

Acumulação de substâncias tóxicas

O refluxo sanguíneo causado pela ausência de válvulas competentes aumenta a concentração de catecolaminas, especialmente de noradrenalina. Este acúmulo de catecolaminas poderá ser responsável pela hiperplasia endotelial e pela vasoconstrição verificada nos casos de varicocele, ambos contribuindo para a hipóxia tecidual (Benof S et al. 2009, Naughton CK et al. 2001). No entanto, a medição de outros produtos adrenais, como o cortisol e a dihidroepiandrosterona, na veia espermática comparativamente com a circulação periférica de homens inférteis com varicocele, não mostrou diferenças significativas (Naughton CK et al. 2001).

O fumo de tabaco está associado a um aumento da oligospermia nos homens com varicocele, eventualmente devido a um aumento da secreção de catecolaminas pelas glândulas supra-renais (Klaiber EL et al. 1987).

Além do mais, o fumo do tabaco é rico em toxinas, das quais se destaca o cádmio, um ião metálico indutor de apoptose. O facto de as concentrações de cádmio em fumadores e em homens sujeitos a exposição ocupacional ao cádmio serem o dobro daquelas encontradas em não fumadores, levou a que se colocasse a hipótese de este se tratar de um agente tóxico para a espermatogénese (Marmar JL 2001).

O cádmio encontra-se elevado nos tecidos testiculares bem como no plasma seminal de homens inférteis com varicocele, ainda que estes não apresentem uma fonte de exposição ocupacional nem sejam fumadores (Benoff S et al. 2004). Pode ter um efeito nocivo ao provocar um aumento da temperatura escrotal e também ao induzir a expressão de óxido nítrico e stress oxidativo. Por outro lado, causa também um aumento da expressão do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) e da angiogénese. Enquanto que, na maioria das vezes, o aumento do VEGF tem um efeito negativo, aqui parece ter um efeito protector à própria agressão induzida pelo cádmio, observando-se uma relação inversa entre a expressão de VEGF e a apoptose das células germinativas (Benoff S et al. 2009). Verificou-se que quando os valores testiculares de cádmio estão elevados, a correcção cirúrgica do varicocele não é eficaz (Benoff S et al. 2004).

Hipóxia e Stress Oxidativo

A hipóxia, causada por vários mecanismos acima mencionados, está associada a alterações bioquímicas que têm um papel importante na génese da agressão testicular do varicocele. Estas alterações envolvem o factor indutor de hipóxia 1-alfa, detectado nas veias espermáticas de homens com varicocele, o VEGF, que pode ser induzido pela hipóxia e está elevado nos testículos de homens com varicocele, e a produção de óxido nítrico pelas células de Leydig e veias espermáticas, que se encontra aumentado nos casos de varicocele. O óxido nítrico produzido pode reagir com as espécies reactivas de oxigénio que estão elevadas no plasma sanguíneo e seminal dos homens com varicocele. A produção de espécies reactivas de oxigénio pelos espermatozóides é um processo fisiológico normal e tem a função de servir como mediador em mecanismos de transdução de sinal. Em circunstâncias patológicas, esta produção de espécies reactivas ultrapassa a capacidade antioxidante e causa stress oxidativo (Naughton CK et al. 2001). Um aumento de espécies reactivas de oxigénio está relacionado com o grau do varicocele e com a indução de infertilidade (Benoff S et al. 2004).

Todos os componentes celulares são potenciais alvos do stress oxidativo, nomeadamente os lípidos, proteínas, ácidos nucleicos e açúcares. Os lípidos são considerados as macromoléculas mais susceptíveis e a sua peroxidação resulta em compostos que se correlacionam com alterações morfológicas, diminuição da motilidade espermática e fusão ineficaz entre o ócito e o espermátócito (Makker M et al. 2009, Naughton CK et al. 2001). As espécies reactivas de oxigénio também causam taxas elevadas de lesão do ADN de cadeia dupla e simples (Naughton CK et al. 2001).

A varicocelectomia parece reduzir a formação de espécies reactivas de oxigénio e de óxido nítrico, aumentar a actividade antioxidante do plasma seminal, reduzir a peroxidação lipídica e a retenção de gotículas durante a espermiacção (Makker K et al. 2009, Benoff S et al. 2004). Por outro lado, um estudo recente realizado em homens com varicocele clínico mas sem história de infertilidade, não conseguiu demonstrar uma correlação entre a concentração de óxido nítrico e a severidade da oligozoospermia, astenozoospermia ou morfologia anormal na população estudada (Rodriguez Peña M et al. 2009). Daqui se conclui que as melhorias verificadas acima não podem ser generalizadas a toda a população masculina com varicocele.

Alterações Hormonais

A constatação de que a concentração de testosterona em homens com varicocele se encontra diminuída, levou à colocação da hipótese de o varicocele, através da disfunção das células de Leydig, poder ser responsável pela diminuição da síntese de testosterona (Naughton CK et al. 2001). Esta insuficiência androgénica pode ser considerada um factor importante para a diminuição da espermatogénese no varicocele (Marmar JL, 2001).

