



## Intersexo e outras anomalias do desenvolvimento do aparelho reprodutor nos animais domésticos e o auxílio da citogenética para o diagnóstico

*Intersex and others development anomalies of the reproductive tract in the domestic animals and the cytogenetic as ancillary test to diagnosis*

J.S. Ticianelli<sup>1</sup>, B.M.M. Oliveira<sup>1</sup>, M.A. Zogno<sup>1</sup>, R.P. Arruda<sup>2</sup>, E.C.C. Celeghini<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 05508-270, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 13635-900, Pirassununga, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Correspondência: celeghin@usp.br

### Resumo

A intersexualidade e outras anomalias do desenvolvimento do aparelho reprodutor têm sido descritas em várias espécies animais. As alterações ocorrem durante a diferenciação sexual e o desenvolvimento embrionário do aparelho reprodutor e podem estar relacionadas a fatores genéticos. As malformações são diagnosticadas pelos sinais clínicos, e algumas delas pela avaliação cromossômica. A citogenética é utilizada no auxílio ao diagnóstico precoce destas anomalias, propiciando a identificação e a eliminação da reprodução dos animais acometidos, evitando maiores prejuízos ao criador. Desta forma, o objetivo desta revisão é reunir as informações atuais sobre o assunto evidenciando a citogenética como forma de diagnóstico.

**Palavras-chave:** análise do DNA, cariótipo, criptorquidismo, freemartinismo, hermafroditismo.

### Abstract

*The intersexuality and others anomalies of the reproductive tract development have been reported in several animal species. The alterations occur during the sexual differentiation and in the embryonic development of the reproductive tract and can be related to genetic factors. The malformations are diagnosed by clinical signs and some of them by chromosomal evaluation. The cytogenetic is used to help the early diagnosis of these anomalies, propitiating the identification and elimination of the reproduction of the malformed animals, avoiding losses to the breeders. Thus, the purpose of this review is to collect the actual information about the mentioned subject, bringing the cytogenetic as a form of diagnosis.*

**Keywords:** cryptorchidism, DNA analysis, freemartinism, hermafroditism, karyotype.

### Introdução

A ocorrência de anormalidades na diferenciação sexual tem sido descrita em muitas espécies, incluindo equinos, ovinos, bovinos, suínos e humanos (Basrur et al., 1969; Zenteno-Ruiz, 2001; Basrur e Basrur, 2004; Coppola et al., 2007; Payan-Carreira et al., 2008). Há três aspectos para a diferenciação sexual no desenvolvimento embrionário e fetal: sexo cromossômico, sexo gonadal e sexo fenotípico. Aberrações na diferenciação podem ocorrer em qualquer desses três estágios (Campbell, 2004), levando ao que é conhecido como intersexualidade. O sexo cromossômico é determinado no momento da fertilização, quando o oócito X é fertilizado por um espermatozoide que carrega o cromossomo X ou Y (Zenteno-Ruiz et al., 2001). Em seguida, é determinado o sexo gonadal, no qual o gene SRY, localizado no cromossomo Y, é responsável pela diferenciação da gônada masculina. Se o indivíduo é do sexo genético XX e não possui o gene SRY, a gônada se diferencia em ovário. O sexo fenotípico se desenvolve de forma ativa no macho, estimulado pela testosterona produzida pelas gônadas diferenciadas (Nascimento e Santos, 2003). Se os hormônios masculinos estão ausentes, ou se os tecidos não respondem a eles, a tendência passiva é de diferenciação em genitália externa feminina. A disposição natural é que qualquer feto desenvolva uma genitália externa e conformação corporal feminina na ausência dos efeitos masculinizantes dos andrógenos (Howden, 2004).

A intersexualidade, no entanto, é considerada uma alteração no desenvolvimento orgânico do animal, que se contrapõe às características determinadas pelo sexo genético (cromossômico), levando o mesmo indivíduo a apresentar características marcantes dos dois sexos (Grunert et al., 2005). Por outro lado, outras alterações do desenvolvimento do aparelho reprodutor ocorrem durante a vida embrionária e podem ser decorrentes de malformações das estruturas primitivas do aparelho reprodutor, as quais se desenvolvem ou sofrem regressão.

A citogenética e os estudos histológicos têm sido usados para entender os impactos e as causas das anormalidades cromossômicas durante os diferentes estágios do desenvolvimento embrionário (Coppola et al.,



2007). O estudo dos cromossomos do indivíduo intersexuado fornece a base para a investigação da alteração do desenvolvimento (Hunter, 1996). Com isso, a perda embrionária e fetal é reduzida, e os métodos para aplicações clínicas são mais bem desenvolvidos (Coppola et al., 2007).

