AMANDA MANARA CACERES

**ANÁLISE DAS POSSÍVEIS CAUSAS DO
CRIPTORQUIDISMO EQUINO E SUAS IMPLICAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Preceptor: Prof. Associado José Paes de Oliveira Filho

Botucatu

2022

AMANDA MANARA CACERES

**ANÁLISE DAS POSSÍVEIS CAUSAS DO
CRIPTORQUIDISMO EQUINO E SUAS IMPLICAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção do grau de médico veterinário

Área de Concentração: Reprodução Animal

Preceptor: Prof. Associado José Paes de Oliveira Filho

Coordenador de Estágios: Profa. Dra. Juliany Gomes Quitzan

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Caceres, Amanda Manara.

Análise das possíveis causas do criptorquidismo equino e suas implicações / Amanda Manara Caceres. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: José Paes de Oliveira Filho
Capes: 50504037

1. Cavalos. 2. Criptorquidismo. 3. Etiologia. 4. Reprodução.

Palavras-chave: Cavalos; Criptorquidismo; Etiologia; Reprodução.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a minha família por todo apoio durante a construção da minha carreira até a conclusão deste curso, principalmente aos meus pais, Tomas e Doroti, que sempre me deram conselhos para que tudo que eu fizesse fosse feito com amor e dedicação. Ainda no âmbito familiar, gostaria de agradecer especialmente à minha avó paterna, Aparecida, por ter sido o meu maior incentivo para seguir a carreira de Médica Veterinária. Não só às pessoas, mas gostaria de fazer o meu agradecimento também aos meus pets, especialmente à minha cadela Mel e a minha potra Pandora por me ensinarem sobre persistência, dedicação e amor na minha formação profissional e pessoal.

Gostaria de deixar o meu agradecimento àqueles que percorreram essa caminhada durante o curso me amparando e ajudando diariamente, César Ramos, Carolina Rosa, Giulia Guiraldelli, Lorena Ferrari, Maria Clara Raffi, Matheus Cleto, Teng Fwu e a minha turma de rodízio que fizeram desta a melhor fase da minha vida. Agradeço especialmente também ao Grupo de Estudo de Equinos (EQUUS/ FMVZ/Unesp) e à Clínica de Grandes Animais da FMVZ/Unesp por adicionarem tantas oportunidades, vivências e aprendizados à minha estadia na Faculdade que levarei para a minha vida toda. Enfim, gostaria de deixar o meu muito obrigada ao meu orientador e preceptor Professor José Paes de Oliveira Filho que sempre me guiou nos momentos mais difíceis e especiais da Faculdade.

EPÍGRAFE

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá.”

Ayrton Senna

RESUMO

Um mamífero é considerado criptorquídeo quando um ou os dois testículos não se encontram na bolsa escrotal após a maturidade sexual, podendo ser encontrados em qualquer lugar adjacente aos anéis inguinais até o pólo caudal dos rins. Diversos estudos objetivaram a determinação da etiologia do criptorquidismo e a compreensão do processo anatomofisiológico da migração testicular é fundamental. Tanto nos homens como nos animais há evidências científicas de que essa doença possui susceptibilidade genética e que as alterações nos genes estão localizadas em mais de um locus. Aliado a isso são elencadas outras possíveis causas, como os fatores ambientais que podem afetar o funcionamento hormonal correto. Uma vez que há essa ectopia, há também a percepção de complicações como: hérnias inguinais, abdômen agudo, alterações morfológicas, funcionais e até o desenvolvimento de neoplasias. Apesar de não possuir etiologia bem descrita, o diagnóstico e o tratamento para essa doença são conhecidos e fazem parte da rotina de Médicos Veterinários. Neste sentido, o criptorquidismo é de grande importância para o âmbito equestre e várias associações de raças pelo mundo discutem qual deve ser a conduta perante aos animais criptorquidas, uma vez que o uso destes na reprodução gera opiniões divergentes.

Palavras-chave: criptorquidismo, cavalos, etiologia, reprodução

ABSTRACT

A mammal is considered a cryptorchid when one or both testicles are not found in the scrotum after sexual maturity and can be found anywhere adjacent to the inguinal rings to the caudal pole of the kidneys. Several studies aimed at determining the etiology of cryptorchidism and understanding the anatomophysiological process of testicular migration is fundamental. In both humans and animals there is scientific evidence that this disease has genetic susceptibility and that the changes in genes are located in more than one locus. Allied to this, other possible causes are listed, such as environmental factors that can affect the correct hormonal functioning. Once there is this ectopy, there is also the perception of complications such as: inguinal hernias, acute abdomen, morphological and functional changes and even the development of neoplasms. Despite not having a well-described etiology, the diagnosis and treatment for this disease are known and are part of the routine of veterinarians. In this sense, cryptorchidism is of great importance to the equestrian environment and various breed associations around the world discuss what should be the conduct towards cryptorchid animals, since their use in reproduction generates divergent opinions.

