

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



USO DE ACETATO DE LEUPRORRELINA NA REGRESSÃO DOS SINAIS CLÍNICOS DE
QUISTOS OVÁRICOS EM PORQUINHO-DA-ÍNDIA (*CAVIA PORCELLUS*) - ESTUDO
RETROSPETIVO

CATARINA DE TOVAR FARO WALLENSTEIN

ORIENTADORA:

Doutora Anabela de Sousa Santos Silva
Moreira

TUTORA:

Mestre Maria João de Carvalho Neto da
Costa

2023

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



USO DE ACETATO DE LEUPRORRELINA NA REGRESSÃO DOS SINAIS CLÍNICOS DE
QUISTOS OVÁRICOS EM PORQUINHO-DA-ÍNDIA (*CAVIA PORCELLUS*) - ESTUDO
RETROSPETIVO

CATARINA DE TOVAR FARO WALLENSTEIN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

VOGAIS:

Doutora Luísa Maria Freire Leal Mateus
Doutora Anabela de Sousa Santos Silva
Moreira

ORIENTADORA:

Doutora Anabela de Sousa Santos Silva
Moreira

TUTORA:

Mestre Maria João de Carvalho Neto da
Costa

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: CATARINA DE TOVAR FARO WALLENSTEIN

Título da Tese ou Dissertação: USO DE ACETATO DE LEUPRORRELINA NA REGRESSÃO DOS SINAIS CLÍNICOS DE QUISTOS OVÁRICOS EM PORQUINHO-DA-ÍNDIA (*CAVIA PORCELLUS*) – ESTUDO RETROSPETIVO

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas):

Designação do curso de

Mestrado ou de

Doutoramento:

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

Clínica

Produção Animal e Segurança Alimentar

Morfologia e Função

Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 11 de Dezembro de 2023

Assinatura: _____

Catarina Wallenstein

Agradecimentos

O primeiro agradecimento tem que ser dedicado aos meus pais, Nicolau e Paula, por me terem apoiado em tudo o que eu sempre quis. Deram-me todas as condições para que eu conseguisse atingir os objetivos que eu tinha e ainda tenho. Também tenho que agradecer toda a paciência, os telefonemas em pânico, as mensagens de força e os incentivos espontâneos. Sem vocês não seria a pessoa que sou hoje, nem teria alcançado tanto, é um orgulho poder dizer que sou vossa filha. Agora é que está mesmo quase!

Ao meu irmão, Zé Miguel, por apesar de me estar sempre a chatear, eu sei que no fundo pude e posso sempre contar contigo para me fazeres rir.

À minha família, aos presentes e aos que infelizmente já cá não estão, por todos os almoços, jantares e momentos que me fizeram tão feliz.

À minha orientadora, Professora Doutora Anabela Moreira, principalmente por me ter amparado num momento tão desesperante e apesar de “não perceber bola destes bichos”, acolheu-me com muito carinho. Obrigada por todo o apoio e paciência comigo, pelos conselhos e chamadas de atenção e por tudo o que me foi ensinando.

Ao Professor Doutor Telmo, pela paciência e por ajudar uma pessoa que se calhar mais facilmente percebia chinês do que estatística.

A toda a equipa da Clínica Veterinária de Telheiras: Dra. João, obrigada por todo o apoio, pela simpatia, pela amizade, pelas gargalhadas, pela paciência, por todos os bicos e unhas cortadas, por aturar o meu entusiasmo sempre que aparecia uma espécie diferente, por tudo o que me ensinou. Dulce, obrigada pelas dicas, pela paciência ao deixares-me colocar os cateteres e por me mostrares que a ecografia até pode ser engraçada. Sofia, obrigada pela tua energia e o teu entusiasmo quando me mostravas casos, pela amizade, pelos abraços, até mesmo pelas consultas imaginárias com o elefante de cocô. Inês, obrigada por confiares em mim em tanta coisa, pela amizade, pelas noitadas, pelo o apoio todo com o teu afilhado, pelos risos, pelas waffles com gelado, pelas asinhas, pelas idas ao Aldi, por tudo mesmo. Ritinha, muito obrigada por todas as gargalhadas, por me mostrares que nunca conheci ninguém que tivesse o amor que tens pelos animais. Patrícia, obrigada pelos fins de semana que se tornavam mais divertidos contigo a chatear a Maria, por alinhares comigo nas brincadeiras, pelas danças, pelos lanchinhos. Obrigada a todas vocês que tornaram este estágio uma aventura incrível da qual eu nunca me vou esquecer.

Não posso deixar de agradecer ao Professor Doutor Barcelos, pela confiança que sempre teve em mim, pela amizade e por toda a paciência mesmo quando eu “estava noutra galáxia”.

Aos meus amigos mais próximos e que sempre estiveram comigo desde o primeiro dia André, Inês, Daniela, Leonor, Luísa e Susana, obrigada por estes 6 anos de festa, de bebedeiras, de diversão e de algum sofrimento também.

À minha melhor amiga e companheira de casa, à minha Nêspira, por me ter apoiado e por ter sido uma constante ao longo deste percurso. Foste uma das coisas que estou mais agradecida por ter encontrado neste curso. Todos os momentos, bons e maus, todas as nossas brincadeiras, todas as nossas aventuras. Love you in case I die.

À minha pequenina, Daniela, obrigada por toda a paciência com as minhas crises existenciais, por todas as nossas tardes a vegetar no sofá, por todos os dilemas da mudança da ilha, por todos os almoços e jantares. Obrigada mesmo por tudo.

Ao Diogo, por ter sido uma surpresa tão boa, por todo o amor, carinho e motivação para acabar esta tese. Por todos os abraços e mimos em dias bons e menos bons.

À minha VETuna, a minha família fora de casa, que fez com que a minha vida académica fosse mais divertida, mais completa. Obrigada por todos os jantares, pelos festivais, pelas aventuras incríveis que passamos juntos. Obrigada por todas as amizades que vou levar para a vida.

Aos meus animais que me fizeram querer continuar este percurso sempre que a dúvida espreitava, Truska, Thomas, Lhocas, Manjerição e Camomila. Faço isto por vocês, para poder continuar a dar o melhor de mim a vocês.

A todos os que ficaram por mencionar ou os que ficaram nas entrelinhas, o meu mais sincero OBRIGADA!

Resumo

Uso de Acetato de Leuprorrelina na regressão dos sinais clínicos de quistos ováricos em Porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*) – estudo retrospectivo

Atualmente, o interesse pelos novos animais de companhia é cada vez maior, fazendo com que a medicina de animais exóticos se desenvolva e cresça, sendo uma dessas o Porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*).

A presença de quistos ováricos é uma constante em porquinhos-da-Índia, diminuindo consideravelmente a sua qualidade de vida devido aos sinais clínicos associados. Existem vários tipos de quistos ováricos, os serosos, os foliculares ou os paraovarianos. O diagnóstico da presença de quistos ováricos é efectuado por ecografia mas só é possível determinar o tipo de quisto através da histopatologia. Os animais podem exibir alopecia simétrica bilateral, corrimento sanguinolento, quistos ováricos palpáveis, dilatação do abdómen, aumento do comportamento sexual, prostração, perda de peso e perda de apetite. O tratamento consiste na realização de ovariectomia ou quando não é possível, opta-se pelo tratamento médico que consiste em terapia hormonal. Existem vários tipos de protocolos de terapia hormonal, mas neste estudo considerou-se o uso do acetato de leuprorrelina.

Neste estudo retrospectivo procurou caracterizar-se a doença quística ovárica quanto à idade do animal, ao tamanho e à localização dos quistos ováricos e aos sinais clínicos apresentados. E além disso, procurou-se estabelecer uma relação entre a idade e o tamanho dos quistos ováricos e ainda entre a localização dos quistos e o aparecimento de cada sinal clínico. Por fim, pretendeu-se avaliar qual o efeito do acetato de leuprorrelina na regressão dos sinais clínicos.

A amostra foi constituída por 39 porquinhos-da-Índia, todos diagnosticados com quistos ováricos, com uma média de 3,8 anos de idade. O tamanho dos quistos variou desde os 0,3 aos 3,5 cm, no lado esquerdo e dos 0,5 aos 3,5 cm, no lado direito. Houve uma prevalência de 72,6% (28/39) de quistos bilaterais e de 28% (11/39) quistos unilaterais. Destes últimos, 20% (8/39) encontravam-se no lado esquerdo e 8% (3/39) no lado direito. Verificou-se a presença de alopecia em 46,15% (18/39); corrimento sanguinolento vulvar em 12,83% (5/39); aumento do comportamento sexual em 10,26 (4/39); dilatação do abdómen em 28,21% (11/39); perda de apetite em 74,36% (29/39); perda de peso em 84,62% (33/39); prostração em 66,67% (26/39); e quistos ováricos palpáveis em 33,33% (13/39). A regressão dos sinais clínicos foi conseguida em 91,3% (21/23) no grupo de Tratamento e em 0% (0/16) no grupo de Controlo. O acetato de leuprorrelina mostrou-se ser uma boa opção para a regressão dos sinais clínicos em quistos ováricos em porquinhos-da-Índia.

Palavras-chave: porquinho-da-Índia, quistos ováricos, sinais clínicos, acetato de leuprorrelina, terapêutica.

Abstract

The use of Leuprolide acetate in the regression of the clinical signs of ovarian cysts in Guinea Pigs (*Cavia porcellus*) – Retrospective Study

Nowadays, interest in new companion animals is increasing, causing exotic animal medicine to develop and grow, one of those being the guinea pig (*Cavia porcellus*).

The presence of ovarian cysts is a constant in guinea pigs, decreasing considerably their quality of life due to the associated clinical signs. There are several types of ovarian cysts, the serous, the follicular or the paraovarian. Ovarian cysts are diagnosed by ultrasound, but the type of cyst can only be determined by histopathology. Animals may exhibit bilateral symmetrical alopecia, vaginal bleeding, palpable ovarian cysts, dilated abdomen, increased sexual behavior, prostration, weight loss, and loss of appetite. The treatment is done by ovariectomy or when this is impossible, we opt for medical treatment consisting of hormone therapy. There are several types of hormone therapy protocols, but in this study the use of leuprolide acetate was considered.

This retrospective study aimed to characterize ovarian cystic disease in terms of age of the animal, size and location of ovarian cysts and the presented clinical signs. It was also sought to establish a relationship between age and size of ovarian cysts and between the location of the cysts and the appearance of each clinical sign. Finally, it was intended to assess the effect of leuprolide acetate in the regression of clinical signs.

The sample consisted of 39 guinea pigs, all diagnosed with ovarian cysts, with a mean age of 3,8 years. The size of the cysts ranged from 0,3 to 3,5 cm on the left side and from 0,5 to 3,5 cm on the right side. There was a prevalence of 72% (28/39) of bilateral cysts and 28% (11/39) of unilateral cysts. Of the latter, 20% (8/39) were on the left side and 8% (3/39) on the right side. It was found the presence of alopecia in 46,15% (18/39); vaginal bleeding in 12,83% (5/39); increased sexual behavior in 10,26 (4/39); abdomen dilation in 28,21% (11/39); loss of appetite in 74,36% (29/39); weight loss in 84,62% (33/39); prostration in 66,67% (26/39); and palpable ovarian cysts in 33,33% (13/39). The regression of the clinical signs was achieved in 91,3% (21/23) in the Treatment group and in 0% (0/16) in the Control group. Leuprolide acetate was shown to be a good option for the regression of clinical signs of ovarian cysts in guinea pigs.

Keywords: guinea pig, cystic ovaries, clinical signs, leuprolide acetate, treatment.