Em animais de produção, em que a alta incidência de infertilidade acarreta sérios problemas econômicos, a seleção racial tem sido um método eficaz de eliminação da intersexualidade no rebanho. Predisposições raciais para defeitos específicos no nascimento e a repetição dessas anomalias nas gerações, geralmente, estão ligadas a sua etiologia genética (Basrur e Basrur, 2004). O aumento da prevalência de malformações específicas em animais domésticos frequentemente indica aumento no número de genes responsáveis por estas alterações presentes no conceito devido à consanguinidade (Basrur e Basrur, 2004). A descrição de alterações na função reprodutora de algumas espécies de animais devido à exposição desses indivíduos a contaminantes químicos ambientais também já foi relatada (Fernández et al., 2007).

O objetivo deste artigo é reunir as informações disponíveis sobre intersexualidade e outras alterações do desenvolvimento do aparelho reprodutor nos animais domésticos, sendo abordados freemartinismo, hermafroditismo, criptorquidismo, síndrome de Turner equina, síndrome da insensibilidade androgênica, agenesia e hipoplasia, enfatizando-se a aplicação do estudo citogenético como auxiliar no diagnóstico dessas alterações.

### **Citogenética como forma de diagnóstico de intersexo e outras anomalias do desenvolvimento do aparelho reprodutor**

O estudo citogenético, realizado a partir do cariótipo, começou a ser desenvolvido por volta do ano 1800 e, desde então, tem apresentado grandes avanços que auxiliam no diagnóstico de alterações cromossômicas em seres humanos e animais.

Cariótipo é o arranjo sistemático dos cromossomos de uma única célula, que podem ser desenhados em câmara clara, recortados de fotografias ou separados por meio de *softwares* (Halnan, 1989). Apesar de ser uma técnica com limitações por não distinguir um indivíduo do outro de mesma espécie e mesmo gênero, uma vez que caracteriza somente forma e número dos cromossomos, a cariotipagem é uma poderosa ferramenta com a qual se caracterizam os cariótipos normais e descobre-se mais sobre as bases fundamentais dos anormais. Uma preparação padrão dos cromossomos consiste em um cultivo de células cuja divisão é bloqueada em metáfase (fase de máxima condensação cromossômica e melhor visibilidade ao microscópio) por meio de um bloqueador da formação do fuso, como a colchicina, por exemplo, para em seguida serem feitas a hipotonização das células, a fixação e a coloração dos cromossomos (Zogno et al., 2000).

A técnica de FISH (Hibridação Fluorescente *in situ*) aumenta substancialmente a capacidade de detecção de anormalidades cromossômicas (Montenegro et al., 2008), pois fundamenta-se no uso de uma sequência de bases (sonda) complementar ao DNA que se pretende estudar (Chauffaille, 2005). O acoplamento ou hibridação de duas fitas de DNA complementares é realizado em lâminas de microscopia, onde se permite identificar a presença, ausência, quantidade ou localização dos segmentos cromossômicos, por meio dessas sondas de DNA marcadas com fluorocromos (Hereditas Genética Humana, 2010). Essas sondas reconhecem especificamente um único par cromossômico em regiões específicas, como centrômeros e telômeros, ou até mesmo um loco sítio específico (Bühler, 1989).

A técnica de PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) para a verificação de gênero em animais tem sido muito utilizada e é feita após a extração de DNA do sangue e de alguns tecidos corporais. Essa técnica faz uso da amplificação enzimática para aumentar o número de cópias de um dado fragmento de DNA e está baseada na extensão de um *primer* pela DNA polimerase. A partir desse *primer*, a polimerase adiciona nucleotídeos complementares à fita de DNA molde, estendendo a região de dupla fita (Micklos et al., 2005). É uma alternativa à clonagem para gerar essencialmente quantidades ilimitadas de uma sequência de interesse (Nussbaum, 2002).

Os procedimentos como o PCR e o FISH aumentaram consideravelmente o nível de sensibilidade na detecção das aberrações cromossômicas, criando-se uma nova área de estudo denominada “citogenética molecular” (Moraes et al., 2005). Os testes podem ser realizados com amostras de diversos tipos de tecidos (Borovik et al., 2006), sendo a análise de linfócitos do sangue periférico a mais utilizada pelos médicos veterinários.

