

O Impacto do Varicocele na Fertilidade Masculina

Ana Beatriz Antunes Graça

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Ricardo Godinho de Andrade

janeiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Ana Beatriz Antunes Graça, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a43416 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 15 /01 /2025

Agradecimentos

O meu sincero agradecimento ao Doutor Ricardo Godinho de Andrade, pela valiosa ajuda e incentivo ao longo desta jornada.

Um agradecimento especial aos meus pais e restante família, pelo apoio incondicional que sempre me transmitiram, independentemente de qualquer adversidade e por me permitirem sonhar. Foram o meu porto seguro ao longo destes seis anos, garantindo que eu tivesse um lugar de conforto para onde regressar. Sou especialmente grata por me ensinarem que a humildade é a chave das grandes conquistas e por me guiarem através desse valor ao longo da minha trajetória. Esta dissertação é, sem dúvida, fruto de tudo o que aprendi com vocês.

Ao meu irmão mais novo, Tomás, cuja imagem se reflete em mim, diariamente, que me acompanha e é uma presença constante no meu crescimento. Sou-lhe eternamente grata por ter tornado o meu dia a dia mais especial e por me mostrar que, por vezes, o melhor é encarar os obstáculos que nos são impostos de uma maneira mais leve e descontraída.

A minha mais sentida gratidão às amigas que são casa fora de casa e que a Covilhã, generosamente, me ofereceu. Margarida, Francisco, Ana Sofia, Ana Rita, Jani, Joana, Catarina, Francisca e Mariana, obrigada por vivenciarem os altos e baixos deste percurso comigo e pelo vosso ombro amigo em todos os momentos. Levo-vos comigo no coração.

Finalmente, o meu agradecimento ao João. Chegámos juntos à Covilhã há 6 anos, apoiámo-nos mutuamente nas nossas conquistas e deixamos esta cidade com o sentimento de missão cumprida. Agradeço-lhe por acreditar sempre nas minhas capacidades, mesmo quando eu duvidei das mesmas.

Resumo

Estima-se que a prevalência de infertilidade nos casais em idade reprodutiva seja de cerca de 15%. O varicocele é amplamente reconhecido como uma condição relevante clinicamente, uma vez que afeta significativamente a população masculina, constituindo a causa mais comum de infertilidade masculina passível de ser corrigida. Esta condição urológica benigna é caracterizada por uma alteração na varicosidade e tortuosidade das veias do plexo venoso pampiniforme.

Julga-se que, diversos mecanismos possam estar na origem das alterações nos parâmetros reprodutivos, provocadas por esta patologia, entre as quais, o aumento do stress oxidativo, hipóxia testicular, hipertermia escrotal, acumulação de substâncias tóxicas, alterações hormonais, ruptura da barreira hematotesticular e fenómenos de autoimunidade, porém, estes não estão completamente esclarecidos.

A correção cirúrgica do varicocele é frequentemente realizada através de técnicas como a varicocelectomia e tem como objetivo restaurar a função venosa e melhorar a qualidade seminal e a fertilidade dos pacientes afetados. No entanto, a decisão da sua realização deve ser baseada numa avaliação criteriosa da história clínica do paciente e dos seus objetivos reprodutivos, considerando também as controvérsias sobre a real extensão dos benefícios da mesma em diferentes contextos clínicos.

A complexidade do varicocele é, portanto, acentuada por uma série de conflitos na literatura médica, que residem na compreensão dos mecanismos patofisiológicos subjacentes e nas suas implicações na fertilidade masculina, bem como na eficácia e na necessidade de intervenções terapêuticas, gerando um debate contínuo entre especialistas na área. Por isso, é imperativo que mais estudos sejam realizados para elucidar as controvérsias, nas quais esta condição está envolta.

A presente revisão de literatura analisa o impacto do varicocele na fertilidade masculina, procurando compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes e avaliar os potenciais benefícios da correção cirúrgica do varicocele.

Palavras-chave

Varicocele; Infertilidade Masculina; Diagnóstico; Tratamento

Abstract

It is estimated that the prevalence of infertility in couples of reproductive age is around 15 per cent. Varicocele is widely recognised as a clinically relevant condition, as it significantly affects the male population and is the most common correctable cause of male infertility. This benign urological condition is characterised by an alteration in the varicosity and tortuosity of the veins of the pampiniform venous plexus.

It is thought that various mechanisms may be at the root of the changes in reproductive parameters caused by this pathology, including increased oxidative stress, testicular hypoxia, scrotal hyperthermia, accumulation of toxic substances, hormonal changes, disruption of the haematotesticular barrier and autoimmune phenomena, but these are not fully understood.

Surgical correction of varicocele is often carried out using techniques such as varicocelectomy and aims to restore venous function and improve seminal quality and fertility in affected patients. However, the decision to perform it must be based on a careful assessment of the patient's clinical history and reproductive goals, also taking into account the controversies over the real extent of its benefits in different clinical contexts.

The complexity of varicocele is therefore accentuated by a series of conflicts in the medical literature, which lie in understanding the underlying pathophysiological mechanisms and their implications for male fertility, as well as the efficacy and necessity of therapeutic interventions, generating an ongoing debate among specialists in the field. It is therefore imperative that more studies are carried out to elucidate the controversies surrounding this condition.

This literature review analyses the impact of varicocele on male fertility, seeking to understand the underlying pathophysiological mechanisms and assess the potential benefits of surgical correction of varicocele.

Keywords

Varicocele;Male infertility;Diagnosis;Treatment

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract.....	x
Keywords	x
1. Introdução	1
2. Material e Métodos.....	3
3. Epidemiologia do varicocele.....	5
4. Anatomia e Fisiopatologia do varicocele.....	7
5. Mecanismos de lesão testicular associados ao varicocele	9
5.1. Espécies reativas de oxigénio e Stress oxidativo	10
5.1.1. Stress oxidativo e dano no ADN	11
5.1.2. Stress oxidativo e peroxidação lipídica.....	13
5.2. Hipóxia testicular.....	14
5.3. Hipertermia escrotal.....	16
5.4. Acumulação de substâncias tóxicas	17
5.5. Alterações hormonais	18
5.6. Alterações da barreira hematotesticular e autoimunidade	19
6. Apresentação clínica do varicocele.....	21
7. Avaliação e Diagnóstico.....	23
8. Indicações para o tratamento do varicocele.....	25
8.1. Adultos.....	25
8.2. Adolescentes	26
9. Opções do tratamento do varicocele	29
9.1. Tratamento endovenoso	29
9.2. Tratamento cirúrgico	29
10. Conclusão.....	31

Bibliografia 33

Lista de Figuras

Figura 1 - Patofisiologia do varicocele. Adaptado do artigo “Varicocele and male infertility”.....	8
--	---

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Mecanismos Fisiopatológicos do Varicocele e o Impacto na Fertilidade Masculina.....	10
Tabela 2 - Causas de Massas Escrotais. Adaptado de (48).....	23
Tabela 3 - Classificação de Dubin e Amelar. Adaptado de (6).....	24
Tabela 4 - Recomendações para o Tratamento do Varicocele em Adultos. Adaptado de (26).....	26

Lista de Acrónimos

AUA	Associação Americana de Urologia
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Apa1-1	Fator Ativador da Protease Apoptótica 1
ASAs	Anticorpos Antiespermatozoides
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
ATP	Adenosina Trifosfato
BHT	Barreira Hematotesticular
EAU	Associação Europeia de Urologia
EROs	Espécies Reativas de Oxigénio
FSH	Hormona Folículo-Estimulante
HIF	Fator Induzido por Hipóxia
HIF-1alfa	Fator Induzido por Hipóxia 1 Alfa
HSF	Fator de Choque Térmico
HSP	Proteína de Choque Térmico
LH	Hormona Luteinizante
MDA	Malondialdeído
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNS	Espécies Reativas de Nitrogénio
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

1. Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incapacidade de alcançar uma gravidez após um ano de vida sexual contínua, sem uso de métodos contraceptivos é definida como infertilidade.(1) A infertilidade tem um grande impacto psicológico e social, envolvendo enormes custos para os pacientes e para os sistemas de saúde.(2) Estima-se que esta tenha uma prevalência de cerca de 15% entre os casais em idade reprodutiva e está evidenciado que tem vindo a aumentar nos últimos anos.(3) Cerca de 85% dos casais que enfrentam este problema têm uma causa identificável de infertilidade e os restantes 15% têm uma causa de infertilidade inexplicável.(4)

A infertilidade pode ser classificada em primária, quando, num casal, não existe um histórico de fertilidade prévia e conceção, e secundária, quando um casal que concebeu um filho previamente, apresenta dificuldade em conceber novamente.(2)

A presença de infertilidade num casal é influenciada por um fator masculino em 50% dos casos.(2).

