

DISTÚRBIOS DE ORIGEM GENÉTICA OU CROMOSSÔMICA EM ANIMAIS DOMÉSTICOS

(Disorders of genetic of chromosomal origin in domestic animals)

Júlia Colares CARRAH*; Guilherme Rodrigues Viana LOPES; José Alberto
Campelo VASQUES NETO; Maria Eduarda Aragão COSTA;
Rafaela MOTA NETO; Ricardo TONIOLLI

Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará (FAVET/UECE).
Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza/CE.
CEP: 60.740-000. *E-mail: julia.carrah@aluno.uece.br

RESUMO

Na medicina veterinária, a reprodução é uma área de grande destaque, dentro de tal área de atuação é comum a ocorrência de distúrbios genéticos que não são completamente elucidados e caso não sejam bem acompanhados podem resultar em um grande prejuízo financeiro. O criptorquidismo é uma doença de cunho genético que vai alterar a migração testicular, podendo resultar desde uma torção no cordão espermático até neoplasias testiculares. O freemartinismo é um distúrbio genético em que ocorre em gestações gemelares, ocorrendo uma mutação chamada de quimerismo, de tal forma eu as fêmeas freemartins devem ser retiradas do plantel. O hermafroditismo diz respeito aos animais que vão apresentar gônadas de ambos os sexos, podendo ser classificado em hermafrodita verdadeiro ou pseudo-hermafrodita. A hipoplasia testicular é uma doença genética na qual ocorrera uma atrofia dos testículos dos animais podendo causar perdas genéticas no plantel, bem como subfertilidade ou até mesmo a infertilidade. A hipospádia é um distúrbio de origem genética na qual ocorre uma formação errônea do sistema geniturinário do animal, sendo resolvido com cirurgias em casos que sejam necessários. A White heifer é uma doença que via afetar o desenvolvimento dos ductos milerianos, resultando no provável descarte das fêmeas que são afetadas por tal doença com o intuito de evitar a sua proliferação. Dessa forma, é importante entender sobre tais distúrbios genéticos com a intenção de cada vez mais tornar a propriedade lucrativa para o produtor.

Palavras-chave: Reprodução, doenças, genética.

ABSTRACT

In veterinary medicine, reproduction is an area of great prominence, within this area of activity the occurrence of genetic disorders that are not completely elucidated in common and, if not monitored, can result in a great financial loss. Cryptorchidism is a genetic disease that will alter testicular migration, which can result from spermatic cord torsion until testicular neoplasms. Freemartinism is a genetic disorder in which it occurs in twin pregnancies, with a mutation called chimerism, in such a way that female freemartins must be removed from the herd. Hermaphroditism concerns animals that will present gonads of both sexes and can be classified as true hermaphrodite or pseudohermaphrodite. Testicular hypoplasia is a genetic disease in which there is an atrophy of the animal's testicles, which can cause genetic losses in the herd as well as subfertility or even infertility. Hypospadias is a disorder of genetic origin in which there is an erroneous formation of the genitourinary system of the animal, being resolved with surgeries in cases that are necessary. White Heifer is a disease that affects the development of the milerian ducts, resulting in the probable cullin of female that are affected by this disease in order to avoid its proliferation. Thus, it is importante to understand such genetic disorders with the intention of making the property more profitable for the producer.

Keywords: *Reproduction, diseases, genetics.*

INTRODUÇÃO

Lembrando de alguns conceitos genéticos, os cromossomos são estruturas que contém a bagagem genética do ser vivo, possuindo os autossomos e os sexuais. Dentro deles há

Recebido: dez./2022.

Publicado: set./2023.

unidades básicas, os genes, que determinam individualmente ou em conjunto, as diferentes características dos seres vivos. O traço herdado por um único gene é ligado ao sexo, sendo dominante ou recessivo, que são ligados ao cromossomo X, sendo o cromossomo Y pouco relacionado a hereditariedade (HAFEZ e HAFEZ, 2004). O número de cromossomos varia de organismo para organismo (PAZZA e KAVALCO, 2015).

A lei da dominância determina que em seres heterozigotos, uma característica é ocultada por outra através dos gens alelos. O alelo dominante será expresso, enquanto o alelo recessivo permanece “latente”, porém, ambos serão transmitidos aos descendentes. O alelo recessivo pode expressar suas características em um indivíduo, entretanto, somente quando ele se apresenta em duplicidade, ou seja, há a presença de duas cópias do mesmo alelo (RYE *et al.*, 2017).

A reprodução na medicina veterinária é uma das áreas mais avançadas, tendo um conhecimento muito amplo em diversos assuntos dessa vertente. Dentre esses assuntos há anormalidades que acometem os animais domésticos, que se não forem acompanhadas podem gerar altos prejuízos econômicos. A maioria das enfermidades genéticas conhecidas atualmente em bovinos. é causada pela herança de genes autossômicos recessivos (MEYDAN *et al.*, 2010). Apesar de diversas dessas anormalidades serem determinadas geneticamente o mecanismo genético exato ainda não é tão bem elucidado de modo que pode ser provocado por deformidades cromossômicas, fertilização anormal ou mutações (HAFEZ e HAFEZ, 2004).

As anomalias cromossômicas são desordens que resultam de uma maior ou menor quantidade de material genético, ou de alterações estruturais. Existem dois tipos de mutações cromossômicas: as estruturais que modificam a estrutura dos cromossomos e as numéricas que se caracterizam por alterações no número de cromossomos (ESPARZA-GARCÍA *et al.*, 2017).

Na reprodução animal muitas características são de conhecimento genético e sua expressão, normal ou anormal, depende da carga genética dos animais. Essas características possuem uma correlação entre o genótipo e o fenótipo. Essa correlação pode ter influência sobre a fertilidade do animal, uma vez que, problemas de má formação de estruturas do aparelho genital, interno ou externo, podem dificultar ou impedir a fecundação (TAYLOR *et al.*, 2018).

Para o repasse dos genes há alguns mecanismos genéticos como os traços herdados, sendo a maioria repassada por herança mendeliana ou poligênica. Também podem ser repassados por aberrações cromossômicas que se dividem em numéricas, relacionados a distribuição de cromossomos como uma quimera, e estruturais, relacionados ao rompimento de cromossomos e rearranjo das partes (HAFEZ e HAFEZ, 2004).

Cães da raça Border Collie possuem uma alta incidência de doenças genéticas, a maioria delas de herança autossômica recessiva (ANDERSON, 2018). Existe um déficit de informação nessa área da genética, bem como a respeito da transmissão dos problemas e informações corretas para os tutores, e dessa forma existe um aumento da incidência desses tipos de problemas (BIOL *et al.*, 2017).

As anormalidades hereditárias do sistema reprodutivo provocam falhas reprodutivas e consequentes prejuízos econômicos para os criadores (RHOADES e FOLEY, 1977). Essas anormalidades podem se apresentar como um distúrbio funcional (PADULA, 2005; SOHN *et al.*, 2007; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009), defeitos morfológicos (NEVES *et al.*, 2019), ou malformações congênitas (DI MEO *et al.*, 2008), que podem resultar em problemas de

infertilidade e esterilidade dos animais, ou ainda em mortalidade pré-natal, podendo ocorrer em bovinos, suínos, caprinos ou ovinos (HAFEZ e HAFEZ, 2004).