Key words: cryptorchidism, horses, etiology, reproduction

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Anatomia envolvida no descenso testicular.....	2
2.2 Classificação do criptorquidismo.....	3
2.3 Fisiologia do descenso testicular.....	3
2.4 Etiologias.....	5
2.4.1 Falhas na descida testicular.....	5
2.4.2 Falhas genéticas.....	5
2.4.3 Endogamia.....	8
2.4.4 Alteração na função de miRNA.....	8
2.4.5 Influências ambientais.....	9
2.5 Consequências.....	10
2.6 Diagnóstico	12
2.7 Diferentes recomendações das associações de criadores das raças.....	14
3. CONCLUSÃO.....	15
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

A criptorquidia é a falha de um ou ambos os testículos na descida até o saco escrotal e é considerada um dos transtornos de desenvolvimento mais comuns em cavalos (RODGERSON *et al.*, 1997). 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) (DE KRETZER *et al.*, 2004; HUTSON e LOPEZ-MARAMBIO, 2017; YIMPRING *et al.*, 2019). 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 & Barthold, 2009; HAN *et al.*, 2020; JADERKVIST, 2013; MIRABELLA *et al.*, 2021; SCHURINK *et al.*, 2016).

Nos humanos a criptorquidia faz parte da síndrome da disgenesia testicular (SDT) que abrange outros distúrbios reprodutivos masculinos como a hipospádia, redução da qualidade do sêmen e o câncer de testículo. O desenvolvimento e a migração do testículo dependem de interferências hormonais, principalmente de andrógenos e, portanto, precisam de uma interação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal perfeita. As doenças que compõem essa síndrome estão provavelmente ligadas por mecanismos patogênicos comuns que interferem no desenvolvimento normal do testículo fetal (MAIN, 2009). Já nos animais, ainda não há uma descrição dessa síndrome, mas há diversos relatos de criptorquidia nas mais variadas espécies, como jaguatirica (*Leopardus pardalis*) (ARAUJO *et al.*, 2013), girafa (*Giraffa camelopardalis girafa*) (DEACON *et al.*, 2020), além dos animais domésticos, e as alterações reprodutivas ocasionadas por essa enfermidade.

Apesar da falta de informações sobre as causas do criptorquidismo, outros conhecimentos sobre essa enfermidade vêm sendo adquiridos com o intuito de compreendê-la melhor. A prevalência dessa enfermidade é um exemplo disso, ERIKSSON ET AL., 2015 e SCHURINK *et al.*, 2016 realizaram estudos sobre essa informação em cavalos das raças Islandês e Friesian respectivamente. SCHURINK *et al.*, 2016 também pôde observar a herdabilidade dessa enfermidade na raça Friesian. Este mesmo estudo mostrou que a seleção contra o criptorquidismo é possível, entretanto não pode ser baseada no desempenho do animal, uma vez que sua herdabilidade é baixa. Essa afecção é observada em várias raças presentes no Brasil e no mundo e é frequentemente vista em cavalos das raças Quarto de Milha, Percheron, pôneis e mestiços (SCHUMACHER, 2012; ARIGHI, 2007; CATTELAN *et al.*, 2004).

O objetivo deste estudo é reunir as informações mais recentes sobre as possíveis causas do criptorquidismo nos equinos e quais são as consequências observadas até o atual momento para essa espécie.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Anatomia envolvida no descenso testicular

Durante o desenvolvimento fetal, por volta dos 27 dias de gestação, as gônadas equinas surgem retro-peritonealmente às cristas gonadais do embrião, localizadas caudalmente ao rim, e se diferenciam em testículos por volta dos 40 dias de gestação (BERGIN *et al.*, 1970; SMITH, 1975).

O testículo passa pelo canal inguinal, uma passagem oblíqua na parede abdominal pelo qual também atravessam o cordão espermático, o nervo genitofemoral, a vascularização pudenda externa e os vasos linfáticos eferentes dos linfonodos inguinais superficiais (ASHDOWN, 1963; KÖNING & LIEBICH, 2011). Este canal é revestido pelo peritônio formando a túnica vaginal e duas aberturas, a interna e a externa (KÖNING & LIEBICH, 2011). Após a descida testicular ocorre um espessamento do peritônio na origem

da túnica vaginal, denominado anel vaginal. O anel vaginal possui de 1 a 2 cm de diâmetro e acredita-se que funcione como proteção contra a ocorrência de hérnia indireta (ALVES et al., 2002).