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice Geral.....	vii
Índice de figuras.....	ix
Índice de tabelas.....	x
Índice de gráficos.....	xi
I. Relatório das atividades desenvolvidas durante o estágio.....	1
II. Revisão Bibliográfica.....	3
1. Introdução	3
2. Anatomofisiologia dos folículos ovários	3
2.1. Foliculogénese.....	3
2.2. Controlo hormonal	5
3. Ciclo reprodutivo do Porquinho-da-Índia.....	5
4. Quistos ováricos.....	7
4.1. Tipos de quistos ováricos	7
4.2. Sinais clínicos	9
4.3. Diagnóstico	11
4.3.1. Hematologia, análises bioquímicas e ensaios hormonais.....	11
4.3.2. Imagiologia	11
4.3.3. Citologia.....	12
4.3.4. Histopatologia	12
4.3.5. Aspectos macroscópicos	13
4.4. Terapêutica	13
4.4.1. Terapêutica Cirúrgica	14
4.4.2. Drenagem percutânea.....	15
4.4.3. Terapêutica Farmacológica	16
III. O uso de Acetato de Leuprorrelina na regressão dos sinais clínicos em Porquinho-da-Índia (Cavia porcellus) com quistos ováricos – Estudo retrospectivo.....	20
1. Introdução e objetivos do estudo	20
2. Materiais e métodos.....	20
2.1. Amostra.....	20

2.2.	Compilação de Dados, critérios de análise e formação de grupos de unidades amostrais	21
2.3.	Gestão de dados e Análise estatística.....	22
3.	Resultados.....	22
3.1.	Idade e Terapêutica	24
3.2.	Localização e Dimensão dos Quistos.....	25
3.3.	Sinais clínicos	27
3.3.1.	Alopécia	27
3.3.2.	Corrimento sanguinolento vulvar	29
3.3.3.	Alteração do comportamento sexual	30
3.3.4.	Dilatação do abdómen.....	32
3.3.5.	Perda de apetite	33
3.3.6.	Perda de peso	34
3.3.7.	Prostração	36
3.3.8.	Presença de quistos ováricos palpáveis.....	37
3.4.	Regressão dos sinais clínicos.....	38
4.	Discussão dos resultados	39
5.	Conclusão	43
IV.	Bibliografia	45

Índice de figuras

Figura 1 - Esquema histológico dos folículos durante as diferentes fases da foliculogénese (Adaptado de Erickson G, 1987).....	4
Figura 2 - Alopecia em Porquinho-da-Índia (original). a- Face ventral do abdómen e patas. b – Região do flanco.....	10
Figura 3 - Útero e anexos após ovariectomia (original).....	14
Figura 4 - Variantes do GnRH (adaptado de Grove-Strawser <i>et al.</i> , 2002).....	17

Índice de tabelas

Tabela 1 - Caracterização sumária da amostra (n=39).	23
--	----

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Distribuição dos animais pelas classes etárias.	24
Gráfico 2 - Distribuição dos animais pelos grupos de Tratamento e de Controlo.	24
Gráfico 3 - Distribuição por quartis das idades dos grupos (Controlo e Tratamento).	25
Gráfico 4 - Distribuição da localização dos quistos.	25
Gráfico 5 - Distribuição da dimensão dos quistos do ovário esquerdo.	26
Gráfico 6 - Distribuição da dimensão dos quistos do ovário direito.	26
Gráfico 7 – Distribuição de frequências relativas de animais com alopecia nos grupos Tratamento e Controlo.	28
Gráfico 8 - Distribuição de frequências relativas de animais com alopecia com quistos bilaterais e unilaterais.	28
Gráfico 9 - Distribuição de frequências relativas de animais com corrimento sanguinolento vulvar nos grupos Tratamento e Controlo.	29
Gráfico 10 - Distribuição de frequências relativas de animais com corrimento sanguinolento vulvar com quistos bilaterais e unilaterais.	30
Gráfico 11 - Distribuição de frequências relativas de animais com aumento do comportamento sexual nos grupos Tratamento e Controlo.	31
Gráfico 12 - Distribuição de frequências relativas de animais com aumento do comportamento sexual com quistos bilaterais e unilaterais.	31
Gráfico 13 - Distribuição de frequências relativas de animais com dilatação do abdómen nos grupos Tratamento e Controlo.	32
Gráfico 14 - Distribuição de frequências relativas de animais com dilatação do abdómen com quistos bilaterais e unilaterais.	33
Gráfico 15 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de apetite nos grupos Tratamento e Controlo.	33
Gráfico 16 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de apetite com quistos bilaterais e unilaterais.	34
Gráfico 17 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de peso nos grupos Tratamento e Controlo.	35
Gráfico 18 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de peso com quistos bilaterais e unilaterais.	35
Gráfico 19 - Distribuição de frequências relativas de animais com prostração nos grupos Tratamento e Controlo.	36
Gráfico 20 - Distribuição de frequências relativas de animais com prostração com quistos bilaterais e unilaterais.	37
Gráfico 21 - Distribuição de frequências relativas de animais com presença de quistos palpáveis nos grupos Tratamento e Controlo.	37

Gráfico 22 - Distribuição de frequências relativas de animais com presença de palpáveis com quistos bilaterais e unilaterais.....	38
Gráfico 23 - Distribuição de frequências relativas de animais com regressão dos sinais clínicos nos grupos Tratamento e Controlo.....	39

Lista de abreviaturas

CAMV – Centro de atendimento médico veterinário

FeLV - vírus da leucemia felina (do inglês *Feline Leukemia vírus*)

FIV - Vírus da imunodeficiência felina (do inglês *Feline Immunodeficiency virus*)

FSH – Hormona Folículo-Estimulante (do inglês *Follicle Stimulating Hormone*)

GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotropina (do inglês *Gonadotropin-releasing Hormone*)

gpGnRH –GnRH dos porquinhos-da-Índia (do inglês *Guinea Pig GnRH*)

hCG – Gonadotropina Coriônica Humana (do inglês *Human Chorionic Gonadotropin*)

IGF – Fatores de crescimento semelhante à insulina (do inglês *Insulin-like Growth Factor*)

IM – Via Intramuscular

LH – Hormona Luteínica (do inglês *Luteinizing Hormone*)

mGnRH – GnRH dos mamíferos (do inglês *Mammal GnRH*)

OVH – Ovariohisterectomia

PAAF – Punção Aspirativa de Agulha Fina

SC – Via Subcutânea

TGF B - membros da família do fator de crescimento transformador beta (do inglês *Transforming Growth Factor Beta*)

USP – Farmacopeia dos Estados Unidos da América (do inglês *United States Pharmacopeia*)

VEGF - fator de crescimento endotelial vascular (do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*)

I. Relatório das atividades desenvolvidas durante o estágio

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV) foi realizado na Clínica Veterinária de Telheiras, em Lisboa, sob orientação da Dra. Maria João Costa. Teve a duração de 6 meses, de 2 de setembro de 2021 a 28 de fevereiro de 2022, num total de 949 horas.

Durante o estágio curricular foi possível acompanhar todo o corpo clínico em diversas áreas como, por exemplo, consultas de medicina geral, internamento, imagiologia, cirurgia, emergências médicas, serviço de patologia clínica e, ocasionalmente, consultas de cardiologia e ortopedia. Apesar de o objetivo do estágio ter sido mais direcionado para a área de animais exóticos, também houve a oportunidade de trabalhar com outros animais de companhia, mais especificamente cães e gatos.

Na área da medicina geral, acompanharam-se consultas de primeira opinião, consultas de seguimento e consultas de segunda opinião. Nestas foi possível participar na anamnese, no exame físico geral, na contenção de pacientes, administração de vacinas ou de terapêutica necessária e ainda na colheita de amostras biológicas, como sangue, urina, cerúmen, fezes e pelos. Fez-se também a colocação de implantes de deslorelina e *microchips*, corte de unhas em mamíferos e aves, corte de bicos e de guias em aves e auxiliou-se nas eutanásias.

Foi também possível contactar com os detentores, de modo a informá-los e instruí-los sobre o manejo do seu animal, tendo em atenção as necessidades de cada espécie, nomeadamente sobre a prevenção de doenças infecciosas e parasitárias, a alimentação, os cuidados de higiene e o ciclo reprodutivo.

No final de cada consulta, havia uma breve discussão do caso com o clínico assistente sobre os exames complementares, diagnósticos diferenciais, estratégia terapêutica, prognóstico, entre outros.

No internamento, foi possível observar o comportamento natural e de dor/desconforto dos animais tendo em atenção a espécie e ainda acompanhar a evolução dos animais internados, através da avaliação de alguns parâmetros básicos como a frequência cardíaca e respiratória, a temperatura retal, o tempo de repleção capilar, o grau de desidratação, a medição de valores de glicémia. Auxiliou-se também na preparação e administração de medicamentos pelas vias oral, tópica (dérmica e ocular), subcutânea, endovenosa e intramuscular. Foram ainda executadas, com supervisão quando necessário, colheitas de sangue para análise, colocação de cateteres endovenosos, limpeza de feridas, realização de pensos, banhos e alimentação forçada. Sempre que possível, discutiam-se os casos clínicos, prováveis abordagens de diagnóstico e de terapêutica e realizava-se a alta dos pacientes.

No serviço de imagiologia, realizaram-se vários exames onde foi possível aprender mais sobre a escolha de constantes e planos radiográficos indicados, o posicionamento dos doentes, assim como a interpretação desses exames. A nível de exames ecográficos, houve

oportunidade de aprender a identificar e diferenciar estruturas anatómicas, patologia e a recolher amostras biológicas de órgãos, massas, fluidos cavitários e urina através de punção aspirativa de agulha fina (PAAF).

Em cirurgia, participou-se na preparação pré-cirúrgica dos animais, nomeadamente a preparação e administração de medicamentos, intubação endotraqueal, tricotomia, lavagem e assepsia e antisepsia da área cirúrgica, a monitorização anestésica e pós-cirúrgica dos doentes. Houve a oportunidade de ter a função de ajudante de cirurgião em diversas cirurgias como ovariectomias, orquiectomias, mastectomias, amputações de membros em aves, exérese de massas cutâneas, subcutâneas e intracavitárias em mamíferos, enucleações oculares, resolução de distócias em aves e répteis, redução de prolapsos penianos em répteis e ainda em tratamentos cirúrgicos de abscessos de coelhos, odontoplastias, exodontias e destartarizações.

Na área de patologia clínica, foram realizadas e interpretadas análises, como hemograma, análises bioquímicas, testes rápidos de diagnóstico, nomeadamente de vírus da imunodeficiência felina (FIV), vírus da leucemia felina (FeLV), teste semi-quantitativo de lipase pancreática específica (Snap cPLI e fPLI) e Leishmaniose. Além disso, foi possível realizar e interpretar citologias e preparar e enviar amostras para análise laboratorial.

O estágio curricular foi muito relevante para o desenvolvimento do espírito de equipa, do pensamento crítico, da aplicação prática do conhecimento teórico e, conseqüentemente, no crescimento profissional e pessoal da estudante.

II. Revisão Bibliográfica

1. Introdução

O porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*), é uma espécie de novos animais de companhia, eleito como animal de estimação por inúmeras pessoas por ser um animal que raramente morde, relativamente fácil de manusear e por ter pouco odor. Com um comportamento muito sociável e conversador, o porquinho-da-Índia, pode viver em média 4 a 7 anos (Hoefler and Latney 2011).

Como qualquer outro animal, sofre de doenças do foro dermatológico, respiratório, dentário e gastrointestinal, urinário e reprodutivo. Segundo Minarikova *et al.* (2015), as doenças do aparelho reprodutor são a terceira causa mais comum para os detentores se apresentarem num Centro de Atendimento Médico Veterinário (CAMV) com os animais, sendo que a alteração mais frequente é a presença de quistos ováricos.

A presença de quistos ováricos é uma afeção que para além de comprometer o desempenho reprodutivo destes animais (Keller *et al.* 1987), também acaba por comprometer a qualidade de vida devido à manifestação dos vários sinais clínicos, como a anorexia, perda de peso, prostração, entre outros (Paul-Murphy 2011).

Apesar de este ser um tema estudado com detalhe por alguns autores (como por exemplo, Keller *et al.* 1987, Nielsen *et al.* 2003, Bean 2013, Pilny 2014), a bibliografia continua um pouco limitada, havendo cada vez mais a necessidade de olhar para o porquinho-da-Índia com uma perspetiva de animal de companhia em vez de animal de laboratório.

2. Anatomofisiologia dos folículos ovários

2.1. Foliculogénese

A formação de folículos completa-se durante o período fetal, estando presentes, ao nascimento, aproximadamente 1 milhão de folículos imaturos em cada indivíduo. Cada folículo contém um oócito em meiose I. A maioria destes folículos mantém-se nas fases primordiais até à puberdade, altura em que todos passam por uma transição para folículos primários (Robinson and Noakes 2019).

O desenvolvimento folicular do porquinho-da-Índia segue a norma apresentada por Rosenfeld and Schatten (2019), podendo dividir-se em 4 fases principais (Figura 1): Folículo Primordial, Folículo Primário, Folículo Secundário e Folículo Terciário (vesicular, pré-ovulatório ou de Graff).

O folículo primordial é constituído pelo oócito primário rodeado por uma única camada de células foliculares epiteliais escamosas. Tal como os folículos primários, os primordiais estão localizados por baixo da túnica albugínea na zona do córtex superficial e estão normalmente quiescentes.

O folículo primário inclui o oócito primário e uma camada envolvente de células foliculares epiteliais cubóides. Os aglomerados de folículos primordiais e primários são chamados de “ninhos de ovos” e são normalmente vistos em espécies que ovulam mais do que um oócito de cada vez.

Na fase de desenvolvimento de folículo secundário, o oócito primário está cercado por células foliculares epiteliais estratificadas (granulosa) e as células intersticiais da teca interna e externa estão a desenvolver-se para além da base da membrana do folículo. O oócito e as células da granulosa envolventes produzem uma zona pelúcida bem definida que cobre o oócito primário.