Diante da problemática, tem-se trabalhado para diminuir a ocorrência e prevalência dessas anormalidades nas populações de animais domésticos, sendo utilizado a seleção genética e o descarte. Em alguns casos, é aplicado o procedimento cirúrgico, visando uma melhor qualidade de vida para o animal, ou para impedir que o mesmo possa se reproduzir, impedindo a disseminação dessa herança genética para as progênes (SOUZA *et al.*, 2021). Desse modo, este artigo de revisão tem como objetivo apresentar algumas doenças de origem genética e cromossômica que afetam os animais domésticos.

DESENVOLVIMENTO

Criptorquidismo

Os testículos se desenvolvem primeiramente no interior da cavidade abdominal e após esse momento ele migra até a bolsa escrotal. De modo geral, este processo se dá em três momentos, onde primeiro ocorre uma migração intra-abdominal, seguida de migração intra-inguinal e, por fim, o testículo migra para o escroto. Essa descida é controlada por diversas proteínas, como: o receptor de androgênio (AR), o hormônio anti-Mülleriano (AMH) e a subunidade alfa da inibina (INHA). Diversos estudos tentam elucidar as causas genéticas dessa ectopia nos animais domésticos e nos humanos, entretanto, ainda não há uma comprovação concreta dessa origem, assim, não só estão sendo estudadas essas causas genéticas como as responsáveis por essa enfermidade, mas também as causas ambientais e anatômicas (CHACKO e BARTHOLD, 2009; HAN *et al.*, 2020; JADERKVIST, 2013; MIRABELLA *et al.*, 2021; SCHURINK, 2016).

O termo criptorquidismo refere-se a uma doença reprodutiva que culmina na falha na deiscência de um ou dos dois testículos do indivíduo no período normal estabelecido para cada espécie animal. Sendo assim, ocorre falha no processo de migração do testículo desenvolvido na cavidade abdominal até a bolsa escrotal (AMANN e VERSAMACHANENI, 2007).

Esta falha pode ocorrer em decorrência de alterações hereditárias (RHOADES e FOLEY, 1977). Pode-se associar outras causas relacionadas a expressão do criptorquidismo, tais como a infecção do umbigo durante o processo de deiscência dos testículos (ROMAGNOLI, 1991), ou quando ocorre um aumento desconhecido da concentração de estrógeno materno (DEPUE, 1984). Além do mais, a hipovitaminose A que pode ocorrer durante o desenvolvimento fetal também pode levar a expressão do animal criptorquida (WILSON *et al.*, 1953).

Nesta anomalia, o testículo do animal pode ser encontrado em diversas regiões de sua cavidade abdominal, ou ainda no canal inguinal, ou próximo ao escroto, imergido no tecido subcutâneo (SWINDLE, 1988). De forma mais recorrente, tem-se o aparecimento do criptorquidismo unilateral, se comparado ao criptorquidismo bilateral (REIF e BRODEY, 1969). Quando criptorquida unilateral, o animal pode apresentar sua fertilidade reduzida, já animais que expressam a alteração de forma bilateral, são estéreis, influenciando diretamente a capacidade reprodutiva deste animal (MANSFIELD e LAND, 2002).

Muitas complicações podem estar associadas ao aparecimento do criptorquidismo no animal, sendo elas determinadas de acordo com a localização que o testículo ectópico apresenta. Portanto, as complicações podem ser agudas, por exemplo a torção do cordão espermático, ou ainda podem ter curso crônico, gerando maior risco do aparecimento de neoplasias (HAYES, 1976; ROMANGNOLI, 1991; YATES *et al.*, 2003; CORTES *et al.*, 2004; LONGUI, 2005). As neoplasias mais comuns de acontecerem são: seminoma, sertolioma e neoplasia de células intersticiais (BERTOLDI *et al.*, 2015; MARQUES, 2019).

Equinos que apresentam criptorquidismo podem desenvolver características sexuais secundárias normais, desde que o problema seja unilateral. Apesar disso, esses animais geralmente apresentarão menor concentração espermática, devido à produção e secreção de testosterona em seus testículos (THOMASSIAN, 2005). Principalmente na espécie equina, quando o animal apresenta criptorquidismo unilateral, o testículo em que ocorre a falha de deiscência se apresentará hipoplásico e não funcional quando se diz respeito a produção espermática, porém a produção de testosterona nas células de Leydig não é afetada (HAFEZ e HAFEZ, 2004).

Freemartinismo

O Freemartinismo é o distúrbio sexual de desenvolvimento mais comum em bovinos, apresentando uma incidência de cerca de 1% em raças de corte, de 4 a 5% em raças leiteiras, chegando a 10% em vacas leiteiras idosas (PADULA, 2005; SOHN *et al.*, 2007; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009). Em bovinos, a maioria dos casos de partos gemelares, cerca de 84 a 95% originam fêmeas com Freemartinismo (ZHANG *et al.*, 1994; SMITH *et al.*, 2000; HARIKAE *et al.*, 2012), já em outras espécies, a anomalia ainda é pouco documentada, apresentando alguns relatos em bubalinos (DI MEO *et al.*, 2008), ovelhas (SMITH *et al.*, 2000; PARKINSON *et al.*, 2001; SMITH *et al.*, 2003; BRACE *et al.*, 2008), caprinos (BOSU e BASRUR, 1984; SMITH e DUNN, 1981; BONDURANT *et al.*, 1980; OMURA, 1977; MARCUM, 1974), cervídeos (LI *et al.*, 2003), suínos (SOMLEV *et al.*, 1970; BRUERE *et al.*, 1968) equinos (BOUTERS e VANDEPLASSCHE, 1972) e camelídeos (HINRICHS *et al.*, 1999).

Os animais acometidos de Freemartinismo apresentam uma mutação chamada de quimerismo XX/XY, em que o organismo desse animal apresenta duas ou mais populações de células geneticamente distintas (BRACE *et al.*, 2008). Essa alteração se dá pelo compartilhamento de componentes sanguíneos, inclusive células tronco germinativas, entre os fetos de sexos diferentes (SOHN *et al.*, 2007). A patologia ocorre decorrente da fusão de vasos corioalantóides em gestações gemelares heterossexuais, quando a fêmea sofre alterações da organogênese do sistema genital (VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009).

Para tal, deve acontecer o intercâmbio de células e hormônios entre os fetos, antes que a diferenciação gonadal do feto do sexo feminino tenha se completado. Estudos de Di Meo *et al.* (2008) afirmam que mesmo em baixas concentrações de células masculinas presentes no feto feminino, ainda ocorrem malformações da porção tubular feminina.

É importante notar que o processo de desenvolvimento sexual nos mamíferos apresenta dois processos: o de determinação do sexo e o de diferenciação do sexo. O processo de determinação ocorre na fertilização, quando o sexo cromossômico é estabelecido. o processo de diferenciação gonadal ocorrerá após a migração das células germinativas primordiais para

as cristas gonadais durante a organogênese, que se inicia por volta dos 40 a 45 dias de gestação (VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009).