Atualmente os estudos citogenéticos e moleculares possibilitam o diagnóstico preciso de um número crescente de condições e aparecem como uma das metodologias mais tradicionais em genética humana, utilizada para a detecção de alterações cromossômicas numéricas e estruturais (Ribeiro et al., 2003). Na medicina veterinária, a citogenética ainda é pouco utilizada devido à baixa demanda de profissionais especializados e ao alto custo relacionado aos equipamentos, porém a área da reprodução animal é um ramo significativamente importante para a utilização destas técnicas (Basrur e Stranzinger, 2008). Por intermédio desse estudo, é possível identificar mutações e alterações no número dos cromossomos, evitando que animais inférteis causem prejuízos ao criador (Basrur et al., 1970).



### Freemartinismo

O freemartinismo representa a mais frequente forma de intersexualidade encontrada nos bovinos e menos comumente encontrada em outras espécies, como ovinos, caprinos, suínos e equinos (Padula, 2005). Em animais cujas ninhadas apresentam normalmente machos e fêmeas, essa anomalia é relativamente rara (Brace et al., 2008). Freemartinismo é resultante da anastomose dos vasos das membranas fetais na gestação gemelar de fetos heterossexuais. O sangue de ambos os fetos, macho e fêmea, é misturado por mais de 280 dias de gestação (Niku et al., 2007), promovendo o intercâmbio de substâncias como hormônios, células sanguíneas e o fator de diferenciação sexual entre os gêmeos.

Gêmeos bovinos heterossexuais são também conhecidos como quimeras sanguíneas (Niku et al., 2007), ou seja, apresentam duas ou mais populações de células geneticamente distintas derivadas de mais de um zigoto em um único indivíduo (Basrur et al., 1970). Em gêmeos heterossexuais, células do macho e da fêmea passam de um irmão para o outro, resultando em quimeras XX/XY (Brace et al., 2008), que aparecem em alto número no sistema hematopoético desde os estágios iniciais da vida fetal (Niku et al., 2007).

Essa troca de sangue resulta em vários níveis de masculinização do trato reprodutivo da fêmea (Padula, 2004). Esterilidade, clitóris hipertrofiado, presença de pelos longos na vulva, vagina mais curta, em fundo cego, ausência de cérvix, vestígios de gônadas masculinas e hipoplasia dos ductos de Müller (Brace et al., 2008) podem ser usados como diagnóstico clínico para o freemartinismo. Além disso, o animal adulto deve apresentar inicialmente um histórico de falha reprodutiva, com ausência de comportamento estral ou falha na concepção na presença do macho (Padula, 2005).

Acredita-se que o fator inibidor de Müller (MIF), hormônio produzido pelas células de Sertoli, seja o principal responsável pelo freemartinismo, juntamente com a testosterona produzida pelas células de Leydig dos testículos (Brace et al., 2008). Nos estágios iniciais do desenvolvimento nos mamíferos, os fetos de ambos os sexos apresentam dois pares de ductos: mesonéfricos ou de Wolff e os paramesonéfricos ou de Müller. No macho, os ductos de Wolff se desenvolvem em epidídimo, vasos deferentes e vesícula seminal, sob a influência de andrógenos testiculares, e nas fêmeas, os ductos de Müller resultam no desenvolvimento do útero, das tubas uterinas, da cérvix e da vagina anterior (Rey et al., 2003). O MIF produzido pelos testículos do macho bloqueia o desenvolvimento dos ductos de Müller na fêmea de gêmeos heterossexuais (Cabianca et al., 2007), causando anomalias no trato reprodutivo. Além disso, as gônadas do indivíduo freemartin altamente masculinizado parecem também produzir MIF em alguns casos, mantendo altas concentrações desse hormônio no plasma sanguíneo (Rota et al., 2002). Não está claro quando a produção de MIF pelo freemartin se inicia e qual a concentração sérica desse hormônio que influencia a organogênese do trato reprodutivo durante a vida fetal (Cabianca et al., 2007).