O folículo terciário ou de Graaf é caracterizado principalmente pelo desenvolvimento do antro folicular ou do líquido folicular que se acumula nas células foliculares epiteliais. Nesta fase, as células intersticiais já estão bem diferenciadas em duas camadas: a teca interna e a teca externa. As células da granulosa são classificadas de acordo com a sua localização no folículo ovárico e as células que estão a envolver o oócito primário. Logo após a zona pelúcida, chamam-se células da *corona radiata*. As células que se projetam da parede de células epiteliais têm o nome de células do *cumulus oophoros*. Juntamente com o oócito primário, as células da *corona radiata* e do *cumulus oophoros* vão eventualmente ovular. As células que formam a parede do folículo designam-se células da granulosa e repousam numa membrana basal. Nesta fase, as células da teca interna produzem androgénios, os quais são convertidos pelas células da granulosa em estrogénios.

O termo folículo de Graaf ou pré-ovulatório só pode ser aplicado quando o folículo terciário já está maduro e pronto para a ovulação.

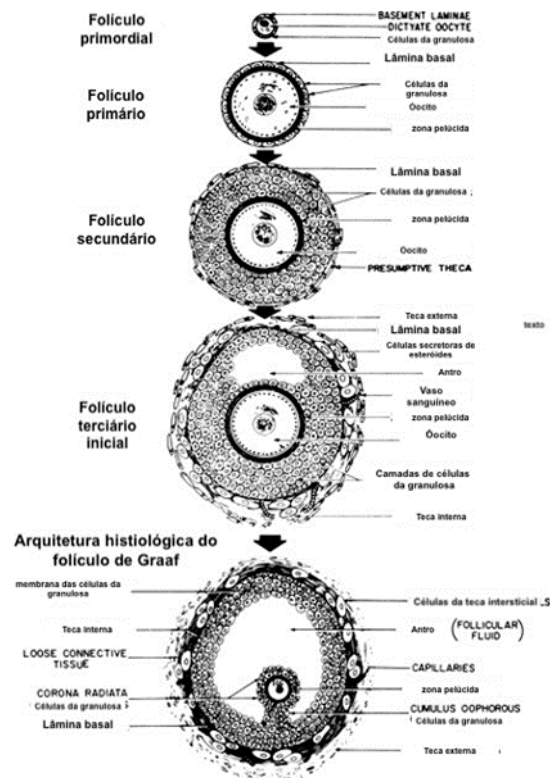


Figura 1 - Esquema histológico dos folículos durante as diferentes fases da foliculogénese (Adaptado de Erickson G, 1987).

2.2. Controle hormonal

As fases iniciais da foliculogênese ocorrem na ausência da manutenção da gonadotropina e são provavelmente controladas pelos fatores de crescimento intraováricos, como os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF), membros da família do fator de crescimento transformador beta (TGF B) e do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Porém, é provável que o desenvolvimento seja estimulado pela hormona folículo-estimulante (FSH). Um conceito cada vez mais aceito é que o oócito tem um papel ativo na regulação da foliculogênese e que existe uma interação entre o oócito e as células da granulosa e da teca (Scaramuzzi et al. 2011; Robinson and Noakes 2019).

O aumento recorrente da concentração periférica de FSH está associado ao recrutamento de pequenos folículos terciários e ao aparecimento de ondas foliculares. Sob a influência da FSH, os folículos continuam a desenvolver-se, até à seleção de um dominante, que vai ficando menos dependente da FSH e mais responsivo à hormona luteínica (LH) devido ao aparecimento de receptores de LH nas células da granulosa. O folículo dominante secreta inibina e estradiol que têm um *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipófise, contribuindo para a redução da concentração de FSH no sangue. Deste modo, qualquer folículo terciário dependente de FSH regride e sofre atresia (Robinson and Noakes 2019).

O folículo dominante desenvolve-se e pode permanecer dominante por vários dias. Caso a concentração de progesterona diminua, o folículo dominante passa para a fase final da maturação e conseqüente ovulação. Contudo, se a concentração de progesterona se mantiver, este folículo dominante vai regredir visto que a progesterona suprime a secreção de LH. Isto faz com que a concentração de FSH aumente e que haja o recrutamento de uma nova onda folicular. Estas ondas foliculares periódicas anovulatórias vão continuar a ocorrer até que haja um pico de LH necessário para a ocorrer a ovulação (Mihm and Evans 2008; Robinson and Noakes 2019).

3. Ciclo reprodutivo do Porquinho-da-Índia

O porquinho-da-Índia é considerado um roedor histricomorfo, caracterizado por ter uma longa gestação e longos ciclos éstricos. O comportamento reprodutivo ou idade da primeira concepção ocorre, em média, aos 2 meses de idade na fêmea (Kondert and Mayer 2017).

Estes animais são poliéstricos, com um ciclo éstrico de 15 a 17 dias. O estro dura entre 6 e 11 horas e durante este período são perceptíveis posições de lordose, elevação da garupa e a dilatação da vulva. Ocorre também a abertura da membrana vaginal durante 2 dias, que volta a fechar após a ovulação, podendo ser observado um corrimento mucoso espesso. A ovulação é espontânea, ocorrendo normalmente 10 horas após o início do ciclo (O'Malley 2005).

O ciclo éstrico do porquinho-da-Índia apresenta as fases clássicas de pró-estro, estro, metaestro, diestro e anestro.

O pró-estro é caracterizado por um aumento marcado da atividade de várias estruturas do aparelho reprodutor. Ocorre a fase final do desenvolvimento folicular, com a maturação do folículo dominante, ocorrendo simultaneamente a regressão do corpo lúteo do ciclo anterior. O útero aumenta ligeiramente de volume, apresentando-se o endométrio congestionado e edemaciado e as glândulas uterinas mostram um aumento na atividade secretora. A mucosa vaginal fica hiperémica, o número de camadas de células epiteliais aumenta e as mais superficiais tornam-se cornificadas (Robinson and Noakes 2019).

A fase seguinte do ciclo é o estro, sendo nesta fase que a fêmea aceita o macho. O início e fim desta fase são os únicos pontos identificáveis no ciclo éstrico, daí serem usados como pontos de referência para determinar a duração do ciclo. A fêmea geralmente procura o macho e deixa-o copular. As glândulas uterinas, cervicais e vaginais secretam maiores quantidades de muco. O endométrio e o epitélio vaginal tornam-se hiperémicos e congestionados e o cérvix fica relaxado. A ovulação ocorre durante esta fase e é espontânea.

Durante o pró-estro e o estro, na ausência de corpos lúteos funcionais, há o desenvolvimento folicular, daí estas duas etapas serem coletivamente designadas por fase folicular do ciclo éstrico. Nesta, a principal hormona produzida é o estradiol (Robinson and Noakes 2019).

O metaestro sucede ao estro. As células da teca e da granulosa do folículo ovulado dão origem às células luteínicas que são responsáveis pela formação do corpo lúteo. Há uma redução na quantidade de muco secretado pelas glândulas uterinas, cervicais e vaginais (Robinson and Noakes 2019).

O diestro é considerada a fase do corpo lúteo. As glândulas uterinas sofrem hiperplasia e hipertrofia, o cérvix encerra e as secreções do trato genital são escassas e pegajosas, enquanto a mucosa vaginal torna-se pálida. O corpo lúteo encontra-se totalmente funcional nesta fase e secreta grandes quantidades de progesterona (Robinson and Noakes 2019).

O período do ciclo éstrico em que há um corpo lúteo funcional é por vezes referido como a fase lútea do ciclo para diferenciar da fase folicular. Como na maioria das espécies só o estro é identificável, há algum mérito, para as espécies poliéstricas, em dividir o ciclo éstrico em estro e inter-estro, este último incluindo o proestro, o metaestro e o diestro. Outra divisão alternativa é considerar no ciclo éstrico a fase folicular e a fase lútea (Robinson and Noakes 2019).

O anestro é a fase de repouso sexual prolongado, na qual o trato genital está essencialmente em repouso. O desenvolvimento folicular é mínimo, e os corpos lúteos, apesar de identificáveis, regrediram e não estão funcionais. As secreções são escassas e viscosas, o cérvix está comprimido e a mucosa vaginal pálida (Robinson and Noakes 2019).

4. Quistos ováricos

4.1. Tipos de quistos ováricos

No porquinho-da-Índia são observados três tipos de quistos ováricos, que só se diferenciam por histopatologia: quistos serosos (quistos da *rete ovarii*), quistos foliculares e quistos paraovarianos. Segundo Pilny (2014), a importância dos vários tipos é definida majoritariamente pela resposta ao tratamento médico. Ainda segundo o mesmo autor, os quistos paraovarianos são os mais raros, desenvolvendo-se no paraovário, estrutura vestigial associada ao ovário, consistindo em túbulos mesonéfricos e uma porção do ducto mesonéfrico. Podem ainda ser encontradas neoplasias ováricas com características de quisto, mas são raramente relatadas na literatura (Bean 2013).

Nos porquinhos-da-Índia, os quistos serosos, originários da *rete ovarii*, parecem ser o tipo mais comum, independentemente da idade do indivíduo (Keller et al. 1987; Bean 2013; Pilny 2014). Estão normalmente concentrados na região hilar do ovário e têm continuidade entre si (Keller et al. 1987). Estruturalmente são revestidos por um epitélio simples, cuboidal a colunar, composto de células com cílios isolados ou tufo de cílios. As células deste tipo de quisto não têm as características ultraestruturais das células produtoras de esteroides, nem possuem atividade da 3-beta-hidroxi-esteróide desidrogenase, sendo por isso incapazes de produzir esteroides e não respondendo aos picos da hormona luteínica, como acontece com outros tipos, nomeadamente os quistos foliculares (Pilny 2014). Porém, no estudo de Bertram *et al.* (2018), questiona-se a premissa de só os quistos foliculares serem esteroidogénicos, pois foram encontrados animais com sinais clínicos evidentes, com quistos ováricos serosos diagnosticados histopatologicamente.

A patogénese dos quistos serosos mantém-se controversa e várias hipóteses foram propostas por diversos autores sem no entanto se traduzirem em estudos que permitam concluir qual, ou quais, os mecanismos mais prováveis subjacentes ao aparecimento deste tipo de quistos, nomeadamente proliferação ou permeabilidade do epitélio, acumulação de secreções, presença de bombas de iões e fitoestrogénios. A proliferação do epitélio da *rete ovarii* foi considerada como uma causa ou um catalisador do desenvolvimento de quistos (Quattropani 1977; Bean 2013). No entanto, estudos de microscopia óptica não identificaram figuras mitóticas consistentes, concluindo-se ser improvável que a proliferação do epitélio esteja na origem da formação destes quistos (Quattropani 1977; Shi et al. 2002; Bean 2013).

Outra hipótese, ainda relacionada com o epitélio da *rete ovarii*, é que a sua permeabilidade poderia influenciar o desenvolvimento de quistos. Uma análise ultra estrutural do epitélio do quisto seroso revela uma ausência quase completa de junções de oclusão, as quais são responsáveis por manter a barreira paracelular (Quattropani 1978; Bean 2013). Os estudos da permeabilidade demonstraram que estas junções intercelulares são permeáveis aos marcadores lantânio e peroxidase de rábano silvestre (*horseradish*), mas não se verificou

qualquer um dos marcadores no espaço intracelular (Quattropani 1980; Bean 2013). Esta hipótese não foi objecto de mais desenvolvimentos, nomeadamente na investigação destas possíveis associações (Bean 2013).

A confirmação de que a *rete ovarii* tem uma capacidade secretória em várias espécies, levou a que alguns autores tenham proposto a hipótese de que os quistos serosos resultam de uma acumulação de secreções dentro do lúmen dos túbulos da *rete ovarii*. Estas secreções acumular-se-iam ao longo do tempo nos túbulos de fundo cego, causando expansão progressiva e dilatação do sistema (Archbald et al. 1971; Byskov 1975; Bean 2013). Apesar de algumas secreções epiteliais terem sido observadas noutras espécies, o mesmo não foi demonstrado no caso dos porquinhos-da-Índia (Quattropani 1977; Quattropani 1978; Quattropani 1980; Bean 2013).

Outra hipótese tida como uma possível causa para a formação de quistos serosos é a presença de um sistema bomba de iões. A base desta hipótese é a presença de numerosas cavéolas (pequenas invaginações da membrana plasmática) no epitélio do quisto que se assemelham às bombas de cálcio no músculo liso (Bean 2013). O mau funcionamento desta bomba de iões epitelial poderia fazer com que os eletrólitos conseguissem passar para os túbulos sem conseguirem regressar, resultando num aumento da pressão osmótica e na difusão da água (Rueløkke et al. 2003). Também esta hipótese não foi estudada de modo a permitir concluir acerca deste possível mecanismo (Bean 2013).

