
Distúrbios do desenvolvimento sexual em cães: Estudo de caso de pseudo-hermafroditismo macho

Sexual development disorders in dogs: A case study of male pseudohermaphroditism

Jaqueline Nascimento Alves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4756-5094>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: jacqueline.alves@edu.uniube.br

Aline Maria de Matos

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8304-3537>

Univerisade de Uberaba, Brasil

E-mail: am.matos@hotmail.com

Isabel Rodrigues Rosado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7819-4253>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: isabel.rosado@uniube.br

Ian Martin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6934-8257>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: ian.martin@uniube.br

Rodrigo Supranzetti de Rezende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9445-9343>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: rodrigo.rezende@uniube.br

Renato Linhares Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2585-9543>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: renato.sampaio@uniube.br

Jankerle Neves Boeloni

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0049-6854>

Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil

E-mail: jankerle@gmail.com

Endrigo Gabellini Leonel Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-3949>

Programa de Pós-Graduação em Sanidade e Produção Animal nos Trópicos da Universidade de Uberaba (PPGSPAT/UNIUBE), Uberaba, MG, Brazil

E-mail: endrigoalves@gmail.com

RESUMO

Este estudo relata um caso clínico em que um cão da raça Schnauzer, resgatado e sem histórico médico prévio, foi diagnosticado com urólitos na bexiga, apresentando sinais de disúria e prostração. Durante o procedimento de cistotomia para a remoção dos urólitos, foram identificadas estruturas macroscopicamente compatíveis com um testículo criptorquida na topografia de ovário, caudal ao rim esquerdo, seguido por uma estrutura cilíndrica semelhante ao útero. A avaliação histopatológica posterior revelou que as estruturas eram testículos e útero, este último afetado por endometrite, uma inflamação do endométrio. O paciente foi diagnosticado como um pseudo-hermafrodita macho, caracterizado pela presença de características fenotípicas masculinas, mas com genitálias internas semelhantes às de uma fêmea. Este caso destaca a complexidade do desenvolvimento embrionário e ressalta a importância da avaliação clínica e diagnóstico preciso em situações clínicas incomuns. O tratamento envolveu a excisão das estruturas afetadas e destaca a necessidade de intervenção cirúrgica para tratar tanto os urólitos quanto a endometrite, proporcionando uma abordagem abrangente para o cuidado do animal.

Palavras-chave: Cirurgia; Genitália; Gônadas; Persistência dos ductos de Muller; Criptorquidismo.

ABSTRACT

This study reports a clinical case in which a rescued Schnauzer, with no prior medical history, was diagnosed with bladder uroliths, displaying signs of dysuria and prostration. During the cystotomy procedure for urolith removal, macroscopically compatible structures with a cryptorchid testicle were identified in the ovary topography, caudal to the left kidney, followed by a cylindrical structure resembling a uterus. Subsequent histopathological evaluation revealed that the structures were testicles and a uterus, the latter affected by endometritis, an inflammation of the endometrium. The patient was diagnosed as a male pseudohermaphrodite, characterized by the presence of male phenotypic features but with internal genitalia resembling those of a female. This case highlights the complexity of embryonic development and underscores the importance of clinical assessment and accurate diagnosis in unusual clinical situations. Treatment involved excision of the affected structures, emphasizing the need for surgical intervention to address both uroliths and endometritis, providing a comprehensive approach to animal care..

Keywords: Surgery; Genitalia; Gonads; Persistence of Mullerian ducts; Cryptorchidism.

INTRODUÇÃO

A intersexualidade, exceto pelo freemartinismo bovino, é uma anomalia congênita rara em animais domésticos, relatada em diversas espécies, incluindo suínos, cabras, cavalos, gatos e cães (POTH et al., 2010; FANTONI et al., 2012). Indivíduos afetados apresentam órgãos genitais com características de ambos os sexos, resultando em uma variedade de fenótipos.