Diversos estudos em modelos animais sugerem que a diminuição da testosterona poderá ser resultado de síntese anormal, resposta atenuada à estimulação da gonadotrofina coriónica humana (hCG) e diminuição da ligação do hCG às células de Leydig (Naughton CK et al. 2001).

A hipótese de privação androgénica não é apoiada unanimemente por todos os estudos, uma vez que, em muitos casos, os valores se encontram dentro dos limites normais (Haans et al. 1991), possivelmente devido a hiperplasia das células de Leydig. Há ainda estudos que não mostram diferenças entre níveis de testosterona de homens férteis com varicocele, inférteis com varicocele e férteis sem varicocele. Finalmente, nem todos os doentes com varicocele respondem à estimulação com hCG (Benoff S et al. 2009, Naughton CK et al. 2001).

Os homens inférteis com varicocele mostram uma secreção de gonadotrofinas superior ao que seria de esperar, após a administração da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) (Cozzolino e Lipshultz 2001). A libertação excessiva de LH sugere disfunção das células de Leydig, enquanto que a libertação excessiva de FSH estará relacionada com disfunção das células dos túbulos seminíferos. A disfunção das células de Sertoli a nível molecular, por meio de alterações dos níveis de inibina B, bem como pela expressão das

caderinas E e alfa, também pode estar implicada na patofisiologia da lesão testicular (Benoff S et al. 2009).

A reversibilidade da disfunção hormonal com a varicocelectomia também permanece controversa. Se por um lado está descrito o aumento da concentração de testosterona, diminuição da inibina, FSH e LH após a varicocelectomia (Benoff S et al. 2009), por outro também existem estudos que demonstram uma diferença pré e pós operatória pouco significativa da concentração de testosterona (Naughton CK et al. 2001).

Autoimunidade

Pensa-se que a ruptura da barreira hemato-testicular poderá estar na origem de anticorpos anti-espermatozóide e anti-esperma, sendo que o varicocele é uma das causas apontadas para a lesão desta barreira.

Num estudo recente foi demonstrada a correlação entre os anticorpos anti-esperma do plasma seminal com a aglutinação de espermatozóides e com o aumento da viscosidade seminal (Emin A et al. 2008). No mesmo estudo concluiu-se que os anticorpos anti-esperma do plasma seminal parecem ter melhor valor preditivo do que quando são encontrados no sangue periférico e têm um papel importante na patogênese e diagnóstico da infertilidade masculina. Especificamente na população de homens inférteis com varicocele, não está tão bem definida uma relação etiológica entre a presença de anticorpos anti-esperma e a infertilidade. Se por um lado parece haver mais casos de autoimunidade anti-esperma em homens com varicocele do que na população em geral (Benoff S et al. 2009), por outro não se conseguiu estabelecer uma correlação entre os títulos de anticorpos e o grau do varicocele (Naughton CK et al. 2001).

O efeito progressivo do varicocele ao longo do tempo

O efeito deletério progressivo do varicocele na fertilidade masculina ao longo do tempo é outro ponto em que não existe consenso. Podemos abordar este assunto em dois períodos de tempo distintos: adolescência e vida adulta.

Adolescência

Vários estudos prospectivos mostraram que, na presença de varicocele, o normal crescimento do testículo pode ser interrompido, com diminuição do seu tamanho (Jarrow JP 2001, Sayfan et al. 1997, Aragona et al. 1994, Haans et al. 1991). Foi documentada também a recuperação do crescimento testicular após a reparação da lesão (Padouch e

Niedzielski 1997, Sayfan et al. 1997, Yamamoto et al. 1995, Laven et al. 1992, Okuyama et al. 1988). No entanto, não ficou claro se esta diminuição do crescimento continuaria durante a idade adulta e se poderia levar, no futuro, a uma diminuição da fertilidade (Silber SJ 2001). A relutância por parte dos médicos, por razões de índole ética, em solicitar uma amostra de esperma aos seus doentes adolescentes, associado ao facto de não existirem dados normativos relativamente aos parâmetros espermáticos para esta faixa etária, dificulta uma melhor compreensão das consequências a longo prazo da reparação do varicocele nos doentes adolescentes. Ku e colaboradores compararam os parâmetros seminais pré e pós-operatórios em adolescentes, adultos férteis e adultos inférteis com varicocele, numa tentativa de avaliar o efeito da reparação microcirúrgica do varicocele (Ku JH et al. 2005). O grau de melhoria obtido neste estudo não foi significativamente diferente nos três grupos. No entanto, como os valores basais dos parâmetros espermáticos eram mais elevados no grupo dos adolescentes, obtiveram-se valores pós-operatórios superiores neste grupo comparativamente com o dos homens inférteis, e valores pelo menos tão bons como os dos adultos férteis.

Idade Adulta

No que se refere à interferência progressiva do varicocele na fertilidade durante a idade adulta, o conjunto de dados obtidos da literatura diverge.