2.2. Classificação do criptorquidismo

Nos equinos, o criptorquidismo pode ser classificado de acordo com o canal inguinal, como: criptorquida abdominal completo, criptorquida abdominal incompleto ou abdomino-inguinal e inguinal (ALVES et al., 2002; AMANN & VEERAMACHANENI, 2018). A primeira classificação é dada quando o testículo e as estruturas anexas (epidídimo e ducto deferente) permanecem na cavidade abdominal, sem passar pelo anel vaginal. Neste caso, tanto o anel quanto o processo vaginal são subdesenvolvidos e o testículo localiza-se normalmente próximo ao anel inguinal interno ou entre o rim e a bexiga (ALVES et al., 2002; AMANN & VEERAMACHANENI, 2018). No segundo caso, parte do epidídimo e/ou do ducto deferente ficam no canal inguinal ou então, partes dessas estruturas anexas e do testículo insinuam no canal inguinal, enquanto as outras partes permanecem no abdômen. Por fim, a classificação inguinal ocorre quando o testículo passa pelo anel inguinal, entretanto não chega até a bolsa escrotal, podendo estar retido no canal inguinal ou em posição subcutânea, adjacente ao anel inguinal externo (ALVES et al., 2002; AMANN & VEERAMACHANENI, 2018).

2.3. Fisiologia do descenso testicular

A descida testicular é comandada por três proteínas principalmente, o receptor de androgênio que é responsável por regular a regressão do ligamento suspensor craniano durante o primeiro estágio e pela eversão gubernacular durante o segundo estágio (KAFTANOVSKAYA et al., 2012); a AMH (MIS, substância inibitória de Müller) que é uma glicoproteína que atua na determinação do sexo masculino, sendo também um marcador da maturação das células de Sertoli; e por fim, há o hormônio inibidor da ativina

(INHA) que regula negativamente o hormônio folículo estimulante (FSH), causando um feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

O processo normal de descida testicular pode ocorrer até os 2 ou 3 anos de idade nos equinos, sendo possível realizar a palpação destes ao nascimento, uma vez que a descida ocorre durante o 9º e o 11º mês de gestação (CUNNINGHAM, 2003).

A migração dos testículos ocorre em três fases, sendo elas a migração intra-abdominal, a intra-inguinal e inguino-escrotal (DYCE, 2004). Por volta do 5º mês de gestação, há uma atrofia do ligamento suspensório e o epidídimo desce para o processo vaginal enquanto o testículo continua no abdômen (BERGIN et al., 1970). Na primeira fase o testículo fetal é tracionado caudalmente pelo desenvolvimento do gubernáculo (DYCE, 2004) e por meio da expressão de alguns genes sendo dependente da estimulação da testosterona, migra dentro da cavidade abdominal. Durante todo o processo de migração os testículos sofrem alterações morfológicas, característica restrita à espécie equina: Por volta do oitavo mês de gestação, os testículos apresentam um crescimento desenfreado (DYCE, 2004), a partir daí o gubernáculo começa a encurtar e os testículos começam a regredir principalmente por causa da perda de células intersticiais até durante o último mês de gestação quando passa a ter uma redução da sua massa em 40% por influência da progesterona (COLLIER, 1980; COX, 1993; LEIPOLD *et al.*, 1986).

Para evoluir na migração, o epidídimo e o gubernáculo subperitoneal aumentam de diâmetro, dilatando o anel vaginal e o canal inguinal, aliado a isso há uma elevação na pressão intra-abdominal que permite que a segunda fase ocorra e o testículo passe para o canal inguinal entre 270 e 300 dias de gestação. E a produção de andrógenos gonadais pelo eixo hipotálamo-hipofisário parece ser determinante para que isso ocorra. Começa então a terceira fase que ocorre devido à regressão do gubernáculo que guia os testículos até a bolsa escrotal. Ao chegarem na bolsa escrotal, os testículos voltam a aumentar de tamanho, em

contrapartida, o gubernáculo regride cada vez mais e se diferencia em três segmentos (ALVES *et al.*, 2002). O processo é finalizado em torno de 315 dias de gestação até o décimo dia pós parto.

De acordo com BOOTHE, 1998. não há maior prevalência pelo criptorquidismo unilateral direito ou esquerdo, entretanto, observa-se que as gônadas retidas no antímero esquerdo são normalmente abdominais e as no antímero direito variam igualmente entre inguinais e abdominais. Aproximadamente, 10–15% dos criptorquídicos são afetados bilateralmente (SCHUMACHER *et al.*, 2013). O fato de o testículo direito ser menor do que o esquerdo faz com que este tenda a descer primeiro para a bolsa escrotal do que o esquerdo. Essa diferença de tamanho ainda persiste no período neonatal, o que pode permitir que o testículo direito retorne ao canal inguinal e seja uma possível causa para o criptorquidismo inguinal (SHIRA & GENETZKY, 1982). Com o passar da idade, a incidência da retenção inguinal diminui, enquanto a da retenção abdominal aumenta (RODGERSON & HANSON, 1997).

2.4. Etiologias

2.4.1. Falhas no descenso testicular

Por se tratar de um processo complexo e multifatorial, a migração do testículo pela cavidade abdominal até chegar na bolsa escrotal pode ter falhas e estas podem estar associadas ao criptorquidismo. A função inadequada do gubernáculo, por exemplo, pode resultar na retenção abdominal ou inguinal de um testículo (TROTTER & AANES, 1981; VALDEZ *et al.*, 1979). Assim como falhas na produção de hormônios como a progesterona, causando uma não diminuição do tamanho testicular, impedindo que este passe pelo canal inguinal.