A compreensão do desenvolvimento sexual normal é crucial para estudar as diversas condições intersexuais conhecidas em cães. O desenvolvimento sexual segue uma sequência ordenada de três estágios: estabelecimento do sexo cromossômico, gonadal e fenotípico (BIGLIARDI et al., 2011). No início, embriões masculinos e femininos possuem gônadas indiferenciadas, ductos mesonéfricos (Wolffianos) e paramesonéfricos (Müllerianos), e uma genitália externa primitiva. A diferenciação gonadal, determinada pelo sexo genético, envolve o gene SRY em embriões masculinos, iniciando a formação dos testículos. A produção de testosterona e hormônio antiparamesonéfrico (MIS) leva ao desenvolvimento da genitália masculina, enquanto o MIS causa a regressão dos ductos paramesonéfricos. Distúrbios nesse processo podem resultar em intersexualidade, como o pseudo-hermafroditismo, uma alteração durante o desenvolvimento embrionário que afeta a determinação genética e fenotípica dos sexos gonadais (MEYERS-WALLEN, 2009).

A endometrite, uma inflamação do endométrio, é geralmente causada por infecção bacteriana ascendente do trato urinário ou digestivo. Esta condição é uma das principais causas de infertilidade feminina em várias espécies, incluindo cães e gatos (FONTAINE et al., 2009; MARTÍ et al., 2021).

Este trabalho relata um caso de pseudo-hermafroditismo macho em um cão, associado à endometrite, urolitíase e cistite bacteriana, abordando aspectos clínicos, cirúrgicos e diagnósticos.

RELATO DO CASO

Foi atendido no Hospital Veterinário da Uniube (HVU) um cão, macho, de aproximadamente 9 anos de idade, com massa corporal de 3,1 kg, da raça Schnauzer, cuja queixa principal referida pela tutora era de disúria e prostração. Há 4 meses, o animal já havia passado por um procedimento cirúrgico em outra instituição, onde foi realizada cistotomia e uretostomia para remoção de cálculos na bexiga e na uretra. Segundo a tutora, não foi realizada análise dos cálculos, mas foi coletada urina para urinálise, cultura e teste de sensibilidade à antimicrobianos, e não foram observadas alterações em nenhum dos exames.

A tutora relatou que não sabia se o paciente era castrado, pois era proveniente de resgate. Contudo na primeira semana ele mostrava interesse em fêmeas e comportamento sexual ativo, mas nunca teve filhotes. Havia presença de pênis sem anomalias, porém sem testículos na bolsa escrotal e nem em região inguinal. Durante o atendimento foi realizada ultrassonografia abdominal e coleta do sangue e urina para realização de exames.

Na ultrassonografia foi observada imagem em vesícula urinária compatível com urolitíase, (cerca de 0,52 cm); alterações em rins compatíveis com nefropatia bilateral e nefrolitíase em rim esquerdo (0,32 cm); alteração em vesícula biliar compatível com mucocele, linfonodos reativos compatível com quadro inflamatório. Não foram observadas imagens compatíveis com a presença de testículos em abdômen.

Não foram observadas alterações no hemograma e nos exames bioquímicos (ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transpeptidase (GGT), proteínas totais, albumina, bilirubinas, triglicerídeos, colesterol e frações, glicose.

Na urinálise verificou-se urina turva, densidade dentro dos valores da normalidade: 1020 (1015 – 1045), pH alcalino: 8 (5,5 – 7,5), presença de proteínas, sangue, leucócitos, bactérias e cristais de fosfato triplo (+).

Na cultura houve crescimento de *Staphylococcus spp*, com sensibilidade a amicacina, amoxicilina com clavulanato, ciprofloxacina, cefazolina, cefalexina, ceftiofur, cefovecina, ceftriaxona. Foi então instituído tratamento para cistite com vitamina C 100 mg a cada 24 horas, durante 30 dias e ciprofloxacina 10 mg/kg a cada 12 horas, durante 15 dias. Para mucocele e colecistite foi utilizado ursacol 30 mg/kg, a cada 24 horas,

durante 20 dias e acetilcisteína 10 mg/Kg, a cada 1 horas, durante 20 dias, todos os medicamentos foram administrados por via oral.

Após três semanas do início do tratamento, o paciente apresentou piora do quadro clínico e foi levado ao HVU. Apresentando disúria, vômito, bastante desconforto abdominal, prostração e anorexia. Os exames de imagem e de sangue foram repetidos. Na ultrassonografia observou-se aumento do tamanho do número de cálculos vesicais e espessamento da parede da bexiga, no hemograma verificou-se anemia regenerativa, macrocítica e normocromica, leucocitose com desvio a esquerda, presença de neutrófilos com granulação tóxicas, presença de neutrófilos com inclusão de corpúsculos de dohle. Nos exames bioquímicos havia aumento de AST: 67 (23 – 66), de colesterol HDL: 47,4 (5,8 – 7,9) e proteínas totais diminuídas 5,4 (5,8 – 7,9).