O diagnóstico citogenético para o freemartinismo normalmente é realizado por meio da cariotipagem de linfócitos periféricos e outros tecidos ou por estudos de PCR (Padula, 2005; Brace et al., 2008). A alteração é identificada pela presença de ambos os cromossomos sexuais (XX/XY; Camargo e Robayo, 2005). A PCR é indubitavelmente a técnica mais sensível para a detecção de quimerismo quando comparada à cariotipagem (Padula, 2005), pois permite que a sequência específica do cromossomo Y seja detectada de forma rápida e fácil (Satoh et al., 1997). Existem outras técnicas que são utilizadas para diagnóstico do freemartinismo, como FISH, análise de grupo sanguíneo, além de técnicas mais simples, que podem ser realizadas a campo, como tratamentos com gonadotropinas e outros hormônios (Satoh et al., 1996; Padula, 2005). A importância da realização dessas análises citogenéticas está no fato de que só assim é possível fazer o diagnóstico diferencial para outras intersexualidades que apresentam as mesmas características clínicas, como, por exemplo, o intersexo diploide/triploide (XX/XXY; Meinecke et al., 2007). O diagnóstico precoce desta alteração evita que animais sejam criados até a puberdade para que, apenas neste momento, seja percebida a esterilidade (Kanagawa e Basrur, 1968).

Em equinos, a ocorrência de quimeras é menos frequente, mas pode ocorrer quando eventualmente acontece gestação gemelar heterossexual e um dos indivíduos é abortado (Basrur et al., 1970).

### Hermafroditismo

Hermafrodita é o indivíduo que apresenta os dois sexos distintos anatômica e funcionalmente. Clinicamente, essa intersexualidade pode ser classificada em hermafroditismo verdadeiro e pseudo-hermafroditismo feminino ou masculino (Grunert et al., 2005). Hermafroditismo verdadeiro é definido pela presença de tecidos ovariano e testicular no mesmo indivíduo, em gônadas separadas ou em uma só, chamada *ovotestis* (Campbell, 2004). Durante a vida intrauterina, a presença de tecidos ovariano e testicular, ambos com sua produção hormonal, resulta em diferenciação anormal das genitálias interna e externa (Zenteno-Ruiz et al., 2001). As vias genitais externas são quase sempre femininas, com vulva rudimentar e clitóris hipertrofiado. Já o pseudo-hermafrodita é o indivíduo que apresenta apenas uma das gônadas (masculina ou feminina) com características secundárias e genitália externa do outro sexo. Se a gônada presente for um testículo, o animal é



pseudo-hermafrodita macho, e caso a gônada seja um ovário, é pseudo-hermafrodita fêmea (Nascimento e Santos, 2003; Grunert et al., 2005).

O pseudo-hermafroditismo macho é o tipo mais comum de intersexualidade que ocorre nos animais domésticos (Bugno et al., 2008), apesar de sua etiopatogenia ainda não ser bem compreendida. As espécies mais frequentemente acometidas são bovinos, caprinos, ovinos e suínos (Basrur e Basrur, 2004). A teoria mais aceita é que essa anomalia seja causada pela translocação do gene SRY para o cromossomo X, promovendo, assim, o desenvolvimento testicular em indivíduos XX. Outros acreditam que existam genes para o desenvolvimento testicular presentes no cromossomo X, que normalmente permanecem inativados. (Campbell, 2004). Em humanos, a maioria dos hermafroditas verdadeiros não apresenta evidência citogenética de mosaico, quimerismo ou translocação do cromossomo Y, e estudos moleculares mostram que o gene SRY está ausente. Propõe-se que hermafroditas verdadeiros possam ser o resultado de defeitos genéticos ou mutações no cromossomo X (Zenteno-Ruiz et al., 2001).

Além do diagnóstico clínico por palpação retal, ultrassonografia e vaginoscopia, em que as anomalias facilmente são detectadas (Campbell, 2004), o exame citogenético se faz necessário para que se possa verificar com exatidão a razão pela qual essa intersexualidade ocorreu. A investigação citogenética por meio da cultura de linfócitos periféricos e a análise molecular de sangue por meio do PCR (Bugno et al., 2008) são métodos muito utilizados e valiosos para o diagnóstico mais preciso das anomalias cromossômicas responsáveis por essa intersexualidade.

### **Criptorquidismo**

Criptorquidia é o descenso testicular anormal levando à retenção uni ou bilateral das gônadas em qualquer lugar ao longo do seu trajeto, desde caudal aos rins a caudal ao escroto, incluindo logo na entrada do anel inguinal ou imediatamente fora, mas não dentro do escroto (Carlton e McGavin, 1998). Embora o criptorquidismo seja habitualmente um achado isolado, em alguns casos pode estar associado a outras anormalidades genitais, como hipospádia e micropênis, aumentando a probabilidade de se tratar de um estado intersexual (Longui, 2005), aparecendo como consequência de anormalidades cromossômicas. Essa anomalia ocorre em maior prevalência nas espécies domésticas suína e equina (Basrur e Basrur, 2004), além de ocorrer também em humanos, cães, ovinos, caprinos e, com menos frequência, em bovinos. As complicações decorrentes do criptorquidismo podem ser agudas, como torção testicular, ou crônicas, como infertilidade, maior risco neoplásico e insuficiente produção androgênica (Longui, 2005). Por isso o tratamento proposto para animais domésticos é a remoção cirúrgica do testículo retido, retirada do animal da reprodução e a castração, já que se trata de uma anormalidade hereditária.

