



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Fatores Preditivos de Sucesso da Correção do Varicocele no Homem Infértil

**Henrique Costa Cabrita Almeida Rodrigues**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Bruno Alexandre Guerra Jorge Pereira

**Covilhã, Maio de 2016**



# Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã, por tudo.



# Agradecimentos

Ao meu orientador, Dr. Bruno Pereira, pela exigência, competência e disponibilidade com que me orientou ao longo desta etapa.

Aos meus amigos, pela amizade e companheirismo.

Em especial à minha família, por me ter proporcionado tudo o que tenho e tudo o que sou.



# Resumo

O varicocele é a principal causa corrigível de infertilidade masculina. Apesar de não completamente esclarecida, a etiologia é multifatorial e parece dever-se a fenómenos de hipoxia, estase, hipertensão venosa testicular, autoimunidade, temperatura testicular elevada, refluxo de catecolaminas adrenais e aumento do stress oxidativo. Nesse sentido é importante compreender o papel da varicocelectomia e os fatores preditivos de bom prognóstico nos homens sujeitos à mesma.

A melhoria do potencial fértil é o principal objetivo da varicocelectomia. Regra geral, esta cirurgia melhora os parâmetros seminais e, segundo a maioria dos estudos, evidencia um efeito benéfico nos resultados reprodutivos. Posto isto, a varicocelectomia deverá ser considerada uma hipótese de tratamento em determinados casais inférteis. De entre as técnicas conhecidas, a microcirurgia sub-inguinal é considerada, por grande parte da literatura, aquela que permite atingir melhores resultados com menor taxa de complicações.

Os homens inférteis com varicocele possuem determinadas características que, individualmente, podem ou não ser indicativas de bom prognóstico após cirurgia. Apesar da heterogeneidade e limitação de dados na literatura existente, este estudo pretendeu recolher os fatores que parecem ser, consistentemente, bons preditores de sucesso da cirurgia.

A correção de varicoceles de maior tamanho, em testículos não atróficos e em homens com melhores parâmetros seminais de base, nomeadamente a contagem de espermatozoides, parecem ser bons indicadores de melhorias mais significativas nos parâmetros seminais após cirurgia. Valores normais de FSH e LH são também, consistentemente, bons indicadores para a correção do varicocele. Valores mais elevados, por outro lado, geralmente refletem maior disfunção testicular. Elevados níveis de testosterona parecem também ter uma relação positiva com o sucesso da cirurgia. Apesar da limitação de dados, há também referências importantes ao número de veias laqueadas em cirurgia, e ao maior gradiente de retorno venoso registrado no eco doppler, sugerindo-se uma correlação entre estes fatores e sucesso na varicocelectomia.

Por literatura insuficiente ou discordante, a idade dos homens sujeitos a cirurgia e os valores basais de Inibina B não se apresentam como preditores fiáveis de bom prognóstico. No entanto, é de inquestionável valor a realização da cirurgia o mais precocemente possível após o diagnóstico, de forma a limitar a extensão das consequências, independentemente da idade.



## Palavras-chave

Varicoelectomia; varicocele; fatores preditivos; prognóstico; parâmetros seminais; hormonas; gravidez; fertilidade



# Abstract

Varicocele is the main correctible cause of male infertility. Although not fully clarified, its etiology is multifactorial and involves hypoxia, stasis, testicular venous hypertension, autoimmunity, elevated testicular temperature, adrenal catecholamines reflux and increased oxidative stress.

It is important to understand the role of the varicolectomy and the predictive factors of a favorable prognosis in the men who are subjected to it.

Fertility is the main purpose of the varicolectomy. It usually improves the seminal parameters and most studies show a positive effect of this treatment in the reproductive outcome. Therefore, varicolectomy should be considered as a treatment for some infertile couples. Among the most common techniques, subinguinal microsurgery is considered, by most studies, to be the one that allows best results with a lower rate of complications.

Infertile men with varicocele have certain characteristics that, individually, might or might not be indicative of a good prognosis after the surgery. Even though there is a limited and heterogeneous amount of study data, this revision was able to compile some of the factors that seem to be consistently reliable predictors of the success of the surgery.

The correction of the large-sized, non atrophic varicoceles in men with previously elevated seminal parameters, such as the sperm count, seem to be good indicators of significant improvement in the seminal parameters after the surgery. Normal values of FSH and LH are also typically good indicators for the treatment of the varicocele, unlike elevated values, which are usually related to further testicular dysfunction. Elevated levels of testosterone also seem to bear a positive connection with the success of the surgery. Although there is few data available, there are also important references to the number of ligated veins during the surgery, and to the increased gradient of venous flow registered in the ecodoppler, suggesting a correlation between these variables and the success of the varicolectomy.

Due to insufficient or divergent studies, the age of the electable candidates for the surgery and the basal levels of inhibin B are not considered viable predictors of a favorable prognosis. Nevertheless, there is unquestionable value in submitting patients to an early surgery, especially to avoid further complications.



# Keywords

Varicolectomy; varicocele; predictive factors; prognosis; seminal parameters; hormones; pregnancy; fertility



# Índice

Dedicatória	III
Agradecimentos	V
Resumo	VII
Palavras Chave	IX
Abstract	XI
Keywords	XIII
Lista de Acrónimos	XVII
1- Introdução	1
2- Metodologia	5
3- Discussão	
3.1 - O tratamento cirúrgico e a reversão da infertilidade	7
3.2 - Análises seminais enquanto preditores de sucesso da cirurgia	11
3.3 - Alterações hormonais e o seu papel no prognóstico da cirurgia	13
3.4 - Inibina B como preditor de sucesso	15
3.5 - A influência da idade nos resultados da cirurgia	16
3.6 - A influência do tamanho e do grau do varicocele nos resultados da cirurgia	17
4 - Conclusão	21
Referências Bibliográficas	23



# Lista de Acrónimos

AUA	Associação Americana de Urologia
EAU	Associação Europeia de Urologia
NCCWCH	Centro de Colaboração Nacional para Saúde da Mulher e da Criança
ERO	Espécies reativas de oxigénio
FIV	Fertilização In-Vitro
GNRH	Hormona de libertação de gonadotrofina
FSH	Hormona folículo estimulante
LH	Hormona Luteinizante
ICSI	Injeção Intracitoplasmática
IUI	Inseminação Intra-Uterina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMA	Procriação Medicamente Assistida
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva



# Capítulo 1

## Introdução

A OMS define infertilidade como “a incapacidade de um casal em alcançar uma gravidez a termo após um ano ou mais de relações sexuais regulares, sem recurso a meios contraceptivos” (1). Existe, no entanto, o consenso de iniciar a abordagem ao casal infértil ou subfértil e a possíveis fatores casualísticos após um ano de incapacidade em engravidar.

Embora não existam estatísticas específicas para Portugal, vários estudos referem que nos países ocidentais a infertilidade afeta um em cada sete casais em idade reprodutiva, o que corresponde a cerca de 14% da população (1). Anomalias urogenitais congénitas ou adquiridas (incluindo obstruções e digenias testiculares), infeções do trato urogenital, aumento da temperatura escrotal, distúrbios endócrinos, anomalias genéticas ou fatores imunológicos são alguns dos fatores que podem contribuir para a infertilidade no homem (2).

O varicocele é a principal causa corrigível de infertilidade masculina, sendo que o varicocele clínico é encontrado em 15 a 35% dos homens que se apresentam para avaliação em consulta de infertilidade, 35% deles com infertilidade primária (3) e em 81% de homens com infertilidade secundária (previamente férteis, mas agora inférteis) (4,5,6).

Esta patologia corresponde a uma dilatação anormal das veias do plexo pampiniforme (7), tendo sido identificada em 7% de jovens pré-pubertários e 10-25% de jovens pós-pubertários, (8) sendo que a frequência do varicocele aumenta consideravelmente em adultos mais velhos e em homens com infertilidade secundária, sugerindo que possa tratar-se de uma doença progressiva (9).

O reconhecimento de que o varicocele está associado a infertilidade masculina remonta à Grécia antiga quando Celsius provou que veias testiculares tortuosas estariam associadas a testículos atroficos (10). Por sua vez, Curling em 1856 foi o primeiro a relatar a associação entre varicocele e infertilidade ao provar “a diminuição dos poderes de secreção da glândula” na presença de varicocele (11).

O diagnóstico é essencialmente clínico. A posição de ortostatismo juntamente com a manobra de Valsalva realizadas durante a inspeção e palpação escrotal facilitam a identificação das varicosidades. O varicocele pode ser estadiado em 3 graus de acordo com o exame físico.

A existência de turgescência ou percepção de refluxo nas veias do plexo apenas perceptível na palpação durante a manobra de Valsalva é indicativo de varicocele grau I. A percepção de turgescência da veia espermática na palpação, sem recurso à manobra de Valsalva, não visível na inspeção é indicativo de um varicocele grau II. Qualquer distensão visível das veias do plexo pampiniforme à inspeção, sem necessidade de palpação, classifica um varicocele como grau III (12). Se esta distensão não for visível ou palpável e for apenas diagnosticável com recurso a eco doppler escrotal, angiografia ou outro exame de imagem, estamos perante um varicocele subclínico (13). O eco doppler é, no entanto, importante como meio objetivo de diagnóstico para avaliar o diâmetro da dilatação das veias. A dilatação venosa para além de 2-3 mm de diâmetro é habitualmente sugestiva de varicocele clínico.

A etiologia do varicocele não está completamente esclarecida, considerando-se várias causas para o seu aparecimento, desde variações anatómicas, disfunções valvulares congénitas ou adquiridas que resultem em refluxo venoso ou obstrução venosa. Apesar de todas estas teorias, é provável que a causa seja multifatorial (14).