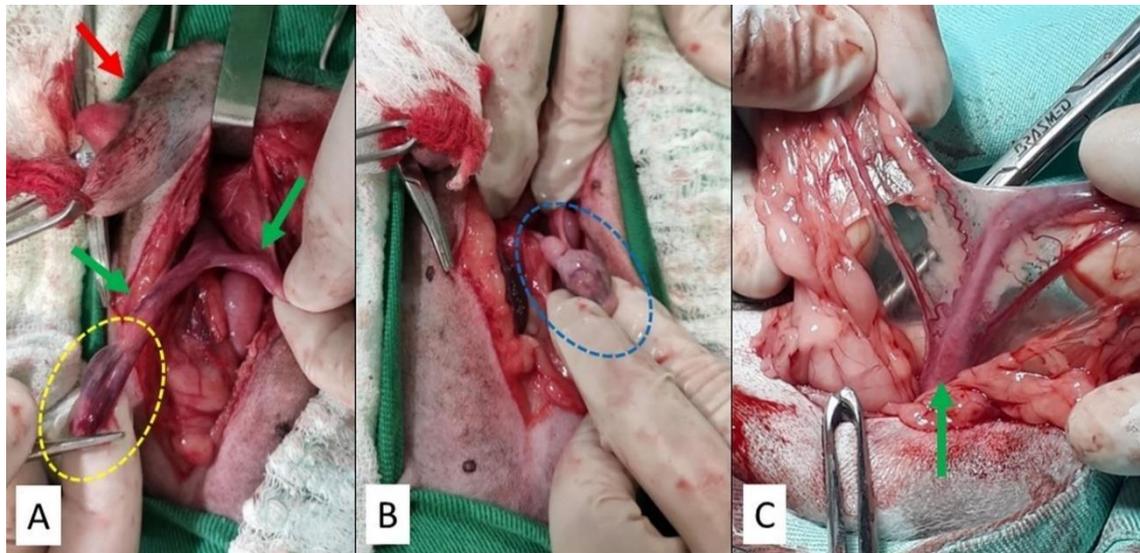
Optou-se então pela internação desse paciente para remoção cirúrgica dos cálculos vesicais e pela exploração cirúrgica da cavidade abdominal em busca dos testículos e de outras alterações.

Os cálculos foram removidos e encaminhados para análise, que mostrou serem compostos majoritariamente por carbonato, seguido de oxalato, fosfato, cálcio e por último magnésio.

Ao se inspecionar a cavidade abdominal foram observadas o testículo direito intra-abdominal próximo ao canal inguinal, e uma estrutura circular em topografia de ovário esquerdo dando continuidade com outras estruturas cilíndricas que se assemelhavam com corno, corpo e cérvix uterina (Fig.1).

Na macroscopia o testículo direito apresentou dimensões de 3,0x1,5x0,8 cm, consistência firme, superfície irregular de coloração brancacenta. Os cornos uterinos tinham as dimensões de 5,5x1,0x0,5 cm, consistência firme e coloração acinzentada, sendo que em uma das bordas observa-se uma área brancacenta, firme, medindo 0,8x0,6 cm e ao corte apresentou as características que sugeriam ser uma gônada (testículo ou ovário). Todas as estruturas gonadais e uterinas excisadas, foram fixadas em solução de formol a 10% e encaminhadas para avaliação histopatológica.