Se o indivíduo possui o sexo cromossômico masculino (XY), ocorre a expressão do Fator Determinante Testicular (TDF) SRY induzindo a diferenciação da gônada em testículos, com desenvolvimento dos ductos de Wolff em epidídimo, vasos deferentes e vesícula seminal, e no final do desenvolvimento, ocorre a produção do Hormônio Antimulleriano (HAM), induzindo a regressão da genitália feminina interna. Já se o indivíduo possui o sexo cromossômico feminino (XX), não ocorrerá a expressão de TDF ou HAM e a gônada se diferenciará em ovário, com os ductos de Müller originando útero, tubas uterinas, cérvix e vagina anterior (VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009).

Estudos indicam, que o HAM é um dos principais agentes para o desenvolvimento do Freemartinismo (CABIANCA *et al.*, 2007). Dessa forma, quando ocorre a anastomose dos vasos placentários dos dois fetos, por volta dos 39 dias de gestação, ocorre intercâmbio de células hormônios masculinos, em especial o hormônio HAM, afetando o desenvolvimento do aparelho reprodutivo do feto feminino, de forma a induzir a diferenciação do tecido gonadal em tecido testicular, além de induzir a regressão da parte tubular feminina (CABIANCA *et al.*, 2007; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009; DE SOUZA *et al.*, 2022).

Ademais, a diferenciação das gônadas nos machos começa e termina antes da diferenciação das gônadas nas fêmeas. De forma que o feto feminino pode ser exposto à hormônios masculinos antes que sua gônada esteja diferenciada. Visto isso, quanto mais precoce acontecer a anastomose dos vasos coriônicos, mais grave são os problemas de desenvolvimento do feto feminino, devido ao maior tempo de exposição a substâncias masculinas (KOMISAREK e DORYNEK, 2002).

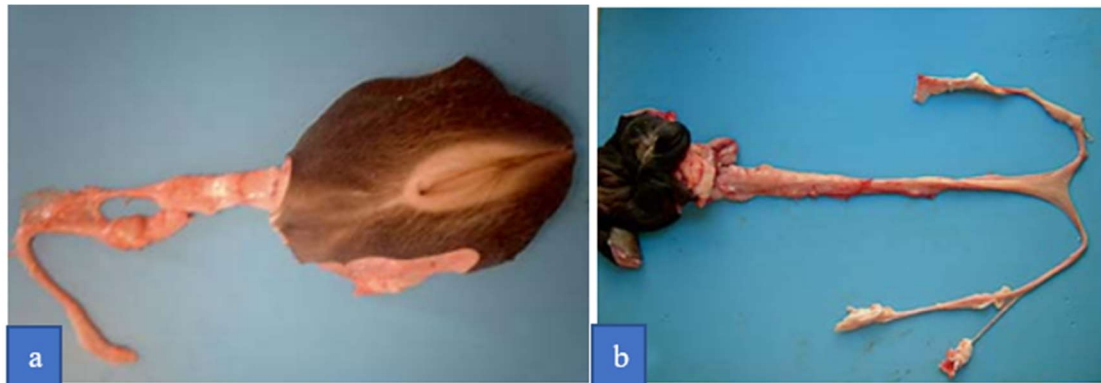
A incidência de animais freemartins nascidos de partos únicos é desconhecida, mas existem relatos como em Di Meo *et al.* (2008). Segundo Di Meo *et al.* (2008), em estudo desenvolvido com 134 búfalos acometidos de alterações genéticas, um grande número de fêmeas freemartins nasceram de partos não gemelares, devido à morte embrionária do gêmeo do sexo masculino. Esse achado só foi possível devido ao acompanhamento reprodutivo, e casos como esses podem representar sério prejuízo econômico decorrente da não identificação precoce da patologia nessas novilhas. Ainda, algumas fêmeas acometidas dessa patologia podem parecer normais até alcançar a idade reprodutiva, mas não são capazes de reproduzir, sendo inférteis.

Uma das alterações mais consistentes em fêmeas freemartins é a presença de vagina curta e cega (PADULA, 2005; DI MEO *et al.*, 2008; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009) além da masculinização da genitália interna e externa (HARIKAE *et al.*, 2012). Essa alteração pode ser facilmente constatada com inserção de uma probe ou tubo de ensaio na vagina do animal. Animais com a patologia apresentam comprimento de 5 a 8cm, enquanto animais saudáveis apresentam cerca de 13cm aos 1 meses de idade. Ainda, através da utilização de um vaginoscópio pode se observar a ausência ou não de cérvix (PADULA, 2005).

A presença de outras alterações, como tufo de pelos longos na comissura ventral da vulva, hipertrofia do clítoris, vulva com dimensões diminuídas e presença de pseudoprepúcio, podem ser encontradas em animais com Freemartinismo (SMITH *et al.*, 2000; PADULA, 2005; DI MEO *et al.*, 2008; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009). O animal adulto apresenta ausência de ciclo

estral e infertilidade. Ainda, a fêmea pode desenvolver características masculinas, como alta estatura, pescoço curto e grosso (PADULA, 2005).

Quanto ao trato reprodutivo interno, é relatado que animais freemartins podem apresentar desde atrofia à masculinização, com presença de estruturas semelhantes a testículos nos ovários (PADULA, 2005; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009; HARIKAE *et al.*, 2012). Ademais, pode ocorrer aplasia unilateral ou bilateral, parcial ou completa de estruturas (Fig. 01) (SMITH *et al.*, 2000; PADULA, 2005; DI MEO *et al.*, 2008; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009).



(Fonte: Di MEO *et al.*, 2008)

Figura 01: Porção tubular do sistema reprodutivo pouco desenvolvida com corno esquerdo atrofiado (a) e sem lúmen (b).

As fêmeas Freemartin devem ser retiradas do plantel reprodutivo, e para tal, é importante que sejam diagnosticadas o mais cedo possível. O diagnóstico do Freemartinismo pode ser feito através de vários métodos clínicos e biológicos, além da avaliação do histórico do animal, com a presença de parto gemelar. O exame mais utilizado na rotina é a determinação do comprimento vaginal e a determinação da presença ou não do colo uterino, além de indicadores como tufo de pelo na vulva (GHANEM *et al.*, 2004; SOHN *et al.*, 2007). Sendo esta uma metodologia simples e fácil de ser aplicada, mas inconclusiva em casos em que a fêmea acometida apresente genitália externa normal.

Desta forma, em alguns casos faz-se necessária a utilização de testes laboratoriais como PCR e hibridização *in situ* fluorescente (FISH) de núcleos interfásicos, com marcadores moleculares específicos do sexo masculino (PADULA, 2005; SOHN *et al.*, 2007; VILLAGÓMEZ *et al.*, 2009). O exame de hibridização *in situ* fluorescente é um método molecular de identificação e localização de ácidos nucleicos alvo que pode ser utilizado para o diagnóstico dessa patologia, prático por ser um método e confiável para a cariotipagem, onde se é possível determinar a presença de quimerismo em células cultivadas (KHAN e FOLEY, 1994; GHANEM *et al.*, 2004; SOHN *et al.*, 2007).