Muitas teorias têm sido sugeridas para explicar porque o varicocele conduz a alterações da espermatogénese e subsequente infertilidade. O efeito do varicocele na espermatogénese e na fertilidade masculina não está completamente explicado, existindo diversos fatores propostos para este efeito deletério como hipoxia, estase, hipertensão venosa testicular, autoimunidade, temperatura testicular elevada, refluxo de catecolaminas adrenais e aumento do stress oxidativo (15). Várias teorias pressupõem que as alterações na espermatogénese em homens com varicocele devem-se a danos no ADN e nas proteínas dos núcleos tubulares das células espermáticas ou nas células de Leydig, associados ao aumento da temperatura (14, 17). A teoria mais aceite, postulada em 1959 por Dahl e Herrick afirma que a má drenagem venosa leva à disrupção do mecanismo de contracorrente de troca de calor do cordão espermático o que conduz a uma elevação da temperatura escrotal (18, 19).

Zorgniotti e MacLeod (1973) mostraram, inclusivamente, que homens oligoespérmicos com varicocele tinham temperaturas intraescrotais 0,6°C superiores em relação a homens sem varicocele (20). Apesar da provável relação, outros investigadores não encontraram qualquer relação entre temperatura intraescrotal elevada e o varicocele (21, 22). No entanto, a elevação da temperatura escrotal não deverá ser o único fator implicado, uma vez que se observa uma sobreposição significativa da temperatura escrotal entre homens inférteis, com ou sem varicocele, e homens férteis (23).

Diferenças nos padrões de drenagem venosa da veia espermática interna direita e esquerda estarão associados à predominância de varicoceles esquerdos. A veia espermática interna esquerda, maior que a direita, drena diretamente para a veia renal esquerda, enquanto a testicular direita drena para a veia cava inferior. Para além disso, a ausência de

válvulas venosas é mais comum na veia testicular esquerda que na direita (24), podendo ainda existir compressão da veia testicular esquerda pela artéria mesentérica superior e aorta (25). Este conjunto de fatores anatómicos podem estar associados a um aumento do refluxo sanguíneo para o plexo pampiniforme e subsequentemente aumento da pressão venosa nas veias espermáticas esquerdas. O varicocele, embora frequentemente unilateral, associa-se a distúrbios bilaterais, afetando a temperatura e histologia de ambos os testículos (26). O varicocele unilateral direito, por outro lado, é um fenômeno raro, podendo estar associado a situs inversus, trombose da veia cava inferior, adenopatias retroperitoneais, neoplasias renais ou hepáticas, entre outros e deve, por isso, ser extensamente investigado (27).

O stress oxidativo em excesso é também frequentemente associado a homens com varicocele. Os níveis elevados de espécies reativas de oxigênio, contribuem para a fragmentação do ADN, afetando negativamente as taxas de gravidez (28), mas especialmente a espermatogênese, reduzindo de forma geral a qualidade dos parâmetros seminais. (29)

O varicocele sendo a principal causa de infertilidade secundária, parece proporcionar, também, lesões de contornos progressivos, contribuindo para uma elevação dos níveis de FSH em doentes com infertilidade secundária e para uma redução dos níveis de testosterona em homens com mais de 30 anos, comparativamente com homens mais jovens com varicocele, sugerindo uma maior lesão ao longo do tempo nos túbulos seminíferos. (8, 31)

A redução do volume testicular associado a dano testicular ipsilateral em homens com varicocele é também uma prova dos efeitos adversos desta patologia na fertilidade masculina, tendo sido documentado, em vários estudos, a associação entre volumes testiculares reduzidos e varicoceles de grandes dimensões (32, 33, 34). O volume testicular reduzido está normalmente associada a uma alteração da espermatogênese.

A especulação de que o varicocele é causa de infertilidade masculina é baseada no aumento da incidência desta patologia entre homens inférteis, na correlação do varicocele com parâmetros seminais reduzidos e no reduzido tamanho testicular destes doentes, complementado com a melhoria destes parâmetros e elevação das taxas de gravidez após correção (35).

No entanto, e apesar de todas estas evidências, não existem dados científicos contundentes que provem a relação inequívoca entre todos estes fatores (36). É importante esclarecer que a maioria dos homens com varicocele estão assintomáticos e mantêm a fertilidade, pelo que se deve determinar quais os doentes que mais beneficiarão da terapêutica cirúrgica, e qual delas a mais indicada (22).

Nesse sentido, esta revisão tem como principal objetivo identificar os principais fatores presentes em homens inférteis com varicocele que possam prever um maior sucesso após a varicocelectomia.

# Capítulo 2

## Métodos

Esta dissertação procura fazer uma revisão das características e dos fatores que poderemos avaliar de antemão e que se possam correlacionar com o sucesso terapêutico após correção cirúrgica em determinados homens.

Uma ampla revisão de literatura foi realizada, recorrendo principalmente à PubMed, Medline, ScienceDirect, Scielo e, em particular, às revistas International Journal of Urology, Fertility and Sterility e Urology. Esta vasta pesquisa permitiu identificar os artigos mais relevantes publicados no âmbito da medicina e urologia, até Fevereiro de 2016. Uma pesquisa de atualização foi feita no momento da finalização da dissertação, em Abril de 2016.

A pesquisa foi conduzida na língua inglesa, utilizando um protocolo de texto livre e incluiu principalmente os seguintes termos: “varicocelectomy”, “predictive factors”, “varicocele”, “seminal improvements” e “prognostic”. Foi feita uma análise minuciosa das referências dos próprios artigos utilizados, de forma a garantir que outras publicações pertinentes fossem facilmente encontradas e eventualmente incluídas na dissertação. Dada a quantidade limitada de dados, estudos provenientes da mesma instituição, mas abordando diferentes questões específicas, foram igualmente incluídos.



# Capítulo 3

## Discussão

### 3.1 - O tratamento cirúrgico e a reversão da infertilidade

De acordo com as indicações da Associação Americana de Urologia (AUA), da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e da Associação Europeia de Urologia (EAU), devem ser submetidos a cirurgia os doentes que preencham os seguintes critérios: o varicocele é clinicamente palpável; os parâmetros seminais ou testes de função espermática são anormais; o casal tem infertilidade documentada; a parceira é fértil ou tem uma causa de infertilidade potencialmente tratável. Não haverá indicação em casos de varicocele subclínico ou homens com espermograma normal, por falta de evidência de benefício (7).

Tal como a fisiopatologia e todos os efeitos subsequentes do varicocele, também o tratamento da infertilidade associada ao varicocele pela via cirúrgica, e a sua eficácia estão envoltos em polémica e debate. Muitos estudos reportam melhorias após a varicocelectomia, (38-46), havendo outros que demonstram não existir qualquer benefício (47-54).

Embora a maioria dos estudos demonstre uma melhoria nos parâmetros seminais e na taxa de gravidez após correção do varicocele, quase todos se baseiam em dados retrospectivos, não controlados, aplicação de diferentes técnicas e seguimento irregular. Como exemplo, em 2001 uma meta análise da Cochrane Database System Review acerca do efeito da cirurgia ou embolização em homens com varicocele, concluiu a ausência de efeito da correção do varicocele no aumento da capacidade fértil, através da medição das taxas de gravidez após a correção (49). Esta meta-análise foi, no entanto, amplamente criticada por incluir homens com espermograma normal e varicoceles subclínicos, condições para as quais não estará indicada a correção do varicocele (56). De apenas 4 estudos randomizados e controlados conhecidos, só dois é que provaram a utilidade da varicocelectomia na reparação de um varicocele clínico, favorecendo as taxas de gravidez (38,54,57,59).

As guidelines clínicas dos diferentes grupos profissionais são, também elas, contraditórias. A National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCCWCH) (2005) (48) afirma que não devem ser oferecidos tratamentos cirúrgicos para o varicocele com o objetivo de tratar a infertilidade, pois estes não aumentarão as taxas de gravidez e a capacidade fértil. Por outro lado a "Best Policies Practice Groups" da AUA (62) e da ASRM (63) aconselham vivamente esta prática em homens inférteis com lesões palpáveis e parâmetros seminais anormais.

Marmar e colegas (2007) fizeram uma análise extensa de vários estudos, submetendo-os à revisão criteriosa das guidelines estabelecidas pela Postdam Consultation on Meta-análise. Foram incluídos apenas 5 estudos (2 randomizados e 3 observacionais), que avaliavam apenas homens inférteis com varicocele clínico e pelo menos um espermograma anormal. Num total de 5 estudos, que incluíram 396 doentes submetidos a cirurgias, 131 conseguiram atingir uma gravidez espontânea no espaço de 24 meses (33.%) versus 27 (15,5%) dos 174 indivíduos não tratados (grupo de controlo). Nesta metanálise os autores concluíram, assim, haver uma relação positiva entre a correção cirúrgica de varicocele nestes homens e o aumento da taxa de gravidez (57). Agarwal et al. (2007), no seguimento do estudo anterior, analisou de forma criteriosa a relação entre a varicocelectomia e os parâmetros seminais em homens com espermogramas pré-cirúrgicos anormais. Verificou que existia um efeito benéfico em todos os parâmetros de avaliação (concentração, motilidade e morfologia) (65). Mesmo em casos extremos, com alterações significativas dos parâmetros espermáticos, pode ser possível melhorar os parâmetros seminais e efetuar uma técnica de reprodução medicamente assistida (IIU, FIV ou ICSI).

Ficarra et al. (2006) também analisou estudos clínicos randomizados acerca deste assunto e encontrou um incremento significativo na taxa de gravidez (36.4%) em doentes sujeitos a varicocelectomia, comparativamente a homens não submetidos a cirurgia reparadora (20%) (66).