Existem dois estudos semelhantes realizados durante as décadas de 60 e 70 em jovens militares submetidos a exames médicos de rotina. O primeiro mostrou não existir uma diferença significativa na capacidade de ter filhos entre os homens com e sem varicocele; o segundo, sugeriu que a prevalência de varicocele em jovens adultos, sendo elevada, não interferia com a fertilidade de todos os indivíduos observados (Silber SJ 2001).

No caso da lesão exercer um efeito deletério progressivo, é de esperar que os doentes com infertilidade secundária apresentem parâmetros piores, ou pelo menos tão alterados quanto os dos doentes com infertilidade primária.

De facto, Gorelik and Goldstein observaram que homens com varicocele e infertilidade secundária são geralmente mais velhos e apresentam parâmetros inferiores aos dos homens com varicocele e infertilidade primária. Além disso, parece existir uma prevalência aumentada de varicocele em homens com infertilidade secundária, comparativamente com homens que sofrem de infertilidade primária (Gorelik e Goldstein, 1993), sugerindo um efeito progressivo da lesão, com um efeito lesivo contínuo ao longo da vida do indivíduo. As implicações deste facto são que todos os homens com

varicocelo deveriam ser submetidos a varicocelectomia, o que traria encargos financeiros elevados aos serviços de saúde, já que a prevalência de varicocelos na população geral é elevada. No entanto este estudo não levou em conta outros factores que podem alterar a interpretação dos resultados obtidos, como por exemplo a idade da companheira e consequentemente, a potencial diminuição da sua fertilidade. Por outras palavras, o varicocelo pode contribuir para a infertilidade secundária sem se tratar de uma lesão progressiva se o potencial de fertilidade do elemento feminino estiver diminuído.

Jarrow e colaboradores, questionou a natureza progressiva da lesão ao encontrar uma prevalência semelhante de varicocelos tanto nos homens com infertilidade primária como secundária (Jarrow et al. 1996a). Verificou-se também que a avaliação da qualidade do sémen de homens com varicocelo não tratados, feita através de um estudo longitudinal prospectivo, não demonstrou uma diminuição significativa dos parâmetros ao longo dos 8 anos de seguimento (Lund e Larsen, 1998). Mais ainda, Pinto e colaboradores mostraram que 80% dos homens com varicocelo são férteis (Pinto KJ et al. 1994), tornando a varicocelectomia um procedimento invasivo desnecessário na maioria dos casos. O estudo mais recente a este propósito, realizado por Walsh e colaboradores, mostrou que os homens com varicocelo que se apresentam com infertilidade secundária são em média mais velhos, têm parceiras mais velhas, mas no entanto apresentam parâmetros superiores aos dos homens com varicocelo e infertilidade primária, apoiando a noção de que no adulto o varicocelo não tem um papel lesivo progressivo (Walsh TJ et al. 2009).

Assim, enquanto que existe um conjunto relativamente forte de evidências que apoiam o efeito deletério progressivo do varicocelo durante a adolescência, o mesmo não se verifica quando o período em questão é a idade adulta, parecendo existir dados mais convincentes contra do que a favor desta hipótese.

As dimensões do varicocelo

A relação das dimensões do varicocelo com os efeitos benéficos da sua reparação, e consequentemente quais os varicocelos que valeria a pena tratar, são outro tópico alvo de debate.

Estudos iniciais a este respeito sugeriam não existir uma relação significativa entre o tamanho do varicocelo e a taxa de gravidez obtida após a sua correcção, levando a considerar que mesmo os varicocelos subclínicos (i.e. não palpáveis, detectados apenas por técnicas imagiológicas) deveriam ser identificados e subsequentemente tratados, uma vez que até mesmo estes poderiam ter efeito prejudicial (Fogh-Andersen et al.

1975). Este facto teria grande relevância, devido à prevalência substancialmente superior de varicoceles subclínicos comparativamente aos varicoceles clínicos (Jarrow JP 2001).

Os resultados dos estudos realizados nesta área são díspares. Segundo Comhaire e Kunnen, parece existir a mesma probabilidade de sucesso para doentes com varicoceles de grandes e pequenas dimensões (Comhaire e Kunnen, 1985). Outro estudo controlado, prospectivo e randomizado, concluiu que o tratamento cirúrgico nestes casos tem algum efeito na espermatogénese, mas não demonstrou alteração das taxas de gravidez (Jarrow JP 2001).

Por outro lado, existem evidências que apoiam a hipótese de o tamanho do varicocele ter, de facto, importância clínica e de prognóstico. Steckel e colaboradores verificaram que homens com varicoceles de maiores dimensões apresentavam parâmetros seminais inferiores à partida, tendo sido estes, no entanto, os que obtiveram uma melhor recuperação, sugerindo uma relação directa entre o tamanho do varicocele e o grau de melhoria após a varicocelectomia (Steckel et al. 1993). O estudo de Jarrow e colaboradores veio apoiar esta hipótese, ao concluir que existe uma relação directa entre o tamanho do varicocele e a melhoria dos parâmetros seminais pós-cirurgia (Jarrow JP et al. 1996b). O facto de os doentes com varicoceles mais pequenos apresentarem, por sua vez, uma melhoria menos marcada dos parâmetros seminais, associado à pouca sensibilidade dos métodos de diagnóstico do varicocele subclínico, torna a detecção e tratamento do varicocele subclínico uma empreitada bastante dúbia (Jarrow JP, 2001).