2.4.2. Falhas genéticas

Tendo em vista a suposição de que o criptorquidismo tem como principal causa as mutações genéticas, diversos estudos estão sendo feitos

a fim de que se comprove cientificamente essa teoria: Segundo JÄDERKVIST, 2013 provavelmente o criptorquidismo é afetado por mutações em mais de um gene. Além disso, esse autor cogita a hipótese de que talvez essas mutações não estejam correlacionadas com os genes que controlam a descida e a posição testicular.

Por outro lado, foi observado em um experimento realizado por GUBBELS *et al.*, 2009 que o acasalamento de dois animais portadores era significativamente diferente do acasalamento de dois não portadores e que em um cruzamento de um portador com um não portador não era significativamente diferente, o que indica que possa ser um padrão de herança autossômico recessivo. Aliado a isso, a incidência de criptorquidia foi significativamente maior nos grupos com prole de dois portadores em comparação com toda a população.

HAN *et al.*, 2020 realizaram uma pesquisa focando nos efeitos genéticos do criptorquidismo utilizando cinco cavalos da raça Guanzhong e três da raça Chakouy, sendo um de cada raça criptorquida unilateral. Por conta do baixo número de amostras, esse estudo não teve um poder estatístico de análise tão elevado, entretanto, foram observadas diferenças importantes entre os animais acometidos e os animais normais. Aliando a alta temperatura abdominal aos efeitos dessa doença, eles puderam observar diferenças na expressão gênica entre os testículos decíduos [descendent testis (DTs)] e os não decíduos [undescended testes (UDTs)]. Durante o experimento, observaram os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) dos criptorquídicos e constataram que haviam 48.083 mutações missense e 77.143 mutações sinônimas. Em 46 SNPs foram detectadas 2 mutações em homozigose e 44 heterozigose nos cavalos com criptorquidia unilateral, o que não foi vista em cavalos normais. Essas variações foram vistas em 29 genes.

HAN *et al.*, 2020 também compararam os níveis de expressão gênica entre os UDTs e DTs para determinar os efeitos do criptorquidismo

nos cavalos e 84 genes expressados diferentemente [Differentially expressed genes (DEGs)] foram associados a funções ligadas ao desenvolvimento do esperma e ao desempenho reprodutivo masculino. Destes 84, 11 foram regulados negativamente (down regulation) e associados anteriormente com as bainhas fibrosas dos espermatozoides, manutenção da morfologia nuclear durante a prófase meiótica, produção de esperma e infertilidade masculina. 3 desses 11 DEGs que passaram pelo down regulation (CATSPERD, CATSPER1, CATSPER3) são proteínas do canal de íons do espermatozoide. Essas proteínas contribuem na penetração na zona pelúcida do oócito, pois auxiliam na motilidade hiperativada do espermatozoide. Neste estudo foi encontrada a presença dessas proteínas nos cavalos analisados e pode ser observado que as CATSPER1-4 apresentaram-se em menor expressão nos cavalos UDTs do que nos DTs maduros. LI *et al.*, 2007 e LAMBARD *et al.*, 2004 descobriram que os níveis de transcrição dessas proteínas CATSPER estão correlacionados positivamente com a motilidade do esperma. Assim, diante do observado no estudo de HAN *et al.*, 2020 aliado a esse fato, pode-se dizer que a criptorquidia faz com que os níveis de expressão reduzidos dos genes CATSPER1-4 e conseqüentemente um déficit na fertilidade nos equinos.

Além de todas essas descobertas, foi visto também em dois genes importantes (PPP1R42 e PRICKLE3) a presença de SNPs homozigotos que foram relacionados à anorquia em equinos, apesar de serem necessários novos estudos para confirmar essa teoria.

Outro estudo de interesse ligado a alteração genética como causa do criptorquidismo foi realizado por GHOSH *et al.*, 2020. Nele foi possível observar uma deleção homozigótica, caracterizada pela ausência de dois alelos de um gene, de aproximadamente 200 pares de base no cromossomo 29 de cavalos. E esta foi classificada como um fator de risco para as doenças do desenvolvimento do sexo e distúrbios reprodutivos nos equinos com base em 3 princípios: i) a deleção dos genes AKR1 cuja

ligação com as doenças do desenvolvimento do sexo é cientificamente comprovado em humanos, sendo classificado como essenciais na biossíntese de hormônios esteroides e no desenvolvimento sexual (RIŽNER *et al.*, 2014) ; ii) a frequência da deleção foi maior em cavalos acometidos (8-9%) em comparação com os normais (1-5%) e iii) a maioria (79%) dos cavalos com a deleção possuíam alguma alteração fenotípica.