Apesar da fraca qualidade global dos estudos, existem inúmeros estudos não controlados que apoiam a eficácia da varicocelectomia no aumento das taxas de gravidez ou na melhoria dos parâmetros seminais, pelo que o tratamento ativo deve ser considerado em determinados casais inférteis. Neste sentido, importa avaliar as diversas técnicas cirúrgicas e a sua variabilidade na melhoria da capacidade fértil dos indivíduos sujeitos a varicocele, de forma a encontrar a técnica que proporciona melhores resultados.

Existe uma grande variedade de abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas no tratamento do varicocele, desde a cirurgia aberta (retroperitoneal, inguinal ou sub-inguinal, respetivamente conhecidas como Palomo, Ivanissevich e Marmar), podendo ser realizadas macro ou microscopicamente. A técnica laparoscópica também é uma opção tal como as técnicas percutâneas radiológicas (embolização ou escleroterapia) (67).

A abordagem retroperitoneal (laqueação alta ou técnica de Palomo modificada) envolve o encerramento da veia testicular (ou espermática interna) no retroperitoneu, após a sua emergência do canal inguinal. A laqueação alta apresenta uma taxa de recorrência na ordem dos 29% e uma incidência de 5 a 10% de formação de hidrocele (68). A elevada taxa de recorrência parece estar associada ao facto de esta técnica não permitir abordar as veias cremastéricas (ou espermáticas externas) (69).

A microcirurgia, quer seja pela abordagem inguinal ou sub-inguinal, permite identificar especificamente a artéria testicular e o sistema linfático associado, através da utilização de um microscópio cirúrgico que providencia uma ampliação de até 25x evitando assim possíveis danos colaterais, reduzindo também potenciais complicações e recorrências pós-operatórias (70) apresentando, face às restantes opções terapêuticas, menor taxa de recidiva (0,8-4%) ou menores taxa de complicações tais como o hidrocele pós-cirúrgico, lesão iatrogénica da artéria testicular ou hematoma escrotal (71). Esta técnica permite também a visualização de todas as vias possíveis de retorno venoso, que podem contribuir para a recidiva do varicocele, incluindo as veias cremastéricas e do gubernáculo (72). Quer uma quer outra abordagem possibilitam a exposição do testículo ipsilateral, permitindo uma inspeção com maior acuidade das veias colaterais, reduzindo, desta forma, os possíveis efeitos colaterais. Essa mais-valia é por alguns considerada desnecessária uma vez que os dados suportam resultados pós-operatórios equivalentes com ou sem a exposição do testículo (73). Hopps et al. sugere, por outro lado, a oclusão de todas as veias colaterais superiores a 2mm (incluindo as veias gubernaculares), identificáveis através da exposição dos testículos, diminuindo assim as complicações e recorrências que possam acontecer por ingurgitamento posterior (74).

Uma meta-análise recente com 36 estudos publicados entre 1980 e 2008 envolvendo 4473 doentes demonstrou a maior eficácia da microcirurgia em oposição às técnicas convencionais, reportando taxas de gravidez espontânea mais elevadas (42% vs. 30-38%) (7).

A abordagem sub-inguinal microcirúrgica pode ter importantes benefícios adicionais: uma incisão sub-inguinal, que permite expor o cordão espermático sem separar músculos abdominais ou fáscias, com menor dor no pós-operatório; identificação precisa e específica do varicocele e de pequenas veias colaterais, minimizando a persistência/recorrência; identificação clara das artérias, evitando a laqueação acidental; identificação e preservação do sistema linfático envolvente evitando o hidrocele iatrogénico (76).

Num estudo recente, de entre 145 homens sujeitos a microcirurgia sub-inguinal, observou-se uma melhoria na densidade de espermatozoides em 127 (87.6%) após a cirurgia e 117 (80.7%) viram a sua motilidade espermática melhorada. 109 casos (75,2%) melhoraram em ambos os parâmetros. No que concerne ao sucesso na reversão da infertilidade, verificou-se uma gravidez espontânea em 66 parceiras com menos de 35 anos (45.5%) (77).

A cirurgia laparoscópica, apesar de menos utilizada, mantém-se como opção terapêutica. Não obstante, esta técnica apresenta algumas desvantagens, entre as quais, o acesso intraperitoneal, o risco de perfuração vesical, intestinal ou de grandes vasos (22). A necessidade de anestesia geral, de um cirurgião com habilidade e experiência laparoscópica e os elevados custos operacionais são outras desvantagens associadas a esta técnica (35).

Para além da cirurgia, existem alternativas terapêuticas radiológicas no tratamento do varicocele. Este tipo de intervenção, quando bem sucedida, está associada a um menor número de complicações, menor tempo de internamento e menos dor pós-procedimento. Parece ser também mais eficaz em situações refratárias a cirurgia. O sucesso desta terapêutica é variável e está muito dependente da experiência e capacidade do radiologista de intervenção que faz o procedimento (78).

Dada a escassez de ensaios clínicos prospetivos, randomizados e controlados que comparem as diferentes técnicas no tratamento do varicocele em homens inférteis, uma meta-análise, destinada a identificar a melhor modalidade terapêutica nestes indivíduos, analisou vários estudos abrangendo 4473 homens inférteis com varicocele palpável ou bilateral e com espermogramas anormais, de entre os quais, 1748 (39.07%) tiveram gravidez espontânea com as suas parceiras após tratamento com as diferentes técnicas.

As mais altas taxas de sucesso foram, no entanto, observadas nas técnicas microcirúrgicas. De entre as diferentes técnicas, as taxas de gravidez espontânea foram de 37.69% com a técnica de Palomo, 41.97% com as técnicas microcirúrgicas, 30.07% na varicolectomia laparoscópica, 33.2% na embolização radiográfica, e 36% na varicolectomia inguinal macroscópica (69).

A correção do varicocele pode não ser totalmente eficaz na melhoria dos parâmetros seminais de homens com varicocele. No entanto, a maioria (70%) apresenta melhorias significativas. Apesar de tudo, é inquestionável que facilita a taxa de nados-vivos quer por gravidez espontânea quer através de técnicas de PMA. Alguns doentes que só teriam condições para técnicas avançadas de reprodução medicamente assistida (ex: ICSI), poderão conseguir gestações com técnicas mais simples e menos complexas como a inseminação intrauterina ou a fertilização in vitro (79,80).

Em conclusão, a melhor modalidade de tratamento cirúrgico para o tratamento de homens inférteis com varicocele clínico deverá conduzir à melhoria mais significativa de parâmetros seminais, maior taxa de gravidez e menor número de complicações (tais como persistência ou recorrência, formação de hidrocele e atrofia testicular). Nesse sentido, a técnica ideal deve incluir, em primeiro lugar, a laqueação de todas as veias espermáticas (internas e externas) com preservação arterial e linfática associada. Neste sentido, a microcirurgia parece ser a técnica cirúrgica mais eficaz.

## 3.2 - Análises seminais enquanto preditores de sucesso da cirurgia

Como já abordado, e apesar da controvérsia na literatura, os dados existentes parecem evidenciar que o varicocele tem um efeito deletério na espermatogênese.

No entanto, a fisiopatologia do varicocele e os seus mecanismos de alteração da função testicular, permanece indefinida (81-85). O aumento da temperatura intratesticular e o papel do stress oxidativo em homens com varicocele parecem influenciar o seu potencial reprodutivo (14,87). O potencial dano testicular varia de homem para homem e de acordo com o grau do varicocele. O espermograma pode ser absolutamente normal mas também pode estar ligeira, moderada ou severamente afetado em todos os seus parâmetros (número, mobilidade, morfologia, vitalidade), podendo evidenciar-se, em alguns casos, ausência total de espermatozoides no ejaculado. Por outro lado, pode ainda verificar-se uma estabilidade temporal, embora, nos casos em que se verificam alterações paramétricas espermáticas, estas tendem a ser progressivamente mais acentuadas (88).

Vários estudos documentaram parâmetros seminais reduzidos em homens com varicocele comparados com grupos de controlo (81,89,90,), enquanto outros registaram precisamente o oposto, ou seja, nenhuma diferença significativa entre o espermograma de homens com varicocele e homens sem varicocele, observando-se parâmetros normais em ambos (92).

Foi ainda demonstrada, em 13 adultos com varicocele não tratados, uma clara deterioração dos parâmetros seminais ao longo de 8 anos, registando decréscimos acentuados (de  $90 \times 10^6/\text{mL}$  para  $15 \times 10^6/\text{mL}$ ) na contagem de espermatozoides (93). No entanto, num estudo mais abrangente e controlado, Lund e Larsen avaliaram os parâmetros seminais em homens assintomáticos com varicocele e não encontraram diferenças significativas em relação ao grupo de controlo (81).

Especula-se assim que esta patologia possa afetar a qualidade do esperma e a fertilidade em alguns, mas não em todos os homens. Pode assumir-se também que as alterações que se julgam ser consequência do varicocele, poderão estar associadas a infertilidade e alterações seminais idiopáticas coexistentes.

Apesar da controvérsia acerca da relação entre varicocele e infertilidade, esta ideia assenta em três aspetos: a elevada incidência, factual, de varicocele em homens inférteis; a associação, como abordado, entre reduzidos parâmetros seminais e o tamanho testicular na

presença de varicocele; e por fim, a melhoria dos parâmetros seminais após correção cirúrgica de varicoceles clínicos.

Como já abordado anteriormente, apesar da diversidade de estudos e conclusões sobre o tema, existem dois estudos que, pelo seu desenho prospectivo, controlado e randomizado, se superiorizam a todos os outros no que diz respeito aos resultados da correção cirúrgica do varicocele. Madgar et al. (38) e Nieschlag et al. (59) apontam no sentido de que a correção cirúrgica do varicocele está associada a melhorias nos parâmetros seminais em homens inférteis com varicocele clínico, apesar de discordarem da sua utilidade no benefício da fertilidade.