Um estudo retrospectivo recente comparou as características seminais e taxas de gravidez em casais onde os homens apresentavam lesões subclínicas, distribuídos em três grupos de tratamento: no primeiro encontravam-se homens submetidos a varicocelectomia microcirúrgica, no segundo grupo aqueles que tinham sido sujeitos a tratamento médico com L-carnitina, e por fim, os que não foram submetidos a qualquer intervenção. Contrariamente a grande parte da literatura mais recente, os autores demonstraram uma melhoria significativa, após o tratamento cirúrgico, na qualidade do sêmen bem como um aumento das taxas de gravidez, em doentes inférteis com varicocele subclínico (Seo JT et al. 2010). No entanto, este estudo parece ter várias limitações, como o facto de o grupo submetido a cirurgia ser de menores dimensões que os outros dois, o único parâmetro seminal que mostrou uma melhoria significativa ter sido a contagem de espermatozoides, a distribuição entre os 3 grupos não ter sido randomizada, e ainda, 36% dos casos terem sido perdidos no seguimento.

As técnicas actuais de diagnóstico, como o doppler a cores, permitem uma melhor definição dos varicoceles. Desta forma, estudos mais recentes correm o risco de incluir homens com varicoceles subclínicos que não seriam incluídos em estudos prévios.

Este facto torna ainda mais difícil a comparação entre estudos actuais e estudos mais antigos.

Orientação dos casais com infertilidade masculina associada ao varicocele

A informação de que se dispõe actualmente apoia a hipótese de que, em alguns homens, a presença de varicocele desde a adolescência está associada a lesão testicular progressiva, com conseqüente redução da fertilidade. No entanto, em casais inférteis, esta diminuição da fertilidade só se manifestará se a fertilidade da mulher também estiver diminuída (Dhole GR et al. 2010).

Os casais com infertilidade masculina associada ao varicocele têm à sua disposição a reparação cirúrgica do varicocele, a inseminação intra-uterina (IIU) e a fecundação in vitro (FIV) ou injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

A reparação do varicocele pode ser considerada como abordagem primária quando um homem com varicocele apresenta parâmetros seminais sub-óptimos e uma companheira normal. Esta opção tem a vantagem de potencialmente reverter a condição patológica de modo permanente, enquanto que as técnicas de reprodução assistida têm de ser realizadas em cada tentativa de gravidez (Sharlip ID et al. 2001).

O não tratamento do varicocele pode eventualmente resultar num declínio progressivo dos parâmetros seminais, comprometendo cada vez mais a fertilidade futura (Gorelick e Goldstein 1993, Witt e Lipshultz 1993).

Por outro lado, não existe nenhuma prova inequívoca que indique um benefício do tratamento do varicocele em homens inférteis que têm análises seminais normais ou em homens com varicocele subclínico. Neste caso o tratamento não deverá ser recomendado (Dhole GR et al. 2010).

Quando a FIV é necessária para o tratamento do factor feminino, o tratamento do varicocele também não está indicado. No entanto, em certos casos, após a reparação do varicocele, verifica-se uma recuperação da quantidade de espermátócitos, ainda que pequena, em homens azoospérmicos devido a hipospermatogénese ou interrupção tardia da maturação espermática. Nestes casos a reparação do varicocele pode ser realizada

antes de se partir para técnicas de reprodução assistida, permitindo que estas sejam realizadas sem ter de recorrer à aspiração ou extracção testicular de espermatozoides (Sharlip ID et al. 2001).

É importante uma discussão clara acerca de todas as incertezas que rodeiam este assunto, com ambos os elementos do casal, antes de avançar para o tratamento do varicocele.

Indicações para o tratamento do varicocele no adolescente

Actualmente o risco de infertilidade futura num adolescente diagnosticado com varicocele é imprevisível. Portanto, é importante informar os doentes e respectivas famílias acerca do risco de infertilidade a longo prazo, uma vez que não é razoável ignorar essa possibilidade até que surja uma situação de infertilidade - nessa altura poderá já ser irreversível. É essencial esclarecer que nem todos os homens com varicocele irão ser submetidos a cirurgia, já que a maioria dos doentes com varicocele são férteis (Kass EJ 2002). A noção de infertilidade surge muitas vezes associada à de impotência sexual, e esta é uma distinção importante a fazer, de modo a diminuir o stress psicológico que pode ser gerado pela situação (Padouch e Skoog 2001).