Os fitoestrogénios são compostos naturais em legumes que se ligam aos recetores de estrogénio para induzir efeitos potencialmente importantes (Degen et al. 2002; Retana-Márquez et al. 2012; Bean 2013) e três deles (coumestrol, genisteína e daidzeína) foram encontrados em estudos de dietas animais de vários produtores, sendo que a maior parte destes compostos são soja e alfafa (Degen et al. 2002; Bean 2013). Não foi realizada nenhuma investigação sobre a relação entre os efeitos dos fitoestrogénios e o desenvolvimento de quistos nos porquinhos-da-Índia (Bean 2013).

Os quistos foliculares são o segundo tipo mais comum, contudo a sua verdadeira prevalência permanece por esclarecer (Shi et al. 2002; Bean 2013). São derivados de folículos pré ovulatórios que acabam por não ovular (Pilny 2014) e são mais frequentemente vistos durante a primeira metade do ciclo éstrico (Shi et al. 2002; Bean 2013). A parede destes quistos é revestida por células da granulosa (Pilny 2014).

Apesar da patogénese dos quistos foliculares ser ainda desconhecida no porquinho-da-Índia, coloca-se a hipótese do mecanismo subjacente estar relacionado com os níveis de LH não serem suficientemente elevados para luteinizar os folículos, criando assim um folículo maduro que se torna quístico (Keller et al. 1987). Segundo Bean (2013) é possível que nos porquinhos-da-Índia o mecanismo seja semelhante ao dos bovinos, espécie em que este assunto foi extensivamente estudado. O consenso é que a causa do desenvolvimento de

quistos foliculares dos bovinos é multifactorial, manifestando-se como uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-ovário que origina um pico de LH prematuro, insuficiente ou ausente para causar luteinização folicular (Vanholder et al. 2006). O folículo maduro continua a desenvolver-se e a produzir esteroides, como a testosterona, a progesterona e o estradiol. O ciclo éstrico pode retomar a normalidade, caso o quisto se torne não estrogénico (Mimoune et al. 2021). Entre os fatores de predisposição para o desenvolvimento de quistos foliculares em vacas estão indicados o *stress*, o balanço energético negativo e o historial genético (Vanholder et al. 2006; Bean 2013).

Nenhum dos tipos de quistos discutidos são estritamente únicos, sendo que um doente com quistos ováricos pode apresentar vários tipos de quistos, sendo que a predominância e os fatores de influência de cada tipo são relatados de forma variável, em porquinhos-da-Índia (Bean 2013).

4.2. Sinais clínicos

Um porquinho-da-Índia com quistos ováricos pode ter sinais clínicos diversos, dependendo da natureza, tamanho e distribuição dos quistos (Bean 2013) e, alguns animais podem até ser assintomáticos se os quistos não estiverem ativos ou se forem muito pequenos no momento do diagnóstico, sendo achados acidentais durante a necrópsia (Pilny 2014; Kondert and Mayer 2017). Enquanto que os quistos serosos, aparentemente, não são produtores de esteróides, os quistos foliculares são produtores, influenciando por isso os sinais clínicos e a história pregressa de um porquinho-da-Índia afetado (Bean 2013; Pignon and Mayer 2021).

O sinal clínico mais comum, normalmente percebido pelos detentores, é a perda de pelo (Figura 2) progressiva, simétrica e bilateral na região do flanco e abdómen, sem prurido ou lesões visíveis na pele. Pilny (2014) observou alopecia noutras regiões do corpo, sem doença dermatológica associada e que resolveu com ovariohisterectomia. Assume-se que esta alopecia resulta do efeito catabólico do aumento dos níveis de estrogénio produzido por quistos ováricos foliculares ou por neoplasias ováricas. (Beregi et al. 1999; Bean 2013). Também foram associados com esta afeção mamilos aumentados, hiperpigmentados e hiperqueratinizados e está raramente descrito seborreia e hiperpigmentação da pele sem ser nesta zona. Podem estar presentes concomitantemente dermatopatias infecciosas como dermatofitoses, pioderma e ectoparasitas e os seus sinais clínicos associados (Bean 2013).

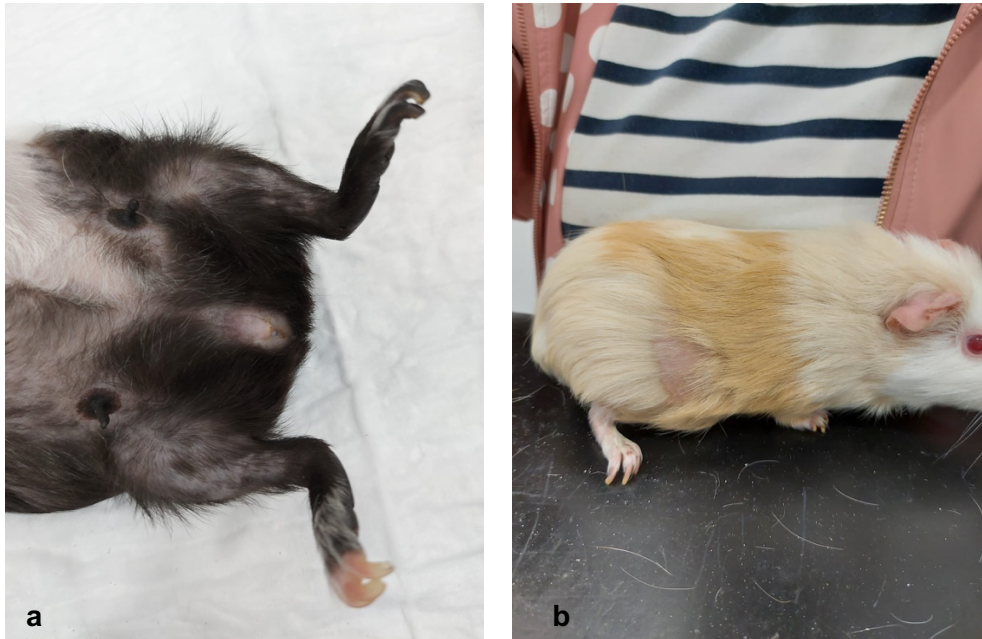


Figura 2 - Alopecia em Porquinho-da-Índia (original da autora). a- Face ventral do abdômen e patas. b – Região do flanco.

É descrita uma conformação corporal em forma de pêra, quando observado o aspecto dorsal, com a zona torácica de tamanho normal e uma distensão abdominal (Pilny 2014). Também ao exame físico é possível encontrar massas redondas na zona cranial e média do abdômen, através da palpação. Os animais afetados têm normalmente perda de peso ou má condição corporal e podem apresentar taquipneia porque os quistos são tão grandes que provocam desconforto devido ao espaço que ocupam (Paul-Murphy 2011; Bean 2013). Há diminuição do apetite, corrimento sanguinolento vulvar, diminuição da defecação e eventual síncope secundária à perda de sangue por neoplasia ovárica hemorrágica (Bacsich and Wyburn 1946; Burns et al. 2001; Bean 2013).

Os detentores relatam ainda comportamento agressivo, tentativa de monta e outros comportamentos sexuais, no entanto, o aumento da atividade sexual não está significativamente associado com a presença de quistos ováricos pois estes sinais também podem ser observados em porquinhos-da-Índia saudáveis em estro (Bean 2013; Pilny 2014).

O aspeto microscópico destes quistos sugere que o desempenho reprodutivo possa estar alterado e os registos reprodutivos indicam que a fertilidade está reduzida em porquinhos-da-Índia afetados com mais de 15 meses de idade (Pilny 2014). Keller *et al.* (1987) e Bean (2013) sugerem que várias doenças uterinas, como leiomioma uterino, mucómetra, hiperplasia quística do endométrio e endometrite, foram associadas a quistos ováricos e Veiga *et al.* (2016) afirmam que pode dever-se ou ao acaso devido à elevada prevalência de quistos ováricos em porquinhos-da-Índia, ou a um desequilíbrio hormonal, ou ainda, indicar que os quistos serosos são um fator de risco para o desenvolvimento de afeções uterinas, especialmente se e quando, é estimulado por hormonas (Bean 2013).

4.3. Diagnóstico

O diagnóstico é realizado conjugando vários componentes como a anamnese, o exame físico e imagiologia. As análises hematológicas e bioquímicas, os ensaios hormonais e a citologia, podem não estar alterados pelo que o seu valor diagnóstico nem sempre é forte. O diagnóstico definitivo só é possível através de exame histopatológico dos quistos (Bean 2013; Pilny 2014).

Para a formulação de qualquer diagnóstico, há que ter em conta os diagnósticos diferenciais. Neste caso, os diagnósticos diferenciais são neoplasia ovárica, no caso de tumor das células da granulosa onde os sinais de estro são persistentes, doenças dermatológicas que causam alopecia, como ectoparasitas, dermatófitos ou hipersensibilidade, e neoplasia uterina, metrite ou aborto que também podem causar hemorragia vaginal (Paul-Murphy 2011).

4.3.1. Hematologia, análises bioquímicas e ensaios hormonais

Os resultados de um hemograma completo podem encontrar-se dentro dos valores normais, apesar de se observar um aumento do número de células de Kurloff em porquinhos-da-Índia com quistos produtores de esteroides devido ao aumento dos níveis de estrogénios (Paul-Murphy 2011; Bean 2013). Como referido as análises bioquímicas também são normalmente pouco informativas.

A medição de concentrações endógenas de hormonas não é fidedigna para o diagnóstico porque os quistos nem sempre são produtores de esterogénios. Ainda que o fluido quístico tenha níveis hormonais elevados, não se reflete nas concentrações séricas de estrogénio e progesterona, podendo estes apresentar níveis normais (Burns et al. 2001; Bean 2013).

4.3.2. Imagiologia

A imagiologia é um dos meios fundamentais para o diagnóstico (Paul-Murphy 2011; Bean 2013; Pilny 2014; Kondert and Mayer 2017), embora nem todas as técnicas tenham o mesmo valor diagnóstico.

A radiografia pode ser feita em alguns casos em que os quistos estão cheios de fluido e/ou as massas que ocupam espaço são identificáveis (Pilny 2014), no entanto não é muito específica para a sua detecção, visto que a radiopacidade dos quistos é semelhante à do tecido mole de massas abdominais e de tricobezoares, (Paul-Murphy 2011; Bean 2013).

Das técnicas mais facilmente disponíveis a ecografia é preferível. Para a execução da ecografia abdominal é recomendado utilizar um transdutor de frequência 6 a 12 MHz fazer a tricotomia da zona abdominal ventral e ser usado gel. Dependente do temperamento do animal pode ainda ser ponderado executar o exame com anestesia. Em animais que tenham estase gastrointestinal com dilatação do estômago e do ceco, a visualização dos ovários, que

se encontram dorsalmente aos rins, pode ser difícil, ou mesmo impossível, devido à presença de gás no trato gastrointestinal (Beregi et al. 1999; Bean 2013).

O fluido do quisto é anecogénico e apesar de serem descritos quistos uniloculares nos porquinhos-da-Índia, é mais comum estes serem multiloculares. Têm uma parede fina e uma quantidade variável de líquido (Beregi et al. 1999; Bean 2013). As características ecográficas do quisto cheio de fluido, independentemente do diâmetro, incluem compartimentalização e conexão ao ovário, presença de margens bem definidas, ausência de eco interno, reforço acústico distal e zonas refrativas periféricas (Paul-Murphy 2011).

Os quistos neoplásicos estão mais associados a massas sólidas de ecogenicidade variável (Beregi et al. 1999; Bean 2013)

O exame do útero pode revelar hiperplasia endometrial, mucómetra, endometrite ou alterações neoplásicas compatíveis com fibroleiomiomas (Paul-Murphy 2011).

4.3.3. Citologia

A análise citológica do fluido dos quistos pode fornecer indicações sobre o tipo de quisto, nomeadamente descartando uma causa infecciosa. As amostras são colhidas através de punção aspirativa de agulha fina (PAAF), com ou sem ajuda de ecografia (Paul-Murphy 2011; Bean 2013). Se houver suspeita de um processo neoplásico é recomendado fazer, antes da PAAF, uma evolução ecográfica (Bean 2013).

As características citológicas do fluido de quistos serosos são descritas como sendo serosas a proteicas, com poucas a nenhuma células presentes (Garner 2007; Bean 2013). Se for um quisto neoplásico, o fluido pode apresentar algumas células neoplásicas (Burns et al. 2001). Bean (2013), afirma que não foi relatada a presença de abscessos ováricos no porquinho-da-Índia, mas supõe que os seus aspirados possuam um grande número de heterófilos degenerados, com ou sem agentes infecciosos.

A PAAF não está isenta de riscos, variando as complicações com o tipo de quisto. Pode causar rutura do quisto e/ou peritonite, apesar de não haver nenhum relato de casos em que estas complicações se sucedessem (Garner 2007; Bean 2013). A aspiração de quistos neoplásicos tem como risco a hemorragia e a difusão de células cancerosas (Bean 2013).