As melhorias nos parâmetros seminais após varicocelectomia tem sido tradicionalmente reportadas como aumentos percentuais na motilidade, densidade e morfologia baseado em espermogramas pré e pós-operatórios. Alguns autores estudaram o valor preditivo destes parâmetros com o sucesso da cirurgia, estratificando os homens de acordo com a avaliação seminal pré-operatória e determinando a sua evolução. É frequente verificar-se azoospermia ou oligoastenozoospermia severa associada ao varicocele (4 a 13%) (96,97). Nestes homens, ligeiras melhorias após correção do varicocele podem ter um impacto significativo na fertilidade do casal (poderá obter-se gravidez com ICSI recorrendo a um único espermatozoide).

Apesar da literatura existente apontar, quase transversalmente, para a vantagem da cirurgia em homens inférteis com varicocele clínico, os dados disponíveis correspondentes à cirurgia em homens com azoospermia ou oligoastenozoospermia severa mantêm-se ainda bastante controversos (96,97,98)

Gerald Matthews et al. (1998) recomenda varicocelectomia em todos os homens com azoospermia ou oligoastenozoospermia severa associada a um varicocele clínico, após ter reportado o aparecimento de espermatozoides móveis no ejaculado de 55% de homens com azoospermia absoluta e em 82% de homens com oligoastenozoospermia severa após correção (99). Kim obteve resultados semelhantes em homens azoospérmicos (100).

Grande parte da literatura considera que uma contagem de espermatozoides superior a 5 milhões em homens com varicocele é um fator de bom prognóstico no sucesso da cirurgia, com uma melhoria considerável nos parâmetros seminais, ao passo que homens com valores inferiores a este poderão ter mais problemas em obter resultados satisfatórios (101,102,103).

Yoshida et al. também considerou a contagem e a motilidade dos espermatozoides como um bom preditor de sucesso após varicocelectomia (104). Marks e colaboradores registaram uma associação favorável entre o número de gravidezes espontâneas e densidade

espermática pré-operatória superior a 50 milhões de espermatozoides no ejaculado e motilidade acima de 60%, refutando, desta forma, a importância das anomalias morfológicas como preditor de sucesso na correção do varicocele (105). Hsin-Chieh Huang demonstrou também que uma densidade espermática superior a 12 milhões poderá indicar um maior benefício após a cirurgia (106).

Contudo, alguns autores referem que por falta de critério no seguimento e observação posterior, as melhorias evidenciadas após cirurgia não permitem estabelecer um padrão de causalidade com o tratamento. Afirmam que muitos homens inférteis com varicocele tendem a revelar as mesmas melhorias nos parâmetros seminais mesmo sem qualquer tratamento (107). Por outro lado, o benefício comprovado nos parâmetros seminais nem sempre traduz um aumento das taxas de gravidez, o que para alguns autores torna a investigação inconclusiva (108).

### **3.3 - Alterações hormonais e o seu papel no prognóstico da cirurgia**

É cada vez mais evidente que o varicocele pode afetar a espermatogénese e, conseqüentemente, a fertilidade. Visto que a espermatogénese se encontra sob controlo gonadotrópico e androgénico, devem estudar-se as alterações hormonais e do eixo hipotálamo-hipófise-testículo em indivíduos inférteis com varicocele. As varicosidades testiculares têm também sido implicadas na função alterada da 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona aldolase, enzima que converte a 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterona em testosterona. Os efeitos térmicos associados à estagnação sanguínea parecem ter efeitos nefastos sobre esta enzima, associando-se a um decréscimo nos níveis de testosterona (108). É cada vez mais evidente que, para além dos efeitos na espermatogénese, o varicocele também está associado a uma perda de função das células de Leydig e conseqüente diminuição da produção de testosterona (109,110).

As gonadotrofinas podem ser também afetadas pelo varicocele (111). Nesta patologia podemos assistir, com frequência, a valores elevados de FSH devido à deterioração progressiva da função testicular e disfunção das células de Sertoli (112,113). Os níveis elevados de FSH e baixos de testosterona presentes em homens inférteis com varicocele poderão relacionar-se certamente com as baixas concentrações de espermatozoides, escassa mobilidade dos mesmos e redução do volume testicular (114).

Os homens inférteis com varicocele evidenciam uma secreção de gonadotrofinas superior ao que seria de esperar após administração da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) (115). A libertação excessiva de LH dever-se-á à disfunção das células de Leydig, enquanto os níveis supérfluos de FSH estarão relacionados com disfunção das

células dos túbulos seminíferos. Portanto, elevados valores séricos de FSH e baixos de testosterona implicam disfunção testicular e vice-versa (112).

A diminuição, já documentada, da temperatura escrotal após correção cirúrgica do varicocele poderá melhorar a função das células de Leydig e a atividade da enzima 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona aldolase, resultando num acréscimo dos níveis pós-cirúrgicos de testosterona. Tanrikut et al. reportou essa relação através do seu estudo em que observou um acréscimo de quase 100 ng/dL de testosterona sérica após cirurgia em homens inférteis com varicocele (117). Çaian e colegas também mediram as concentrações séricas de FSH e testosterona antes e após cirurgia documentando um decréscimo de FSH e um aumento da testosterona. Concluíram que a correção do varicocele protegia a função das células de Sertoli e Leydig, mas que esse efeito seria mais evidente nas células de Leydig (118).

Níveis baixos de FSH e elevados de testosterona são um bom prognóstico para o sucesso da cirurgia reparadora, tendo sido constatado uma forte associação entre as mesmas (105,119,120,), tendo Yoshida especificado que um valor de FSH sérica inferior a 11,7mIU/mL pré-operatório é um fator preditivo independente para a melhoria dos parâmetros seminais após cirurgia (104). Marks aponta no mesmo sentido, sugerindo valores séricos de FSH inferiores a 300 ng/ml (105).

Hudson propôs a injeção de GnRH antes da varicocelectomia com o objetivo de estimular a secreção de FSH e LH (123,124). Ephraim Segenreich testou esta hipótese e injetou GnRH em homens inférteis e com varicocele clínico, verificando que nestes doentes a subida de LH e FSH era proporcionalmente maior do que no grupo de controlo (85). Verificou ainda, após análise do espermograma 18 meses após a cirurgia, uma relação positiva entre os homens que responderam melhor à estimulação de GnRH e a melhoria dos parâmetros seminais. Dos 89 doentes com melhor resposta à estimulação pré-operatória, a densidade espermática melhorou em 92,1%, a motilidade espermática em 88.7% e a morfologia em 83.1%, enquanto nos homens com menor resposta à estimulação, 31.2%, 31.2% e 28.1%, respetivamente. A taxa de gravidez espontânea significativamente diferente: 61.7% nos bons respondedores e 9.3% nos maus respondedores.

Assim sendo, parece evidente a relação entre o sucesso da cirurgia em homens com varicocele clínico e infertilidade e os níveis de LH e FSH pré-operatórias (85).

### 3.4 - Inibina B como preditor de sucesso

Tal como a FSH, também a inibina B parece funcionar como um marcador do normal processo de espermatogénese (126). A inibina B, uma glicoproteína da família beta do fator de crescimento celular, é segregada pelas células de Sertoli e participa na espermatogénese através do controlo por feedback negativo da FSH (127,128). Os seus valores relacionam-se com a concentração de espermatozoides e com o volume testicular (126, 129, 130,131).

Recentemente, constatou-se que a inibina B tem maior sensibilidade na avaliação da azoospermia do que o volume testicular, FSH e até que a própria biopsia testicular (132).

Devido ao efeitos fisiopatológicos progressivos do varicocele no testículo, os valores séricos de inibina B tendem a estar diminuídos bem como a função, o volume testicular e a espermatogénese (133,134). É sabido que a secreção de inibina B depende da interação entre as células de Sertoli e as células germinativas e que estas células são sensíveis à hipertermia. Deste modo é previsível que o aumento da temperatura escrotal associada ao varicocele danifique a função espermática, reduzindo a produção de inibina B e o volume testicular.

A varicocelectomia, por outro lado, provou aumentar os níveis séricos de inibina B, refletindo a ação das células de Sertoli e um aumento combinado dos parâmetros seminais em pacientes inférteis com varicocele (135). No entanto, Fujisawa alega que o aumento da concentração de inibina B após cirurgia não é suficiente para permitir esta correlação. Refere que os níveis sub-óptimos de inibina B atingidos refletem a incapacidade da cirurgia em reestabelecer a total normalidade na função das células de Sertoli. Este autor não atribui assim qualquer relação entre as concentrações pré-operatórias de inibina B e o seu valor preditivo positivo pós-cirúrgico (136).

Num outro diferente, Dadfar e colegas constataram que em pacientes com níveis séricos pré-operatórios elevados de inibina B, o varicocele tem um efeito menos destrutivo sobre o parênquima testicular. Nesse sentido, a espermatogénese após a cirurgia processar-se-ia de modo mais eficaz (137).

Segundo Nowroozi, valores elevados de inibina B sérica no pré-operatório estarão, também, correlacionados com uma melhor histologia testicular e melhores resultados na biopsia, ou seja, melhor preservação da função testicular (138). Interpretando os poucos estudos existentes, conclui-se que a inibina B não será um preditor fiável do sucesso da varicocelectomia em homens inférteis.

### 3.5 - A influência da idade nos resultados da cirurgia

A presença de varicocele na adolescência pode limitar o normal crescimento do testículo (36, 139). Não existem, porém, dados que confirmem claramente se esta redução do crescimento continuaria na idade adulta e se poderia conduzir a infertilidade futura (107).