Os genes relacionados com a ocorrência do criptorquidismo ainda não estão completamente descritos, entretanto Basrur e Basrur (2004) afirmaram que uma mutação no gene que codifica a formação das células de Leydig pode estar relacionada com a interrupção da descida testicular e relataram ainda que a anomalia já foi descrita como característica autossômica, podendo ser manifestada também devido à mutação de dois genes provavelmente localizados no cromossomo sexual.

Além de estar relacionado a intersexualidades (Basrur et al., 1969), outras causas são propostas para a ocorrência do criptorquidismo, como aumento de tamanho do testículo fetal e encurtamento do gubernáculo devido à influência estrogênica materna (Schoot, 1996) e à exposição pré-natal a fatores ambientais como pastagens que contenham estrógeno (Basrur e Basrur, 2004).

### **Síndrome de Turner equina (63, X0)**

Trata-se de uma anomalia caracterizada pela presença de somente um dos cromossomos X que causa infertilidade (Coelho e Oliveira, 2008). Esta é a anormalidade cromossômica mais comum na espécie equina. O animal apresenta características fenotípicas femininas devido à ausência do cromossomo Y, sua estatura é menor do que a considerada normal para a idade e raça, as estruturas do aparelho reprodutivo são pequenas e os ovários não apresentam desenvolvimento folicular (McCue, 2000), a vulva pode ter tamanho normal ou aparecer em forma ligeiramente diminuída (LeBlanc, 2005). Éguas que apresentam esta anormalidade podem não manifestar estro ou apresentar ciclos irregulares, podendo eventualmente permitir a monta (McCue, 2000).

O diagnóstico normalmente é realizado quando a fêmea entra em idade reprodutiva e não apresenta sinais de estro. Neste momento, o diagnóstico é feito por meio de análises cromossômicas, que podem ser realizadas utilizando-se qualquer tecido que possua células em processo ativo de divisão. A análise cromossômica (cariotipagem) revelará a ausência de um dos cromossomos sexuais (McCue, 2000).

A anomalia é descrita também em fêmeas bovinas. Nestes casos, o cariótipo aparece como 59, X0 (Camargo e Robayo, 2005).



### Síndrome da insensibilidade androgênica

A insensibilidade androgênica, também conhecida como síndrome da feminização testicular, é relatada em mamíferos, incluindo os humanos (Corrêa et al., 2005). Nesta síndrome, o animal apresenta genitália externa feminina que se desenvolve não pela presença de estrógenos, mas pela ineficácia dos andrógenos.

Éguas portadoras da síndrome não apresentam sinais de estro, comportam-se de forma semelhante ao garanhão, vocalizando na presença de fêmeas em estro, tornam-se agressivas e apresentam desvio de comportamento (Howden, 2004).

Por meio de análise citogenética, observa-se que os cromossomos sexuais da fêmea são XY, ou seja, cromossomicamente se trata de um macho. A anomalia de desenvolvimento acontece porque as células alvo não respondem aos andrógenos durante a diferenciação sexual e, desta maneira, a atividade das gônadas masculinas não é suficiente para que ocorra a formação da genitália externa masculina. Sendo assim, animais insensíveis aos andrógenos apresentam vulva fenotipicamente normal, entretanto o exame clínico, ultrassonográfico e a palpação transretal revelam a ausência de cérvix e útero e mostram a presença de testículos na cavidade abdominal localizados na posição em que se encontram os ovários na fêmea normal.

Nestes casos, sugere-se a intervenção cirúrgica para retirada dos testículos da cavidade abdominal, na tentativa de minimizar a agressividade e o comportamento masculinizado devido à alta concentração sérica de testosterona (Howden, 2004).

### Agenesia

A agenesia é definida como uma alteração hereditária de desenvolvimento, caracterizada pela ausência ou formação incompleta de estruturas anatômicas. No caso de órgãos pares, pode ser uni ou bilateral (Ramos, 2008).