No entanto a cariotipagem não é um método utilizado na rotina por ser demorado, caro e precisar de um laboratório. Já a utilização do PCR para o diagnóstico do Freemartinismo, é uma técnica bastante utilizada, sendo possível determinar a ausência do Freemartinismo quando o cromossomo Y não estiver presente, além de ser um teste bastante sensível (GHANEM *et al.*, 2004; PADULA, 2005; SOHN *et al.*, 2007).

No sistema de produção leiteiro, animais freemartin apresentam baixo valor econômico visto que são incapazes de se reproduzir, e conseqüentemente, incapazes de produzir

leite. Já no sistema de produção de carne bovina, o animal com essa patologia pode ser de interesse por apresentar maior peso ao nascimento quando comparado com bezerros de partos gemelares normais, e alto ganho de carcaça, no entanto, não pode contribuir com a genética do rebanho (PADULA, 2005). Ainda, estudos demonstraram que freemartins podem apresentar grau de marmorização significativamente e maior proporção de carcaça do que animais de parto único ou gemelar normal. Dessa forma, alguns países, como a Coreia do Sul, investem na pesquisa sobre a patologia e sua inserção nos rebanhos de corte (SOHN *et al.*, 2007).

Hermafroditismo

O significado do termo intersexo é geralmente associado a um animal que é portador de órgãos sexuais com aspectos de sexos distintos (Fig. 02). Existe ainda a divisão desta alteração em animais portadores de hermafroditismo verdadeiro, onde o animal possui a presença de gônadas com características femininas e masculinas; e o termo pseudo-hermafroditismo, que diz respeito ao animal que possui a presença de uma ou mais gônadas com aspectos do sexo oposto (PERKINS, 1998).

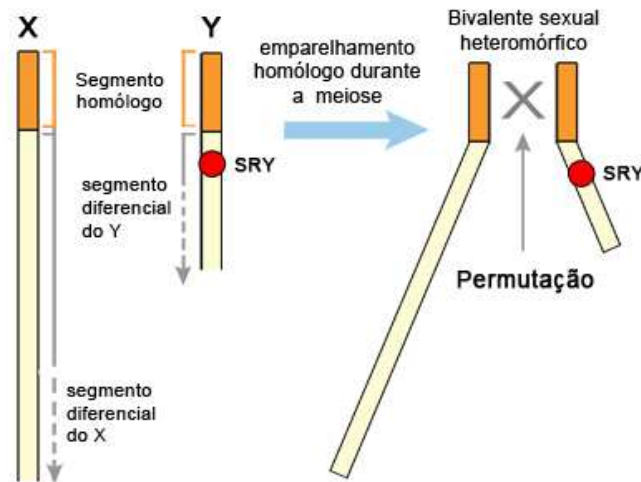


(Fonte: <https://agencia-estoque.panthermedia.net/m/imagens-royalty-free/715618/>)

Figura 02: Animal de espécie bovina, apresentando hermafroditismo.

Muitas são as descrições a respeito das anomalias no processo de diferenciação sexual, sejam elas nas espécies de ovinos, bovinos, suínos, equinos ou ainda em cães e humanos (PAYAN-CARREIRA *et al.*, 2008). Esta doença pode ocorrer em dois momentos diferentes, sendo eles o desenvolvimento fetal e o desenvolvimento embrionário (CAMPBELL, 2004).

No processo de sexo cromossômico, o oócito X será fecundado por um espermatozoide que carrega um cromossomo X ou um cromossomo Y (ZATENO-RUIZ *et al.*, 2001). Quando o espermatozoide carrega o cromossomo Y, apenas dentro dele estará o gene SRY (Fig. 03), que será o gene responsável por fazer a diferenciação da gônada masculina, logo, quando carregado o cromossomo X pelo espermatozoide, o indivíduo terá gônadas que se diferenciarão em ovários. O processo de sexo fenotípico ocorre o desenvolvimento de forma ativa no macho, por meio da estimulação do hormônio testosterona, e o desenvolvimento feminino ocorre na ausência do mesmo hormônio; já na intersexualidade, o indivíduo vai apresentar características dos dois sexos (GRUNERT *et al.*, 2005).



(Fonte: <https://edisciplinas.usp.br/mod/book/view.php?id=2438531&chapterid=20637>)

Figura 03: Desenho esquemático do emparelhamento entre os cromossomos sexuais X e Y, demonstrando local do gene SRY.

Na espécie bovina, o diagnóstico do hermafroditismo é feito através da utilização da técnica de palpação retal, além de um bom exame clínico, e exames complementares de imagem como ultrassom e vaginoscopia (Fig. 04). Outros métodos podem ser utilizados para detectar a doença de forma precoce, como o exame de citogenética, geralmente utilizado para identificar e descartar o animal acometido da linha de reprodução (ALMEIDA, 2021). Pode-se realizar ainda a técnica de Híbridação Fluorescente in situ, que busca uma sequência de bases que seja complementar ao DNA, marcando-as com fluorocromos, para que se pesquise a presença ou ausência dos cromossomos causadores da anomalia e ainda sua quantidade e localização (CHAUFFAILLE, 2005).



(Fonte: MAFFI *et al.*, 2017)

Figura 04: Demonstração da técnica de vaginoscopia.

Na espécie bovina, a apresentação mais comum da anomalia se dá pelo pseudo-hermafroditismo masculino (onde o indivíduo apresenta a genitália externa com características masculinas), se comparada ao pseudo-hermafroditismo feminino e ao hermafroditismo verdadeiro (BASRUR e BASRUR, 2004).

Hipoplasia testicular

A hipoplasia testicular é uma alteração de caráter hereditário nos testículos que pode ser caracterizada pela ausência ou pela diminuição que vai ocorrer no epitélio germinativo dos túbulos seminíferos. De modo que fisicamente é possível constatar a diminuição no volume testicular e histologicamente se caracterizará pela presença dos túbulos seminíferos com diâmetro reduzido ou ainda pela ausência total da espermatogênese e pelas células de Sertoli que vão se encontrar aparentemente normais (SALVADOR e SALVADOR, 2021).

Devido ao fato de ser uma doença de cunho genético, a hipoplasia vai ocorrer mediante a expressão de um gene recessivo autossômico de penetrância incompleta, resultando assim em interferências no processo de espermatogênese (SALVADOR e SALVADOR, 2021), levando assim a alterações no ejaculado como: diminuição da concentração espermática, aumento das alterações morfológicas nos espermatozoides, podendo chegar a azoospermia em casos mais graves da doença (NEVES *et al.*, 2019).

Essa patologia pode acontecer de duas formas: unilateral, onde acomete apenas um dos dois testículos, ou bilateral, onde ambos os testículos vão ser acometidos (SILVA *et al.*, 2022). De acordo com Dentro dessa classificação ainda vai existir uma subclassificação: total, onde os túbulos seminíferos vão apresentar uma camada de células inativas sobre a membrana basal e sobre o tecido intersticial, intermediária, ocorre quando metade ou 2/3 dos túbulos seminíferos vão ser hipoplásicos onde o restante vai apresentar viabilidade na atividade espermatogênica e parcial, onde poucos túbulos seminíferos vão se encontrar hipoplásicos, tendo assim um ejaculado de baixa concentração espermática e com defeitos espermáticos dentro da normalidade, podendo assim manter a fertilidade normal do animal (SALVADOR e SALVADOR, 2021).