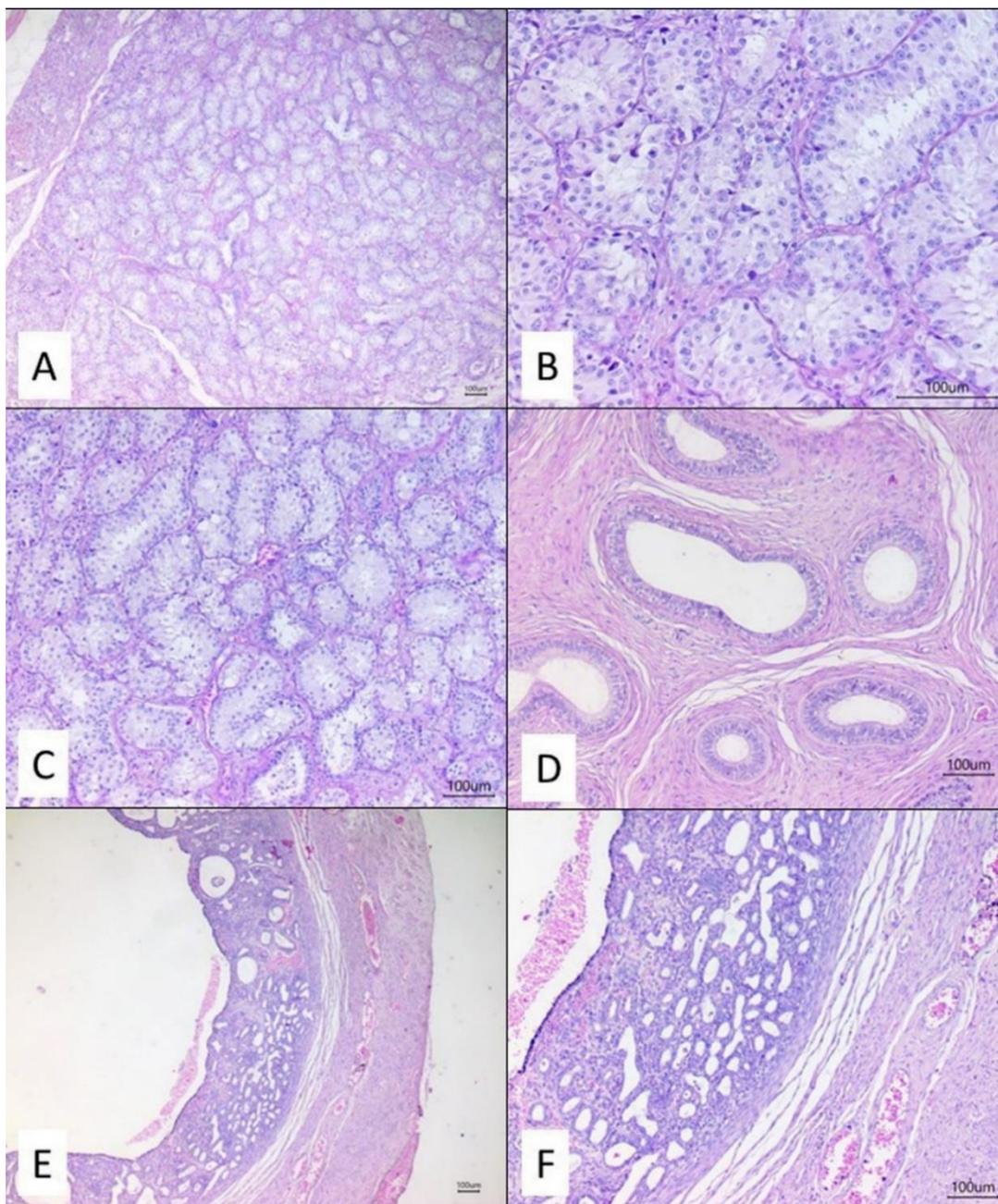
Figura 1 — Imagens transoperatórias de um cão, Schnauzer, pseudo-hermafrodita macho, com 9 anos. Notar na imagem “A” o prepúcio e pênis (seta vermelha), o testículo direito com aparência de ovário (círculo amarelo) e os cornos uterinos (setas verdes). Na imagem “B” observar o testículo esquerdo subdesenvolvido com morfologia característica (círculo azul) e na imagem “C” a cervix (seta verde) e corpo uterino.



A avaliação histopatológica revelou que as duas gônadas se tratavam de testículos com ausência de espermátides. Mostrou também que o testículo esquerdo continha uma porção de epidídimo e que as estruturas cilíndricas eram de fato cornos uterinos com endometrite e dilatação de glândulas endometriais multifocal de intensidade moderada e com infiltrado inflamatório neutrofílico (Fig.2). Concluiu-se então que o cão era um pseudo-hermafrodita macho e que estava com endometrite subclínica.