A infertilidade masculina relaciona-se com vários fatores, divididos em congénitos, idiopáticos e adquiridos. Entre os congénitos, destacam-se condições como a ausência congénita bilateral de canais deferentes, a síndrome de Kallman e microdeleções do cromossoma Y. Já os fatores idiopáticos, englobam a exposição ambiental e ocupacional a produtos químicos e tóxicos e o estilo de vida (tabagismo, consumo de álcool, obesidade, stress psíquico). Finalmente, tendo em conta os fatores adquiridos, considera-se que o trauma testicular, a torção testicular e tumores das células germinativas são algumas das patologias que podem ter interferência na fertilidade masculina. De entre todos estes fatores, o varicocele assume um papel de destaque, pois é a causa adquirida de infertilidade masculina mais prevalente (40%) e passível de ser corrigida.(2)

O varicocele é uma patologia urológica vascular benigna, definida por uma alteração na tortuosidade e na varicosidade das veias do plexo pampiniforme que drenam o sangue do testículo, usualmente associada à presença de refluxo venoso.(5) Esta condição clínica tem diversas formas de apresentação, variando desde casos assintomáticos detetados no decorrer de uma avaliação de rotina, a sintomas como dor testicular, inchaço ou sensação de peso escrotal. O diagnóstico é estabelecido mediante uma cuidadosa colheita da história clínica do doente e um exame objetivo. Em casos que são alvo de dúvida no diagnóstico, a ultrassonografia com Doppler é utilizada como um complemento útil na

avaliação do fluxo sanguíneo testicular e na determinação da gravidade desta patologia. O tratamento diverge consoante a severidade da apresentação clínica e a influência na fertilidade masculina, com opções que se estendem desde a observação clínica até intervenções cirúrgicas, como a varicocelectomia, ou técnicas minimamente invasivas como a embolização percutânea.(6)

Embora, o interesse nesta doença urológica tenha aumentado junto da comunidade científica, ainda há muito que esclarecer em relação à sua patofisiologia multifatorial e deveras complexa. Os benefícios resultantes da sua correção cirúrgica e a sua correlação com a infertilidade estão envoltos numa grande controvérsia, tendo em conta que muitos homens têm a capacidade de ter filhos, mesmo sendo portadores desta condição benigna.(7)

Apesar desta problemática, múltiplos estudos têm procurado clarificar o papel do varicocele nos diversos parâmetros de fertilidade masculina, atribuindo-lhe consequências negativas na qualidade do líquido seminal, na função dos espermatozoides, na histologia testicular e nas hormonas reprodutivas.(7,8)

2. Material e Métodos

Na elaboração desta revisão de literatura, acerca do impacto do varicocele na infertilidade masculina, realizou-se uma ampla pesquisa bibliográfica, recorrendo principalmente à base de dados PubMed e às *guidelines* da Associação Europeia de Urologia, Associação Americana de Urologia e Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. A pesquisa bibliográfica teve lugar entre os meses de dezembro de 2023 e março de 2024. Para a pesquisa foram usados os termos “*varicocele*”, “*male infertility*”, “*diagnosis*”, “*treatment*”, os quais foram associados ao operador booleano “AND”. Os critérios de exclusão dos artigos basearam-se no título e na leitura dos respetivos *abstracts*. A não existência de correlação entre o conteúdo dos *abstracts* e a temática abordada nesta dissertação foi o fator determinante na exclusão dos mesmos. Por fim, foram selecionados os artigos aqui referenciados, através da sua leitura e análise integral. Foram incluídos artigos no idioma inglês, sem limitação de data de publicação. A revisão está escrita, cumprindo o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa.

3. Epidemiologia do varicocele

A incidência do varicocele na população geral de homens adultos é de cerca de 15%.⁽⁷⁾ Foi registada uma variação da incidência desta patologia urológica, consoante o tipo de infertilidade: em casos referentes à infertilidade primária, a incidência situa-se entre 19-41%, enquanto na infertilidade secundária, a incidência é de 45-81%.⁽⁵⁾

Apesar destes dados epidemiológicos, é importante referir que nem todos os homens com esta doença testicular são inférteis. Um estudo que procedeu à avaliação da associação entre o varicocele e os parâmetros da qualidade seminal, determinou que 45-65% dos pacientes com varicoceles de grau 1-3, não revelaram alterações.⁽⁹⁾

Evidências sugerem que, a idade, pode ser um fator determinante no aparecimento desta patologia, sendo verificada uma prevalência de 85% em homens com uma faixa etária acima dos 80 anos de idade.⁽⁶⁾ Este dado é justificado pelo aumento da incompetência venosa testicular com o envelhecimento, conseqüente da deterioração das válvulas venosas.⁽¹⁰⁾

Se considerarmos os casos de varicocele em crianças e jovens adolescentes, é possível perceber que, esta doença tem pouca expressividade na faixa etária entre os 2 e os 10 anos, registando-se apenas <1% dos casos. Contrariamente a estes resultados, observa-se um aumento da incidência de cerca de 14%, em idades entre os 15 e os 19 anos.⁽⁷⁾

A genética, possivelmente, influencia o desenvolvimento do varicocele, tendo sido relatado que, homens com familiares de primeiro grau com varicocele têm uma maior probabilidade de também eles o desenvolverem. Contudo, os genes que conferem predisposição para esta condição ainda permanecem por identificar.^(6,11)

Considerando a localização do varicocele, 78-93% está presente unilateralmente à esquerda, 1-7% unilateralmente à direita e 2-20% bilateralmente.⁽⁵⁾

4. Anatomia e Fisiopatologia do varicocele

A emergência das veias do testículo e do epidídimo formam o plexo venoso pampiniforme, uma rede composta por 8 a 12 veias, localizado anteriormente ao ducto deferente e que envolve a artéria testicular no funículo espermático. Este plexo participa na termorregulação testicular, assegurando uma temperatura constante, propícia à espermatogênese.(12)

O varicocele é então resultado de alterações estruturais venosas do plexo venoso pampiniforme e de alterações do fluxo venoso testicular que, conseqüentemente, potencializam o aparecimento desta condição.(5,7)

Anatomicamente, verifica-se que a veia espermática interna esquerda tem um trajeto mais longo e o seu trato venoso regista um maior número de variações de pressão, visto que esta drena perpendicularmente para a veia renal esquerda. Esta conformação típica de drenagem leva a um aumento da pressão hidrostática sanguínea na veia espermática interna esquerda, culminando no surgimento de um fluxo venoso turbulento. Com o tempo, constata-se uma dilatação progressiva deste vaso e uma incompetência valvular, que não consegue impedir o fluxo sanguíneo retrógrado, como se pode verificar na Figura 1. Em comparação, a veia espermática direita drena diretamente para a veia cava inferior, num ângulo mais agudo, tendo um trajeto mais regular. Adicionalmente, a drenagem efetuada pela veia cava inferior é mais rápida, devido ao seu maior diâmetro comparativamente à veia renal esquerda, diminuindo, assim, potenciais alterações nas características da corrente sanguínea venosa.(6,7,11,13)

Ainda existe um fator adicional raro, presente em cerca de 0,5%-0,7% dos casos, que potencia as alterações da pressão e do fluxo venoso verificadas na veia espermática interna esquerda, denominado de "*The nutcracker Effect*". A explicação para este fenómeno centra-se no trajeto característico da veia renal esquerda, dado que há um aumento da probabilidade de compressão desta veia, entre artéria mesentérica superior e a artéria aorta. Esta situação, culmina num aumento adicional da pressão hidrostática na veia espermática interna esquerda.(7,11,14)

As razões acima apresentadas justificam o aparecimento mais frequente do varicocele à esquerda.(6,7) Após algumas investigações, determinou-se que a presença de varicocele à esquerda pode induzir uma disfunção testicular bilateral, pois foram encontradas derivações venosas colaterais e retroperitoneais nos gónadas esquerdo e direito.(15)

A presença de varicocele unicamente à direita, tendo em conta que é rara, deve suscitar suspeita de um varicocele secundário a uma doença ou a qualquer outro processo patológico, que possa gerar alterações significativas no curso venoso ou na anatomia do plexo venoso pampiniforme, como carcinoma das células renais, tumores retroperitoneais, fibrose retroperitoneal ou hipertensão portal associada à cirrose hepática, devendo estas causas ser alvo de uma atenta investigação.(6,16)