A malformação pode aparecer em qualquer uma das estruturas do aparelho reprodutivo de ambos os sexos. O diagnóstico é feito por exame clínico quando a estrutura não formada é visível, como no caso da vulva, pênis e testículos. A palpação transretal nas fêmeas auxilia no diagnóstico de agenesia de órgãos internos, como cérvix, útero e ovários. Para estes órgãos, o exame ultrassonográfico também é utilizado. A agenesia de estruturas como as tubas uterinas somente é diagnosticada quando o indivíduo apresenta falha na reprodução e muitas vezes são achados *post-mortem* (Ramos, 2008).

A agenesia gonadal ocorre geralmente por falha na migração das células germinativas do saco vitelino para a crista gonadal (Grunert et al., 2005).

Devido ao caráter hereditário, animais com diagnóstico comprovado de agenesia devem ser descartados da reprodução.

### Hipoplasia

Os animais afetados pela hipoplasia do aparelho reprodutor apresentam trato reprodutivo infantil (Vendruscolo et al., 2005) e exibem sinais de subfertilidade ou infertilidade (Valle, 1991). Órgãos hipoplásicos aparecem em tamanho diminuído, com funcionalidade comprometida, podendo em órgãos pares ser uni ou bilateral (Carmo et al., 2009).

Há relatos de hipoplasia em todas as espécies animais, sendo a anomalia mais comum manifestada no desenvolvimento ovariano principalmente em vacas. A hipoplasia ovariana unilateral é a mais frequente nesta espécie. Na maioria das vezes, o ovário esquerdo é o órgão acometido que se apresenta diminuído de tamanho, com superfície lisa ou rugosa e ausência de desenvolvimento folicular (Carmo et al., 2009). Na alteração unilateral ou parcial, o animal manifesta estros irregulares e muito espaçados. No caso bilateral ou total, a manifestação de estro nunca acontece (Valle, 1991).

Em éguas, a hipoplasia ovariana está associada, na maioria das vezes, com anormalidades cromossômicas, como o cariótipo 63, X0 já comentado. Anomalias relacionadas aos cromossomos sexuais caracterizam o mau desenvolvimento do trato reprodutivo, identificado à palpação transretal pela presença de órgãos pequenos e flácidos (McKinnon e Voss, 1992).

Microscopicamente, o estroma cortical é ausente ou pouco desenvolvido, de forma que as células germinativas, quando presentes, não apresentam atividade normal e são de qualidade duvidosa (Ramos, 2008).

A hipoplasia gonadal é causada por um gene recessivo de penetrância incompleta (Nascimento e Santos, 2003), o que caracteriza seu aparecimento de forma variada, podendo ser uni ou bilateral e ainda total ou parcial. Esta condição deve ser identificada para a remoção do animal portador da reprodução, principalmente quando se trata de animal de produção, pois esta característica afeta drasticamente a produtividade do rebanho. Os animais que apresentam hipoplasia bilateral e total são estéreis, no entanto os animais que apresentam as formas mais brandas da hipoplasia, como unilateral e parcial, poderão transmitir a característica a seus descendentes.

É importante diferenciar a hipoplasia ovariana de ovários afuncionais, já que a primeira é de caráter



hereditário e irreversível e a segunda é adquirida e tratável (Ramos, 2008).

### Considerações finais

Os intersexos e as várias anomalias relacionadas ao aparelho reprodutor ocorrem nos animais domésticos, mas sua prevalência varia grandemente entre as linhagens, raças e espécies, sendo muito maior naquelas em que há alto grau de cruzamentos consanguíneos, por escolha ou por falta de machos mantidos como reprodutores. Estudos de várias gerações indicam que as malformações genitais e a redução da saúde reprodutiva ocorrem por influência humana na busca de animais de alta produção. Por outro lado, a seleção genética para determinação dos cruzamentos é também de extrema importância para evitar que anomalias hereditárias sejam transmitidas aos descendentes. Animais com alterações reprodutivas diagnosticadas são convencionalmente eliminados da reprodução, favorecendo a diminuição do índice de nascimento de animais indesejáveis (Basrur e Basrur, 2004). O avanço da citogenética permitiu a descoberta de que as anormalidades cromossômicas são as principais causas de malformações do trato reprodutivo (Basrur e Stranzinger, 2008).