Embora HAN *et al.*, 2020 tenham denotado como fator de risco e não como uma relação causativa entre genótipo e fenótipo devido as dificuldades de estabelecer valores estatisticamente relevantes, os resultados obtidos podem contribuir para as outras informações sobre alterações genômicas ligadas à reprodução e desenvolvimento sexual já existentes.

2.4.3. Endogamia

A criptorquidia é uma anomalia congênita comum que traz consigo a endogamia e o aumento da prevalência em parentes de primeiro grau, sugerindo que fatores genéticos contribuem para etiologia (CHACKO & Barthold, 2009). Seguindo essa linha de raciocínio, pesquisadores da universidade federal de Viçosa relataram um caso de criptorquidia em jaguatirica, o que os preocupou, visto que essa doença possui uma condição hereditária ligada à baixa variabilidade genética que foi relatada em outros felinos silvestres consanguíneos. Assim, esse fato torna-se preocupante, pois pode ser um indicativo de estar ocorrendo a endogamia na população de jaguatiricas de vida livre segundo os pesquisadores dessa universidade.

2.4.4. Alteração na função de miRNA

MicroRNAs (miRNAs) são uma nova classe de RNAs endógenos que são reconhecidos como reguladores fundamentais da expressão gênica em seres vivos. Eles atuam como silenciadores pós-transcricionais que inibem a tradução de RNAs mensageiros-alvo (RICARTE FILHO *et al.*, 2006).

Relatórios recentes mostraram que alguns genes de miRNA tiveram níveis de expressão relativamente altos no esperma do garanhão, assim suspeita-se que, assim como em humanos e camundongos, os miRNAs podem regular a função espermática, fertilização e o desenvolvimento embrionário inicial em cavalos também. Diante dessa ampla função, MENDELL, J.T. e MAATOUK, D.M presumiram que uma perda total da função miRNA reprime a espermatogênese

Dentre os miRNAs estudados por HAN *et al.*, 2020, dois merecem destaque: miR-34b/c e o miR-449a/b. Acredita-se que esses miRNAs sejam reguladores d expressão do gene NOTCH1, o qual é envolvido na sobrevivência e proliferação de células germinativas nos testículos. Os autores puderam observar que esses miRNAs sofreram significativamente mais downregulation em UDTs do que em DTs. LIU, W.M., 2012 descobriu que o miR-34c é responsável por regular os genes necessários para a primeira divisão de clivagem, assim, quanto menos o miR-34c se expressa em UDTs, maior a chance de fracasso da espermatogênese.

Tendo em vista que os miRNAs têm o potencial de inibir a expressão de proteínas e degradar a expressão de mRNA na proliferação e no desenvolvimento de células germinativas de forma pós-transcricional, essas moléculas foram escolhidas para estudar mais a fundo o criptorquidismo por HAN *et al.*, 2020. Esses pesquisadores supõem que à medida que os garanhões vão amadurecendo sexualmente, um número de transcritos de miRNA são necessários para regular os processos relacionados ao desenvolvimento sexual.

2.4.5. Influências ambientais

Além das influências endógenas de cada indivíduo, há as influências ambientais que podem estar associadas ao criptorquidismo. Em um estudo feito por KLONISCH *et al.*, 2004, verificou-se que a prematuridade, o baixo peso ao nascer e a exposição materna a estrógenos

no primeiro trimestre da gestação levaram a um aumento da frequência de criptorquidia.

Segundo CHACKO & Barthold, 2009 alguns produtos químicos ambientais persistentes, como por exemplo os pesticidas policlorados e retardadores de chama polibromados, elucidou o pensamento acima e foram associados com má descida testicular e câncer de testículo. Outros dois causadores dessas enfermidades são o consumo de álcool e o tabagismo materno durante a gravidez.

Apesar de os animais não estarem tão susceptíveis a esses fatores ambientais discutidos na medicina humana, JÄDERKVIST *et al.*, 2013 presume em seu estudo que o ambiente também pode interferir na saúde reprodutiva animal, entretanto, é mais difícil de ser observado, visto que os filhos das éguas normalmente nascem nos mesmos local, são alimentados da mesma maneira e mantidos nas mesmas pastagens.

2.5. Consequências

Segundo NEPAL *et al.*, 2018, os testículos retidos na cavidade abdominal podem desencadear uma série de afecções, como por exemplo queda da fertilidade, trauma, torção testicular seguida de abdômen agudo, hérnias inguinais e tumores. É sabido que em humanos os tumores testiculares ocorrem mais em cerca de 10-15% nos homens criptorquídeos do que nos não criptorquídeos (NEPAL *et al.*, 2018). Em animais é difícil de estimar a ocorrência de tumores testiculares e a prevalência dentro das espécies pois a maioria dos casos são castrados ou morrem antes de serem avaliados. Entretanto, a partir do que foi observado em estudos prévios classificou-se os tumores de testículo dos animais domésticos sendo eles: tumores de células germinativas, incluindo carcinoma *in situ* (CIS), seminoma gonocítico e espermatocítico; tumores de células não germinativas, incluindo tumores de células de Leydig, tumores de células de Sertoli, tumores de células do estroma e adenoma da rete testis;

tumores mistos; e lesões semelhantes a um tumor incluindo hiperplasia de células de Leydig e microlitíase (KENNEDY *et al.*, 1998; AMANN e VEERAMACHANENI, in preparation).