O paciente se recuperou bem da cirurgia sem intercorrências, retornou com 10 dias para retirada de pontos, estava alerta, se alimentando bem, sem vômitos, sem diarreia e sem incontinência, foi instituído novo manejo alimentar com ração urinary Royal canin, na tentativa de reduzir a formação de cálculos. Dois meses após a alta do paciente solicitou-se o retorno do paciente para coleta de sangue para realização de cariotipagem no entanto a tutora relatou que o paciente fugiu de casa, foi atropelado e veio a óbito, impossibilitando a realização do exame.

Figura 2 — Fotomicrografia de testículo esquerdo (A, B e C), epidídimo (D) e útero (E e F) de um cão Schnauzer, pseudo-hermafrodita macho com 9 anos. Notar o testículo com ausência de espermatídes (A, B e C), o epidídimo sem alterações microscópicas dignas de nota (D) e o útero com endometrite e dilatação glandular (E e F). Imagens “A, D e E” (objetiva de 4x) “B, D e F” (objetiva de 10x) e “C” (objetiva de 20x). Coloração por Hematoxilina-Eosina (H&E).



DISCUSSÃO

A análise macroscópica da morfologia e da posição anatômica do testículo esquerdo, próximo ao corno uterino, gerou uma suspeita inicial de hermafroditismo verdadeiro. Essa condição é caracterizada pela presença de tecido ovariano e testicular em diferentes combinações possíveis, tais como ovotestes bilaterais, ovoteste unilateral com ovário ou testículo contralateral, e testículo com ovário contralateral. Essas variações são denominadas, respectivamente, hermafroditismo verdadeiro bilateral, unilateral e lateral (MEYERS-WALLEN, 2012). Contudo, a análise histopatológica revelou que as estruturas intra-abdominais, previamente identificadas como útero e ovário, eram, na verdade, útero e testículo. Esse achado confirma um caso de pseudo-hermafroditismo masculino.

Os pseudo-hermafroditas possuem exclusivamente um tipo de tecido gonadal, seja ovários ou testículos, mas apresentam fenótipo oposto, como evidenciado no caso em questão, no qual há a presença de útero em um animal fenotipicamente macho. A classificação desses indivíduos como pseudo-hermafroditas masculinos ou femininos é determinada pelo sexo gonadal (LYLE, 2002).

O pseudo-hermafrodita macho exibe feminização interna ou genitália externa feminina devido à falha na regressão dos ductos de Müller e sua persistência, resultando na formação de vagina e/ou útero (FANTONI et al., 2012). A causa subjacente dessa ocorrência ainda não foi completamente elucidada. Nas fases iniciais do desenvolvimento gestacional, o embrião apresenta gônadas indiferenciadas, assim como os ductos de Müller e Wolff, estruturas responsáveis pela formação dos órgãos sexuais internos, dependendo da presença dos cromossomos sexuais XY (masculino) ou XX (feminino). A partir da sexta semana de gestação, a ativação do gene SRY presente no cromossomo Y nos embriões do sexo masculino conduz à formação dos testículos e à produção de hormônios andrógenos. Esses hormônios estimulam o desenvolvimento dos ductos de Wolff, resultando nos epidídimos, ductos deferentes e vesículas seminais, enquanto os ductos de Müller passam por regressão (WARNE; KANUMAKALA, 2002). Em contrapartida, nos embriões do sexo feminino, a ausência do gene SRY leva à formação dos ovários e à produção de hormônios estrogênicos, responsáveis pela feminilização e pelas características secundárias. Nesse caso, os ductos de Müller desenvolvem-se em

trompas uterinas, útero e parte superior da vagina, enquanto os ductos de Wolff sofrem regressão (CHRISTENSEN, 2012).

Há alguns anos, uma nova proposta de classificação para indivíduos intersexuais foi apresentada, baseando-se na configuração dos cromossomos sexuais, na constituição das gônadas e no desenvolvimento fenotípico. Essa abordagem visa proporcionar uma classificação sistemática e mais esclarecedora dos casos de intersexualidade canina (POTH et al, 2011). No entanto, no caso relatado, não foi possível aplicar essa nova nomenclatura, uma vez que o paciente veio a óbito antes que a avaliação cromossômica pudesse ser realizada.

Os distúrbios cromossômicos ligados ao sexo podem se manifestar através de alterações congênitas no número de cromossomos sexuais, assim como por quimerismo/mosaicismo XX/XY resultante de eventos aleatórios. Os três tipos de aneuploidia cromossômica X estão associados à não-disjunção mitótica durante a meiose, resultando em genitália subdesenvolvida, em vez de ambígua (LYLE, 2002). Entretanto, no caso do paciente deste relato, que apresentava genitália externa normal e completamente desenvolvida, sugere-se que não houvesse uma alteração no número de cromossomos sexuais.