### Referências bibliográficas

- Basrur PK, Basrur VR.** Genes in genital malformations and male reproductive health. *Anim Reprod*, v.1, p.64-85, 2004.
- Basrur PK, Kanagawa H, Gilman JP.** An equine intersex unilateral gonadal agenesis. *Can J Comp Med*, v.33, p.297-306, 1969.
- Basrur PK, Kanagawa H, Podliachouk L.** Further studies on the cell populations of an intersex horse. *Can J Comp Med*, v.34, p.294-298, 1970.
- Basrur PK, Stranzinger G.** Veterinary cytogenetics: past and perspective. *Cytogenet Genome Res*, v.120, p.11-25, 2008.
- Borovik CL, Tajara EH, Rocha JC, Farah LMS, Naccache NF, Netto RCM, Joffe, R.** Guia de boas práticas laboratoriais em citogenética e genética molecular humana. Comitê de normatização e recomendações para procedimentos utilizados em laboratórios que prestam serviços na área de genética humana. Sociedade Brasileira de Genética. 2006. Disponível em: <www.sbg.org.br> Acesso em: 28 de jun. de 2010.
- Brace MD, Peters O, Menzies P, King WA, Nino-Soto MI.** Sex chromosome chimerism and the freemartin syndrome in Rideau Arcott sheep. *Cytogenet Genome Res*, v.120, p.132-139, 2008.
- Bugno M, Zabek T, Golonka P, Pieńkowska-Schelling A, Schelling C, Slota E.** A case of an intersex horse with 63,X/64,XX/65,XX,del(Y)(q?) karyotype. *Cytogenet Genome Res*, v.120, p.123-126, 2008.
- Bühler, EM.** Molecular approaches to cytogenetics. *Mol Aspects Hum Genet*, v.1, p.135-146, 1989.
- Cabianca G, Rota A, Cozzi B, Ballarin C.** Expression of AMH in female fetal intersex gonads in the bovine. *Anat Histol Embryol*, v.36, p.24-26, 2007.
- Camargo ESC, Robayo LMJ.** Efecto de lãs anomalías cromosómicas sobre la fertilidad em bovinos. *Rev Orinoquia*, v.9, p.56-63, 2005.
- Campbell M.** *A case of male pseudohermaphroditism in a horse: Senior seminar paper.* Ithaca, NY: Cornell University College of Veterinary Medicine, 2004.
- Carlton WW, McGavin MD.** *Patologia veterinária e especial de Thomson.* 2. ed. Porto Alegre: ArtMed, 1998, 672p.
- Carmo PR, Angelo G, Piazentin KE, Beltran MP.** Anestro ou condições anovulatórias em bovinos. *Rev Cient Eletr Med Vet*, v.3, n.12, 2009. Disponível em: <http://www.revista.inf.br/veterinaria12>/. Acesso em: maio 2009.
- Chauffaille, MLLF.** Citogenética e biologia molecular em leucemia linfocítica crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*, v.27, p.247-252, 2005.
- Coelho EGA, Oliveira DAA.** Testes genéticos na equideocultura. *Rev Bras Zootec*, v.37, p.202-205, 2008.
- Coppola G, Alexander B, Di Bernardino DST, John E, Basrur PK, King WA.** Use of cross-species *in-situ* hybridization (ZOO-FISH) to asses chromosome abnormalities in day-6 *in-vivo*- or *in-vitro*-produced sheep embryos. *Chromosome Res*, v.15, p.399-408, 2007.
- Corrêa RV, Wey JC, Billerbeck AEC, Melo KFS, Mendonça BB, Wey MM, Arnhold IJP.** Insensibilidade completa aos andrógenos em pacientes brasileiras causada pela mutação p766a no gene do receptor androgênico. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.49, p.98-102, 2005.
- Fernández MF, Olmos B, Olea N.** Exposición a disruptores endocrinos y alteraciones del tracto urogenital masculino (criptorquidia e hispopadias). *Gac Sanit*, v.21, p.500-514, 2007.
- Grunert E, Birgel EH, Vale WG, Birgel Junior EH.** *Patologia e clínica da reprodução dos animais domésticos: ginecologia.* São Paulo: Varela, 2005. 551p.
- Halnan, CRE.** *Cytogenetics of animals.* Wallingford: CAB International, 1989. 519p.
- Hereditas genética humana.** Disponível em: <http://hereditasgeneticahumana.com.br/fish.htm>>. Acessado em:



10 jun. 2010.

**Howden KJ.** Androgen insensitivity syndrome in a Thoroughbred mare (64, XY – testicular feminization). *Can Vet J*, v.45, p.501-503, 2004.

**Hunter RHF.** Aetiology of intersexuality in female (XX) pigs, with novel molecular interpretations. *Mol Reprod Dev*, v.45, p.392-402, 1996.

**Kanagawa H, Basrur PK.** The leukocyte culture method in the diagnosis of freemartinism. *Can J Comp Med*, v.32, p.583-586, 1968.