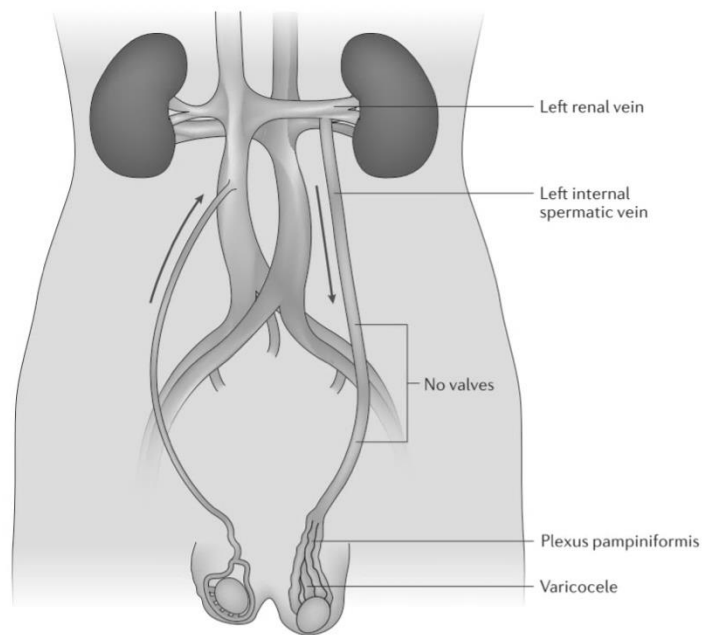


Figura 1 - Patofisiologia do varicocele. Adaptado do artigo "Varicocele and male infertility" (7)

5. Mecanismos de lesão testicular associados ao varicocele

Como já supracitado, a patofisiologia do varicocele está envolta de uma grande complexidade e há falta de consenso científico sobre os mecanismos exatos, através dos quais esta doença de acometimento venoso, gera alterações no equilíbrio do ambiente testicular, essencial à espermatogénese. (17)

O impacto de varicocele na fertilidade masculina assenta nas consequências geradas pelo fluxo sanguíneo retrógrado e pela estase venosa no plexo venoso pampiniforme. Têm sido propostas várias teorias para explicar os mecanismos de lesão testicular associados a esta condição clínica. Acredita-se que não haja apenas um só mecanismo responsável, mas sim que, as modificações na homeostasia testicular, sejam o culminar da atuação de diversos fatores. São múltiplas as hipóteses formuladas, evidenciando vários determinantes como estando na origem do curso de lesão, entre os quais o stress oxidativo, hipóxia, hipertermia escrotal, acumulação de substâncias tóxicas, alterações hormonais, alterações na barreira hematotesticular e autoimunidade.(6–8,17) Estes mecanismos e a sua influência na fertilidade encontram-se resumidos na Tabela 1.

Apesar de não existir apenas uma única etiologia que explique a origem do varicocele, o estudo destes mecanismos, é crucial para viabilizar o desenvolvimento de futuros tratamentos inovadores que atuem no cerne destes processos patofisiológicos.(11)

Tabela 1 - Mecanismos Fisiopatológicos do Varicocele e o Impacto na Fertilidade Masculina

Mecanismo Fisiopatológico do Varicocele	Implicações na Fertilidade Masculina
Stress Oxidativo	<ul style="list-style-type: none"> • Dano no ácido desoxirribonucleico: Mutações pontuais, rearranjos cromossômicos, deleções e fragmentação. • Peroxidação lipídica: perda da arquitetura membranar, alterações na fluidez e inativação das proteínas membranares, modificação de proteínas nucleares e citoplasmáticas, alterações no ácido desoxirribonucleico.
Hipóxia Testicular	Aumento da expressão de fator induzido por hipóxia-1 α com efeito deletério na proliferação de células tronco, diminuição da produção de adenosina trifosfato.
Hipertermia Escrotal	Aumento das espécies reativas de nitrogênio, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, regulação negativa das enzimas antioxidantes, apoptose das células germinativas, prejuízo na produção de androgênios e prejuízo na produção de concentrações adequadas de proteínas de choque térmico e fatores de choque térmico
Acumulação de Substâncias Tóxicas	Apoptose das células testiculares
Alterações Hormonais	Hipofunção das células de Leydig (diminuição das testosterona) e das células de Sertoli
Alterações da Barreira Hematotesticular e Autoimunidade	Aumento dos níveis de anticorpos antiespermatozoides

5.1. Espécies reativas de oxigênio e Stress oxidativo

O stress oxidativo assumiu desde o início da investigação do varicocele um papel central.(8)

O stress oxidativo resulta de um desequilíbrio entre a produção/acumulação de espécies reativas de oxigênio (EROs) nas células e a sua remoção pela atuação de sistemas de proteção antioxidantes.(6,18)

As EROs são produzidas, naturalmente, durante o metabolismo celular por reações enzimáticas e não enzimáticas, sendo que os eletrões desemparelhados representam a base da sua reatividade química.(18,19) São-lhes atribuídos diversos papéis no organismo, nomeadamente em processos de apoptose celular, imunidade, diferenciação, sinalização molecular, fosforilação proteica e ativação de fatores de transcrição. Embora

sejam essenciais, geralmente são produzidas e mantidas em pequenas quantidades no interior das células.(6,18)

Quando as EROs apresentam valores adequados nos espermatozoides, acabam por ter efeitos benéficos, nomeadamente na capacitação destas células da linha reprodutiva, regulação da maturação espermática e aumento das vias de sinalização celulares.(20)

Porém, os níveis de EROs podem aumentar na presença de fatores ambientais como poluentes, radiação ultravioleta, metais pesados e também na presença de xenobióticos, originando uma disrupção das homeostasia tecidual e um prejuízo dos processos anteriormente referidos, caso os neutralizantes destes produtos oxidativos, não tenham capacidade de proceder à sua remoção eficazmente.(6,18)

São exemplos de EROs os radicais superóxido, o peróxido de hidrogénio e os radicais hidroxilo, sendo a mitocôndria o principal local intracelular da sua produção, originada durante o processo de respiração celular. Existe um sistema antioxidante dentro das células, que conta com enzimas como a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase, proporcionando proteção contra estas espécies ameaçadores do equilíbrio celular.(6,8,18,20)

O stress oxidativo inerente ao varicocele, ajuda a explicar diversas anormalidades verificadas nos espermatozoides como a mobilidade reduzida, contagem diminuída destas células da linha reprodutiva, aumento da atipia celular e aumento de alterações genéticas espermáticas.(8)

5.1.1. Stress oxidativo e dano no ADN

A produção de EROs está associada a um aumento da suscetibilidade a danos no ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear e mitocondrial espermático, o que, por sua vez, condiciona negativamente a fertilidade masculina.(17,19,21)

O dano no ADN corresponde a qualquer anomalia que afete a estrutura da cromatina espermática (mutações pontuais, rearranjos cromossómicos, deleções e fragmentação do ADN) e o efeito que este tem na espermatogénese, depende da capacidade de reparação celular, face à repercussão da danificação gerada. Os níveis de stress oxidativo elevados, característicos do varicocele podem influenciar a qualidade do ADN, através da descondensação da cromatina, ligação cruzada de proteínas constituintes da cromatina e fragmentação do ADN do esperma. Esta fragmentação consiste numa alteração

fundamental ao desenvolvimento de infertilidade, envolvendo tanto quebras de cadeias simples como quebras de cadeia dupla do ADN e é um marcador relevante de dano na cromatina. Quando comparada a taxa de fragmentação de pacientes com varicocele e a de pacientes não afetados pelo mesmo, a primeira foi de 32,4 %, 2,6x superior.(8,19,21–23)

A fragmentação do ADN pode levar à apoptose celular através da ativação da proteína p53, que é expressa perante estas agressões ao material genético. Para além da apoptose, ela regula a inibição do ciclo celular e o reparo dos danos no ADN. Após a quebra das ligações do ADN, a p53 induz a ativação das proteínas Bax e Bak, levando à libertação do citocromo C, o qual, posteriormente, ativa o fator ativador da protease apoptótica 1 (Apaf-1). Finalmente, a Apaf-1 inicia uma cascata de ativação de caspases, que culmina na morte celular programada.(24)

A elevada fragmentação do ADN foi já considerada, por diversos estudos, como um fator determinante no insucesso reprodutivo, devido ao registo de uma diminuição tanto nas taxas de gravidez natural como nas taxas de gravidez obtidas por métodos medicamente assistidos. Foi ainda relacionada ao desenvolvimento de anomalias embrionárias e perdas gestacionais recorrentes.(21)

Um estudo realizado por *Mahshid Elahi* determinou que o aumento na produção de EROs e a conseqüente fragmentação de ADN mitocondrial espermático, verificada no grupo de elementos do sexo masculino com varicocele, conduz a disfunções na mitocôndria, levando a uma fuga de eletrões da cadeia, gerando, conseqüentemente, mais stress oxidativo e uma diminuição do potencial de membrana. Tudo isto condiciona negativamente a produção de adenosina trifosfato (ATP), essencial ao suprimento de energia celular, que é utilizada na capacitação dos espermatozoides, penetração destes no oócito e movimentação dos seus flagelos.(25)