Em quimeras ou mosaicos XX/XY, ocorre a presença de mais de uma linhagem celular. A quimerismo resulta da fusão de zigotos diferentes ou células originadas de zigotos diferentes, enquanto o mosaico XX/XY ocorre devido à não-disjunção em um único zigoto ou células derivadas de um único zigoto. Geralmente, o fenótipo de quimeras e mosaicos depende da proporção de tecido testicular nas gônadas e de sua atividade hormonal. Cadelas com cariótipo XX/X0 são inférteis e exibem genitália externa feminina normal. Em cães, o quimerismo ou mosaico XX/XY e XX/XXY está associado ao desenvolvimento de genitália ambígua e de testículos, ovários ou ovotestes unilaterais/bilaterais (POTH et al, 2011). No entanto, o paciente deste relato não apresenta as alterações características de quimerismo, embora apenas uma avaliação cromossômica possa ser conclusiva.

A monossomia X, também conhecida como síndrome de Turner em mulheres, ocasiona infertilidade em cadelas. Estas apresentam ovários afoliculares, órgãos genitais femininos parcialmente hipoplásicos, associados a uma genitália externa normal ou ambígua. Já a trissomia X resulta no desenvolvimento de cadelas inférteis com genitália infantil ou um útero malformado (LYLE, 2002). Vale ressaltar que essas alterações

cromossômicas não são compatíveis com o caso estudado, uma vez que ocorrem exclusivamente em indivíduos fenotipicamente femininos.

A constituição cromossômica XXY, conhecida como síndrome de Klinefelter em humanos, está associada ao desenvolvimento de indivíduos estéreis. Estes podem se apresentar como machos fenotípicos com testículos hipoplásicos e, ocasionalmente, com útero, ou fêmeas fenotípicas com ovários afoliculares, epidídimos hipoplásicos e um trato genital feminino malformado (POTH et al., 2011). Essa condição é compatível com o paciente deste relato.

Os distúrbios do desenvolvimento sexual gonadal manifestam-se em cães sem alterações cromossômicas aparentes, podendo apresentar cariótipo XY ou XX, porém com desacordo entre o sexo cromossômico e gonadal. Essa anormalidade resulta em duas condições de inversão sexual: inversão sexual XX e inversão sexual XY (MEYERS-WALLEN, 2009). Ambas as condições ocasionam o desenvolvimento de genitália externa ambígua em graus variados, correlacionando-se positivamente com a quantidade de tecido testicular nas gônadas, o que não é observado no paciente em questão.

A inversão sexual XX é subdividida em duas categorias atualmente denominadas verdadeiro hermafroditismo XX e síndrome do macho XX. Os verdadeiros hermafroditas XX apresentam tecido ovariano e testicular. Os machos XX, por outro lado, não possuem tecido ovariano, mas possuem testículos bilaterais não espermatogênicos em uma posição ovariana, derivados dos sistemas de ductos mesonéfricos e paramesonefricos, resultando na formação simultânea de órgãos genitais femininos e masculinos em vários graus de diferenciação. A inversão sexual XY resulta na presença de tecido ovariano além do tecido testicular, caracterizando um hermafrodita verdadeiro (CHRISTENSEN, 2012). No entanto, essa ocorrência é rara em cães e incompatível com o caso aqui relatado que não é um hermafrodita verdadeiro e não tem genitalia externa ambigua.

Os distúrbios do desenvolvimento sexual fenotípico ocorrem em cães nos quais o sexo cromossômico e gonadal estão em concordância, mas discordância com os órgãos sexuais, classificando-os como pseudo-hermafroditas, conforme observado no caso estudado aqui.

O pseudo-hermafroditismo masculino ocorre com maior frequência do que o feminino e pode resultar da falha na regressão do ducto paramesonefrico (síndrome do ducto Mülleriano persistente) ou na deficiência na masculinização dependente de andrógenos, causada por deficiências enzimáticas na biossíntese de testosterona ou

insensibilidade dos receptores a esses hormônios no tecido-alvo (LYLE, 2002). No caso relatado, a situação mais compatível é a síndrome do ducto Mülleriano persistente, evidenciada pela fenotipagem masculina, comportamento típico de macho, atração por fêmeas e ausência de características externas de feminização, mas com a presença de útero.