Segundo as *guidelines* mais recentes da Associação Europeia de Urologia, o tratamento do varicocele nos adolescentes está indicado quando se observa uma falência de crescimento testicular progressiva, documentada por exames clínicos seriados (Dhole GR et al. 2010).

As *guidelines* de urologia pediátrica disponíveis são um pouco mais específicas, e referem as seguintes indicações para varicocelectomia em crianças: varicoceles associados a testículos de tamanho reduzido; factor testicular adicional que afecte a fertilidade; varicocele bilateral palpável; esperma de qualidade patológica em adolescentes mais velhos; varicocele associado a resposta supra-normal ao teste de estimulação com LHRH; varicocele sintomático. Os varicoceles de grandes dimensões que causam desconforto físico ou psicológico também podem ser considerados para correcção. Os restantes deverão ser vigiados até que uma amostra espermática fidedigna possa ser colhida (Tekgul S et al. 2010).

Tratamento cirúrgico do varicocele

Existem duas abordagens à reparação do varicocele: laqueação cirúrgica (inguinal, sub-inguinal ou retroperitoneal, também conhecidas como procedimentos de Ivanissevich, Marmar e Palomo, respectivamente) ou oclusão percutânea da veia espermática interna afectada. O intuito de ambos os procedimentos é interromper o refluxo de sangue para o varicocele e desta forma melhorar a qualidade do esperma (Shlansky-Goldberg RD et al. 1997). O tipo de intervenção escolhido depende principalmente da experiência do urologista. Embora a varicocelectomia laparoscópica seja exequível, deve ser justificada em termos da relação custo-eficácia. Segue-se uma breve abordagem aos principais procedimentos terapêuticos, as suas taxas de recorrência e complicações associadas mais frequentes, com base nas *guidelines* da Associação Europeia de Urologia (Dohle GR et al. 2010).

Laqueação Cirúrgica

A cirurgia escrotal tem como complicação principal a atrofia testicular e a lesão arterial, com risco de desvascularização e consequente gangrena testicular.

A abordagem inguinal apresenta 13,3% de taxa de recorrência, existindo a possibilidade de deixar por corrigir algum ramo de veia testicular.

A laqueação alta apresenta até 29% de taxa de recorrência, com uma incidência de 5-10% de formação de hidrocele.

A microcirurgia, com uma taxa de recorrência que pode ir de 0.8 a 4%, tem como complicações principais o hidrocele por lesão arterial ou o hematoma escrotal, sendo recomendável a sua execução apenas por urologistas com experiência nesta técnica.

A laparoscopia tem uma taxa de recorrência que varia entre 3 e 7%. As complicações que lhe estão mais vezes associadas são a lesão da artéria testicular ou de vasos linfáticos. Outras complicações podem ser a lesão vascular, intestinal ou nervosa, o embolismo pulmonar, a peritonite, a hemorragia, o pneumoescroto, a dor pós-operatória no ombro esquerdo (por distensão do diafragma causada por um pneumo-peritoneu), e finalmente, a infecção da ferida cirúrgica.

Oclusão percutânea

Trata-se de um método menos invasivo, realizado por embolização ou escleroterapia, ambas sob anestesia local. A primeira faz uso de dispositivos mecânicos (balões, espirais metálicas) para entupimento da veia espermática interna. A segunda permite, através da injeção de uma solução esclerosante, ocluir todas as veias que drenam para a espermática interna, mesmo as de pequeno calibre, o que não é possível com a embolização.

A escleroterapia anterógrada tem uma taxa de recorrência de 9% e uma taxa de complicações que ronda os 0.3 a 2.2%. Estas consistem principalmente em atrofia testicular, hematoma escrotal, epididimite e eritema do flanco esquerdo.

A escleroterapia retrógrada, com uma taxa de recorrência de 9.8%, pode causar como complicação uma reacção anafilática ao agente de contraste. Outras complicações podem ser a dor no flanco, a tromboflebite persistente ou a perfuração vascular.

A embolização retrógrada com 3.8-10% de taxa de recorrência, tem como principais complicações a dor devido a tromboflebite, o hematoma sangrante, a infecção, a perfuração venosa, o hidrocelo, complicações radiológicas (como reacção ao contraste), a migração ou deslocamento das espirais metálicas, a hemorragia retroperitoneal e, finalmente, a fibrose e consequente obstrução uretérica.

Nieschlag e colaboradores compararam a eficácia da laqueação cirúrgica com a embolização angiográfica, tendo observado um aumento da contagem de espermatozoides e aumento da sua motilidade em ambos os grupos. O número de gravidezes nos 12 meses seguintes à intervenção não foi significativamente diferente em ambos os grupos, pelo que se concluiu que ambas as modalidades são equivalentes. A embolização tem a vantagem de poder ser realizada em ambulatório (Nieschlag E et al. 1993). Um estudo posterior veio confirmar a ausência de diferença estatística nos valores seminais e taxas de gravidez entre as duas técnicas (Shlansky-Goldberg RD et al. 1997).