Ainda que este tipo de modificação no ADN se revele preponderante, a realização de testes que permitam a identificação de fragmentação do ADN em homens com varicocele, continua a ser discutida.(6,8,19) A Associação Europeia de Urologia (EAU) recomenda a realização de testes de fragmentação do ADN na avaliação de casais com perdas gestacionais recorrentes por conceção natural e falha nas técnicas de reprodução assistida ou homens com infertilidade inexplicada.(26)

Por outro lado, existe uma concordância, no âmbito desta problemática, no que toca aos benefícios da realização da varicocelectomia, visto que foram registados declínios na produção de EROs e na fragmentação do ADN após este procedimento cirúrgico.(6,27,28) De facto, as *guidelines* da EAU referem que a varicocelectomia poderá ser considerada em homens, nos quais seja identificada uma elevada fragmentação do ADN, com infertilidade inexplicada ou cujas técnicas de reprodução medicamente assistida tenham sido alvo de falhas, incluindo perdas gestacionais sucessivas, falhas na embriogénese e implantação.(26)

5.1.2. Stress oxidativo e peroxidação lipídica

A peroxidação lipídica é um evento que também pode ocorrer na presença de stress oxidativo e tem particular relevância, uma vez que compromete a integridade da membrana plasmática dos espermatozoides. A constituição membranar destas células germinativas torna-as mais suscetíveis a uma sobrecarga de produtos oxidativos, dada a existência de uma grande quantidade de ácidos gordos com ligações duplas Carbono-Carbono a contribuir para a sua estrutura e função, denominados de ácidos gordos polinsaturados. Durante a peroxidação lipídica, ocorre a remoção de hidrogénio de um dos átomos de carbono, havendo uma substituição posterior por oxigénio.(29,30)

A ativação de cascatas de peroxidação lipídica por EROs, culmina na formação de aldeídos de baixa massa molecular como o malondialdeído (MDA). Para além de ser considerado um marcador de peroxidação lipídica, este composto orgânico muito reativo, constitui também um marcador fidedigno de stress oxidativo.(29,30)

A constante degradação lipídica, formação de MDA e de outros aldeídos, leva a uma perda da arquitetura membranar, alterações na fluidez e inativação das proteínas membranares. Para além disto, estas substâncias químicas possuem uma grande capacidade de difusão, permitindo a modificação de proteínas nucleares e citoplasmáticas. O MDA desencadeia também a formação de reações cruzadas entre as proteínas e o ADN, o que condiciona a funcionalidade e estrutura destas moléculas. Em última instância, as consequências já referidas, fomentam a indução da apoptose celular. (30)

A falta de integridade da membrana celular espermática interfere na permeabilidade e leva a uma perda da regulação da concentração iónica intracelular, limitando assim a capacitação e a reação acrossómica nos espermatozoides, processos que contribuem para o seu potencial, enquanto participante na fertilização.(31,32) Para além disto, as

mudanças membranares facilitam a entrada de EROs nestas células e como já referido anteriormente, ocorre uma destruição do ADN mitocondrial e quedas nos níveis de ATP.(6)

O aumento da peroxidação lipídica e de MDA está correlacionado tanto com a presença de varicocele, como com o seu grau, sendo que ambos os indicadores se elevam, consoante a severidade desta condição benigna urológica.(33) Apesar dos resultados apresentados, a contribuição da peroxidação lipídica na infertilidade em pacientes com varicocele continua a ser alvo de estudo.(19)

5.2. Hipóxia testicular

A manutenção da homeostase do oxigénio no corpo humano reflete a necessidade contínua de obtenção de energia para a realização das suas funções. Quando nos referimos à concentração de oxigénio no ambiente celular, utilizamos termos como hipóxia (0,1-1% de O₂), fisóxia (~1-13% de O₂) e normóxia (~20%).(34)

A patogénese da agressão testicular está fortemente vinculada às mudanças bioquímicas inerentes à hipóxia. A hipóxia é uma complicação caracterizada pela falta de oxigénio nas células e tecidos, surgindo perante as anormalidades documentadas no fluxo sanguíneo testicular de homens com varicocele.(19,24) Como resposta ao stress hipóxico, a mitocôndria gera EROs em maiores quantidades, que destabilizam o metabolismo celular.(19)

Durante a hipóxia tecidular, ocorre uma expressão diferenciada de genes e fatores a ela relacionados. Um desses fatores corresponde ao fator induzido por hipóxia (HIF). É ele quem coordena a reação à diminuição de O₂.(19,34) O HIF é composto por três subunidades alfa (alfa 1, 2 e 3) e uma subunidade beta. O HIF-beta é expresso constitutivamente, enquanto o HIF-alfa é induzido pela hipóxia.(24)

A diferença entre as subunidades do HIF-alfa é estabelecida pelo local da sua expressão e pela sua especificidade. O HIF-2alfa regista uma maior expressividade nos estádios de desenvolvimento embrionário, nas células endoteliais adultas, nos pulmões, na placenta e no coração. Contrariamente, o HIF-1alfa, é amplamente expresso em todos os tipos de tecidos e células do organismo.(24,34)

Várias pesquisas efetuadas neste contexto relataram uma expressão mais elevada de HIF-1alfa em modelos animais e humanos com varicocele, sugerindo que efetivamente, existe um papel contribuidor deste fator nesta condição. Comparando com pessoas saudáveis, foram documentados também valores mais altos de HIF-1alfa na veia espermática interna em portadores de varicocele.(24,35)

O HIF-1alfa tem a capacidade de se ligar a genes sensíveis à hipóxia, promovendo a sua transcrição. Entre eles, encontra-se o que codifica a eritropoietina e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O VEGF é uma glicoproteína que regula a proliferação celular endotelial, angiogénese e permeabilidade vascular, essencial à resposta perante o défice de O₂.(19,24) O aumento do VEGF também foi detetado em células endoteliais testiculares em homens com varicocele, assim como no citoplasma de células germinativas em ratos com varicocele induzido experimentalmente.(33,35)

O HIF-1alfa está também envolvido no metabolismo celular, particularmente na glicólise, influenciando a expressão de genes envolvidos na via glicolítica, como transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT3) e enzimas glicolíticas.(24)

Apesar do HIF-1alfa assegurar uma resposta adequada à hipóxia, realizou-se uma investigação em ratos para avaliar o seu efeito deletério na proliferação de células tronco em condições de hipóxia descompensada e sustentada. De facto, através destes dados, relatou-se uma diminuição celular nos túbulos seminíferos dos ratos com varicocele, que por sua vez, apresentaram níveis mais elevados de HIF-1alfa.(17,36)

A hipóxia grave interfere no bom funcionamento da cadeia de transporte de eletrões, na produção de ATP e conseqüentemente na apoptose celular. A p53 é uma das principais reguladoras deste processo de morte celular programada. Foi proposto por investigadores que o HIF-1alfa aumenta a ativação da p53, contribuindo para a apoptose no tecido testicular.(17,24,37)

Por outro lado, a inibição do gene que codifica o HIF-1-alfa demonstrou resultados promissores, quanto à qualidade da produção de espermatozoides e à redução da morte de células germinativas. (24,38)

5.3. Hipertermia escrotal

A espermatogénese é um processo termicamente sensível. Geralmente, as células com níveis elevados de atividade mitótica, como são exemplo as células da linha germinativa masculina, são mais sensíveis ao stress térmico do que as células da linha somática. A localização dos testículos dentro do saco escrotal e o sistema contracorrente de troca de calor na veia espermática interna são fundamentais para o funcionamento adequado das células de Leydig e Sertoli e garantem uma temperatura testicular entre os 35-36 °C, 1 a 2°C abaixo da temperatura central.(6,33)

Como já explicado anteriormente, a presença de varicocele conduz a uma insuficiência valvular e a uma dilatação das veias do plexo venoso pampiniforme, acabando por surgir uma reversão do fluxo venoso, que compromete a eficácia do mecanismo contracorrente. Por isto, constata-se um aumento da temperatura escrotal de 2,6°C. Dado o envolvimento de ambos os testículos pelo mesmo saco escrotal, há um aumento posterior da temperatura intratesticular bilateralmente, o que explica a forma como uma lesão unilateral afeta a produção total de espermatozoides.(8,19,33)

A hipertermia provocada pelo varicocele pode ter várias consequências para a formação espermática, nomeadamente, o aumento da produção de EROs, regulação negativa das enzimas antioxidantes, apoptose das células germinativas, prejuízo na produção de androgénios e na produção de concentrações adequadas de proteínas de choque térmico (HSP) e fatores de choque térmico (HSF).(17,19)