Uma característica muito importante dos animais que apresentam a hipoplasia testicular, seja ela do tipo unilateral parcial ou total ou bilateral parcial, é que esses animais ainda apresentam a capacidade de fecundar as fêmeas e possuem uma alta libido, tornando assim uma tarefa extremamente complicada a identificação de tais animais no meio do rebanho. Sendo essa uma característica extremamente prejudicial para a criação de animais, visto que essa patologia é de caráter genético, podendo assim passar essa característica para as futuras gerações (BICUDO *et al.*, 2007).

O diagnóstico da hipoplasia testicular não é uma tarefa simples visto que ela pode ser confundida com outras doenças como a degeneração testicular, sendo assim muito importante a avaliação do histórico clínico e andrológico do animal, além de ser importante levar em consideração que muitos animais vão apresentar o comportamento normal, mesmo estando com a doença (SALVADOR e SALVADOR, 2021).

Com o intuito de diagnosticar a hipoplasia testicular unilateral parcial ou total é possível fazer um comparativo entre os dois testículos com o objetivo de verificar alguma assimetria (Fig. 05) durante a fase de puberdade do animal. Já em casos de hipoplasia testicular bilateral, o diagnóstico é um pouco mais simples pois os testículos estarão diminuídos em relação ao tamanho normal das gônadas (BICUDO *et al.*, 2007).

Outra maneira bastante utilizada com fins diagnósticos da hipoplasia testicular é por meio da utilização de ultrassons, de modo que vai ser feito um comparativo de ecogenicidade entre os dois testículos com o intuito de observar alterações. Por fim, ainda existe a confirmação histológica da doença, que vai ocorrer com a observação de túbulos seminíferos pequenos ou

com diâmetros reduzidos, ausência ou a completa escassez das células germinativas, células de sustentação enfileiradas e o engrossamento da membrana (NEVES *et al.*, 2019).



(Fonte: SALVADOR e SALVADOR, 2021)

Figura 05: Assimetria testicular em um bovino.

Diante de toda a problemática relacionada a hipoplasia testicular, torna-se extremamente importante a identificação dos animais que possam ser portadores da patologia, para que se possa chegar a um diagnóstico confirmatório e assim poder tomar todas as medidas cabíveis em relação a doença (BICUDO *et al.*, 2007).

Em caso de um diagnóstico positivo para a hipoplasia testicular, o animal deverá ser destinado ao descarte, visto que na grande maioria dos casos os animais acabam sendo acometidos por uma hipoplasia testicular unilateral parcial, de modo que os touros vão apresentar um grau de subfertilidade, podendo assim fecundar as fêmeas e tendo assim a possibilidade de transmitir a característica genética prejudicial para as suas próximas gerações, de modo que posteriormente ocorrerá um prejuízo na lucratividade da propriedade (BICUDO *et al.*, 2007).

Hipospádia

A hipospádia é caracterizada pela malformação do sistema geniturinário, em que o meato uretral se encontra ventral e caudal ao pênis. Essa anomalia parece estar relacionada à herança autossômica recessiva ligada ao cromossomo XX (SOUZA *et al.*, 2021). O mecanismo parece não estar elucidado, embora uma produção deficiente de hormônios fetais na formação da uretra seja uma hipótese (JERICÓ *et al.*, 2015).

Dependendo da localização do meato urinário, esse distúrbio pode ser classificado em glandular, peniana, escrotal, perineal e anal, definindo sua gravidade (HARRISON e MUSHTAQ, 2017). É possível que os animais acometidos apresentem alterações congênicas associadas, como criptorquidismo (SWITONSKI *et al.*, 2012).

Embora essa anomalia não esteja bem elucidada em animais domésticos (SZCZERBAL e SWITONSKI, 2020), a hipospádia perineal já foi relatada em equinos (HARRISON e MUSHTAQ, 2017) e em ovinos (MONTEAGUDO *et al.*, 2009). Em cães, já

foram relatados casos de hipospádia perineal (Fig. 06), associada prepúcio e pênis subdesenvolvidos (SOUZA *et al.*, 2021).



(Fonte: SOUZA *et al.*, 2021)

Figura 06: Vista caudal da região perineal em um cão da raça Buldogue Francês, demonstrando hipospádia perineal.

Além disso, a hipospádia peniana (Fig. 07) também foi encontrada em um caso de sexo reverso (SWITONSKI *et al.*, 2012) e anal (BRITO *et al.*, 2019).

Em relação aos sinais clínicos, os animais podem apresentar desenvolvimento prepucial anormal e a presença de pênis exposto. Além disso, dependendo da gravidade da hipospádia, pode ocorrer incontinência urinária e predisposição a infecção urinária e a piodermites (JERICÓ *et al.*, 2015; SOUZA *et al.*, 2021).



(Fonte: SWITONSKI *et al.*, 2012)

Figura 07: Hipospádia peniana em Cocker Spaniel.

O diagnóstico geralmente é realizado por meio do exame físico associado ao histórico clínico e sinais clínicos do animal, de maneira a se descartar outras possíveis afecções, como hermafroditismo, traumatismo uretral e hipoplasia peniana (VALENTE *et al.*, 2014).

O tratamento cirúrgico é necessário quando existe prejuízo ao bem-estar do animal (SOUZA *et al.*, 2021), podendo ser realizadas uretrostomia, reconstrução prepucial, reconstrução uretral, amputação peniana parcial ou total (VALENTE *et al.*, 2014). É importante que seja realizada a orquiectomia, para evitar a reprodução desses animais, já que é uma doença de origem genética (JERICÓ *et al.*, 2015).

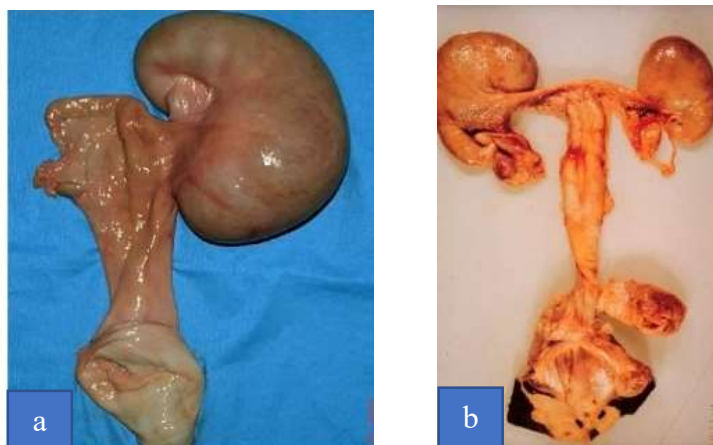
White heifer disease

White Heifer Disease também é conhecida como doença da novilha branca. Esse distúrbio é descrito por uma série de anomalias do trato genital feminino, que são resultados do desenvolvimento disforme dos ductos müllerianos. Esta anomalia possui lesões com ocorrência de oclusão vaginal posterior, colo do útero, corpo uterino e em um ou em ambos os cornos uterinos, o que pode ocorrer isoladamente ou em conjunto (Figs: 08 e 09) (CHARLIE *et al.*, 1995). Os ovários não são sempre afetados pela doença da novilha branca (HANSET e ANSAY, 1961).