Como já anteriormente referido, o varicocele pode estar presente em 81% dos doentes com infertilidade secundária (6). Um estudo da OMS demonstrou que a concentração média de testosterona em homens com varicocele e com idade superior a 30 anos era significativamente inferior a homens mais novos com a mesma condição, sendo portanto, um indicativo do efeito deletério progressivo na função testicular (espermatogénese e esteroidegénese) (141). Gorelik e Goldstein observaram isso mesmo, reportando que homens com varicocele e infertilidade secundária são geralmente mais velhos e manifestam piores parâmetros seminais que homens com varicocele e infertilidade primária (6).

O volume testicular ipsilateral reduzido em homens saudáveis com varicocele e a diminuição na ordem dos 50% na densidade espermática em homens com varicocele mais velhos são outros fatores que contribuem para esta teoria (142).

No entanto, Jarrow et al. colocou em causa este efeito progressivo do varicocele ao encontrar uma prevalência de varicocele semelhante entre homens com infertilidade primária e secundária (143). Lund e Larsen também reportaram dados importantes e que contradizem a teoria anterior, verificando, num estudo longitudinal, não existir nenhuma evolução negativa nos parâmetros seminais de homens com varicocele ao longo de 8 anos. (81). Walsh et al. refuta também, num estudo mais recente, o efeito lesivo progressivo do varicocele, afirmando que homens com varicocele e infertilidade secundária são em média mais velhos que os homens com varicocele e infertilidade primária e que os parâmetros seminais entre os grupos são equivalentes (145).

Seria de prever que a varicocelectomia fosse menos eficaz na melhoria dos parâmetros seminais e das taxas de gravidez espontânea em doentes mais velhos. No entanto, os poucos estudos disponíveis são, como se constata, contraditórios e é impossível prever o efeito da idade nos resultados da cirurgia.

Os estudos que evidenciaram uma maior taxa de sucesso nos parâmetros seminais pós-operatórios em adultos jovens (com menos de 25 anos) referem, por outro lado, que essa relação poderá ser devida a um menor tempo de exposição ao varicocele (146).

Zorba atribui essa relação ao mesmo fator, admitindo que o varicocele tem um efeito progressivo e a cirurgia reparadora poderá reverter as alterações com maior eficácia quanto mais curto for o período de infertilidade (147). Por outro lado, existem publicações que

contrariam a influência da idade no sucesso ou insucesso da varicocelectomia e respetiva reversão da infertilidade (148,149,150). Ishikawa, Fujisawa e Reşorlu registaram aumentos na concentração e motilidade dos espermatozoides em homens com mais de 40 anos sujeitos a cirurgia enquanto Xini confirmou uma efetiva elevação no número de gravidezes espontâneas em casais cujo elemento masculino tinha mais de 40 anos (148,149,150).

Parece evidente, apesar da literatura contraditória, que o varicocele tem efeitos nefastos, de carácter progressivo e que pode gerar alterações tanto histológicas como a nível dos parâmetros seminais (6,93,151). Não parece existir, contudo, qualquer evidência de relação entre o resultado da cirurgia e a idade dos homens com varicocele (148,149,150). Ainda assim, e apesar dessa relação não estar comprovada, é recomendável que a varicocelectomia seja feita imediatamente após o diagnóstico de forma a evitar consequências perniciosas progressivas (38).

### **3.6 - A influência do tamanho e do grau do varicocele nos resultados da cirurgia**

A associação entre varicocele, infertilidade e atrofia testicular ipsilateral parece clara, de acordo com a literatura disponível (154,155,156). 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 indicativa de espermatogénese debilitada. É também reconhecido que a varicocelectomia pode reverter a atrofia testicular e que homens com testículos atroficos e varicocele possuem parâmetros seminais piores do que homens sem atrofia testicular (157,158,159,160).

Em estudos mais antigos, Dublin e Amelar, e Okuyama reportaram que o tamanho e grau pré-operatório do varicocele não seriam preditivos dos resultados dos parâmetros seminais após cirurgia corretora (161).

Por outro lado, existem atualmente evidências que apoiam a hipótese de que o tamanho do varicocele tem, de facto, importância clínica e prognóstica. Estudos mais recentes demonstraram que quanto maior o tamanho do varicocele, maior a sua influencia negativa na qualidade do sémen. Não obstante, serão também estes indivíduos que mais beneficiam da cirurgia e que apresentam melhores resultados no espermograma pós-operatório (162). Alguns autores afirmam mesmo que volumes testiculares superiores a 29,6cc têm melhor prognóstico após correção (164). Nestes estudos não foram avaliadas, porém, as melhorias na taxa de gravidez dos casais.

Nem toda a literatura suporta estas conclusões, havendo estudos que não atingiram conclusões significativas, ou outros que rejeitam qualquer relação (165, 119).

Fujisawa et al. admite que a presença de um testículo esquerdo atrófico ou um varicocele grau 3 são fatores que abreviam a probabilidade de sucesso após a cirurgia (167). Merks et al. considera ainda, que testículos atróficos em pacientes inférteis sugerem um menor potencial de melhoria nos parâmetros seminais e na taxa de sucesso da gravidez após correção do varicocele (105).

Uma explicação interessante para estes dados seria a da irreversibilidade do dano testicular em varicoceles grau 3. Os varicoceles de grau 1, por efeitos mínimos nos parâmetros seminais, e de grau 3, pela maior toxicidade e dano irreversível, teriam um menor valor preditivo de sucesso após correção (165,168).

Tem sido também discutido ao longo do tempo a importância do varicocele subclínico, a sua associação à infertilidade e, conseqüentemente, a indicação para correção cirúrgica. Dada a substancial prevalência de varicoceles subclínicos em relação aos varicoceles clínicos, esta questão torna-se particularmente importante (36). Uma meta-análise agrupou todos os estudos existentes acerca dos resultados da cirurgia reparadora de varicocele em homens inférteis com varicocele subclínico, onde documenta algumas melhorias nos parâmetros seminais comparativamente ao grupo de controle não tratado. Porém, devido à escassa qualidade e amostragem dos estudos avaliados, quer pelo follow-up breve nos mesmos, esta meta-análise não permite retirar conclusões robustas (169).

Por outro lado, Sherr e Masabni provaram que varicoceles clínicos ou bilaterais estarão associados a melhor prognóstico após cirurgia reparadora. Em ambos os casos foram reportados melhores parâmetros seminais do que correções em varicoceles subclínicos ou unilaterais (170,171) A exposição a hipoxia por um longo período de tempo pode, também ela causar fibrose capilar e alterações irreversíveis da espermatogênese (172).

As teorias fisiopatológicas conhecidas do varicocele admitem a possibilidade de haver um aumento da temperatura do testículo ou a exposição do mesmo a metabólitos tóxicos (19,20,173). Qualquer uma destas pressupõe que o dano testicular ocorra secundariamente ao refluxo venoso, através do mecanismo de aquecimento por contracorrente e exposição dos testículos a circulação retrógrada que pode conter metabólitos adrenais (174).

Existem diferentes formas de diagnóstico para classificar o grau de um varicocele, e também para aferir se se trata de um varicocele clínico ou subclínico, para além do exame físico. São elas o eco doppler escrotal, a termografia, a angiografia com radioisótopos e a venografia (174). O eco doppler tem a capacidade de medir o plexo pampiniforme e de determinar o fluxo sanguíneo nas veias espermáticas. Alayman F. Hussein defende uma

correlação entre a melhora da motilidade, concentração e morfologia após microcirurgia subinguinal e o maior diâmetro da veia espermática, evidenciando melhorias mais consideráveis em doentes com varicoceles com um diâmetro superior a 2,5mm (175). Outros estudos consideram, porém, que essa relação é mais evidente quando o diâmetro venoso ultrapassa os 3 mm de diâmetro (174,176,177).

Outros dados admitem que a chave do diagnóstico é o tempo de refluxo venoso testicular e não o diâmetro, provando também que existe uma melhoria mais significativa nos parâmetros seminais em doentes com refluxo venoso mais prolongado detectada na ultrassonografia comparando com doentes com menor grau de refluxo (175,174). Jonathan D. Schiff registou benefícios na contagem de espermatozoides na ordem dos 200% e na motilidade na ordem dos 56% após cirurgia em homens com refluxo venoso na ecografia. Alayman refere ainda ter encontrado uma melhor correlação nos resultados pós-operatórios em doentes com refluxo detectado no segmento venoso inferior do testículo quando comparado com o segmento inguinal e supratesticular. A cirurgia corretora também terá manifestado melhores resultados em homens com varicoceles palpáveis em comparação com os não palpáveis (175,174).

Alguns fatores intraoperatórios também podem relacionar-se com melhores resultados após a cirurgia, tais como o número de veias laqueadas cirurgicamente. Shiraishi et al. provou estatisticamente que homens com menos de 5 ou mais de 10 veias laqueadas têm melhores resultados na concentração de espermatozoides e no volume testicular pós-operatório, ao passo que homens com 5 a 10 veias laqueadas não usufruíram do mesmo benefício com a cirurgia no que diz respeito a melhora dos parâmetros seminais ou taxas de gravidez da parceira (178). Alan W. Shindel também reitera a associação positiva entre o número de veias laqueadas e o sucesso da cirurgia. Este fator, no entanto, dependerá sempre da abordagem cirúrgica, visto que, segundo Hopps, o número de veias espermáticas internas diminui à medida que se avança proximalmente no cordão espermático (74, 168).



# Capítulo 4

## Conclusão

O varicocele é a anormalidade mais comum encontrada em homens com infertilidade primária ou secundária. Apesar dos mecanismos exatos do seu efeito na fertilidade não estarem totalmente estabelecidos, parece evidente que esta patologia possui um efeito deletério na função testicular e, conseqüentemente, na espermatogénese. Estes mecanismos incluem temperatura intraescrotal elevada, hipoxia testicular e refluxo de metabólitos adrenais para o cordão espermático.