**LeBlanc MM.** An approach to the diagnosis of Infertility in the mare. In: North American Veterinary Conference. Large animal, 2005, Orlando, FL. *Proceedings ...* Orlando, FL: The Conference, 2005. p.216-219

**Longui CA.** Diagnóstico e tratamento do criptorquidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.49, p.165-171, 2005.

**McCue P.** Diagnóstico de patologias ováricas. International Veterinary Information Service, 2000.

**McKinnon AO, Voss JL.** *Equine reproduction*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1992.

**Meinecke B, Drögemüller C, Kuiper H, Bürstel D, Wohlsein P, Ebeling S, Wehrend A, Meinecke-Tillmann S.** A diploid-triploid (60, XX/90, XXY) intersex in a Holstein heifer. *Sexual Dev*, v.1, p.59-65, 2007.

**Micklos DA, Freyer GA, Crotty DA.** *A ciência do DNA*. 2.ed. São Paulo: Artmed, 2005. 575p.

**Montenegro VS, Santos VMVO, Veith M.** Análise citogenética na leucemia mieloide crônica. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*, v.10, p.5-12, 2008.

**Moraes AC, Moron AF, Hashimoto EM, Silva IDCG, Torloni MR, Souza MM, Patrício, FRS.** Abordagem citogenética e molecular em material de abortos espontâneos. *Rev Bras Ginecol Obstet*, v.27, p.554-560, 2005.

**Nascimento EF, Santos RL.** *Patologia da reprodução dos animais domésticos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 137p.

**Niku M, Pessa-Morikawa T, Taponen J, Iivanainen A.** Direct observation of hematopoietic progenitor chimerism in fetal freemartin cattle. *BMC Vet Res*, v.3, p.29, 2007.

**Nussbaum, RL.** *Thompson & Thompson genética médica*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. 549p.

**Padula AM.** The freemartin syndrome: an update. *Anim Reprod Sci*, v.87, p.93-109, 2005.

**Payan-Carreira R, Pires MA, Quaresma M, Chaves R, Adegá F, Guedes Pinto H, Colaço B, Villar V.** A complex intersex condition in a Holstein calf. *Anim Reprod Sci*, v.103, p.154-163, 2008.

**Ramos EM.** *Morfometria e alterações patológicas ovarianas de vacas zebrúinas criadas na Amazônia Oriental*. 2008. 64f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Universidade Federal do Tocantins, Araguaína, TO, 2008.

**Rey R, Lukas-Croisier C, Lasala C, Bedecarrás P.** AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Mol Cell Endocrinol*, v.211, p.21-31, 2003.

**Ribeiro MCM, Sartorelli EM, Pereira ET, Basei FL.** Avaliação e caracterização das aberrações cromossômicas no Laboratório de Citogenética do Hospital Universitário, UFSC. In: Semana de Ensino, Pesquisa e Extensão da UFSC (SEPEX), 3, Florianópolis, 2003. *Anais...* Florianópolis, SC: UFSC, 2003.

**Rota A, Ballarin C, Vigier B, Cozzi B, Rey R.** Age dependent changes in plasma anti-Müllerian hormone concentrations in the bovine male, female and freemartin from birth to puberty: relationship between testosterone production and influence on sex differentiation. *Gen Comp Endocrinol*, v.129, p.39-44, 2002.

**Satoh S, Hirata TI, Miyake YI, Kaneda Y.** The possibility of early estimation for fertility in bovine heterosexual twin females. *J Vet Med Sci*, v.59, p.221-222, 1997.

**Schoot PVD.** Towards a rational terminology in the study of the gubernaculum testis: arguments in support of the notion that the cremasteric sac should be considered the gubernaculum in postnatal rats and other mammals. *J Anat*, v.189, p.97-108, 1996.

**Valle ER.** *O ciclo estral de bovinos e métodos de controle*. Campo Grande, MS: Embrapa/CNPGC, 1991. 24p.

**Vendruscolo M, Kozicki LE, Segui MS, Weiss RR, Santos IV.** Relationship between the length of the artificial insemination act in bovine and the fertility. *Arch Vet Sci*, v.10, p.81-88, 2005.

**Zenteno-Ruiz JC, Kofman-Alfaro S, Méndez JP.** 46,XX sex reversal. *Arch Med Res*, v.32, p.559-566, 2001.

**Zogno MA, Barnabe VH, Barnabe RC.** Animal cytogenetics: some modifications in the peripheral blood lymphocyte culture technique. *Braz J Morphol Sci*, v.17, p.23-25, 2000.