Um outro estudo comparativo, desta vez entre a cirurgia aberta convencional, escleroterapia percutânea retrógrada e laparoscopia, chegou à conclusão que a escleroterapia é mais indicada para varicoceles esquerdos isolados, sendo que para os varicoceles bilaterais a técnica de escolha é a laparoscopia. A cirurgia aberta mostrou ter aplicabilidade no tratamento de varicoceles direitos, e esquerdos quando a escleroterapia não foi eficaz (Abdulmaaboud MR et al. 1998).

Terepêuticas Médicas

Os estilos de vida podem ter um impacto importante na fertilidade de um casal. Exemplos de alguns factores são a obesidade, tabagismo, abuso do álcool, uso de esteróides anabólicos e aumento da temperatura escrotal devido a exposição ocupacional, uso de determinado tipo de roupa interior, sauna ou banhos de imersão quentes. Aos casais com dificuldade em engravidar deve ser feito o devido aconselhamento, de acordo com cada caso específico.

O tratamento com suplementos nutricionais e medicamentos baseia-se principalmente no uso de substâncias com acção antioxidante e tratamento hormonal.

A administração de glutathione, substrato da enzima antioxidante glutathione peroxidase, em homens inférteis com varicocele, resulta numa melhoria dos parâmetros espermáticos e características das paredes celulares, possivelmente devido a diminuição da peroxidação lipídica (Lenzi A et al. 1994).

A suplementação de zinco, um potente antioxidante, em homens que após a varicocelectomia permanecem inférteis e apresentam níveis baixos de zinco no plasma seminal, parece resultar numa melhoria da qualidade do esperma e taxas de gravidez (Takahara H et al. 1987).

A utilização de pentoxifilina, um vasodilatador central e periférico, mostrou um aumento significativo da proporção de células espermáticas normais, num estudo aberto não controlado (Oliva A et al. 2008). A associação de cinoxicam, um anti-inflamatório não esteróide (AINE) do grupo dos oxicans, com L-carnitina/acetil-L-carnitina, mostra uma melhoria da qualidade do esperma e das taxas de gravidez em casais de homens inférteis com varicocele (Cavalini G et al. 2004). Este efeito positivo na qualidade do esperma e taxas de gravidez, associado ao tratamento com alguns anti-inflamatórios não esteróides, chama a atenção para a importância das citocinas pró-inflamatórias na etiologia da lesão causada pelo varicocele (Benoff S et al. 2009).

O tratamento empírico com suplementos hormonais tem sido efectuado em homens que não respondem à cirurgia, sendo que o citrato de clomifeno, o citrato de tamoxifeno e a hCG figuram entre os suplementos com efeitos comprovados a nível da melhoria dos parâmetros seminais e aumento das taxas de gravidez (Benoff S et al. 2009).

A escina, um ingrediente extraído da semente de *Aesculus hippocastanum*, tem mostrado ser eficaz no tratamento de disfunções venosas crônicas. Foi recentemente estudado o seu efeito em homens inférteis com varicocele, de onde se concluiu tratar-se de um fármaco seguro e eficaz na melhoria da qualidade seminal, provavelmente ao reduzir o stress oxidativo e resposta inflamatória e promovendo a recuperação da função tensional e de contractilidade perdidas devido a lesão da parede vascular (Fang Y et al. 2009).

CONCLUSÃO

O varicocele e a sua relação com a infertilidade masculina é ainda hoje um assunto que divide opiniões.

Existem inúmeros estudos realizados nos diversos âmbitos que abrangem esta patologia, tanto a nível de experimentação em humanos, como em modelos animais. A grande diversidade de metodologias utilizadas, com diferentes parâmetros de inclusão e exclusão e diferentes resultados, faz com que seja difícil chegar a um consenso. Fazem falta estudos em larga escala, randomizados e controlados que uniformizem a informação dispersa por tantas publicações ao longo de tantos anos.

Apesar da ausência de estudos definitivos com a gravidez como resultado final a varicocelectomia deverá ser considerada como uma hipótese para o tratamento de determinados casais inférteis, uma vez que a reparação cirúrgica do varicocele mostra, regra geral uma melhoria dos parâmetros seminais, possibilitando um aumento da fertilidade, com morbilidade e custos aceitáveis.

BIBLIOGRAFIA

Abdulmaaboud MR, Shokeir AA, Farage Y, El-Rahman AA, El-Rakhawy MM, Mutabagani H (1998) Treatment of varicocele: a comparative study of conventional open surgery, percutaneous retrograde sclerotherapy, and laparoscopy. *Urology* 52: 294-300.

Aragona F, Ragazzi R, Pozzan GB, et al. (1994) Correlation of testicular volume, histology and LHRH test in adolescents with idiopathic varicocele. *Eur Urol* 26: 61-66.

Benoff S, Marmar JL, Hurley IR (2009) Molecular and other predictors for infertility in patients with varicoceles. *Front Biosci* 14: 3641-3672.

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.

Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE (2003) History of febrile illness and variations in semen quality. *Hum Reprod* 18: 2089-2092.

Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biahagiotti G, Vitalli G (2004) Cinnoxiam and L-Carnitine/Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *Journal of Andrology* 25: 761-770.

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.

Cozzolino DJ, Lipshultz LI (2001) Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod* 7: 55-58.

Dada R, Gupta NP, Kucheria K (2003) Spermatogenic arrest in men with testicular hyperthermia. *Teratog Carcinog Mutagen Suppl* 1: 235-243.

Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C (2010) Guidelines on Male Infertility. *European Association of Urology* 30- 33.

Emin A, Konova E, Lichev D, Aivazova N, Popoy I, Radev R (2008) The importance of the presence of antisperm antibodies in serum and ejaculate of men with infertility. *Akush Ginekol* 47: 26-23.

Evers JLH, Collins JA (2003). Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *The Lancet* 361: 1849-1852.

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*, doi:10.1016/j.phymed.2009.07.014

Fariss BL, Fenner DK, Plymate SR, Brannen GE, Jacob WH, Thomason AM (1981) Seminal characteristics in the presence of a varicocele as compared with those of expectant fathers and prevasectomy men. *Fertil Steril* 35(3):325-7.

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.

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 Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 54:29-32.

Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, Gornish M (2005) Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. *Hum Reprod* 20: 2614.

Goldstein M, Eid JF (1989) Elevation of intra testicular and scrotal skin surface temperature in men with varicoceles. *J Urol* 142: 743- 745.

Gorelik JI, Goldstein M (1993) Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 59: 613-616.

Graif M, Hauser R, Hirshebein A, Botchan A, Kessler A, Yabetz H (2000) Varicocele and the testicular-renal venous route: hemodynamic Doppler sonographic investigation. *J Ultrasound Med* 19: 627.

Green K, Turner T, Howards S (1984) Varicocele: reversal of the testicular blood flow and temperature effects by varicocele repair. *J Urol* 131: 1208- 1211.

Haans LC, Laven JS, Mali WP et al. (1991) Testis volumes, semen quality and hormonal patterns in adolescents with and without a varicocele. *Fertil Steril* 56: 731-736.

Handel LN, Shetty R and Sigman M (2006) The relationship between varicoceles and obesity. *J Urol* 176: 2138.

Jarrow JP, Coburn M, Sigman M (1996a) Incidence of varicocele in men with primary and secondary infertility. *Urology* 47: 73-76.

Jarrow JP, Ogle SR, Eskew LA (1996b) Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol* 155: 1287-1290.

Jarrow JP (2001) Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update* 7:59-64.

Kantartzi PD, Goulis ChD, Goulis GD, Papadimas I (2007) Male infertility and varicocele: myths and reality. *Hippokratia* 3: 99-104.

Karadeniz-Bilgili MY, Basar H, Simsir I, Unal B and Batislam E (2003) Assessment of sapheno-femoral junction continence in patients with primary adolescent varicocele. *Pediatr Radiol* 33: 603.

Kass EJ (2002) The adolescent Varicocele: treatment and outcome. *Current Urology Reports* 3: 100-106.

Kay R, Alexander N, Baugham WL (1979) Induced Varicoceles in Rhesus monkeys. *Fertil Steril* 31: 195-199.

Kitl̇ç S, Aksoy Y, Sincer İ, Oğ̇uz F, Erdil N and Yetkin E (2007). Cardiovascular evaluation of young patients with varicocele. *Fertil Steril* 88: 369.

Klaiber EL, Broverman DM, Pokoly TB, Albert AJ, Howard PJ Jr, Sherer JF Jr. (1987) Interrelationships of cigarette smoking, testicular varicoceles, and seminal fluid indexes. *Fertil Steril* 47(3):481-6.

Ku JH, Kim SW, Park K, Paick JS (2005) Benefits of microsurgical repair of adolescent varicocele: comparison of semen parameters in fertile and infertile adults with varicocele. *Urology* 65: 554-558.

Laven JS, Haans LC, Mali WP, Veldere ER, Wensing CJ, Eimers JM (1992) Effects of varicocele treatment in adolescents: a randomized study. *Fertil Steril* 58: 756-762.

Lenzi A, Picardo M, Gandini L, Lombardo F, Terminali O, Dondero F (1994) Glutathion treatment of dyspermia: effect on the lipoperoxidation process. *Hum Reprod* 9: 2044-2050.

Lipshultz LI, Corriere JN (1977) Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol* 117:175-176.

Lund L, Ernst E, Sorensen HT, Oxlund H (1998) Biochemical properties of normal and varicose internal spermatic veins. *Scand J Urol* 32: 47-50.

Lund L, Larsen SB (1998a) A follow-up study of semen quality and fertility of men with varicocele testis and in control subjects. *Br J Urol* 82: 682-686.

Lund L, Nielsen KT (1998b) Varicocele testis and testicular temperature. *Br J Urol*, 78: 113-115.

Lund L, Roebuck DJ, Lee KH, Sorensen HT, Yeung CK (2000) Clinical assessment after Varicocelectomy. *Scand J Urol* 34: 119-122.