Estudo comprovam que além de possuir uma localização diferente, o testículo criptorquídico possui alterações macroscópicas e microscópicas na sua estrutura (VILAR *et al.*, 2018; CATELLAN *et al.*, 2004). Mesmo nos casos de criptorquidia unilateral, o testículo retido apresenta consistência mole, hipoplasia e alterações fibróticas em seus condutos, principalmente na cauda do epidídimo (THOMASSIAN, 2005). Esses testículos comprometidos possuem tamanhos médios de 57 x 40 x 17mm nos testículos abdominais, 55 x 34 x 26mm nos testículos inguinais e de 102 x 64 x 46mm nos escrotais, com pesos médios de 64,3g e 57,8g e 232,7g, respectivamente (CATELLAN *et al.*, 2004).

Consequentemente, outra decorrência observada nos criptorquidas é a diferença na fertilidade quando comparados aos machos não acometidos: a maioria dos garanhões criptorquidas unilaterais que possuem um testículo normal são férteis, entretanto, os cavalos que são bilaterais são estéreis (MUELLER & PARKS, 1999; BLADON, 2002). Segundo ARIGHI *et al.*, 1986, o testículo não descíduo possui alterações no epitélio tubular do testículo, o que implica na não produção de espermatozoides viáveis e na produção espermatócitos primários como os estágios mais maduros das células espermatogênicas. Entretanto, isso não quer dizer que esses animais podem receber o mesmo manejo dos cavalos castrados pois os testículos ainda são capazes de produzir testosterona como um garanhão normal (CORYN *et al.*, 1981), uma vez que as células de Leydig que são responsáveis pela produção deste hormônio têm uma capacidade maior de suportar as temperaturas mais elevadas da cavidade abdominal dos garanhões quando comparadas às células do epitélio seminífero (ARIGHI & BOSU, 1989).

Por outro lado, um estudo feito por HEJMEJ & BILINSKA, 2008 vai de encontro ao pensamento de que a produção de testosterona é igual nos

animais criptorquidas e nos garanhões normais: descobriu-se o efeito do criptorquidismo na função das células de Leydig, por meio de imunohistoquímica. Constatou-se que nos testículos não descíduos a intensidade da coloração para os receptores do hormônio luteinizante (LH) (responsável pelo controle da célula de Leydig na produção de testosterona) e 3 β -hidroxisteróide (3 β -HSD) foi mais fraca, enquanto que a coloração nos garanhões foi mais forte. Além disso, por meio de uma análise radioimunológica, observou-se um desequilíbrio entre androgênios e estrogênios nos testículos criptorquídeos, pois houve uma diminuição da expressão de LHR e 3 β -HSD e um aumento da expressão da aromatase que converte testosterona em estradiol. Ou seja, há uma disfunção das células de Leydig e uma consequente diminuição da síntese de testosterona e um aumento da aromatização dos androgêneos nos testículos não decíduos.

Uma outra consequência do criptorquidismo observada por HAN *et al.*, 2020 foi a perda óssea. Em um estudo realizado por VANDENPUT *et al.*, 1997, onde foi feita a perda óssea induzida por orquiectomia, observou-se que esta perda está associada com andrógenos, resultando na osteopenia. Ao estudar a diferenciação do osteoclasto, VANDENPUT *et al.*, 1997 constatou que a testosterona afeta as células do estroma da medula óssea e os osteoblastos por meio de receptores de androgênios e inibe a liberação de citocinas promotoras dessa diferenciação.

A partir disso, HAN *et al.*, 2020 especularam que a testosterona produzida pelos cavalos criptorquídeos influencia na perda óssea que está associada com a diferenciação dos osteoclastos. Essa diferenciação também é regulada pela sinalização de NF-kappa B pois OZAKI *et al.*, 1997 descobriu que seus inibidores NF-kappa B podem induzir a apoptose de osteoclastos maduros e inibir a reabsorção óssea por osteoclastos isolados.

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico para criptorquidia pode ser feito clinicamente entre os 2 e 3 anos de idade dos cavalos por meio da inspeção e palpação da bolsa escrotal e decorrente confirmação ou não da presença integral de ambos os testículos na bolsa (CATTELAN *et al.*, 2004), por palpação retal (SOUZA *et al.*, 2011; BLANCHARD *et al.*, 2003), por auxílio de imagem de ultrassom abdominal ou então por meio do histórico detalhado do animal, obtendo informações como raça, propriedade anterior, exames veterinários e procedimentos cirúrgicos prévios (CHACKO & BARTHOLD, 2009). Caso não haja nenhuma comprovação de castração ou de retenção testicular em abdômen ou canal inguinal, o diagnóstico de criptorquidia pode ser concluído.