(Fonte: BRAVANA *et al.*, 2020)

Figura 08: Aplasia segmentar do útero e cérvix com dilatação cística do corno uterino.



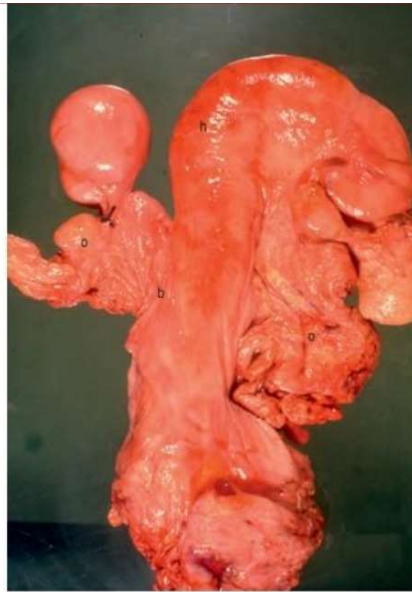
(Fonte: BRAVANA *et al.*, 2020)

Figura 09: Aplasia segmentar na região do útero, cérvix e na região das trompas de falópio.

Obs.: (a) com ou sem dilatação cística; (b) com dilatação cística.

Uma característica marcante dessa anomalia, como o próprio nome está indicando, é a associação da frequência com animais da pelagem branca nas populações de bovinos com segregados com o locus roan. Esse locus está intimamente ligado a esta doença, visto a predominância dele nos animais que apresentam essa anomalia. Alguns estudos levam a

conclusão de que a White Heifer Disease tem uma origem multifatorial, tendo origens genéticas e ambientais (CHARLIE *et al.*, 1995).



(Fonte: BRAVANA *et al.*, 2020)

Figura 09: Aplasia segmentar na região do útero e cérvix.

A herdabilidade encontrada dessa anomalia dentro dos animais de pelagem branca é de 0,2 – 0,25. Também é relatada a incidência desta anomalia na raça bovina belgian blue, ocorrendo em torno de 5-10%. Para a diminuir a incidência desta anomalia é necessário o descarte das fêmeas afetadas e teste de progênie de sire (CHARLIE *et al.*, 1995).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão evidenciou a necessidade do estudo e entendimento acerca do diagnóstico, tratamento e prevenção de patologias genéticas reprodutivas, visto que tais patologias podem culminar em impactos financeiros e na qualidade de vida desses animais. Dessa forma, entende-se a necessidade de um acompanhamento reprodutivo dos animais, e investigação acerca de animais portadores de doenças genéticas, para que esses sejam tirados do plantel reprodutivo, para a não perpetuação da patologia no rebanho. Ainda, estudos indicam que as malformações genitais e a redução da saúde reprodutiva ocorrem, em parte, devido a manipulação genética na busca de animais de alta produção. Por outro lado, essa seleção genética é também de extrema importância para evitar que as anomalias hereditárias sejam transmitidas aos descendentes. De forma que animais com alterações reprodutivas diagnosticadas devem eliminados da reprodução, diminuindo índice de nascimento de animais indesejáveis.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M.; CORNELLI, G.; FÁVERO, J.; BALDO, G.; ZARDO, N. Hermafroditismo em bovino: Relato de caso. **PUBVET**, v.15, n.11, p1-7, 2021.

AMANN, R.P.; VEERAMACHANENI, D.N.R. Cryptorchidism in common eutherian mammals. **Reproduction**, v.133, n.3, p.541-561, 2007.

ANDERSON, D. **The Complete Guide to Border Collies**. 1. ed. New York, LP Media, 2018.

BASRUR, P.K.; BASRUR, V.R. Genes in genital malformations and male reproductive health. **Animal Reproduction**, v.1, n.6, p.64-85, 2004.

BERTOLDI, J.; FRIOLANI, M.; FERIOLI, R. Sertolioma em cão associado a criptorquidismo bilateral-relato de caso. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v.22, n.1, p.1-10, 2015.

BICUDO, S.D.; SIQUEIRA, J.B.; MEIRA, C. Patologias do sistema reprodutor de touros. **Biológico**, v.69, n.2, p.43-48, 2007.

BIOL, F.M.A.; NUNES, J.M.S.; STORTTI, F.F.; SANTOS, M.S.; CARDOSO, J.N. O melhoramento genético na criação de cães: educação do tutor para uma aquisição bem-sucedida. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.15, n.3, p.67-67, 2017.

BONDURANTE, R.H.; MCDONALD, M.C.; TROMMERSHAUSEN-BOWLING, A. Probable freemartinism in a goat. **Journal of American Veterinary Medicine Association**, v.177, n.10, p.1024-1025, 1980.

BOUTERS, R.; VANDEPLASSCHE, M. Twin gestation in the mare: the incidence of placental anastomoses and their influence on reproductive performance of heterossexual equine twins. **Journal of Reproduction and Fertility (Abstr.)**, v.29, n.1, p.149, 1972.

BOSE, W.T.; BASRUR, P.K. Morphological and hormonal features of in ovine and caprine intersex. **Canadian Journal Comparative Medicine**, v.48, n.4, p.402-409, 1984.

BRACE, M.; PETERS, O.; MENZIES, P.; KING, W.A.; NINO-SOTO, M.I. Sex chromosome chimerism and the freemartin syndrome in Rideau Arcott sheep. **Cytogenetic and Genome Research**, v.120, n1/2, p.132-139, 2008.

BRITO, M.F.; LIMA, C.S.; MILECH, V.; CUNHA, F.R.; VIVES, P.S.; BRUN, M.V.; CRIVELLENTI, L.Z. Hipospádia anal em um canino: relato de caso. **PUBVET**, v.13, n.9, p.1-7, 2019.

BRUERE, A. N.; FIELDEN, E. D.; HUTCHING, H. XX/XY mosaicism in lymphocyte cultures from a pig with freemartin characteristics. **New Zeland Veterinary Journal**, v.16, n.3, p.31-38, 1968.

CABIANCA, G.; ROTA, A.; COZZI, B.; BALLARIN, C. Expression of AMH in female fetal intersex gonads in the bovine. **Anatomia, Histologia, Embryologia: Journal of Veterinary Medicine Series C**, v.36, n.1, p.24-26, 2007.

CAMPBELL, M. **A case of male pseudohermaphroditism in a horse: Senior seminar paper**. 1. ed. Cornell University College of Veterinary Medicine. Ithaca, New York, USA, 2004.

CHACKO, J.K.; BARTHOLD, J. S. Genetic and environmental contributors to cryptorchidism. **Pediatric Endocrinology Reviews**, Israel, v.6, n.4, p.476-480, 2009

HAN, H.; CHEN, Q.; GAO, Y.; LI, J.; LI, W.; DANG, R.; LEI, C. Comparative Transcriptomics analysis of testicular miRNA from cryptorchid and normal horses. **Animals**, Basel, v.10, n.2, p.1-13 (337), 2020.