Os HSFs são ativados perante um aumento de temperatura e regulam a atividade das HSPs, participando ambos na proteção das células. As HSPs controlam diversas vias celulares envolvidas no transporte, na tradução, na transcrição e transdução do sinal. Elas atuam como chaperonas moleculares, auxiliando no correto dobramento de proteínas recém-sintetizadas e de proteínas mal dobradas devido ao stress celular. A subida anómala da temperatura, característica do varicocele, faz com que a produção de HSPs não seja suficientemente elevada para lidar com o stress térmico e pode gerar ainda alterações no seu desempenho de funções, o que justifica o aumento da desnaturação de proteínas espermáticas, apoptose de células germinativas e infertilidade.(19,39)

A hipertermia influencia também a produção de óxido nítrico (NO) na veia espermática em homens com varicocele. O incremento térmico pode gerar a ativação da sintetase de óxido nítrico, conduzindo a um excesso da formação e libertação deste vasodilatador de curta duração. O efeito da produção de NO é dose-dependente, sendo por isso,

prejudicial ao sistema reprodutor masculino, quando se constata a sua existência em concentrações patológicas. O NO é considerado um radical livre e possui a capacidade de se difundir facilmente nas membranas das células germinativas. Este composto interage com o O₂, formando espécies reativas de nitrogênio (RNS). Considerando as propriedades da RNS, à semelhança das EROs, estas também podem ser responsáveis por danos lipídicos, proteicos e genéticos. Nas mitocôndrias, o acúmulo desregulado de NO inibe a respiração celular, gera uma hiperpolarização da membrana, liberação do citocromo C e apoptose.(19,33,40)

5.4. Acumulação de substâncias tóxicas

Está claro que a morte celular programada desempenha um papel crucial na fisiopatologia do varicocele, constatando-se níveis elevados de apoptose em células germinativas em desenvolvimento, no tecido testicular e nos espermatozoides.(8)

A acumulação de substâncias nocivas como o cádmio e o monóxido de carbono induz a apoptose das células testiculares, prejudicando a espermatogênese e a função espermática. (6,17)

Julga-se que o cádmio, possua a capacidade de atravessar a barreira hematotesticular (BHT), graças à ativação direta das junções endoteliais, o que lhe permite acumular-se no espaço intersticial e seguidamente, entrar nas células do epitélio seminífero. Este ião metálico desencadeia diretamente a apoptose celular ao estimular o ligante Fas e ao promover a geração de EROs. Evidências sugerem que o cádmio reduz as concentrações de zinco seminal, considerado um antioxidante, o que tem influência no controlo dos níveis celulares de EROs. Tudo isto permite justificar as contagens de esperma mais baixas, na presença de cádmio, em homens com varicocele.(6,17)

Um mecanismo que tem vindo a ser investigado, que se julga potenciar a acumulação de cádmio nos testículos, são as alterações nas concentrações de cálcio. Verifica-se que um determinado número de homens com varicocele apresenta deleções nos canais de cálcio dependentes da voltagem do tipo L alfa 1, expressos nas células espermáticas em desenvolvimento nos testículos. Estes canais não têm uma seletividade completa para catiões de cálcio e possibilitam também a passagem de outros catiões divalentes, como é o caso dos catiões de cádmio. Nos casos de varicocele, nos quais se observa a existência destas deleções, há uma alteração estrutural dos canais, que reduz ainda mais a especificidade catiónica dos mesmos, promovendo a toxicidade por cádmio.

Comparando homens sujeitos a uma reparação do varicocele que possuem esta deleção, com homens sem a mesma que passaram pela correção cirúrgica, os primeiros apresentaram uma contagem espermática pós-operatória mais baixa.(6,41)

A toxicidade por cádmio pode influenciar a produção de monóxido de carbono, que em altos níveis, deixa de atuar como um importante antioxidante celular, passando a contribuir para o prejuízo da qualidade do ambiente celular e para a apoptose.(6)

5.5. Alterações hormonais

A espermatogênese é um processo hormono-dependente e por isso, o desequilíbrio hormonal condiciona-la-á negativamente. Os testículos desempenham duas funções essenciais: a formação de espermatozoides nos túbulos seminíferos, processo impulsionado pela ação da hormona folículo-estimulante (FSH) e pela síntese de testosterona, a principal hormona masculina, produzida pelas células de Leydig, em resposta à estimulação efetuada pela hormona luteinizante (LH).(6-8)

Os mecanismos pelos quais as células de Sertoli e as células de Leydig são afetadas pelo varicocele, assemelham-se aos documentados nas células germinativas masculinas, sendo eles a hipóxia, hipertemia, gonadotoxinas e stress oxidativo.(6,17)

A alteração hormonal da testosterona é a que concentra uma maior atenção das pesquisas sobre a patofisiologia do varicocele. O ambiente tóxico formado por esta condição benigna leva a danos nas células de Leydig, que, conseqüentemente, provocam uma descida nas dosagens de testosterona e um aumento nos níveis séricos de LH, devido à ausência de feedback negativo nas células gonadotróficas da hipófise.(6,42)

Além do impacto na fertilidade masculina, os prejuízos nos níveis de testosterona sérica podem ter outras conseqüências, nomeadamente alterações sexuais (diminuição da libido, disfunção erétil), psicológicas (humor deprimido, fadiga, compromisso da cognição) e metabólicas (diminuição da densidade mineral óssea, diminuição da massa muscular, aumento da gordura corporal, resistência à insulina, anemia). Todas elas comprometem o estado de saúde geral do indivíduo e a sua qualidade de vida.(6)

As alterações nos níveis de FSH, não estão completamente esclarecidas. Já foi referida a influência da FSH nas células de Sertoli e a sua importância para espermatogênese, mas estas células são também responsáveis pela libertação da inibina-B. Os valores de

inibina-B circulantes podem refletir o grau de funcionamento das células de Sertoli. Considerando o mecanismo de feedback negativo que atua sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, a secreção de inibina-B é controlada pela FSH. Pesquisas efetuadas, estabeleceram uma relação inversa entre os níveis de inibina-B circulante e os níveis de FSH em homens férteis e inférteis. Este achado ajuda a justificar o aumento de FSH em pacientes com varicocele, tendo em conta que as células de Sertoli têm as suas funções comprometidas pela doença e deixam de libertar com sucesso a inibina-B.(42,43)

A eficácia da varicocelectomia no controlo das hormonas reprodutivas permanece em debate, pois há artigos que nomeiam trabalhos científicos que notam uma melhoria dos parâmetros hormonais após a cirurgia e outros que não relatam nenhuma alteração.(7,42) Estas divergências são justificadas pelas limitações metodológicas presentes em muitas das investigações já efetuadas neste âmbito, nomeadamente o facto das amostras, frequentemente serem reduzidas e de não existir uma uniformização dos critérios de inclusão das mesmas. Efetivamente, a heterogeneidade dos estudos, tanto em termos de desenho experimental como na definição de parâmetros de avaliação, dificulta a comparação direta de resultados, o que pode esclarecer a falta de consenso com a qual nos deparamos na literatura científica. Consequentemente, é essencial a elaboração de estudos mais robustos e com amostras maiores e mais representativas para esclarecer o verdadeiro impacto da varicocelectomia nas hormonas reprodutivas.

5.6. Alterações da barreira hematotesticular e autoimunidade

A barreira hematotesticular (BHT) confere um microambiente altamente específico para o desenvolvimento das células germinativas, salvaguardando-as da ação do sistema imunitário. Esta é constituída por células mioídes, membrana basal e junções de oclusão, que fazem a conexão entre células de Sertoli adjacentes. A E-caderina é uma proteína transmembranar que atua como um componente essencial das junções de oclusão das células de Sertoli, contribuindo para a integridade da BHT e participa na ancoragem das células da linha germinativa às células de Sertoli. Já as catetinas, proteínas intracelulares, ligam a E-caderina ao esqueleto de actina, proporcionando suporte às células.(6)

Após uma cuidadosa análise da BHT em pacientes com varicocele, detetou-se uma diminuição da E-caderina e alfa-catetina nos complexos formados pelas junções

oclusivas das células de Sertoli, sugestivo do contributo que as alterações na BHT têm na fisiopatologia desta doença.(6,8)

Quando discutido o papel da autoimunidade no varicocele, surge a questão se esta condição urológica está ou não relacionada com a formação de anticorpos antiespermatozoides (ASAs). Por um lado, investigações efetuadas neste âmbito, propõem que existe uma associação entre os anticorpos produzidos e o varicocele, explicada através da perda de integridade da BHT referida anteriormente. Acredita-se que a rotura da BHT possa levar a uma perda do privilégio imunológico, facilitando a apresentação de antígenos dos espermatozoides às células imunocompetentes do sistema imunológico, resultando numa intensificação da resposta autoimune, através da produção de ASAs. Estudos realizados em animais com varicocele também demonstraram um aumento dos níveis de ASAs.(6,23,44)

Por outro lado, trabalhos de investigação efetuados não encontraram uma ligação entre o varicocele e os níveis aumentados de ASAs, concluindo que não se pode afirmar que o varicocele é a causa direta da produção destes anticorpos.(44)