Esta síndrome é predominantemente herdada de forma autossômica recessiva em Schnauzers Miniatura (MEYERS-WALLEN, 2012), a raça do paciente. Animais afetados geralmente apresentam criptorquidismo unilateral ou bilateral e podem ser férteis quando os testículos estão localizados no escroto (POTH et al., 2011), observado também no paciente em questão. Além disso, esses animais costumam ter genitália externa ambígua, derivados do ducto paramesonefrico, e são propensos a infecções do trato urinário, prostatite, hiperplasia endometrial cística, piometra e tumores testiculares (LYLE, 2002). A presença de testículos criptorquídicos intraabdominais observados no paciente deste relato é um aspecto relevante, pois esses testículos têm uma predisposição à formação de neoplasias, tornando recomendável sua remoção. Há uma associação positiva entre neoplasias testiculares e pacientes criptorquídicos, e o desenvolvimento de seminomas, tumor de células de Leydig e sertoliomas já foi relatado em cães pseudo-hermafroditas criptorquídicos (BIGLIARDI et al, 2011; MADUREIRA et al., 2017).

A endometrite pós-parto é comumente observada em cadelas, mas há evidências de que também pode ocorrer devido à contaminação bacteriana ascendente através da vagina durante o acasalamento ou inseminação artificial, tornando-se uma significativa causa de infertilidade em várias espécies (FONTAINE et al., 2009; MARTÍ et al., 2021). A exclusão da possibilidade de infecção ascendente, devido à falta de contato do útero do paciente com o meio externo, indica a participação de outras vias no desenvolvimento da endometrite. No caso deste paciente, acredita-se que a fonte de infecção mais provável seja a bexiga, uma vez que o paciente apresentava cistite associada à presença de cálculos que frequentemente lesam o epitélio da bexiga, facilitando a translocação bacteriana para a corrente sanguínea e órgãos adjacentes, incluindo o útero.

CONCLUSÃO

Conclui-se que, embora raros, os distúrbios do desenvolvimento sexual estão presentes na medicina veterinária de pequenos animais, mesmo em animais que

apresentam fenótipo externo normal. Essas condições devem ser consideradas em pacientes criptorquidas. Destaca-se ainda a importância do exame histopatológico e cromossômico para um diagnóstico definitivo e uma classificação mais precisa da alteração.

REFERÊNCIAS

BIGLIARDI, E. et al. Clinical, genetic, and pathological features of male pseudohermaphroditism in dog. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 9, p. 1-7, 2011.

CHRISTENSEN, B. W. Disorders of Sexual Development in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 42, n. 3, p. 515–526, 2012.

FANTONI, M. S. et al. Pseudo-hermafroditismo masculino em cadela. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 64, p. 763-765, 2012.

FONTAINE, E. et al. Diagnosis of endometritis in the bitch: a new approach. **Reproduction in Domestic Animals**, v.44, Suppl 2, p.196-1999, 2009.

LYLE, S. K. Disorders of sexual development in the dog and cat. **Theriogenology**, v. 68, n. 3, p. 338-343, 2007.

MARTÍ, A. et al. Endometrial Status in Queens Evaluated by Histopathology Findings and Two Cytological Techniques: Low-Volume Uterine Lavage and Uterine Swabbing. **Animals**, v.11, n.1, p.1-16, 2021.

MADUREIRA, R. et al. Seminoma and sertolioma in a male pseudohermaphrodite dog with unilateral cryptorchidism. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 4, p. 2831-2836, 2017.

MEYERS-WALLEN, V. N. Review and update: genomic and molecular advances in sex determination and differentiation in small animals. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 44, p. 40-46, 2009.

MEYERS-WALLEN, V,N. Gonadal and sex differentiation abnormalities of dogs and cats. **Sexual Development**, v.6, p.46-60, 2012.

POTH, T. et al. Disorders of sex development in the dog—Adoption of a new nomenclature and reclassification of reported cases. **Animal Reproduction Science**, v. 121, n. 3-4, p. 197-207, 2010.

WARNE, G. L.; KANUMAKALA, S. Molecular endocrinology of sex differentiation. **Seminars in reproductive medicine**, v. 20, n. 3, 169-180. 2002.