CHAUFFAILLE, M.L.L.F. Citogenética e biologia molecular em leucemia linfocítica crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.27, p.247-252, 2005.

CHARLIE, C.; DENYS, B.; BELANCHE, J.I.; COPPIETERS, W.; GROBET, L.; MNI, M.; WOMAK, J.; HANSET, R.; GEORGES, M. Microsatellite mapping of the bovine roan locus: a major determinant of White Heifer Disease. **Mammalian Genome**, v.7, n.2, p.138-142, 1995.

CORTES, D.; THORUP, J.; PETERSEN, B.L. Testicular neoplasia in undescended testes of cryptorchid boys-does surgical strategy have a impact in the risk of invasive testicular neoplasia? **The Turkish Journal of Pediatrics**, v.46, n.1, p.35-42, 2004.

DEPUE, R.H. Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. **International Journal of Epidemiology**, v.13, n.3, p.311-319, 1984.

DE SOUZA, F.A.P.; ROMIO, C.V.A.; PALHÃO, M.P.; MAITAN, P.P. Alterações congênitas proveniente de uma gestação trigemelar com conceptos de sexo oposto em bovinos associadas a biotécnicas reprodutivas. **Research Society and Development**, v.11, n.7, p.e16311729843-e16311729843, 2022.

DI MEO, G.P.; PERUCATTI, A.; DI PALO, R.; IANNUZZI, A.; CIOTOLA, F.; PERETTI, V.; NEGLIA, G.; CAMPANILE, G.; ZICARELLI, L.; IANNUZZI, L. a Sex chromosome abnormalities and sterility in river buffalo. **Cytogenetic and Genome Research**, v.120, n 1-2, p.127-131, 2008.

ESPARZA-GARCÍA, E., CÁRDENAS-CONEJO, A., HUICOCHEA-MONTIEL, J.C.; ARÁUJO-SOLÍS, M.A. Chromosomes, chromosomal abnormalities and diagnostic issues. **Revista Mexicana de Pediatría**, v.84, n.1, p.30-39, 2017.

GHANEM, M.E.; YOSHIDA, C.; NISHIBORI, M.; NAKAO, T.; YAMASHIRO, H. A case of freemartin with atresia recti and ani in Japanese Black calf. **Animal Reproduction Science**, v.85, n.3/4, p.193-199, 2004.

GRUNERT, E.; BIRGEL, E.H.; VALE, W.G. **Patologia e Clínica da Reprodução dos Animais Mamíferos Domésticos: ginecologia**. 1. ed. Editora Varela, 2005.

HAFEZ, E.S.E.; HAFEZ, B. **Reprodução Animal**. 7. ed. São Paulo: Manole, 2004.

HANSET, R.; ANSAY, M. La White Heifer Disease: nouvelle description et essai de classification rationnelle de ses différentes formes. **Annales de Médecine Vétérinaire**, v.105, n.3 p.133-146, 1961.

HARIKAE, K.; TSUNEKAWA, N.; HIRAMATSU, R.; TODA, S.; KUROHMARU, M.; KANAI, Y. Evidence for almost complete sex-reversal in bovine freemartin gonads: formation of seminiferous tubule-like structures and transdifferentiation into typical testicular cell types. **Journal of Reproduction and Development**, v.58, n.6, p.654-660, 2012.

HARRISON, J.; MUSHTAQ, I. Single stage urethroplasty for perineal hypospadias in a horse: A case report. **Journal of Pediatric Urology**, v.13, n.1, p.84-85, 2017.

HAYES, H.M.; PENDERGRASS, T.W. Canine testicular tumors: Epidemiologic features of 410 dogs. **International Journal of Cancer**, v.18, n.4, p.482-487, 1976.

HINRICHS, K.; BUOEN, L.; RUTH, G. XX/XY chimerism and freemartinism in a female llama co-twin to a male. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.215, n.8, p.1140-1141, 1999.

JÄDERKVIST, K. **Genetic study of cryptorchidism in Swedish Icelandic and Standardbred horses**. Second cycle, A2E. Uppsala: SLU, Dept. of Animal Breeding and Genetics, 2013.

JERICÓ, M.M.; ANDRADE NETO, J.P.; KOGIKA, M.M. **Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos**. 1. ed. ROCA, Rio de Janeiro, 2015.

KHAN, M.Z.; FOLEY, G.L. Retrospective studies on the measurements, karyotyping and pathology of reproductive organs of bovine freemartins. **Journal of Comparative Pathology**, v.110, n.1, p.25-36, 1994.

KOMISAREK, J.; DORYNEK, Z. Genetic aspects of twinning in cattle. **Journal of Applied Genetics**, v.43, n.1, p.55-68, 2002.

LI, C.; LITTLEJOHN, R.P.; CORSON, I.D.; SUTTIE, J.M. Effects of testosterone on pedicle formation and its transformation to antler in castrated male, freemartin and normal female red deer (*Cervus elaphus*). **General and Comparative Endocrinology**, v.131, n.1, p.21-31, 2003.

LONGUI, C.A. Diagnóstico e tratamento do criptorquismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.49, n.1, p.165-171, 2005.

MANSFIELD, K.G.; LAND, E.D. Cryptorchidism in Florida panthers: prevalence, features and influence of genetic restoration. **Journal of Wildlife Diseases**, v.38, n.4, p.693-698, 2002.

MARCUM, J.B. The freemartin syndrome. **Animal Breeding Abstracts**, v.42, p.227-242, 1974.

MARQUES, B.A.S. Sertolioma em cão associado a criptorquidismo: relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.18, n.2, 2019.

MEYDAN, H.; YILDIZ, M.A.; AGERHOLM, J.S. Screening for bovine leukocyte adhesion deficiency, deficiency of uridine monophosphate synthase, complex vertebral malformation, bovine citrullinaemia, and factor XI deficiency in Holstein cows reared in Turkey. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v.52, artigo.56, 2010.

MIRABELLA, N.; PELAGALLI, A.; LIGUORI, G.; RASHEDUL, M.A.; SQUILLACIOTI, C. Differential abundances of AQP3 and AQP5 in reproductive tissues from dogs with and without cryptorchidism. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v.228, p.e106735, 2021.

MONTEAGUDO, L.V.; FERRER, L.M.; TEJEDOR, M.T.; RAMOS, J.J. Absence of mutations in the second exon of the steroid 5 α -reductase type 2 gene in two highly inbred lambs affected by hypospadias. **Small Ruminant Research**, v.83, n.1/3, p.88-91, 2009.

NEVES, H.H.R.; VARGAS, G.; BRITO, L.F.; SCHENKEL, F.S.; ALBUQUERQUE, L.G.; CARVALHEIRO, R. Genetic and genomic analyses of testicular hypoplasia in Nellore cattle. **PloS One**, v.14, n.1, p.e0211159, 2019.

OMURA, Y. Morphological and chromosome studies on the genital organs of intersex goats and bovine freemartins. **Hiroshima Journal of Medicin Science**, v.26, n.2/3, p.81-102, 1977.