A aspiração, de todo ou parte, do conteúdo do quisto não é necessária para a colheita de amostra para análise citológica, no entanto pode ser utilizada como medida de alívio temporário da pressão abdominal, através da diminuição do tamanho dos quistos e da consequente distensão abdominal (Paul-Murphy 2011).

4.3.4. Histopatologia

A histopatologia é o único exame complementar que pode determinar com exactidão o tipo de quisto presente (Bean 2013; Pilny 2014).

Os quistos serosos estão revestidos por um epitélio, cubóide a colunar, podendo nos maiores as células epiteliais aparecerem comprimidas (Quattropani 1977; Bean 2013). As células repousam sobre uma lâmina basal unindo-se nos ápices por uma junção celular. As junções celulares são compostas maioritariamente por junções aderentes e desmossomas, não sendo identificadas junções de oclusão (Quattropani 1978; Bean 2013). A maioria das células tem um único cílio longo, sendo também identificadas, em menor quantidade, células com tufos de pequenos cílios e outras sem cílios. Nas que apresentam cílios, estes estão sempre localizados na superfície do lúmen (Quattropani 1977; Bean 2013). As células que têm um tufo de cílios também possuem microvilosidades à volta e entre os cílios, podendo ser observados corpos basais por baixo dos cílios (Quattropani 1978; Bean 2013). Podem ainda estar presentes várias invaginações na superfície lateral e basal. O citoplasma tem uma coloração basófilica variável. O núcleo pode ter uma forma irregular com fendas profundas, a sua localização é normalmente central ou basal e tem um único nucléolo (Quattropani 1978; Bean 2013). Podem ser identificadas redes de quistos, que se formam quando quistos com um diâmetro menor que 0,5 mm se conectam uns com os outros (Quattropani 1977; Bean 2013).

As características histopatológicas dos quistos foliculares encontram-se escassamente relatadas na literatura. Na generalidade os quistos são descritos como estando revestidos por uma ou duas camadas de células da granulosa, com uma camada de teca interna vacuolizada, que pode apresentar-se desordenada, e podem ainda conter um oócito (Bean 2013).

4.3.5. Aspectos macroscópicos

Não foram encontradas, na literatura consultada, descrições de aspectos macroscópicos de quistos foliculares de porquinhos-da-Índia, o que também é referido por Bean (2013). Relativamente aos quistos serosos normalmente encontram-se junto ao hilo, no polo cefálico do ovário. O tamanho varia de alguns milímetros, em porquinhos-da-Índia jovens, a 7 cm, em geriátricos (Quattropani 1977; Keller et al. 1987). É comum estarem presentes em ambos os ovários, mas quando são unilaterais ocorrem maioritariamente no ovário esquerdo. Com a evolução do quisto e o aumento de volume, começa a fazer pressão no ovário, causando atrofia e eventualmente obliteração do tecido ovárico saudável. O fluido contido no quisto é claro e seroso (Bean 2013).

4.4. Terapêutica

O tratamento de quistos ováricos em porquinhos-da-Índia, pode ser feito através de maneio médico ou cirúrgico, sendo a ovariectomia (OVH), o método de eleição. Para os animais que a cirurgia tenha risco acrescido devido a doenças concomitantes, ou que os

detentores não optem pela cirurgia quer pelos riscos inerentes, quer por questões financeiras, resta o manejo médico, que está limitado à terapia hormonal (Pilny 2014). Pode ainda considerar-se a drenagem percutânea, que também apresenta riscos e que se entende apenas como tratamento paliativo de efeito temporário.

4.4.1. Terapêutica Cirúrgica

O procedimento cirúrgico recomendado é a OVH (Figura 3), considerada a terapêutica de eleição (Paul-Murphy 2011; Bean 2013; Pilny 2014; Kondert and Mayer 2017; Pignon and Mayer 2021). O acesso é feito através de uma incisão na linha média ventral como está descrito para outras espécies (Pilny 2014).

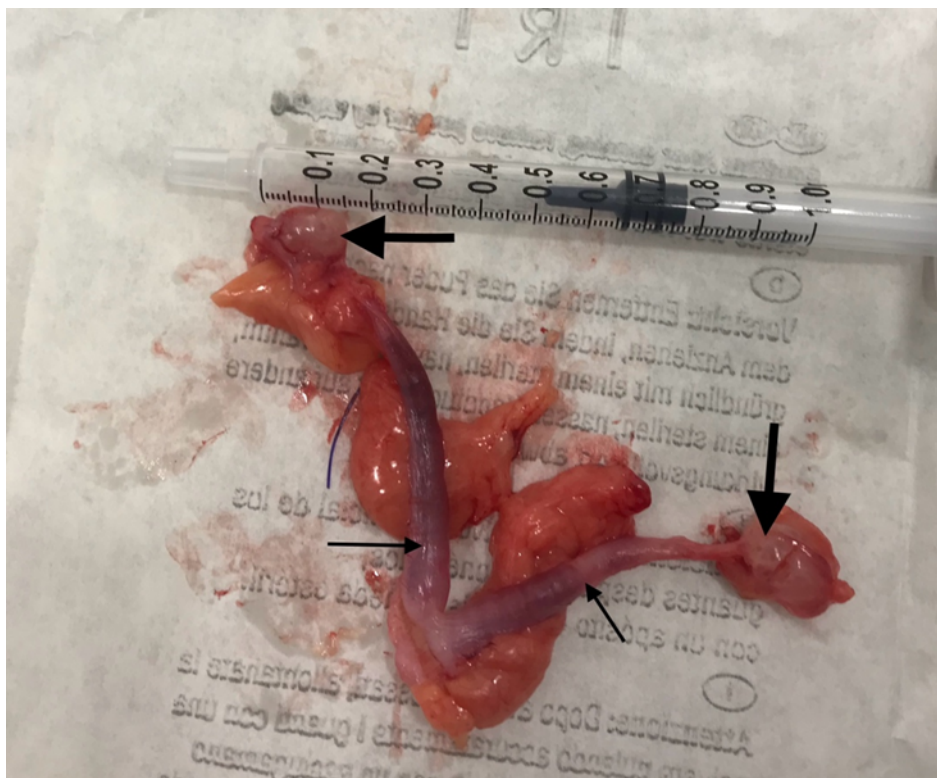


Figura 3 - Útero e anexos após ovariectomia (original da autora).

Legenda: cornos uterinos (setas finas) e ovários quísticos (setas grossas)

Ainda segundo Pilny (2014) a ovariectomia é outra opção cirúrgica quando não há doença uterina confirmada, sendo o acesso dorsolateral. As vantagens deste procedimento, são as incisões serem pequenas e no dorso, menos perturbações gastrointestinais e uma recuperação mais rápida (Pilny 2014). No caso do tamanho dos quistos ser um impedimento para a remoção dos ovários, pode drenar-se, por aspiração, algum ou todo, o fluido quístico antes da cirurgia (Bean 2013). Apesar das vantagens, deve ser tido em consideração a associação da presença de quistos ováricos com doença uterina, para além de possíveis

aderências entre os ovários e o peritoneu ou outras vísceras abdominais (Bean 2013; Paul-Murphy 2011)

Como para qualquer procedimento cirúrgico, deve proceder-se à estabilização do doente, nomeadamente no que respeita ao estado de desidratação e à dor. A equipa cirúrgica deve estar familiarizada com os protocolos anestésicos, a anatomia e os requisitos pré e pós cirúrgicos específicos da espécie, já que algumas particularidades podem ser diferentes de outras espécies, nomeadamente não fazer jejum pré-cirúrgico, monitorizar atentamente a cavidade oral e a produção de saliva. A intubação, nesta espécie é difícil ou impossível, pelo que na maioria das vezes é usada uma máscara ou campânula anestésica (Pilny 2014).

As possíveis complicações intra cirúrgicas incluem hemorragia, rutura do quisto, com eventual peritonite estéril secundária, laceração cecal com conseqüente peritonite séptica secundária, e morte (Burns et al. 2001; Bean 2013). As complicações pós-cirúrgicas incluem estase gastrointestinal, deiscência da sutura, hemorragia interna, síndrome do ovário remanescente e morte (Bean 2013).

Os cuidados pós-cirúrgicos incluem alimentação forçada, caso seja necessário, fluidoterapia, analgesia, e antibioterapia de largo espectro, mais precisamente enrofloxacina (Paul-Murphy 2011; Pilny 2014). A atividade deve ser restringida durante duas semanas para haver uma boa cicatrização da incisão (Paul-Murphy 2011). Segundo Pilny (2014) é relatada maior mortalidade no período pós-cirúrgico em porquinhos-da-Índia comparativamente a animais de outras espécies que se submeteram ao mesmo procedimento.

4.4.2. Drenagem percutânea

A drenagem dos quistos por aspiração ecoguiada pode ser feita com o objectivo de aliviar a pressão abdominal, mas os efeitos são temporários pois o fluido volta a acumular (Bean 2013; Pilny 2014; Kondert and Mayer 2017; Pignon and Mayer 2021).

Apesar de a taxa de acumulação do fluido ser variável, normalmente ocorre passado alguns dias (Bean 2013), deste modo deve ser sempre seguida por tratamento médico para evitar a acumulação rápida de líquido (Pilny 2014).

A estabilização do animal é um dos objectivos principais para a drenagem, já que os quistos maiores podem impedir a respiração, digestão e/ou perfusão dos tecidos (Rueløkke et al. 2003; Bean 2013). A técnica utilizada para a drenagem é semelhante à técnica utilizada para a realização de uma PAAF, sendo recomendável a utilização de uma torneira de três vias, no caso de ser necessário desacoplar a seringa da agulha, impedindo que entre ar ou um agente patogénico na cavidade abdominal (Bean 2013).

Se o quisto sofrer rutura durante o processo de drenagem podem surgir complicações graves, como a morte (Kondert and Mayer 2017).

4.4.3. Terapêutica Farmacológica

A terapêutica farmacológica baseia-se no uso da hormona coriônica humana (hCG); de hormonas libertadoras de gonadotropinas (GnRH) ou dos seus análogos agonistas e tem um sucesso variável, por depender do tipo de quistos presentes (Bean 2013)., Segundo Bean (2013) e Pilny (2014), se o tamanho dos quistos ováricos não regredir com a terapêutica hormonal, o mais provável é serem quistos serosos ou paraovarianos, uma vez que os quistos foliculares normalmente respondem a estes fármacos.

A GnRH é responsável pela regulação da síntese e secreção da LH e da FSH. O ponto chave da secreção de GnRH é a sua libertação pulsátil com a frequência ou amplitudes dos impulsos de GnRH a determinar se FSH e/ou LH é secretado e a quantidade de cada um que é libertado (Periti et al. 2002; Long and Cakmak 2018).

Os gonadotrófos hipofisários são células que têm a capacidade de regular o número dos seus próprios recetores de GnRH (Periti et al. 2002; Schuetzenhofer et al. 2011). Quando há a libertação pulsátil de GnRH e após a estimulação de curto prazo do péptido endógeno ou dos seu análogos sintéticos agonistas, há um aumento dos recetores de GnRH que amplifica a síntese e a libertação das gonadotrofinas (Periti et al. 2002; Long and Cakmak 2018). Esta regulação positiva dos recetores foi demonstrada após uma única administração de um agonista de GnRH e é o mecanismo que os gonadotrófos usam quando há uma necessidade aguda de gonadotrofinas (Periti et al. 2002).

No entanto, quando as células alvo são expostas a um estímulo de GnRH por um período de tempo longo, estas perdem a capacidade de resposta ao estímulo original com a mesma sensibilidade (Periti et al. 2002). Este processo de dessensibilização é rápido, reversível e faz parte de um fenómeno de adaptação biológico em que as células adaptam a sua resposta ao nível de estímulo (Periti et al. 2002; Schuetzenhofer et al. 2011; Kohutova et al. 2015). Um mecanismo de ação importante dos análogos agonistas de GnRH é a perda de recetores e a sua incapacidade de reagir com o GnRH endógeno quando é exposto ao péptido sintético agonista durante um longo período de tempo (Periti et al. 2002; Long and Cakmak 2018). O complexo ligando-recetor acaba por ser internalizado por pinocitose e degradado por enzimas lisossómicas hidrolíticas, fazendo com que diminuam o número de recetores, na membrana plasmática dos gonadotrófos (Periti et al. 2002).

A ocupação destes recetores pelo agonista de GnRH também contribui para a regulação negativa visto que enquanto os recetores estão ocupados pelo análogo, não conseguem ser estimulados pelo GnRH endógeno(Periti et al. 2002).