Outras revisões literárias acreditam que o varicocele atua não como um fator único nesta doença, mas sim como um fator sinérgico, que ao comprometer a BHT, aumenta a probabilidade de infertilidade imunológica, particularmente, quando combinado com outros fatores como o trauma testicular.(23)

Apesar destas contradições na literatura atual, há evidências que os ASAs prejudicam a função espermática nos pacientes com varicocele, pois estes apresentaram menor concentração de espermatozoides, perda de motilidade progressiva e morfologia anormal, quando comparados a pacientes com varicocele, mas sem ASAs. Além disto, documentou-se um prejuízo da reação acrossómica, aumento das EROs nos espermatozoides e aumento da taxa de fragmentação do ADN, naqueles portadores de ambas as condições, comparativamente com um grupo fértil.(23,44,45)

A controvérsia estende-se aos benefícios da varicocelectomia em homens que já possuam ASAs, pois nestes pacientes houve uma menor eficácia cirúrgica e um prognóstico desfavorável, refletido em taxas reduzidas de restauração da função reprodutiva. Apesar disto, a varicocelectomia deve ser considerada, quando for aliada a medidas pré-operatórias que procurem maximizar os benefícios desta intervenção, através do controlo dos níveis de ASAs.(44)

6. Apresentação clínica do varicocele

A maioria dos casos de varicocele são descobertos durante a realização de um exame de rotina ou durante uma avaliação direcionada à pesquisa de uma causa inerente à infertilidade masculina, verificada num determinado indivíduo.(6,17,46)

O varicocele é descrito por certos pacientes como uma massa acima do testículo. Ainda que, frequentemente, essa massa se manifeste assintomaticamente, existe a possibilidade de que 2-10% dos pacientes tenham queixas de dor, sentida no testículo, no escroto ou na virilha. Alguns pacientes relatam desconforto, inchaço e uma sensação de peso no escroto.(6,16,46)

Como já mencionado, anatomicamente é mais frequentemente presenciado à esquerda, no entanto, também é possível verificar-se à direita ou bilateralmente.(6,46)

Devido ao acometimento pela doença, o testículo afetado tende a apresentar um tamanho mais reduzido, comparativamente com o outro não afetado, mas a diferença entre os mesmos é mais evidente na adolescência, devido ao rápido aumento do volume testicular, documentado nos jovens durante esta fase.(16)

7. Avaliação e Diagnóstico

O diagnóstico do varicocele é efetuado graças à condução de uma detalhada história clínica e de uma avaliação física do doente.

Mediante a presença ou suspeita de varicocele, o clínico deve colher um histórico de infertilidade, sexualidade e sintomas descritos pelo paciente. Neste contexto, a análise seminal é recomendada pela EAU e pela Associação Americana de Urologia (AUA), como parte essencial da avaliação inicial de infertilidade masculina, pois ajuda a ter uma noção do grau de comprometimento testicular. É importante procurar por uma história e por sintomas associados a varicocele secundário a uma doença subjacente, como hematúria macroscópica (pode sugerir um carcinoma das células renais), dor no flanco, história de abuso de álcool ou histórico de infeção por hepatite B ou C (podem sugerir hipertensão portal associada a cirrose).(6,16,26,47)

A avaliação do varicocele e a sua diferenciação de outras patologias, que tendencialmente se manifestam como massas escrotais (Tabela 2), está dependente de uma cuidadosa realização do exame físico. O exame deve focar-se principalmente na região genital masculina, incluindo pénis, escroto e cordão espermático. A inspeção médica é realizada na posição supina e em pé, com ou sem manobra de Valsalva, tanto do lado esquerdo, como do lado direito. Este deve contemplar uma medição inicial do volume testicular, através do uso de um orquidómetro de Prader ou com ultrassom, comparando o tamanho dos dois testículos.(6,16,48)

Tabela 2 - Causas de Massas Escrotais. Adaptado de (48)

Causas de Massas Escrotais
Torção testicular
Epidimite/Orquidite
Hematocele
Cancro testicular
Hérnias inguinais
Hidrocele

Geralmente, varicoceles com maiores dimensões são identificados com uma simples observação, verificando-se a sua aparência tipicamente varicosa. Varicoceles mais pequenos podem ser unicamente identificados através da palpação, ou, caso não sejam palpáveis, mas caso existam suspeitas, deve-se recorrer à realização da manobra de

Valsava, com o paciente em pé, de forma a promover um ingurgitamento venoso que facilite a sua deteção.(46,49)

Dubin e Amelar, baseando-se nos achados do exame físico, propuseram um sistema que classifica o varicocele consoante o seu grau, como se pode observar na Tabela 3.(6)

Tabela 3 - Classificação de Dubin e Amelar. Adaptado de (6)

Grau	Achados no Exame Físico
0	Varicocele subclínico. Só detetável em exames de imagem
1	Varicocele palpável com Valsava
2	Varicocele palpável sem Valsava
3	Varicocele visível em repouso (sem Valsava)

A ultrassonografia com doppler escrotal está indicada nos casos em que o exame físico é inconclusivo, sendo muito útil na deteção de varicocele subclínico e na avaliação de casos de varicocele persistente e recorrente após cirurgia. Este meio de diagnóstico complementar analisa a conformação venosa, mede o tamanho de vasos venosos testiculares e documenta alterações no fluxo venoso com a manobra de Valsalva. (6,26,49) De acordo com os achados ultrassonográficos, a EAU considera que o varicocele é clinicamente significativo, se o diâmetro venoso máximo for superior a 3mm, quando o paciente se encontra em posição supina e durante a manobra de Valsalva e se a duração do fluxo retrógado é superior a 2 segundos.(26)

Quando o varicocele está presente isoladamente à direita, por se considerar uma localização atípica, é necessário realizar um exame físico direcionado à avaliação da existência de patologias abdominais, retroperitoneais e congénitas.(6)

8. Indicações para o tratamento do varicocele

8.1. Adultos

Ao longo do tempo, têm-se vindo a discutir quais as indicações para o tratamento do varicocele, especialmente devido às divergências sobre a sua real influência na fertilidade masculina e na necessidade de intervenção nos casos de varicocele subclínico.(11)

Apesar das disparidades inerentes a esta temática, atualmente as decisões terapêuticas são baseadas em *guidelines* atualizadas e bem estabelecidas da responsabilidade da AUA, EAU e da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), que procuram padronizar as indicações para o tratamento.

Deste modo, a AUA, a EAU e a ASRM recomendam que devem ser intervencionados adultos do sexo masculino com varicocele palpável e parâmetros seminais anormais e casais com infertilidade inexplicável, na qual o membro feminino possua uma boa reserva ovária, de maneira a potenciar as taxas de fertilidade.(26,47)

Ainda que certos estudos sugiram que sintomas como a dor escrotal e inchaço também sejam passíveis de ser incluídos nos critérios para a realização de uma varicocelectomia, as *guidelines* consultadas não os mencionam explicitamente como indicação para intervenção cirúrgica, focando-se fundamentalmente nos casos de infertilidade e anomalias nos parâmetros seminais.(6,16,26,47)

A EAU clarifica também que homens inférteis com varicocele e com parâmetros seminais dentro da normalidade não devem receber tratamento.(26)

Embora os benefícios da varicocelectomia estejam comprovados nos casos de varicocele clínico, nomeadamente no que toca à melhoria da integridade do ADN, nos níveis de stress oxidativo, nos parâmetros seminais e na função dos espermatozoides, nas situações de correção cirúrgica de varicocele subclínico permanecem ainda em debate.(11,17) As revisões de literatura efetuadas até à data encontram uma grande heterogeneidade nos estudos efetuados em doentes com varicocele subclínico, dependente das características do paciente, dos métodos de diagnóstico e das técnicas cirúrgicas utilizadas, o que expressa a falta de uniformização nos critérios de inclusão dos doentes utilizados nas pesquisas, dificultando o estabelecimento de comparações

entre elas. Assim, são necessários mais trabalhos neste âmbito para conseguirmos tirar conclusões das vantagens da correção do varicocele subclínico na qualidade seminal e nas taxas de gravidez.(11,50) Assim, a AUA, a EAU e a ASRM, defendem que o tratamento de homens com varicocele não palpável, detetável apenas com métodos de imagem, não deve ser sugerido pelos clínicos.(26,47)

Na Tabela 4 estão resumidas as recomendações para o tratamento do varicocele em adultos.