As indicações padronizadas para o tratamento do varicocele incluem varicocele palpável com parâmetros seminais anormais, infertilidade documentada e inexplicável de outro modo no casal, e nestes casos, o objetivo do urologista é melhorar a qualidade do esperma o suficiente para permitir uma concepção, seja ela natural ou através de métodos pouco invasivos.

A utilidade da correção cirúrgica do varicocele tem sido amplamente discutida. Apesar de bastante estudado, é ainda controverso se a varicocelectomia pode reverter a fertilidade em indivíduos inférteis com varicocele. Uma análise crítica dos artigos revistos e dos seus resultados sugere-nos que, na generalidade dos casos, existe uma melhoria inquestionável dos parâmetros seminais e da taxa de gravidez após cirurgia na maioria dos indivíduos. É ainda esperado que a varicocelectomia permita aos homens inférteis com varicocele clínico aumentar as possibilidades de concepção com técnicas mais simples e menos dispendiosas, como a FIV ou inseminação artificial. Para resolver as discordâncias existentes acerca da utilidade da cirurgia 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.

A laqueação e divisão cirúrgica das veias espermáticas no cordão espermático é um ponto comum a todas as técnicas cirúrgicas. De entre elas, a laqueação microcirúrgica sub-inguinal é a gold-standard, devido à alta taxa de sucesso com complicações mínimas. As outras técnicas são também consideradas opções viáveis de tratamento, no entanto com maiores possibilidades de recidiva e complicações.

No entanto, o benefício cirúrgico nos parâmetros seminais é difícil de quantificar, dado que não existem critérios universalmente estandardizados que avaliem e estratifiquem estas melhorias. Para além disso, os dados devem ser analisados no contexto pré e pós-operatório. Torna-se assim importante o seguimento dos parâmetros seminais ao longo do tratamento. Na literatura revista, apesar de discutível, existem fortes evidências de haver um maior benefício cirúrgico em homens com melhores parâmetros seminais de base. Homens com contagens, motilidade e densidade superiores conseguem, geralmente, melhores resultados que em homens com azoospermia ou oligoastenozoospermia severa.

Para além da abordagem cirúrgica e os parâmetros seminais, outras características no homem infértil com varicocele clínico foram estudadas enquanto preditores de sucesso da varicocelectomia.

Sugere-se que alterações na concentração de Inibina B e testosterona após cirurgia sejam úteis para avaliar as melhorias da função testicular, no entanto, apenas os elevados níveis de testosterona podem ser considerados um fiável preditor de resposta a cirurgia. Considerando o efeito progressivo de deterioramento da função testicular, os elevados níveis de FSH são um forte indicador de disfunção testicular em homens com varicocele. A literatura, por sua vez, sugere-nos uma forte relação entre este marcador e o sucesso na cirurgia. Podemos admitir que níveis menores ou normais de FSH estão relacionados com menor toxicidade do varicocele, e por isso mesmo, mais probabilidades de reverter a infertilidade após varicocelectomia.

O varicocele está associado a um decréscimo do volume testicular, a par das alterações seminais e do declínio da função das células de Leydig. A relação entre o grau do varicocele e sua toxicidade parece clara, apesar de nem todos os estudos a demonstrarem. No entanto, quase todos admitem que quanto maior o grau do varicocele maior será a extensão das alterações seminais e de função testicular.

Em suma, e na tentativa de definir os subgrupos de homens inférteis com esta patologia que mais beneficiariam de varicocelectomia, verifica-se, após criteriosa compilação dos estudos existentes, uma moderada associação entre o sucesso da cirurgia e os seguintes fatores: realização de microcirurgia sub-inguinal; contagens de espermatozoides superiores a 5 milhões; concentrações normais de FSH e LH; varicoceles de baixo grau; testículos não atróficos e maior grau de retorno venoso no eco doppler.

A grande diversidade de metodologias utilizadas, com diferentes parâmetros de inclusão e exclusão e diferentes resultados, faz com que seja difícil chegar a conclusões mais robustas. Fazem falta estudos em larga escala, randomizados e controlados que uniformizem a informação dispersa por tantas publicações ao longo de tantos anos.

## Referências bibliográficas

1. Direcção-Geral da Saúde, Programa Nacional de Saúde Reprodutiva. Saúde reprodutiva/Infertilidade/Direcção-Geral da Saúde. Lisboa: DGS, 2008 - 16 p.
2. W.H.O. (World Health Organization). WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. Pryor JL, Howards SS. Varicocele. Urol Clin North Am. 1987; 14:499.
4. Clarke BG. Incidence of varicocele in normal men and among men of different ages. JAMA 1966; 198:1121-2.
5. Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patients. J Urol 1978; 119:507-10.
6. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. Fertil Steril 1993; 59:613-6
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Report on varicocele and infertility. Fertil Steril 2008; 90(5 Suppl): S247-9
8. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. British Journal of Surgery. 1994; 81(2):167-173
9. Canales BK, Zapzalka DM, Ercole CJ. Prevalence and effect of varicoceles in an elderly population. Urology. 2005; 66(3):627-631.
10. Kaufman SL, Nagler HM. The varicocele: Concepts of pathophysiology - Present and Future. World J. Urology. 1986; 4, 88-97
11. Curling TB. A practical treatise on the disease of the testis and of the spermatic cord and scrotum. Blanchard & Lea, Philadelphia, USA. 1856

12. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril.* 1992 Jun; 57(6):1289-93.
13. Marsman JW, Schats R. The subclinical varicocele debate. *Hum Reprod.* 1994; 9:1-8.
14. Naughton CK, Nangia AK, Agarwal A. Pathophysiology of varicoceles in male infertility. *Hum Reprod Update.* 2001; 7(5):473-481.
15. Nistal M, González-Peramato P, Serrano A, Regadera J. Physiopathology of the infertile testicle. Etiopathogenesis of varicocele. *Arch Esp Urol.* 2004 Nov; 57(9):883-904.
17. Fujisawa M, Yoshida S, Kojima K, Kamidono S. Biochemical changes in testicular varicocele. *Arch Androl.* 1989; 22(2):149-59.
18. Dahl EV, Herrick JF. A vascular mechanism for maintaining testicular temperature by counter current exchange. *Surg. Gynec. Obstet.* 1959; 108, 697-705.
19. Goldstein M, Eid JF. Elevation of intratesticular and scrotal skin surface temperature in men with varicocele. *J Urol.* 1989 Sep; 142(3):743-5.
20. Zorogniotti A, MacLeod, J. Studies in temperature, human semen quality and varicocele. *Fert. Steril.* 1973; 24, 854-563
21. Tessler AN, Krahn HP. Varicocele and testicular temperature. *Fertil Steril.* 1966; 17(2):201-203 18
22. Stephenson JD, O'Shaughnessy EJ. Hypospermia and its relationship to varicocele and intrascrotal temperature. *Fertil Steril.* 1968; 19: 110-117
23. Lund L, Nielsen KT. Varicocele testis and testicular temperature. *Br J Urol.* 1998; 78: 113-115.
24. Ahlberg NE, Bartley O, Chidekel N. Phlebography in varicocele scroti. *Acta Radiol Diagn Stockh* 1966; 4: 517
25. Coolsaet BL. The varicocele syndrome: Venography determining the optimal level for surgical management. *J Urol.* 1980; 124:833-9.

26. Benoff S, Millan C, Hurley I, Napolitano B, Marmar J (). Bilateral increased apoptosis and bilateral accumulation of cadmium in infertile men with left varicocele. *Hum Reprod.* 2004; 19: 616-627.
27. Grillo-Lopez AJ. Primary right varicocele. *J Urol.* 1971; 14: 540.
28. Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2006 May; 12(5):630-
29. Zini A, Kamal K, Phang D, Willis J, Jarvi K. Biologic variability of sperm DNA denaturation in infertile men. *Urology.* 2001 Aug; 58(2):258-61.
31. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril.* 1992 Jun; 57(6):1289-93
32. Lipshultz LI, Corriere JN. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol.* 1977; 117:175-6.
33. Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol.* 1994; 152: 788-790
34. Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S. Effects of varicocelectomy on testis volume and semen parameters in adolescents: a randomized prospective study. *Nagoya J; Med Sci.* 1995; 58: 127-132.
35. Kantartzi PD, Goulis CD, Goulis GD, Papadimas I. Male infertility and varicocele: myths and reality. *Hippokratia.* 2007; 11(3):99-104.
36. Jarow JP. Effects of varicocele on male fertility. *Hum Reprod Update.* 2001; 7:59-64.
38. Madgar I, Weissenberg R, Lunenfeld B, Karasik A, Goldwasser B. Controlled trial of high spermatic vein ligation for varicocele in infertile men. *Fertil Steril.* 1995; 63:120-4.
39. Schlesinger MH, Wilets IF, Nagler HM. Treatment outcome after varicocelectomy. A critical analysis. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 517-29.
40. Marmar JL, Kim Y. Subinguinal microsurgical varicocelectomy: a technical critique and statistical analysis of semen and pregnancy data. *J Urol* 1994; 152:1127-32.