É ainda de notar, que os porquinhos-da-Índia são conhecidos por terem uma forma única de GnRH, a *guinea pig* GnRH (gpGnRH), que difere da GnRH dos mamíferos (mGnRH) em duas substituições de aminoácidos (Grove-Strawser et al. 2002; Montaner et al. 2002). Estas substituições ocorrem na posição 2, onde há a presença de tirosina em vez de histamina

(como acontece em todas as outras formas de GnRH conhecidas, como observado na figura 5); e na posição 7 onde a valina substitui a leucina presente no mGnRH (Grove-Strawser et al. 2002).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Porquinho-da-Índia	pGlu	Tyr	Trp	Ser	Tyr	Gly	Val	Arg	Pro	Gly
Mamífero	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly
Galinha II	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Trp	Tyr	Pro	Gly
Salmão	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Trp	Leu	Pro	Gly
Galinha I	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Gln	Pro	Gly
Rã	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Trp	Pro	Gly
Goraz	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly
Peixe-arroz	pGlu	His	Trp	Ser	Phe	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly
Arenque	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Leu	Ser	Pro	Gly
Peixe-gato	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Leu	Asn	Pro	Gly
Cação	pGlu	His	Trp	Ser	His	Gly	Trp	Leu	Pro	Gly
Lampreia III	pGlu	His	Trp	Ser	His	Asp	Trp	Lys	Pro	Gly
Lampreia I	pGlu	His	Tyr	Ser	Leu	Glu	Trp	Lys	Pro	Gly
Tunicado I	pGlu	His	Trp	Ser	Asp	Tyr	Phe	Lys	Pro	Gly
Tunicado III	pGlu	His	Trp	Ser	Leu	Cys	His	Ala	Pro	Gly

Figura 4 - Variantes do GnRH (adaptado de Grove-Strawser et al., 2002).

A redução da atividade das formas sintéticas de GnRH que contêm substituições na posição 2 já foi demonstrada, e a informação limitada relativamente a análogos de tirosina 2 revelaram uma redução da atividade da libertação de LH em culturas hipofisárias de ratos, a espécie conhecida por possuir o recetor mGnRH mais conservado, e na diminuição da afinidade de ligação ao recetor mGnRH (Grove-Strawser et al. 2002).

Apesar de a informação existente não poder excluir definitivamente a presença de mGnRH no hipotálamo do porquinho-da-Índia, ambas informações do radioimunoensaio e da imunocitoquímica do estudo de Grove Strawser et al. (2002) afirmam que a gpGnRH é a forma neuroendócrina predominante de GnRH nos porquinhos-da-Índia. Tal como Montaner et al. (2002) puderam observar no seu estudo, a ideia de que várias formas de GnRH num único cérebro tem sido um facto comum para os mamíferos, sugere que há uma maior complexidade na compreensão da regulação das gonadotropinas e outras hormonas hipofisárias pela GnRH.

No estudo de Grove-Strawser et al. (2002) a informação obtida através de radioimunoensaio, mostrou um aumento da sensibilidade dos porquinhos-da-Índia ao mGnRH comparado com o gpGnRH e um aumento prolongado dos níveis de LH após a infusão com mGnRH.

A possibilidade de o perfil de LH observado nos porquinhos-da-Índia, após a estimulação com mGnRH, estar relacionado com a incapacidade dos animais degradarem eficazmente o mGnRH parece improvável, porque as enzimas que degradam o GnRH não são específicas para o decapeptídeo (Grove-Strawser et al. 2002). Uma explicação mais

provável proposta pelo autor, é que a resposta prolongada de LH leve a alterações nas ligações do mGnRH no recetor gpGnRH (Grove-Strawser et al. 2002), o que foi posteriormente documentado por Gao *et al.* (2012) que afirma que as diferenças na afinidade da ligação ao receptor também têm um papel crucial nas diferenças observadas entre o mGnRH e o gpGnRH.

Comparações entre a capacidade do gpGnRH e do mGnRH em libertar LH, em ratos e em porquinhos-da-Índia, sugerem que o recetor gpGnRH submeteu-se a uma alteração em resposta a ou concomitante com a alteração do GnRH (Grove-Strawser et al. 2002; Gao et al. 2012). É importante notar que as mudanças no recetor gpGnRH não excluem a sua capacidade de se ligar ou ser ativado pelo mGnRH (Grove-Strawser et al. 2002). No entanto, é desconhecido como a estrutura diferente da gpGnRH afeta a farmacodinâmica dos agonistas da mGnRH (como o acetato de leuprorrelina ou deslorelina) (Bean 2013).

A GnRH é um fármaco muito utilizado como terapêutica de quistos ováricos em bovinos e como alternativa ao FSH ou hCG para induzir o estro em gatos com anestro prolongado, apesar de também poder ser utilizado para os porquinhos-da-Índia (Plumb 2011; Pilny 2014).

A dose recomendada é 25 µg por porquinho-da-Índia via intramuscular (IM), a cada 2 semanas, 2 vezes ou 20 µg por animal IM, uma única vez (Mayer and Manses 2018).

Outro fármaco utilizado é a hCG. É uma hormona produzida pela placenta humana que imita os efeitos da LH e que tem alguma atividade FSH (Plumb 2011) e, segundo Pilny (2014) é o fármaco mais usado como tratamento médico. O seu mecanismo de ação, em fêmeas, passa por estimular o corpo lúteo a produzir progesterona e pode induzir a ovulação (Plumb 2011).

A dose para o porquinho-da-Índia é de 100 unidades internacionais (UI) por kg via subcutânea (SC), a cada 10 a 14 dias, 3 vezes ou 100 U/kg SC a cada 7 dias, 3 vezes (Mayer and Manses 2018).

A administração de hCG estimula uma resposta imunitária, fazendo com que as doses seguintes sejam potencialmente menos eficazes e possivelmente estimulando uma reação alérgica com o uso repetido (Plumb 2011; Pignon and Mayer 2021). Como o volume de injeção é normalmente elevado, alguns porquinhos-da-Índia não toleram bem o tratamento (Bean 2013).

O acetato de deslorelina é um análogo agonista sintético da GnRH normalmente usado como contraceptivo em várias espécies (Plumb 2011; Pilny 2014). A dose recomendada é um implante de 4.7 mg por porquinho-da-Índia SC (Schuetzenhofer et al. 2011; Kohutova et al. 2015; Mayer and Manses 2018).

Dependendo da fase do ciclo éstrico em que se coloca o implante, este aumento inicial das hormonas pode ser suficiente para induzir o estro e a ovulação (Kohutova et al. 2015)

O estudo de Schuetzenhofer *et al.* (2011) concluiu que o tratamento com o implante de libertação lenta de acetato de delisorelina, agonista da GnRH, não influenciou o tamanho dos quistos ováricos e que mais estudos devem ser feitos para investigar o efeito dos implantes na reprodução dos porquinhos-da-Índia. No entanto, sabe-se que o uso destes implantes pode provocar a abertura intermitente e prolongada da vagina, sendo um potencial risco para infecções vaginais (Pignon and Mayer 2021).

Outro tratamento proposto para os quistos ováricos em porquinhos-da-Índia é o acetato de leuprorrelina. Este é um análogo sintético agonista da GnRH 20 vezes mais potente, em humanos, devido à sua afinidade aos recetores de GnRH; por ter um tempo de semi-vida maior que a GnRH endógena sendo também mais resistente à proteólise (Wilson *et al.* 2007; Furman 2017). Em coelhos e ratos é, respetivamente, 31 e 90 vezes mais potente que a GnRH endógena (Periti *et al.* 2002).

Tem várias aplicações clínicas, em humanos, incluindo o tratamento de cancro prostático, endometriose, fibromas uterinos e em técnicas de fertilização *in vitro* (Wilson *et al.* 2007). É utilizado em medicina veterinária, em furões, no tratamento de endocrinopatias associadas às adrenais, e em aves, quando existe problemas com a ovopostura (Plumb 2011). Foi demonstrado que o acetato de leuprorrelina também tem um efeito direto no tecido ovárico, independente da hipófise (Furman 2017). No geral, é considerado um fármaco seguro e bem tolerado (Wilson *et al.* 2007).

A dose recomendada, para porquinhos-da-Índia, é de 0,2 a 0,3 mg/kg IM a cada 28 dias, na forma *depot* (Mayer and Manses 2018).

Em furões, estão descritos efeitos adversos como dor ou irritação no local de injeção, dispneia e letargia (Plumb 2011).

No caso de haver falha terapêutica, devem ser consideradas diversas causas, nomeadamente os quistos não são a causa dos sinais clínicos, alguns ou todos os quistos não são foliculares, a dose utilizada não foi suficiente para aumentar os níveis de LH o necessário para haver a luteinização de qualquer quisto folicular, o animal ter uma alteração no eixo hipotálamo-hipófise-ovários, que predispõe à formação de quistos (Bean 2013).

III. O uso de Acetato de Leuprorrelina na regressão dos sinais clínicos em Porquinho-da-Índia (*Cavia porcellus*) com quistos ováricos – Estudo retrospectivo

1. Introdução e objetivos do estudo

Os quistos ováricos são uma afeção frequente em porquinhos-da-Índia e o diagnóstico pode ser conseguido, através de ecografia, por motivo iatrogénico ou como achado acidental (Rueløkke et al. 2003),

Os sinais clínicos associados são diversos, podendo destacar-se como mais comuns alopecia bilateral simétrica na zona do flanco e do abdómen, prostração, conformação em forma de pera, diminuição da defecação, presença de massas abdominais, seborreia, perda de peso, anorexia, taquipneia, comportamento sexual aumentado, corrimento sanguinolento vulvar (Bacsich and Wyburn 1946; Burns et al. 2001; Paul-Murphy 2011; Bean 2013; Pilny 2014). A afeção pode ter um curso assintomático é possível, no caso de os quistos não serem funcionais ou a sua dimensão ser reduzida no momento do diagnóstico (Pilny 2014; Kondert and Mayer 2017).

As diversas opções terapêuticas são diversas, sendo a cirúrgica, com OVH, a recomendada (Bean 2013; Pilny 2014; Kondert and Mayer 2017; Pignon and Mayer 2021). Caso a OVH não seja possível, deve prosseguir-se com a terapêutica hormonal (Pilny 2014), nomeadamente com a administração de acetato de leuprorrelina.

O objetivo principal do presente estudo foi avaliar a regressão dos sinais clínicos associados à presença de quistos ováricos, utilizando o acetato de leuprorrelina como escolha de terapêutica hormonal, numa amostra de conveniência.

2. Materiais e métodos

2.1. Amostra

Para a formação da amostra foram consultadas as fichas clínicas de porquinhos-da-Índia, utentes da Clínica Veterinária de Telheiras, registadas na plataforma de gestão médico veterinária *Winvet*,

O critério de inclusão utilizado foi o diagnóstico de quistos ováricos no período compreendido entre 2015 e 2022, sem restrição de idade.

O critério de exclusão aplicado relaciona-se com a interrupção do seguimento, tendo sido excluídos todos os doentes que, após diagnóstico e início da terapêutica, deixaram de comparecer às consultas de seguimento ou que morreram.

2.2. Compilação de Dados, critérios de análise e formação de grupos de unidades amostrais

Para cada indivíduo incluído na amostra foram compilados os seguintes dados:

- Idade ao diagnóstico;
- Exames físicos e complementares que contribuíram para o diagnóstico, nomeadamente exames ecográficos;
- Características dos quistos (dimensão, localização, percepção à palpação);
- Sinais clínicos (dilatação do abdómen, corrimento sanguinolento vulvar, alopecia, prostração, alteração do comportamento sexual, perda de peso e anorexia). Estes sinais foram seleccionados como critério com base na literatura e com o que foi relatado nas fichas clínicas, o que poderá ter condicionado as características dos grupos;
- Regressão dos sinais clínicos.

Para auxiliar a tomada de decisão e harmonização dos dados, foram criados os seguintes critérios de interpretação das informações constantes nos registos clínicos:

- Dimensão dos quistos ováricos: a medida obtida por exame ecográfico e registada na ficha foi considerada como sendo a do quisto de maior dimensão, de cada ovário, quando a apresentação era bilateral, ou do ovário afectado, quando a apresentação era unilateral. Os dados recolhidos foram incluídos em classes de dimensão, para posterior análise estatística: 0,0-0,5; $\geq 0,5-1,0$; $\geq 1,0-1,5$; e sucessivamente). Esta divisão foi feita para uma melhor análise da amostra, mas poderá ter condicionado as características dos grupos.
- Quistos ováricos palpáveis: massas abdominais perceptíveis à palpação, que posteriormente foram identificadas ecograficamente como quistos ováricos.
- Regressão dos sinais clínicos: ausência de pelo menos um sinal clínico específico da doença quística (alopécia, corrimento sanguinolento vulvar e alteração do comportamento sexual) após a sua manifestação anterior ao início da terapêutica farmacológica. Considerando-se que uma administração, a cada 28 dias, seria suficiente para obter resultados relativamente à regressão dos sinais clínicos. Este era relatado na consulta seguinte à administração, normalmente a cada 28 dias.
- Tipo de quisto ovárico: Não foi realizada a caracterização dos quistos ováricos através de qualquer exame complementar. Deste modo, não foi possível avaliar quais os tipos de quistos presentes, nem se estes eram sensíveis à terapêutica.