Makker K, Agarwal A, Sharma R (2009) Oxidative stress & male fertility. *Indian J Med Res* 129: 357-367.

Marmar JL (2001) Varicocele and male infertility: Part II. The pathophysiology of varicoceles in light of current molecular and genetic information. *Hum Reprod Update* 7: 461-472.

Naughton KC, Nangia AK, Agarwal A (2001) Varicocele and male Infertility: Part II. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod* 7: 473-481.

Nielsen ME, Zderic S, Freedland SJ and Jarow JP (2006). Insight on pathogenesis of varicoceles: relationship of varicocele and body mass index. *Urology* 68: 392.

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.

Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B (1979) Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *British Journal of Urology* 51:591-596.

Okuyama A, Nakamura M, Namiki M, et al. (1988) Surgical repair of varicocele at puberty: preventive treatment for fertility improvement. *J Urol* 139: 562-564.

Oliva A, Dotta A, Multigner L (2008) Pentoxifylline and antioxidants improve sperm quality in male patients with varicocele. *Fertil Steril* 91: 1536-1539.

Padouch AD, Niedzielski J (1997) Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *The Journal of Urology* 158: 1128-1132.

Padouch AD, Skoog SJ (2001) Current management of Adolescent Varicocele. *Rev Urol* 3(3): 120-133.

Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP (1994) Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol* 152: 788-790

Rodrigues Peña M, Alescio L, Russell A, Lourenço da Cunha J, Alzu G, Bardoneschi E (2009) Predictors of improved seminal parameters and fertility after varicocele repair in young adults. *Andrologia* 41(5):277-81.

Sakamoto H, Ogawa Y (2008) Is varicocele associated with underlying venous abnormalities? varicocele and the prostatic venous plexus. *J Urol* 180:1427-1431.

Sayfan J, Siplovich L, Koltun L et al. (1997) Varicocele treatment in pubertal boys prevents testicular growth arrest. *J Urol* 157: 1456-1457.

Schoor RA, Elhanbly SM, Niederberger CS (2001) The pathophysiology of Varicocele-associated Male Infertility. *Current Urology Reports* 2: 432-436.

Seo JT, Kim KT, Moon MH, Kim WT (2010) The significance of microsurgical varicocelectomy in the treatment of subclinical varicocele. *Fertil Steril* 93: 1907-1910.

Shafik A (1983) Venous tension patterns in cord veins. II. After varicocele correction. *J Urol* 129(4): 749-751.

Sharlip ID, Jarrow J, Belker AM, Damewood M, Howards SS, Lipshultz LI, Nehra A, Overstreet JW, Sadovsky R, Schlegel PN, Sigman M, Thomas AJ (2001) Report on Varicocele and infertility. American Urological Association best practice Policy. Vol 4.

Sheynkin Y, Jung M, Yoo P, Schulsinger D, Komaroff E (2005) Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod* 20: 452-455.

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.

Sigman M, Jarrow JP (1997) Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicocele. *J Urol* 158: 605-608.

Silber SJ (2001). The Varicocele dilemma. *Hum Reprod* 7: 70-77.

Steckel J, Dicker AP, Goldstein M (1993) Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy. *J Urol* 149: 769-771.

Sweeney TE, Rozum JS, Gore RW (1995) Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 269: 37-45.

Takahara H, Consention MJ, Cockett ATK (1987) Zinc Sulfate therapy for infertile men with or without varicocele. *Urology* 29: 638-641.

Tanji N, Fujiwara T, Kaji H, Nishio S, Yokokama M (1999) Histologic evaluation of spermatic veins in patients with varicocele. *Int J Urol* 7: 365-360.

Tekgöl S, Riedmiller H, Gerharz E, Hoebcke P, Kocvara R, Nijman R, Radmayr C, Stein R (2010). Guidelines on Paediatric Urology. *European Association of Urology* 23-25.

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.

Wang C, Cui YG, Wang XH, Jia Y, Hikim SA, Lue YH, Tong JS, Qian LX, Sha JH, Zhou ZM, Hull L, Leung A, Swerdloff RS (2007) Transient scrotal hyperthermia and levonorgestrel enhance testosterone induced spermatogenesis suppression in men through increased germ cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3292-3304.

W.H.O. (World Health Organization) (2000). WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

Witt MA, Lipshultz LI (1993) Varicocele: a progressive or a static lesion? *Urology* 42: 541-543.

Wright JE, Young GPH, Goldstein M (1997) Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology* 50: 257-259

Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, et al. (1995) Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a randomized prospective study. Nagoya J Med Sci 58: 127-132.

Yesilli C, Mungan G, Seckiner I, Akduman B, Acikgoz S, Altan K, Mungan A (2005) Effect of varicocelectomy on sperm creatine kinase, HspA2, chaperone proteins (creatine kinase-M type), LDH, LDH-X, and lipid peroxidation product levels in infertile men with varicocele. Urology 66: 610-615.