41. Onozawa M, Endo F, Suetomi T, Takeshima H, Akaza H. Clinical study of varicocele: statistical analysis and the results of long-term follow-up. *Int J Urol* 2002; 9:455-61.
42. Okuyama A, Fujisue H, Matsui T, Doi Y, Takeyama M, Nakamura N. Surgical repair of varicocele: effective treatment for subfertile men in a controlled study. *Eur Urol* 1988; 14:298-300.
43. Cayan S, Kadioglu TC, Tefekli A, Kadioglu A, Tellaloglu S. Comparison of results and complications of high ligation surgery and microsurgical high inguinal varicocelectomy in the treatment of varicocele. *Urology* 2000; 55:750-4.
44. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992; 148:1808-11.
45. Sayfan J, Soffer Y, Orda R. Varicocele treatment: prospective randomized trial of 3 methods. *J Urol* 1992; 148:1447-9.
46. Segenreich E, Israilov SR, Shmueli J, Niv E, Servadio C. Correlation between semen parameters and retrograde flow into the pampiniform plexus before and after varicocelectomy. *Eur Urol* 1997; 32: 310-4.
47. Kamischke A, Nieschlag E. Varicocele treatment in the light of evidencebased andrology. *Hum Reprod Update* 2001; 7:65-9.
48. Clinical guidelines: Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health 2004; 54-5.
49. Evers JL, Collins JA. Surgery or embolisation for varicocele in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000479.
50. Nilsson S, Edvinsson A, Nilsson B. Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein: fact or fiction? *Br J Urol* 1979; 51:591-6.
51. Grasso M, Lania C, Castelli M, Galli L, Franzoso F, Rigatti P. Lowgrade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int* 2000; 85:305-7.

52. Breznik R, Vlasisavljevic V, Borko E. Treatment of varicocele and male fertility. *Arch Androl* 1993; 30:157-60.
53. Rageth JC, Unger C, DaRugna D, Steffen R, Stucki D, Barone C. Long-term results of varicocelectomy. *Urol Int* 1992; 48:327-31.
54. Krause W, Muller HH, Schafer H, Weidner W. Does treatment of varicocele improve male fertility? Results of the “Deutsche Varikozelenstudie,” a multicentre study of 14 collaborating centres. *Andrologia* 2002; 34:164-71.
56. Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril* 2007; 88:639-48.
57. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does varicocele repair improve male infertility? An evidence-based perspective from a randomized, controlled trial. *Eur Urol* 2011; 59: 455-61.
59. Nieschlag E, Hertle L, Fishedick A, Abshagen K, Behre HM. Update on treatment of varicocele: counselling as effective as occlusion of the vena spermatica. *Hum Reprod* 1998; 13:2147-50.
62. Jarow JP, Sharlip ID, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ. Best practice policies for male infertility. *J Urol* 2002; 167: 2138-44.
63. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 873-82
65. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology* 2007; 70:532-8
66. Ficarra V, Cerruto MA, Ligouri G, Mazzano G, Minucci S, Tracia A, Gentile V. Treatment of varicocele in subfertile men: the Cochrane review—a contrary opinion. *Eur Urol*. 2006; 49:258-263
67. Üçer O, Gümüş B. Varicocele in male infertility: Current status of surgery techniques. *EMJ Repro*. 2015; 1[1]:59-64.
68. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Tournaye H, Krausz C. Guidelines on Male Infertility. *European Association of Urology* 2013; 30-33

69. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioglu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a metaanalysis to define the best technique. *J Androl* 2009; 30: 33-40
70. Zhan Y, Zhang Y, Huo W, Li H. Comparison between Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy with and without Testicular Delivery for Infertile Men: Is Testicular Delivery an Unnecessary Procedure?. *Urology Journal, North America*, 12, sep. 2015.
71. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocelectomy: a randomized clinical trial. *Urology* 2007; 69: 417-420
72. Mehta A, Goldstein M. Microsurgical varicocelectomy: a review. *Asian J Androl* 2013; 15, 56-60
73. Ramasamy R, Schlegel PN. Microsurgical inguinal varicocelectomy with and without testicular delivery. *Urology* 2006; 68: 1323-6.
74. Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol*. 2003; 170:2366-2370.
76. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A. Varicocele and male factor infertility treatment: A new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011; 60:796-808.
77. Peng J, Zhang Z, Cui W, Yuan Y, Song W, Gao B, Xin Z, Zhu Bing Gao S. Spontaneous Pregnancy Rates in Chinese Men Undergoing Microsurgical Subinguinal Varicocelectomy and Possible Preoperative Factors Affecting the Outcomes. *Fertil Steril* 2015; 103: 635-639.
78. Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A. The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63:395-404.
79. Daitch JA, Bedaiwy MA, Pasqualotto EB. Varicocelectomy improves intrauterine insemination success rates in men with varicocele. *J Urol* 2001; 165:1510.
80. Schlegel PN. Is assisted reproduction the optimal treatment for varicocele-associated male infertility? A cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997; 49: 83.

81. Lund L, Larsen SB. A follow-up study of semen quality and fertility in men with varicocele testis and in control subjects. *BJU* 1998; 82:682-6.
82. Schatte EC, Hirshberg SJ, Fallick ML, Lipschultz LI, Kim ED. Varicocelectomy improves sperm strict morphology and motility. *J Urol* 1998; 160:1338-40.
83. Vazquez-Levin MH, Friedmann P, Goldberg SI, Medley NE, Nagler HM. Response of routine semen analysis and critical assessment of sperm morphology by Kruger classification to therapeutic varicocelectomy. *J Urol* 1997; 158:1804-7.
84. Su LM, Goldstein M, Schlegel P. The effect of varicocelectomy on serum testosterone levels in infertile men with varicoceles. *J Urol* 1995; 154:1752-5.
85. Segenreich E, Israilov S, Shmuele J, Niv E, Banil J, Livne P. Evaluation of the relationship between semen parameters, pregnancy rate of wives of infertile men with varicocele, and gonadotropin-releasing hormone. *Urology* 1998; 52:853-857
87. Pasqualotto FF, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Relationship between oxidative stress, semen characteristics and clinical diagnosis in men undergoing infertility investigation. *Fertil Steril* 2000; 73:459-64.
88. Papadimas J, Mantalenakis S. Hormone profile in infertile men. *Arch Androl.* 1983 Aug; 11(1):73-80.
89. Fariss BL, Fenner DK, Plymate SR, Brannen GE, Jacob WH, Thomason AM. Seminal characteristics in the presence of a varicocele as compared with those of expectant fathers and prevasectomy men. *Fertil Steril* 1981; 35(3):325-7.
90. Sigman M, Jarrow JP. Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicocele. *J Urol* 1997; 158: 605-608.
92. Redmon JB, Carey P, Pryor JL .Varicocele--the most common cause of male factor infertility? *Hum Reprod Update.* 2002 Jan-Feb; 8(1):53-8
93. Chehval MJ, Purcell MH. Deterioration of semen parameters over time in men with untreated varicocele: evidence of progressive testicular damage. *Fertility and sterility.* 1992; 57(1):174-177

96. Czaplicki M, Bablok L, Janczewski Z. Varicocelectomy in patients with azoospermia. *Arch Androl* 1979; 3:51-5.
97. D'Ottavio G, Lagana A, Pozza D, Mezzetti M, Toscana C. Results of the surgical treatment of varicocelectomy in patients with azoospermia. *Minerva Chir.* 1987; 426:489-491.
98. Mehan DJ. Results of ligation of internal spermatic in the treatment of infertility in azoospermic patients. *Fertil Steril* 1976; 27:110-4.
99. Matthews GJ, Matthews ED, Goldstein M. Induction of spermatogenesis and achievement of pregnancy after microsurgical varicocelectomy in men with azoospermia and severe oligoasthenospermia. *Fertil Steril.* 1998 Jul; 70(1):71-5. X-2, X-3.
100. Kim ED, Leibman BB, Grinblat DM, Lipshultz LI. Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure. *J Urol.* 1999; 162:737-40
101. Matkov TG, Zenni M, Sandlow J, Levine LA. Preoperative semen analysis as a predictor of seminal improvement ficocoelectomy. *Fertil Steril.* 2001; 75(1):63-8.
102. Kamal KM, Jarvi K., Zini A.. Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2001; 75: 1013-1016.
103. Xiang GU, Chen J, Sun X. The Value of Preoperative Semen Analysis as a Restore Index of Fertilizing Capacity after Varicocelectomy [J], *National Journal of Andrology* , 2006 Feb, 12 ; (2):145-147
104. Yoshida K, Kitahara S, Chiba K. Predictive indicators of successful varicocele repair in men with infertility. *Int J Fertil Womens Med.* 2000; 45:279-84
105. Marks JL, McMahon R, Lipshultz LI. Predictive parameters of successful varicocele repair. *J Urol.* 1986; 136:609-11.
106. Ando S, Giacchetto C, Colpi G, Panno ML. Plasma levels of 17-OH-progesterone and testosterone in patients with varicoceles. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 102:463-469.

106. Huang HC, Huang ST, Chen Y, Hsu YC, Chang PC, Hsieh ML. Prognostic factors for successful varicocelectomy to treat varicocele-associated male infertility. *Reproduction, Fertility and Development*, 2014; 26(3): 485.
107. Silber SJ. The varicocele dilemma. *Hum. Reprod. Update*. 2001; 7(1):70-77.
108. Chen SS, Chen LK. Predictive factors of successful varicocelectomy in infertile patients. *Urol Int*. 2011; 86:320-4.
109. Comhaire F, Vermeulen A. Plasma testosterone in patients with varicocele and sexual inadequacy. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 824-9
110. Pirke KM, Vogt HJ, Sintermann R, Spyra B. Testosterone in peripheral plasma, spermatic vein and in testicular tissue under basal conditions and after HCGstimulation in patients with varicocele. *Andrologia* 1983; 15: 637-41
111. Rajfer J, Turner TT, Rivera F. Inhibition of testicular testosterone biosynthesis following experimental varicocele in rats. *Biol Reprod*. 1987; 36:933-937
112. Swerdloff RS, Walsh PC. Pituitary and gonadal hormones in patients with varicocele. *Fertil Steril*. 1975; 26:1006-1012
113. Plymate SR, Paulsen CA, McLachlan RI. Relationship of serum inhibin levels to serum follicle stimulating hormone and sperm production in normal men and men with varicoceles [published erratum appears in *J Clin Endocrinol Metab* 1992 Oct; 75(4):1059] *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74:859-864.
114. Pasqualotto FF, Lucon AM, de Goes PM, Hallak J, Sobreiro B, Pasqualotto EB, Arap S. Testicular growth, sperm concentration, percent motility, and pregnancy outcome after varicocelectomy based on testicular histology. *Fertil Steril*. 2005; 83:362-366.
115. Cozzolino DJ, Lipshultz LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair. *Hum Reprod Update*. 2001; 7:55-58.
117. Tanrikut C, Goldstein M, Rosoff JS. Varicocele as a risk factor for androgen deficiency and effect of repair. *BJU Int*. 2011; 108:1480-1484.