Tabela 4 - Recomendações para o Tratamento do Varicocele em Adultos. Adaptada de (26)

Recomendações para o Tratamento do Varicocele em Adultos
Tratar varicocele em pacientes inférteis e com alteração dos parâmetros seminais
Tratar casais com infertilidade inexplicável, na qual o membro feminino possua uma boa reserva ovárica
Não tratar pacientes inférteis sem alterações nos parâmetros seminais
Não tratar pacientes com varicocele subclínico

8.2. Adolescentes

A reparação do varicocele na adolescência é um tema relevante e possui algumas particularidades distintas em relação aos adultos. O grande propósito do tratamento do varicocele em adultos é as melhorias que isso possa trazer para a fertilidade e para o sucesso da concepção. Contrariamente, na maioria dos adolescentes, o que se pretende é evitar danos testiculares e preservar a função testicular, de modo a garantir a fertilidade futura.(51) É importante ter em conta que, nos jovens, o risco de iatrogenia, decorrente do sobretratamento é mais elevado, considerando que a maioria não terá dificuldades em alcançar uma gravidez bem-sucedida mais tarde.(26)

No adolescente, o varicocele é mais comumente diagnosticado durante um exame de rotina e não durante uma investigação de infertilidade.(51)

Atualmente, o fator mais importante a destacar no tratamento do varicocele em adolescentes é o volume testicular, tendo em conta que este tem uma relação com a atrofia testicular e anormalidades histológicas nos testículos. Para definir “tamanho testicular reduzido”, adotamos como referência o tamanho do testículo contralateral normal, mas é útil orientarmo-nos pela tabela com os volumes testiculares médios para adolescentes em diferentes estadios de desenvolvimento de Tanner. O volume testicular é medido por um orquidómetro de Prader ou por ultrassonografia.(51)

Deste modo, segundo as *guidelines* da EAU, oferece-se a possibilidade de uma intervenção cirúrgica a adolescentes com varicocele com evidências de um tamanho testicular reduzido (uma diferença de mais de 2ml ou 20%), o que requer uma confirmação em duas consultas subseqüentes, com um período de 6 meses de intervalo entre elas, visto que há adolescentes saudáveis, nos quais se identifica um crescimento testicular assíncrono temporário.(26)

As *guidelines* de Urologia Pediátrica são ainda mais específicas e incluem outros potenciais cenários que requerem tratamento, para além das recomendações acima: varicocele sintomático (dor), condição testicular adicional que afete a fertilidade (condição testicular contralateral), varicocele bilateral palpável, qualidade patológica do esperma em adolescentes mais velhos, razões estéticas associadas à inflamação escrotal.(52)

A análise seminal constitui uma variável importante na decisão do tratamento em adultos, auxiliando a mensurar atividade gonadal, no entanto, os parâmetros definidos pela OMS focam-se na população adulta, não existindo diretrizes específicas para adolescentes. Embora não tenha sido encontrada uma idade exata ou um estadio de desenvolvimento específico, a partir do qual a análise seminal deva ser utilizada, a literatura indica que esta prática é aplicada principalmente em adolescentes mais velhos, próximos da idade adulta, quando os valores dos seus parâmetros reprodutivos começam a assemelhar-se aos registados nos adultos.(51)

9. Opções do tratamento do varicocele

Como discutido previamente, existem pacientes que cumprem critérios específicos, que os tornam elegíveis a uma correção do varicocele. Aqueles que não se integram nos mesmos, continuam sobre observação, mas é necessário que sejam sempre alertados para a probabilidade de evolução da sua condição e para as repercussões que isso possa vir a ter na saúde reprodutiva.(6)

Nos dias de hoje, existem duas abordagens, no que diz respeito à correção do varicocele: tratamento endovenoso e o tratamento cirúrgico. Ambas têm como objetivo corrigir as alterações venosas decorrentes desta patologia.(16,17,53)

9.1. Tratamento endovenoso

O tratamento endovenoso é realizado através de embolização percutânea e escleroterapia. É utilizado em pacientes que, por sua vontade, não desejam receber anestesia geral ou que tenham comorbidades médicas significativas, que condicionem o risco de complicações anestésicas graves e é realizado em regime de ambulatório sob anestesia local. A embolização percutânea recorre ao uso de uma variedade de agentes mecânicos (balões, espirais) que possibilitam a obstrução das veias afetadas pelo varicocele. Os agentes esclerosantes, utilizados na escleroterapia, originam um colapso venoso dos vasos comprometidos, induzindo o seu encerramento. Ambos os agentes mencionados são libertados num acesso venoso realizado na veia femoral ou na veia jugular. O objetivo principal destas terapêuticas consiste no redirecionamento da corrente venosa das veias comprometidas, identificadas previamente por angiografia, para as veias íntegras. Como este tipo de tratamento não cirúrgico é minimamente invasivo, possibilita uma recuperação pós-operatória mais rápida, com menos dor e com um risco de formação de hidrocele reduzido.(6,16,17,49,53)

9.2. Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico do varicocele consiste na laqueação das veias varicosas, tendo um objetivo semelhante ao tratamento endovenoso, no que corresponde às correções na alteração da drenagem venosa. É um procedimento que pode ser realizado por diversas técnicas cirúrgicas, que incluem a varicocelectomia realizada por cirurgia aberta quer pela abordagem retroperitoneal (método de Palomo), quer pela abordagem inguinal (método de Ivanissevich); microcirurgia inguinal e subinguinal (método de Marmar) e cirurgia laparoscópica.

O método de Palomo utiliza uma incisão medial à espinha íliaca anterosuperior, onde a veia espermática interna é identificada a sair do canal inguinal. Este permite a laqueação da veia espermática interna, preservando a artéria espermática interna, no entanto, não possibilita o acesso à veia espermática externa e à veia cremastéria. Para além disto, o tempo de recuperação do paciente após a cirurgia é elevado, pois requer uma incisão da fáscia oblíqua externa e disseção da musculatura abdominal (músculo oblíquo externo e músculo transverso do abdómen). Outra desvantagem preponderante relaciona-se com a taxa de incidência de hidrocelo no período pós cirúrgico (5-10%, segundo a EAU). Tendo em consideração os fatores anteriores e a alta taxa de recorrência do varicocele após esta cirurgia, a realização deste procedimento tem caído em desuso.(7,17,26,49)

Já o método de Ivanissevich recorre a uma incisão feita entre os anéis inguinais interno e externo, paralelamente ao ligamento inguinal. À semelhança da técnica descrita acima, esta requer igualmente uma disseção da fáscia oblíqua externa, sendo por isso uma abordagem inguinal aberta. Tem como complicações principais a formação de hidrocelo (taxa de incidência de 7,3% de acordo com a EAU) e a dor no pós-operatório.(16,17,26,53)

Devido às limitações nas duas técnicas cirúrgicas anteriores, as abordagens microcirúrgicas têm ganho cada vez mais destaque. As intervenções microcirúrgicas podem realizar-se por via inguinal ou por via subinguinal, também denominada de método de Marmar. No último caso, a incisão é feita logo abaixo do nível do anel inguinal externo, próximo ao tubérculo púbico. Estas técnicas utilizam um microscópio, o que permite a identificação dos vasos linfáticos e da artéria testicular, minimizando a formação de hidrocelo (taxa de incidência de 0,44%, segundo a EAU) e a laqueação arterial, respetivamente. Para além disto, há uma preservação da fáscia oblíqua externa. Por estas razões, são considerados o método *gold standard*. (7,17,26,49,53)

Finalmente, a varicocelectomia laparoscópica por via transperitoneal constitui uma opção de tratamento e tem a vantagem de proporcionar uma fácil identificação dos vasos sanguíneos, porém, tem como desvantagens a formação de hidrocelo (taxa de incidência de 7-43%, de acordo com a EAU), laqueação arterial e as complicações inerentes a procedimentos laparoscópicos transperitoneais, como lesões intestinais e hérnias.(17,26)

10. Conclusão

O varicocele é uma das causas mais comuns de infertilidade masculina e tem sido vinculado a alterações significativas nos parâmetros seminais e à disfunção testicular, impactando diretamente a capacidade reprodutiva. Vários mecanismos fisiopatológicos são descritos como potenciais influenciadores da qualidade espermática associada a esta condição urológica, incluindo o aumento do stress oxidativo, hipóxia, hipertermia escrotal, acumulação de substâncias tóxicas, desregulações hormonais e interrupção da barreira hematotesticular. A correção cirúrgica desta condição mostra-se eficaz na melhoria de alguns parâmetros reprodutivos, mas a decisão de realizar ou não cirurgia deve ser feita com base numa avaliação criteriosa, mediante a história clínica e os objetivos reprodutivos do doente.

Apesar do conhecimento vasto até à data, persistem controvérsias sobre a real extensão do impacto do varicocele na fertilidade masculina e sobre as indicações específicas para a sua correção em diferentes contextos clínicos. Estas incertezas reforçam a necessidade de realização de mais estudos, tanto em modelos animais, como em humanos, com o intuito de elucidar os mecanismos subjacentes e otimizar estratégias terapêuticas individualizadas, respeitando os interesses do paciente.