A formação de grupos teve em atenção dois aspectos:

- Idade – não havendo uma divisão concordante das classes etárias na literatura e considerando que, segundo Pignon e Mayer (2021), o pico do período reprodutivo situa-se

entre os 3-4 meses e os 20 meses de idade, os animais foram alocados a uma de duas classes etárias:

- Jovens – idade inferior a dois anos
- Adultos – idade igual ou superior a dois anos

- Terapêutica com acetato de leuprorrelina – os animais foram alocados a um de dois grupos, sendo que no grupo controlo foram incluídos os animais que, por opção dos detentores ou por opção médica, não foram submetidos à terapêutica hormonal com acetato de leuprorrelina:

- Tratamento – administração de 0,2 a 0,3 mg/kg de acetato de leuprorrelina, por via intramuscular a cada 28 dias, conforme indicado na literatura. Este fármaco, só estando disponível comercialmente para medicina humana e, por não haver outra opção médico veterinária desta substância ativa na Europa, foi utilizado ao abrigo da Cascata.
- Controlo - não foram sujeitos à administração de acetato de leuprorrelina

2.3. Gestão de dados e Análise estatística

Os dados foram organizados numa folha de cálculo Excel® (Microsoft® Office Excel 365), utilizada na construção de tabelas e de gráficos. A análise estatística foi realizada no programa de R®, versão 4.2.2, em associação com a extensão Rcmdr.

Na análise estatística foram analisados os parâmetros a seguir mencionados, com os respectivos teste:

- Normalidade: teste de Shapiro-Wilk.
- Correlação e Associação: teste de Spearman (correlação idade e dimensão dos quistos), Mann-Whitney (associação entre as medianas da dimensão dos quistos de cada grupo e a presença de cada sinal clínico) e Qui-Quadrado de Pearson (associação entre localização do quisto e sinais clínicos; associação entre terapêutica farmacológica e regressão de sinais clínicos).

O resultado foi considerado estatisticamente significativo quando o valor de p (p-value) era menor ou igual a 0,05 ($p \leq 0,05$), rejeitando-se a hipótese nula.

3. Resultados

Após a consulta e análise das fichas clínicas registadas na plataforma de gestão médico veterinária e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se, no período compreendido entre 2015 e 2022, 39 casos de porquinhos da índia diagnosticados com quistos ováricos (n=39), cuja caracterização sumária se apresenta na tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização sumária da amostra (n=39).

Número de Identificação	Idade (anos) – Classe (J/A)*	Grupo Terapia Tratamento/Controlo	Localização do Quisto	Dimensão QE* (cm)	Dimensão QD* (cm)
1	3,3 - A	Tratamento	Bilateral	1,5	1,7
2	4,9 - A	Tratamento	Bilateral	1,3	2,2
3	4,2 - A	Tratamento	Esquerdo	1,3	---
4	4,1 - A	Tratamento	Bilateral	2	1
5	3,7 - A	Tratamento	Esquerdo	2	---
8	4,4 - A	Tratamento	Bilateral	2	2
10	1,8 - J	Tratamento	Esquerdo	0,8	---
13	2,1 - A	Tratamento	Bilateral	1,3	1,5
15	3,9 - A	Tratamento	Bilateral	1,8	1
19	0,5 - J	Tratamento	Bilateral	1	2
20	4,1 - A	Tratamento	Bilateral	1	0,7
22	2,9 - A	Tratamento	Direito	---	1,6
24	4,7 - A	Tratamento	Bilateral	1	2
25	4,5 - A	Tratamento	Bilateral	1,5	1,1
26	3,4 - A	Tratamento	Bilateral	1,8	0,5
28	4,1 - A	Tratamento	Bilateral	0,7	0,7
33	4,9 - A	Tratamento	Bilateral	1,4	1
34	3,4 - A	Tratamento	Bilateral	1	1,5
35	4,0 - A	Tratamento	Bilateral	2	3
38	3,1 - A	Tratamento	Bilateral	0,8	2
40	2,0 - A	Tratamento	Bilateral	1,64	1,2
42	4,8 - A	Tratamento	Bilateral	3,5	2
43	2,4 - A	Tratamento	Bilateral	0,81	0,5
6	3,5 - A	Controlo	Esquerdo	1,5	---
9	3,9 - A	Controlo	Bilateral	2	1,5
11	3,9 - A	Controlo	Direito	---	3
14	3,1 - A	Controlo	Bilateral	1,2	1,3
16	5,0 - A	Controlo	Bilateral	0,8	0,6
17	5,9 - A	Controlo	Bilateral	1	0,7
18	6,4 - A	Controlo	Esquerdo	0,4	---
21	2,9 - A	Controlo	Esquerdo	0,8	---
27	2,9 - A	Controlo	Esquerdo	0,3	---
29	3,5 - A	Controlo	Bilateral	2	2
32	3,4 - A	Controlo	Bilateral	0,7	0,5
36	5,0 - A	Controlo	Esquerdo	0,5	---
37	3,1 - A	Controlo	Bilateral	0,9	0,8
41	6,3 - A	Controlo	Bilateral	0,6	0,9
44	3,8 - A	Controlo	Direito	---	1
46	4,4 - A	Controlo	Bilateral	2	3,5

***Legenda:**

J – Jovem (inferior a dois anos)

A – Adulto (igual ou superior a dois anos)

QE – Quisto no ovário Esquerdo

QD – Quisto no ovário Direito

3.1. Idade e Terapêutica

As idades variaram entre os 6 meses e os 6,5 anos, com uma média de 3,8 anos e um desvio padrão de 1,2 anos. Do número total de animais, 95% (37/39) estão incluídos na classe etária Adulta (≥ 2 anos) e 5% (2/39) à classe etária Jovem (< 2 anos) (Gráfico 1). No que se refere à instituição da terapêutica, como se pode observar no gráfico 2, 23 animais foram submetidos à terapêutica com acetato de leuprorrelina (59%, 23/39) e 16 não foram submetidos a qualquer terapêutica (41%, 16/39).

Gráfico 1 - Distribuição dos animais pelas classes etárias.

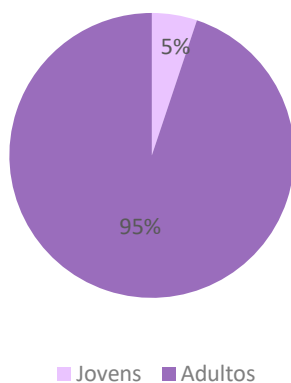
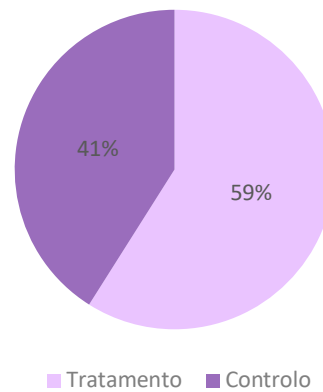
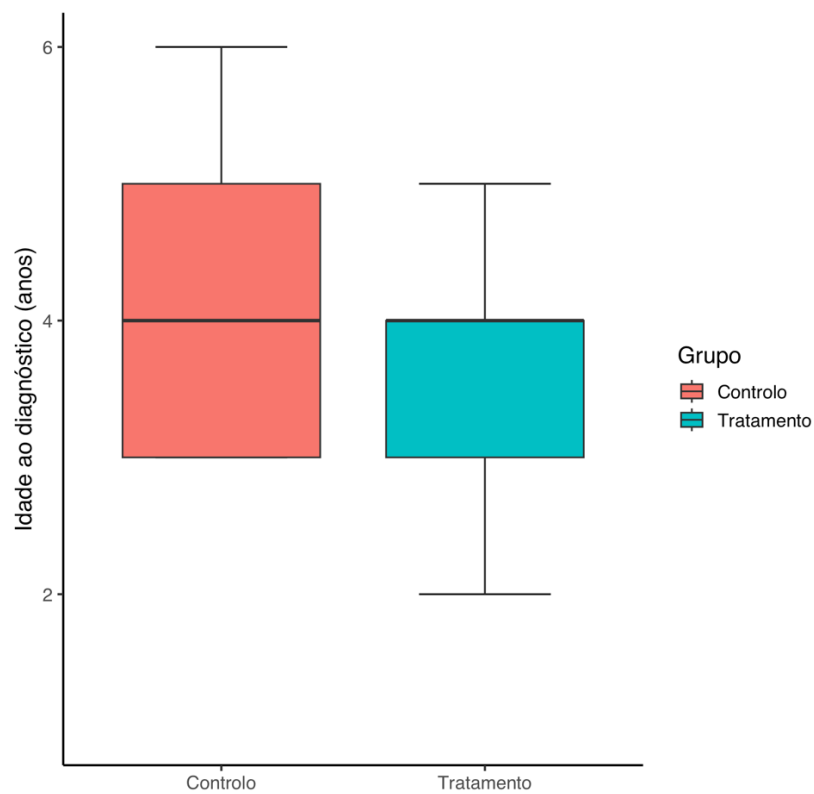


Gráfico 2 - Distribuição dos animais pelos grupos de Tratamento e de Controlo.



Tendo em conta que a idade é um dos fatores que pode ter impacto no resultado da terapêutica, analisaram-se os dados através do teste de diagrama de caixa (Gráfico 3). Os resultados obtidos indicam que o grupo Controlo tem uma mediana de 4 (com intervalo interquartil de 2) anos e a mediana do grupo Tratamento é 4 (com intervalo interquartil de 1) anos. Com um valor de p igual a 0,16, pode-se afirmar que os grupos Tratamento e Controlo não apresentam diferenças significativas para a variável idade.

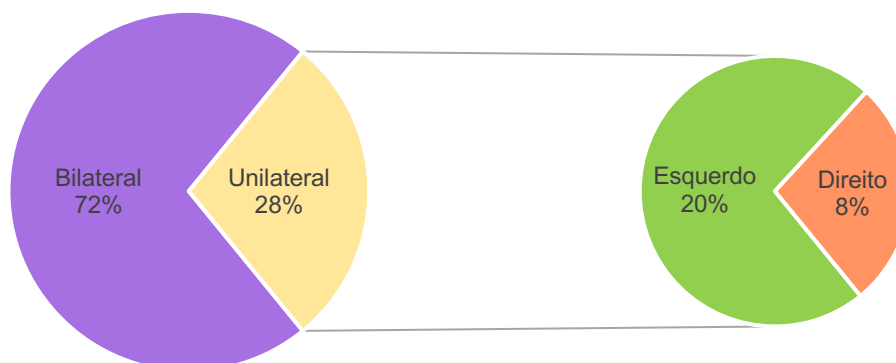
Gráfico 3 - Distribuição por quartis das idades dos grupos (Controlo e Tratamento).



3.2. Localização e Dimensão dos Quistos

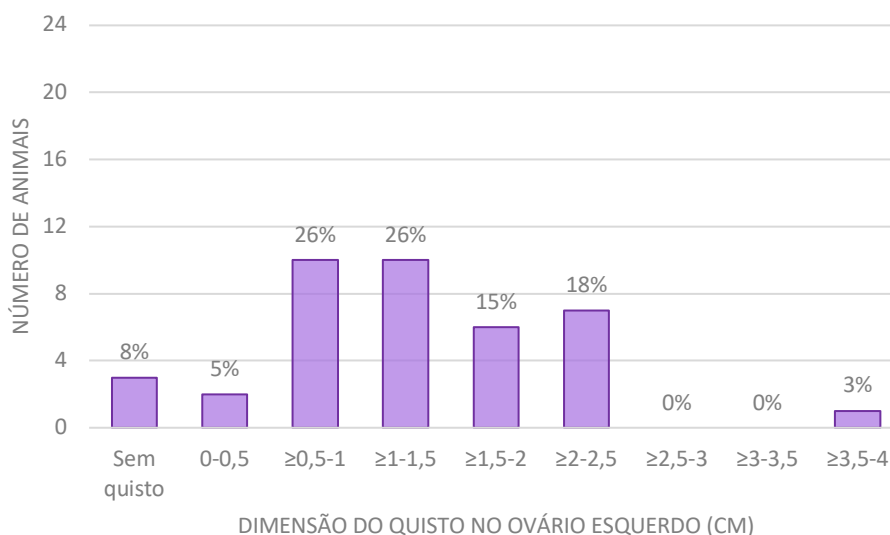
Na localização dos quistos, como se pode constatar através do gráfico 4, houve uma maior frequência de quistos bilaterais, com 72% (28/39). Quando os quistos eram unilaterais (11/39), verificou-se uma maior percentagem no lado esquerdo com 20% (8/39) e a localização dos quistos no lado direito correspondeu a 8% (3/39) da amostra total. A tabela 1, já mencionada, apresenta a localização dos quistos nos ovários para cada indivíduo.

Gráfico 4 - Distribuição da localização dos quistos.