PADULA, A.M. The freemartin syndrome: in update. **Animal Reproduction Science**, v.87, n.1/2, p.93-109, 2005.

PARKINSON, T.J.; SMITH, K.C.; LONG, S.E.; DOUTHWAITE, J.A.; MANN, G.E.; KNIGHT, P.G. Inter-relationships among gonadotrophins reproductive steroids and inhibin in freemartin ewes. **Reproduction**, v. 122, n.3, p.397-409, 2001.

PAYAN-CARREIRA, R.; PIRES, M.A.; QUARESMA, M.; CHAVES, R.; ADEGA, F.; GUEDES-PINTO, H.; COLAC, B.; VILLAR, V. A complex intersex condition in a Holstein calf. **Animal Reproduction Science**, v.103, n.1/2, p.154-163, 2008.

PAZZA, R.; KAVALCO, K.F. **Uma pequena introdução à genética de felinos**. 1. ed. Araucária Comunicação e Editora, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, 2015.

PERKINS, N.; THRELFALL, W. Anormalidades Intersexuais. In.: BIRCHARD S.J.; SHERDING R.G. **Manual Saunders: Clínica de Pequenos Animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 1998. p.1054-1056.

REIF, J.S.; BRODEY, R.S. The relationship between cryptorchidism and canine testicular neoplasia. **Journal of American Veterinary and Medicin Association**, v.155, p.2005-2010, 1969.

RHOADES, J.D.; FOLEY, C.W. Cryptorchidism and Intersexuality. **Veterinary Clinics of North America**, v.7, n.4, p.789-794, 1977.

ROMAGNOLI, S.E. Canine cryptorchidism. **The Veterinary Clinics of North America**, v.21, n.3, p.533-544, 1991.

RYE, C.; WISE, R.; JURUKOVSKI, V.; DESAIX, J.; CHOI, J.; AVISSAR, Y. **Biology**. Houston, USA: OpenStax, 2017.

SALVADOR, D.F.; SALVADOR, S.C. Hipoplasia testicular em bovinos: causas e consequências. **Ciência Animal**, v.31, n.1, p.67-79, 2021.

SCHURINK, A. Genetic parameters of cryptorchidism and testis size in Friesian colts. **Livestock Science**, Amsterdam, v.190, p.136-140, 2016.

SILVA, T.L.; GONDRO, C.; FONSECA, P.A.; SILVA, D.A.; VARGAS, G.; NEVES, H.H.; CARVALHO FILHO, I.; TEIXEIRA, C.S.; ALBUQUERQUE, L.G.; CARVALHEIRO, R. Testicular hypoplasia in Nellore Cattle: Genetic analysis and functional analysis of genome-

wide association study results. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.140, n.2, p.185-197, 2022.

SMITH, K.C.; SMITH, K.C.; PARKINSON, T.J.; LONG, S.E.; BARR, F.J. Anatomical cytogenetic and behavioural studies of freemartin ewes. **Veterinary Record**, v.146, n.20, p.574-578, 2000.

SMITH, K.C.; SMITH, K.C.; PARKINSON, T.J.; PEARSON, G.R.; SYLVESTER, L.; LONG, S.E. Morphological, histological and histochemical studies of the gonads of ovine freemartins. **Veterinary Record**, v.152, n.6, p.164-169, 2003.

SMITH, M.C.; DUNN, H.O. Freemartin condition in a goat. **Journal of American Veterinary Medicin Association**, v.178, n.7, p.735-737, 1981.

SOHN, S.H.; CHO, E.J.; SON, W.J.; LEE, C.Y. Diagnosis of bovine freemartinism by fluorescence in situ hybridization on interphase nuclei using a bovine Y chromosome-specific DNA probe. **Theriogenology**, v.68, n.6, p.1003-1011, 2007.

SOMLEY, B.; HANSEN-MELANDER, E.V.A.; MELANDER, Y.; HOLM, L. XX/XY chimerism in leucocytes of two intersexual pigs. **Hereditas**, v.64, n2, p.203-210, 1970.

SOUZA, A.M.; SILVA, S.F.; PEREIRA, I.S.; LEAL, G.A.; AMANTE, M.C.; MASCARENHAS, V.M.; NUNES, F.S.; OLIVEIRA, L.I. Hipospadia perineal canina: relato de caso/Canine perineal hypospadias: case report. **Brazilian Journal of Health Review**, v.4, n.3, p.11735-11740, 2021.

SWITONSKI, M.; PAYAN-CARREIRA, R.; NOWACKA-WOSZUK, J.; SZCZERBAL, I.; COLAÇO, B.; PIRES, M.A.; OCHOTA, M.; NIZANSKI, W. Hypospadias in a Male (78, XY; SRY-Positive) Dog and Sex Reversal Female (78, XX; SRY-Negative) Dogs: Clinical, Histological and Genetic Studies. **Sexual Development**, v.6, n.1/3, p.128-134, 2012.

SWINDLE, M. Cryptorchidism. In: SWINDLE, M.M.; ADAMS, R.J. **Experimental surgery and physiology: induced animal models of human disease**. 1. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. p.67-68.

SZCZERBAL, I.; SWITONSKI, M. Genetic disorders of sex development in cats: An update. **Animal Reproduction Science**, v.216, n.5, p.1-9 2020.

TAYLOR, J.F.; SCHNABEL, R.D.; SUTOVSKY, P. Identification of genomic variants causing sperm abnormalities and reduced male fertility. **Animal Reproduction Science**, v.194, n.1, p.57-62, 2018.

THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos cavalos**, 4. ed. Varela: São Paulo, 2005.

VALENTE, F.S.; GONZALEZ, P.C.S.; CONTESINI, E.A. Hipospádia perineal em um cão: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.66, n.3, p.757-762, 2014.

VILLAGÓMEZ, D.A.F.; PARMA, P; RADL, O.; DI MEO, G.; PINTON, A.; IANNUZZI, L.; KING, W. A. Classical and molecular cytogenetics of disorders of sex development in domestic animals. **Cytogenetic and Genome Research**, v.126, n.1/2, p.110-131, 2009.

WILSON, J.G.; ROTH, C.B.; WARKANY, J. An analysis of the syndrome of malformations induced by maternal vitamin A deficiency. Effects of restoration of vitamin A at various times during gestation. **American Journal of Anatomy**, v.92, n.2, p.189-217, 1953.

YATES, D.; HAYES, G.; HEFFERNAN, M.; BEYNON, R. Incidence of cryptorchidism in dogs and cats. **Veterinary Record**, v.152, n.16, p.502-504, 2003.

ZATENO-RUIZ, J.C.; KOFMAN-AFARO, S.; MÉNDEZ, J.P. 46, XX Sex Reversal. **Archives of Medical Research**, v.32, n.6, p.559-566, 2001.

ZHANG, T.I.N.G.Q.I.N.G.; BUOEN, L.C.; SEGUIN, B.E.; RUTH, G.R.; WEBER, A.F. Diagnosis of freemartinism in cattle: the need for clinical and cytogenic evaluation. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.204, n.10, p.1672-1675, 1994.