Buscando meios de diagnósticos mais precoces, alguns pesquisadores estão investindo em exames simples e não invasivos que analisem amostras de sangue ou urina com o propósito de diferenciar os criptorquidas dos animais castrados: MURASE *et al.*, 2015 confirmou a utilidade da medição de nível sérico do AMH para confirmar a presença de tecido testicular em equinos. COX, 1982; COX *et al.*, 1986; ARIGHI & BOSU, 1989; CLAES *et al.*, 2013 demonstraram a validade da determinação dos níveis plasmáticos de testosterona para essa finalidade. Já no estudo realizado por VILAR *et al.*, 2018 não foi administrado o hCG na realização do exame. Como resultado, os autores chegaram à comparação dos níveis de testosterona plasmática entre garanhões, criptorquídeos e cavalos castrados, sendo esta a ordem decrescente das quantidades deste hormônio. Eles puderam observar que a quantidade de testosterona plasmática era diretamente proporcional à quantidade de células de Leydig nos testículos, ou seja, os testículos que estavam na bolsa escrotal apresentavam um maior número dessas células do que os testículos não decíduos. A partir do observado, VILAR *et al.*, 2018 acreditam que a medição da testosterona plasmática pode ser usada como diagnóstico clínico para o criptorquidismo sem ter a necessidade de realizar a

estimulação com hCG. PALMER *et al.*, 1998 também apresenta uma outra maneira de diagnóstico para o criptorquidismo: medição de estrógenos urinários. Esse é um outro método não invasivo e de fácil análise para equinos.

2.7. Diferentes recomendações das associações de criadores das raças

Conforme o exposto anteriormente, é sabido que a manutenção de cavalos com testículos criptorquídicos pode trazer impasses na criação de cavalos seja para a própria saúde do indivíduo ou pelo comportamento de garanhão que este pode apresentar. Entretanto, há uma variedade de condutas adotadas pelas associações de criação das raças de cavalos pelo mundo que acabam permitindo um maior avanço dessa afecção.

Na criação de cavalos da raça American Trotter há divergências dependendo do país de origem: Nos Estados Unidos e no Canadá, quando um potro dessa raça é registrado na US Trotting Association (USTA) ou na Canadian Standardbred, o criptorquidismo é uma das opções de gênero. Sendo as outras: égua, égua esterilizada, garanhão ou cavalo castrado, sendo o gênero constantemente atualizado em caso de castração, por exemplo (CHUNKO & PESS, 2012). Por outro lado, na Suécia funciona de uma outra maneira, sendo que nenhuma informação sobre o descenso dos testículos é informada no registro.

Outra alternativa de documentação é o que ocorre na American Quarter Horse Association (AQHA), essa associação exige que conste no certificado de registro do animal que ele é criptorquidismo. Outrossim, algumas associações adotam medidas mais incisivas frente a essa situação. A federação internacional de associações de cavalos islandeses (FEIF) diz em seu documento oficial que todos os garanhões e éguas usados na reprodução devem estar livres de defeitos genéticos e de defeitos nos órgãos reprodutivos.

Assim como no exterior, cada associação Brasileira possui suas especificações quanto ao criptorquidismo e defeitos reprodutivos. No regulamento do serviço de registro genealógico do cavalo mangalarga marchador o criptorquidismo é um fator desclassificatório para a raça, ou seja, um garanhão criptorquida não pode ser registrado.

Nos cavalos quarto de milha a situação é um pouco diferente, apenas os animais homozigotos com defeitos genéticos, ou seja, aqueles que possuem os dois alelos mutados para as doenças que comprovadamente são adquiridas por meio de transmissão genética são rejeitados no registro. Para a ABQM (associação brasileira de criadores de cavalo quarto de milha) o criptorquidismo é considerado como uma característica indesejável e deve ser indicada no Certificado de Propriedade ABQM. Além disso, a associação não recomenda que os animais afetados sejam usados na reprodução, mas não proíbe tal ação, diferentemente dos casos dos animais heterozigotos para as doenças geneticamente transmissíveis que são autorizados tanto para registro (devidamente certificado) como para reprodução.

3. CONCLUSÃO

O criptorquidismo é uma enfermidade que pode ocorrer em machos de qualquer espécie, sendo frequente em caprinos, equinos e em alguns casos em bovinos (HAFEZ & HAFEZ, 2004). As suas causas ainda são parcialmente desconhecidas e precisam ser melhor pesquisadas, entretanto, com o que há descrito é possível predizer que a causa genética é a de maior importância, visto que há estudos que comprovam as diferenças na estrutura genética dos animais acometidos.