Bibliografia

1. W.H.O. (World Health Organization) (2000). WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. Vol. 397, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2021. p. 319–33.
3. Murray CJL, Callender CSKH, Kulikoff XR, Srinivasan V, Abate D, Abate KH, et al. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* [Internet]. 2018 Nov;392(10159):1995–2051. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618322785>
4. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. Vol. 326, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2021. p. 65–76.
5. Zavattaro M, Ceruti C, Motta G, Allasia S, Marinelli L, Di Bisceglie C, et al. Treating varicocele in 2018: current knowledge and treatment options. Vol. 41, *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer International Publishing; 2018. p. 1365–75.
6. Kang C, Punjani N, Lee RK, Li PS, Goldstein M. Effect of varicoceles on spermatogenesis. Vol. 121, *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Elsevier Ltd; 2022. p. 114–24.
7. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. Vol. 14, *Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 523–33.
8. Hassanin AM, Ahmed HH, Kaddah AN. A global view of the pathophysiology of varicocele. Vol. 6, *Andrology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 654–61.
9. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Blomberg Jensen M, Matulevicius V, et al. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. *Eur Urol*. 2016 Dec 1;70(6):1019–29.
10. Alsaikhan B, Alrabeeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. Vol. 18, *Asian Journal of Andrology*. Medknow Publications; 2016. p. 179–81.
11. Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. In: *Asian Journal of Andrology*. Medknow Publications; 2015. p. 659–67.
12. Arthur F. Dalley II, Anne M. R. Agur. *Moore’s Clinically Oriented Anatomy*. 2022.

13. Jack W. McAninch, Tom F. Lue. Smith and Tanagho's General Urology. 19th ed. 2020.
14. Alan W. Partin, Roger R. Dmochowski, Louis R. Kavoussi, Craig A. Peters, Alan J. Wein. Campbell Walsh Wein Urology. 12th ed. 2020.
15. Razi M, Tavalae M, Sarrafzadeh-Rezaei F, Moazamian A, Gharagozloo P, Drevet JR, et al. Varicocele and oxidative stress: New perspectives from animal and human studies. Vol. 9, *Andrology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 546–58.
16. Mohammed A, Chingwundoh F. Testicular varicocele: An overview. Vol. 82, *Urologia Internationalis*. 2009. p. 373–9.
17. Su JS, Farber NJ, Vij SC. Pathophysiology and treatment options of varicocele: An overview. Vol. 53, *Andrologia*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.
18. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Vol. 2017, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Hindawi Limited; 2017.
19. Wang K, Gao Y, Wang C, Liang M, Liao Y, Hu K. Role of Oxidative Stress in Varicocele. Vol. 13, *Frontiers in Genetics*. Frontiers Media S.A.; 2022.
20. Kowalczyk A. The Role of the Natural Antioxidant Mechanism in Sperm Cells. Vol. 29, *Reproductive Sciences*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1387–94.
21. Marinaro JA, Schlegel PN. Sperm DNA Damage and Its Relevance in Fertility Treatment: A Review of Recent Literature and Current Practice Guidelines. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2023.
22. Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. Vol. 53, *Andrologia*. Blackwell Publishing Ltd; 2021.
23. Fang Y, Su Y, Xu J, Hu Z, Zhao K, Liu C, et al. Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
24. Babaei A, Moradi S, Hoseinkhani Z, Rezazadeh D, Dokaneheifard S, Asadpour R, et al. Expression of Hypoxia-Inducible Factor1- α in Varicocele Disease: a Comprehensive Systematic Review. Vol. 29, *Reproductive Sciences*. Institute for Ionics; 2022. p. 2731–43.
25. Elahi M, Hojati V, Hashemitabar M, Afrough M, Kargar HM, Dastoorpoor M. Negative effect of varicocele on sperm mitochondrial dysfunction: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2023 Apr 1;21(4):323–32.

26. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health [Internet]. [cited 2024 Sep 23]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-infertility>
27. Abdulmassih Wood GJ, Greco Cardoso JP, Paluello DV, Nunes TF, Cocuzza M. Varicocele-Associated Infertility and the Role of Oxidative Stress on Sperm DNA Fragmentation. *Frontiers in Reproductive Health*. 2021;3.
28. Gill K, Kups M, Harasny P, Machalowski T, Grabowska M, Lukaszuk M, et al. The negative impact of varicocele on basic semen parameters, sperm nuclear dna dispersion and oxidation-reduction potential in semen. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 1;18(11).
29. Aitken RJ. Reactive oxygen species as mediators of sperm capacitation and pathological damage. Vol. 84, *Molecular Reproduction and Development*. John Wiley and Sons Inc.; 2017. p. 1039–52.
30. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Vol. 2014, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Landes Bioscience; 2014.
31. Pinto FM, Odriozola A, Candenas L, Subirán N. The Role of Sperm Membrane Potential and Ion Channels in Regulating Sperm Function. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
32. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PT Del, Soler TB, Fraietta R, Nichi M, et al. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJU Int*. 2012 Jan;109(2):259–65.
33. Shiraishi K, Matsuyama H, Takihara H. Pathophysiology of varicocele in male infertility in the era of assisted reproductive technology. Vol. 19, *International Journal of Urology*. 2012. p. 538–50.
34. Kumar H, Choi DK. Hypoxia Inducible Factor Pathway and Physiological Adaptation: A Cell Survival Pathway? Vol. 2015, *Mediators of Inflammation*. Hindawi Publishing Corporation; 2015.
35. Goren MR, Kilinc F, Kayaselcuk F, Ozer C, Oguzulgen I, Hasirci E. Effects of experimental left varicocele repair on hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor expressions and angiogenesis in rat testis. *Andrologia*. 2017 Mar 1;49(2).
36. Wang H, Sun Y, Wang L, Xu C, Yang Q, Liu B, et al. Hypoxia-induced apoptosis in the bilateral testes of rats with left-sided varicocele: A new way to think about the varicocele. *J Androl*. 2010;31(3):299–305.

37. Liang M, Wen J, Dong Q, Zhao LG, Shi BK. Testicular hypofunction caused by activating p53 expression induced by reactive oxygen species in varicocele rats. *Andrologia*. 2015 Dec 1;47(10):1175–82.
38. Zhao W, Liu J, Wang D, Wang Y, Zhang F, Jin G, et al. Effect of silencing HIF-1 α gene on testicle spermatogenesis function in varicocele rats. *Cell Tissue Res*. 2019 Dec 1;378(3):543–54.
39. Ferlin A, Speltra E, Patassini C, Pati MA, Garolla A, Caretta N, et al. Heat Shock Protein and Heat Shock Factor Expression in Sperm: Relation to Oligozoospermia and Varicocele. *Journal of Urology*. 2010 Mar;183(3):1248–52.
40. Kadlec M, Ros-Santaella JL, Pintus E. The roles of no and h2s in sperm biology: Recent advances and new perspectives. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
41. Sheehan MM, Ramasamy R, Lamb DJ. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility. Vol. 31, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Springer New York LLC; 2014. p. 521–6.
42. Bellastella G, Carotenuto R, Caiazzo F, Longo M, Cirillo P, Scappaticcio L, et al. Varicocele: An Endocrinological Perspective. Vol. 4, *Frontiers in Reproductive Health*. Frontiers Media S.A.; 2022.
43. Yang D, Zhu Z. Effects of Varicocele Surgical Repair on Serum Hormone and Inhibin B Levels for Patients With Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis.
44. Filipa Silva A, Ramalho-Santos J, Amaral S. The impact of antisperm antibodies on human male reproductive function: an update. 2021;
45. Chen J, Chen J, Fang Y, Shen Q, Zhao K, Liu C, et al. Microbiology and immune mechanisms associated with male infertility. Vol. 14, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2023.
46. Stephen W. Leslie, Hussain Sajjad, Larry E. Siref. Varicocele [Internet]. [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448113/>
47. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*. 2021 Jan 1;115(1):62–9.
48. Crawford P, Crop JA. Evaluation of Scrotal Masses [Internet]. Vol. 89. 2014. Available from: www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician723
49. Baigorri BF, Dixon RG. Varicocele: A Review. Vol. 33, *Seminars in Interventional Radiology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2016. p. 170–6.

50. Franco A, Proietti F, Palombi V, Savarese G, Guidotti M, Leonardo C, et al. Varicocele: To Treat or Not to Treat? Vol. 12, Journal of Clinical Medicine. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
51. Chiba K, Ramasamy R, Lamb DJ, Lipshultz L. The varicocele: Diagnostic dilemmas, therapeutic challenges and future perspectives. Vol. 18, Asian Journal of Andrology. Medknow Publications; 2016. p. 276–81.
52. EUA- Paediatric Urology [Internet]. [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/chapter/the-guideline>
53. Johnson D, Sandlow J. Treatment of varicoceles: techniques and outcomes. Vol. 108, Fertility and Sterility. Elsevier Inc.; 2017. p. 378–84.