118. Cayan S, Kadioglu A, Orhan I. The effect of microsurgical varicocelectomy on serum follicle stimulating hormone, testosterone and free testosterone levels in infertile men with vricoccele. *BJU Int* 1999; 84, 1046-1049.
119. Kondo Y, Ishikawa T, Yamaguchi K, Fujisawa M. Predictors of improved seminal characteristics by varicocele repair. *Andrologia* 2009; 41: 20-23.
120. Awati SM. Factors predicting early improvement in semen parameters following varicocele surgery. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2014; 3(4): 1027-1032
123. Hudson RW, McKay DE. The gonadotropin response of men with varicocele to gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1980; 33: 427-430,
124. Hudson RW. Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligozoospermic men with varicoceles. *Fertil Steril* 1996; 66: 299-304
126. Yalti S, Gurbuz B, Ficicioglu C. Serum levels of inhibin B in men and their relationship with gonadal hormones, testicular volume, testicular biopsy results and sperm parameters. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 649-54
127. De Kretser DM, McFarlane JR. Inhibin in the male. *J. Androl* 1966; 17, 179-182.
128. de Jong FH. Inhibin. *Physiol. Rev.* 1988; 68, 555-596
129. Kumanov P, Nandipati K, Tomova A, Agarwal A. Inhibin B is a better marker of spermatogenesis than other hormones in the evaluation of male factor infertility. *Fertil Steril* 2006; 86:332-338.
130. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH. Inhibin B as a marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 82, 4059-4063.
131. Klingmuller D, Haidl G. Inhibin B in men with normal and disturbed spermatogenesis. *Hum. Reprod.* 1997; 12, 2376-2378.
132. Van Beek RD, Smit M, van den Heuvel-Eibrink MM. Inhibin B is superior to FSH as a serum marker for spermatogenesis in men treated for Hodgkin's lymphoma with chemotherapy during childhood. *Hum Reprod.* 2007; 22:3215-22

133. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol*. 1996; 155:1636-8.
134. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: a progressive or static lesion? *Urology*. 1993; 42:541-3
135. Ozden C, Ozdal OL, Bulut S, Guzel O, Koyuncu HH, Memis A. Effect of varicocelectomy on serum inhibin B levels in infertile patients with varicocele. *Scand J Urol Nephrol*. 2008; 42:441-443.
136. Fujisawa M, Dobashi M, Yamasaki T, Kanzaki M, Okada H. Significance of serum inhibin B concentration for evaluating improvement in spermatogenesis after varicocelectomy. *Hum Reprod*. 2001; 16:1945-9.
137. Dadfar M, Ahangarpour A, Habiby A, Khazaely D. Pre-operative Serum Level of Inhibin B as a Predictor of Spermatogenesis Improvement After Varicocelectomy. *Urol J*. 2010 Jun 10;7(2):110-4.
138. Nowroozi MR, Radkhah K, Ayati M, Jamshidian H, Ranjbaran A, Jabalameli P. Serum inhibin B concentration as a prognostic factor for prediction of sperm retrieval in testis biopsy of patients with azoospermia. *Arch Iran Med*. 2008; 11:54-6.
139. Sayfan J1, Siplovich L, Koltun L, Benyamin N. Varicocele treatment in pubertal boys prevents testicular growth arrest. *J Urol*. 1997 Apr; 157(4):1456-7.
141. World Health Organization: The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57: 1289 -1293.
142. Lipshultz LI, Corriere JN Jr. Progressive testicular atrophy in the varicocele patient. *J Urol*. 1977 Feb; 117(2):175-6.
143. Jarrow JP, Coburn M, Sigman M. Incidence of varicocele in men with primary and secondary infertility. *Urology* 1996; 47: 73-76.
145. Walsh TJ, Wu AK, Croughan MS, Turek PJ. Differences in the clinical characteristics of primarily and secondarily infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 1999; 91: 826-830.

146. Hassanzadeh-Nokashty K, Yavarikia P, Ghaffari A, Hazhir S, Hassanzadeh M. Effect of age on semen parameters in infertile men after varicocelectomy. *Ther Clin Risk Manag.* 2011; 7: 333-336.
147. Zorba UO, Sanli OM, Tezer M, Erdemir F, Shavakhabov S, Kadioglu A. Effect of infertility duration on postvaricocelectomy sperm counts and pregnancy rates. *Urology.* 2009 Apr; 73(4):767-71
148. Ishikawa T, Fujisawa M. Effect of age and grade on surgery for patients with varicocele. *Urology.* 2005; 65:768-772
149. Zini A, Boman J, Jarvi K, Baazeem A. Varicocelectomy for infertile couples with advanced paternal age. *Urology.* 2008; 72:109-113
150. Reşorlu B, Kara C, Sahin E, Unsal A. The significance of age on success of surgery for patients with varicocele. *Int Urol Nephrol.* 2010 Jun; 42(2):351-6.
151. Witt MA, Lipshultz LI. Varicocele: A progressive or a static lesion? *Urology.* 1993;42: 541-543.
154. Goldstein M. New insights into the etiology and treatment of male infertility (editorial; comment). *J Urol.* 1997; 158(5):1808.
155. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril* 1992; 57(6):1289.
156. Belloli G, Pesce C, Fantuz E. Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study. *Pediatr Med Chir* 1993; 15(2):159.
157. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol.* 1997; 158(3):1128.
158. Kass EJ, Reitelman C. Adolescent varicocele. *Urol Clin North Am.* 1995; 2(1):151.
159. Atassi O, Kass EJ, Steinert BW. Testicular growth after successful varicocele correction in adolescents: comparison of artery sparing techniques with the Palomo procedure. *J Urol.* 1995; 153(2):482.

160. Lenzi A, Gandini L, Bagolan P. Sperm parameters after early left varicocele treatment. *Fertil Steril*. 1998; 69(2):347
161. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 1970 Aug; 21(8):606-9.
162. J. Steckel, A.P. Dicker, M. Goldstein Relationship between varicocele size and response to varicocelectomy *J Urol*, 149 (1993),
164. Chena SS, Shenc LK. Predictive Factors of Successful Varicocelectomy in Infertile Patients. *Urol Int*. 2011; 86(3):320-4.
165. Uygur MC, Arik AI, Erol D, Ozer E, Ustün H. Quantitative evaluation of biopsy gun testis needle biopsy. Correlation between biopsy score of varicocele-bearing testis and sperm count. *J Reprod Med*. 1999 May; 44(5):445-9.
167. Fujisawa M, Dobashi M, Yamasaki T, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Therapeutic strategy after microsurgical varicocelectomy in the modern assisted reproductive technology era. *Urol Res*. 2002 Jul; 30(3):195-8.
168. Shindel AW, Yan Y, Naughton CK. Does the number and size of veins ligated at left-sided microsurgical subinguinal varicocelectomy affect semen analysis outcomes? *Urology*. 2007 Jun; 69(6):1176-80.
169. Kim HJ, Seo JT, Kim KJ, Ahn H, Jeong JY, Kim JH, Song SH, Jung JH. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis. *Andrologia*, 2015 Nov 20.
170. Scherr D, Goldstein M. Comparison of bilateral versus unilateral varicocelectomy in men with palpable bilateral varicoceles. *J Urol*. 1999 Jul; 162(1):85-8.
171. Bsath FA, Masabni R. Effectiveness of varicocelectomy in varicoceles diagnosed by physical examination versus Doppler studies. *Fertil Steril*. 1988 Aug; 50(2):321-3.
172. Gat Y, Zukerman Z, Chakraborty J, Gornish M. Varicocele, hypoxia and male infertility. Fluid Mechanics analysis of the impaired testicular venous drainage system. *Hum Reprod*. 2005 Sep; 20(9):2614-9.

173. Wright EJ, Young GPH, Goldstein M. Reduction in testicular temperature after varicocelectomy in infertile men. *Urology* 1997; 50:
174. Schiff JD, Li PS, Goldstein M. Correlation of ultrasound-measured venous size and reversal of flow with Valsalva with improvement in semen-analysis parameters after varicocelectomy. *Fertil Steril*. 2006 Jul; 86(1):250-2.
175. Hussein AF. The role of color Doppler ultrasound in prediction of the outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy. *J Urol*. 2006 Nov; 176(5):2141-5.
176. Takahara M, Ichikawa T, Shiseki Y, Nakamura T, Shimazaki J. Relationship between grade of varicocele and the response to varicocelectomy. *Int J Urol*. 1996 Jul; 3(4):282-5.
177. Jarow JP, Ogle SR, Eskew LA. Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. *J Urol*. 1996 Apr; 155(4):1287-90.
178. Shiraishi K, Takihara H, Naito K. Internal spermatic vein diameter and age at operation reflects the response to varicocelectomy. *Andrologia*. 2001; 33(6):351-355.