A partir disso, diversas vertentes para essa causa estão sendo criadas como por exemplo a feita por JÄDERKVIST, 2013 que mostra em seu estudo a probabilidade de a causa ser feita por mutações em mais de um gene; ou então a pesquisa feita por GUBBELS *et al.*, 2009 que observaram,

por meio de acasalamentos de animais portadores ou não do criptorquidismo, a possibilidade de ser por um padrão de herança autossômica recessiva.

Independentemente da causa, é possível observar que os animais criptorquidas têm consequências irreversíveis por conta dessa enfermidade. Sendo essas mais brandas como a queda da fertilidade quando comparados aos garanhões sadios ou então mais preocupantes como os tumores de testículo e as crises de abdômen agudo causadas pelo testículo retido (NEPAL *et al.*, 2018).

É de extrema importância que os proprietários e criadores de cavalos tenham consciência dessa enfermidade e das suas consequências a fim de que se tomem as devidas precauções frente a esses casos. Assim, é de grande valia que as associações de criação e os proprietários exijam pelo menos que o diagnóstico dos cavalos, sendo garanhão, criptorquida ou castrado, seja levado em consideração no registro ou no momento da compra. Além disso, é interessante que esse registro seja aberto às alterações conforme o status reprodutivo do animal seja modificado.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, G.E.S *et al.* Criptorquidia em eqüinos. **Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia (Brasil)**, Brasília - DF, v. 1, n. 38, p. 7-17, 2002.

ARAUJO, Gediendson Ribeiro de *et al.* Criptorquidismo em jaguatirica de vida livre capturada no Parque Estadual do Rio Doce, Brasil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 65, p. 1-5, 2013.

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

CUNNINGHAM, James G. Tratado de **fisiología veterinaria**. Madrid: Elsevier, 2003.

DE MELO, Ubiratan Pereira; FERREIRA, Cíntia. Criptorquidismo em equinos: Revisão de literatura e relato de 20 casos. **PUBVET**, Maringá, v. 15, p. 176, 2021.

FEIF INTERNATIONAL FEDERATION OF ICELANDIC HORSE ASSOCIATIONS. **FEIF General Rules and Regulations**. [S. l.]: FEIF, 2019.

GHOSH, Sharmila *et al.* Characterization of a homozygous deletion of steroid hormone biosynthesis genes in horse chromosome 29 as a risk factor for disorders of sex development and reproduction. **Genes**, Basel, v. 11, n. 3, p. 251, 2020.

HAN, Haoyuan *et al.* Comparative Transcriptomics analysis of testicular miRNA from cryptorchid and normal horses. **Animals**, Basel, v. 10, n. 2, p. 338, 2020.

HAN, Haoyuan *et al.* Transcriptomic Analysis of Testicular Gene Expression in Normal and Cryptorchid Horses. **Animals**, Basel, v. 10, n. 1, p. 102, 2020.

HEJMEJ, Anna; BILIŃSKA, Barbara. The effects of cryptorchidism on the regulation of steroidogenesis and gap junctional communication in equine testes. **Endokrynologia Polska**, Warszawa, v. 59, n. 2, p. 112-118, 2008.

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

MIRABELLA, Nicola *et al.* Differential abundances of AQP3 and AQP5 in reproductive tissues from dogs with and without cryptorchidism. **Animal Reproduction Science**, Amsterdam, v. 228, p. 106735, 2021.

NEPAL, Pankaj; KUMAR, Devendra; OJILI, Vijayanadh. Abnormal descent of the testis and its complications: a multimodality imaging review. **SA Journal of Radiology**, Randburg, v. 22, n. 1, p.1374, 2018.

PALME, Rupert; SYKORA, Sabine. Hormonal diagnosis of equine cryptorchidism. **Wiener Tierärztliche Monatsschrift**, Vienna, v. 85, p. 188-191, 1998

RICARTE FILHO, Júlio; KIMURA, Edna Teruko. MicroRNAs: nova classe de reguladores gênicos envolvidos na função endócrina e câncer.

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, São Paulo, v. 50, p. 1102-1107, 2006.

RODGERSON, Dwayne H.; HANSON, R. Reid. Cryptorchidism in horses. 1. Anatomy, causes, and diagnosis. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, Princeton, v. 19, n. 11, p. 1280-1289, 1997.

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

SILVA, Marcelo de Oliveira Caron *et al.* Criptorquidismo em equinos. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, Garça, v. 21, n. 3, p. 160-162, 2007.

SURIYAPHOL, Gunnaporn *et al.* Testicular gene expression of anti-Müllerian hormone, androgen receptor and inhibin alpha subunit in porcine cryptorchidism. **Thai Journal of Veterinary Medicine**, Thailand, v. 50, n. 2, p. 211-217, 2020.

VILAR, Jose M. *et al.* Histological, cytogenetic and endocrine evaluation in twenty-five unilateral cryptorchid horses. **Journal of Applied Animal Research**, India, v. 46, n. 1, p. 441-444, 2018.