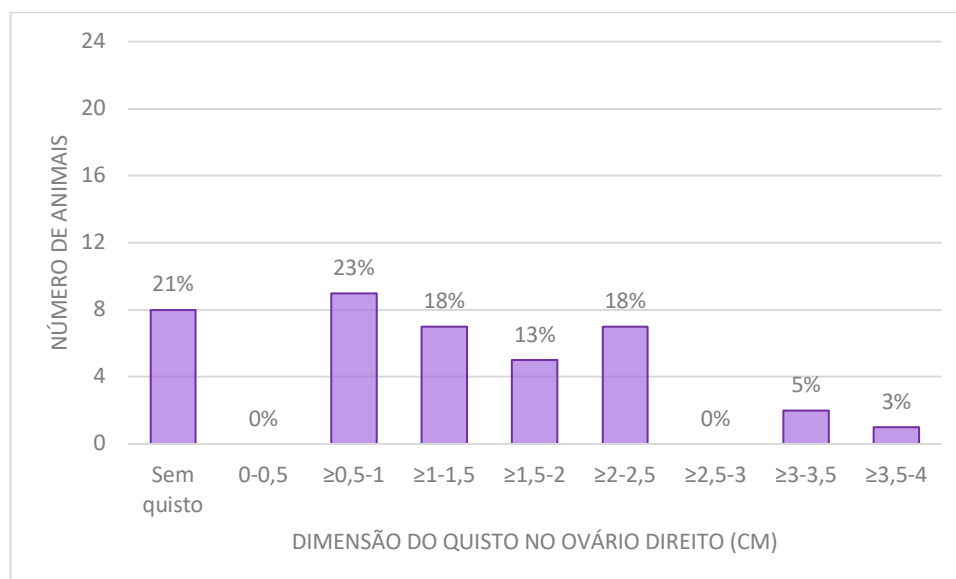
Nos animais que apresentavam quistos no ovário esquerdo quer de forma unilateral, quer bilateral (36/39), verificou-se que a sua dimensão variava entre 0,3 e 3,5 cm (gráfico 5). As classes com maior frequência foram a de $\geq 1-1,5$ cm e a de $\geq 0,5-1$ cm, com 26% (10/39) cada. A classe com menor frequência de quistos no ovário esquerdo foi a de $\geq 3,5-4$ cm, com 3% (1/39), excluindo as classes com valor nulo.

Gráfico 5 - Distribuição da dimensão dos quistos do ovário esquerdo.



No ovário direito, a dimensão dos quistos variou entre 0,5 e 3,5 cm. A classe com maior frequência foi a $\geq 0,5-1$ cm, com 23% (9/39) dos casos, seguido pela classe onde estão incluídos os animais sem quisto nesse ovário, com uma frequência de 21% (8/39). A classe em que se verificou uma menor frequência foi a de $\geq 3,5-4$ cm, com 3% (1/39) dos casos, excluindo as classes em que o valor foi nulo (gráfico 6).

Gráfico 6 - Distribuição da dimensão dos quistos do ovário direito.



Averiguou-se a existência de uma relação entre as dimensões do quisto maior e o grupo (Tratamento ou Controlo), de modo a perceber se a dimensão poderia ser um fator de influência na regressão dos sinais clínicos. Foi utilizado o teste de diagrama de caixa, indicando que a mediana da dimensão do quisto maior no grupo de Tratamento é de 1,70 (com intervalo interquartil de 0,55) cm e a mediana do grupo Controlo 0,95 (com intervalo interquartil de 0,85) cm, com um valor de p igual a 0,02 existindo assim uma diferença estatisticamente significativa entre o tamanho do quisto maior dos grupos de Tratamento e Controlo.

No que respeita à relação entre a dimensão dos quistos e a idade, foi aplicado o teste de Spearman, tendo sido encontrada uma correlação muito baixa, com uma razão de probabilidade de 0,05 e com um valor de $p=0,76$, indicando que apesar de haver correlação, ela é muito baixa, não se podendo excluir que seja devido ao acaso já que não é estatisticamente significativa, devendo ser desvalorizada.

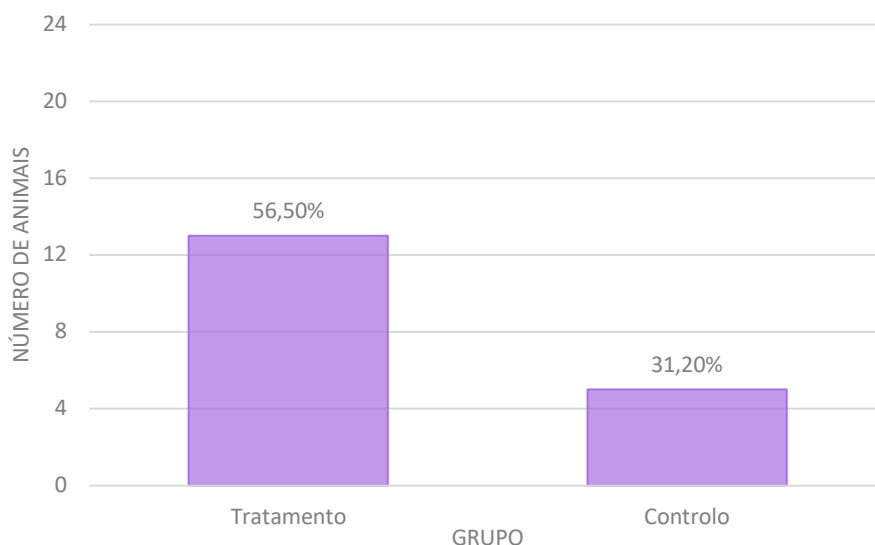
3.3. Sinais clínicos

Os sinais clínicos escolhidos para a caracterização da doença quística foram os que mais frequentemente eram assinalados nos registos pelos médicos veterinários assistentes, estando também de acordo com a bibliografia (Paul-Murphy 2011). Os oito sinais clínicos recolhidos poderão ser caracterizados como sinal clínico específico da doença (alopécia, corrimento sanguinolento vulvar, aumento do comportamento sexual e presença de quistos palpáveis); e sinal clínico inespecífico (dilatação do abdómen, perda de apetite, perda de peso e prostração).

3.3.1. Alopécia

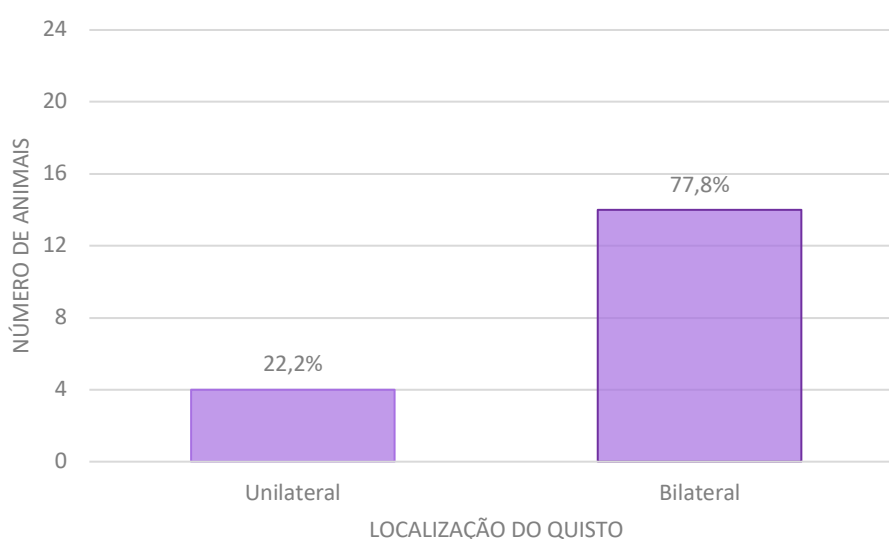
A alopecia foi registada em 46,15% (18/39) da amostra total. Esteve presente em 56,5% (13/23) dos animais presentes no grupo de Tratamento. No grupo de Controlo foi registada em 31,2% (5/16) (gráfico 7).

Gráfico 7 – Distribuição de frequências relativas de animais com alopecia nos grupos Tratamento e Controlo.



Foi ainda testada a possibilidade de haver uma correlação entre a localização dos quistos (isto é, unilateral e bilateral) e a presença de alopecia. De acordo com os resultados (gráfico 8), dos 18 animais que apresentavam alopecia, 22,2% (4/18) tinham quistos localizados unilateralmente e 77,8% (14/18) tinham quistos bilaterais. Utilizando o teste de Qui-quadrado de Pearson, obteve-se um valor de p de 0,49 e foi possível concluir que não existe uma relação estatística significativa entre a presença de alopecia e a localização dos quistos ováricos.

Gráfico 8 - Distribuição de frequências relativas de animais com alopecia com quistos bilaterais e unilaterais.



Procurou-se avaliar a relação da dimensão dos quistos com a presença de alopecia. Obteve-se um resultado de p igual a 0,04, o que nos indica que há uma diferença

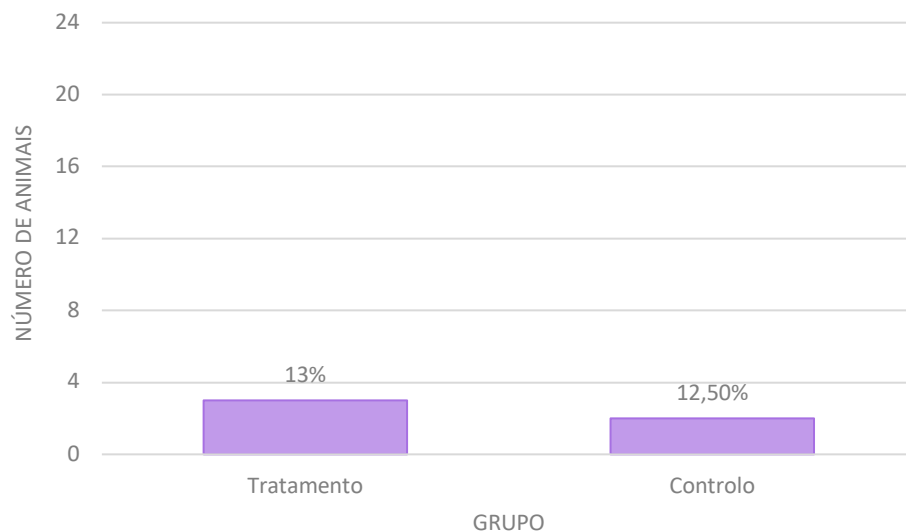
estatisticamente significativa nas medianas das dimensões entre os grupos de Tratamento e Controlo em relação à presença de alopecia.

3.3.2. Corrimento sanguinolento vulvar

Apenas 12,82% (5/39) dos animais presentes neste estudo, demonstraram corrimento sanguinolento vulvar.

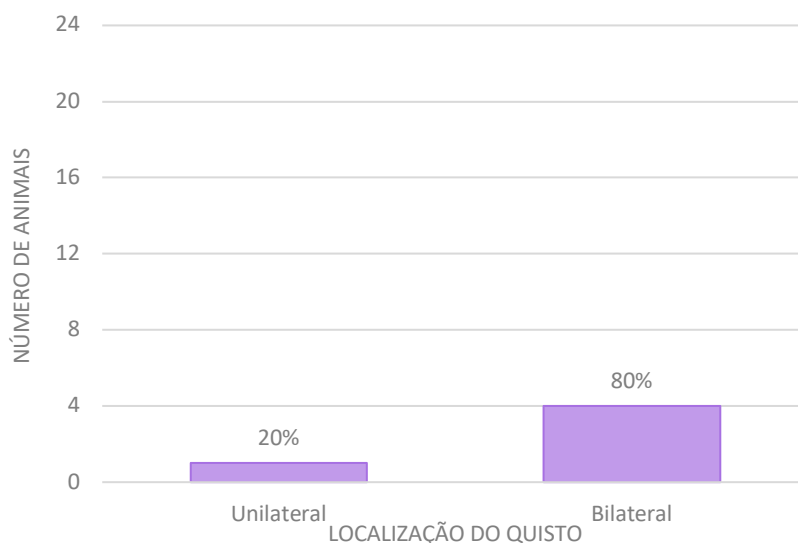
O grupo Tratamento foi o que teve uma maior frequência da presença de corrimento sanguinolento vulvar, em 3 dos 23 animais, correspondente a uma percentagem de 13%. No grupo de Controlo, apenas 12,5% (2/16) dos animais apresentaram este sinal clínico (gráfico 9).

Gráfico 9 - Distribuição de frequências relativas de animais com corrimento sanguinolento vulvar nos grupos Tratamento e Controlo.



Acerca da correlação entre a localização dos quistos ováricos e a presença de corrimento sanguinolento vulvar, foi possível verificar uma maior percentagem nos casos bilaterais, com 80% (4/5) do que nos casos unilaterais que simplesmente tinham 20% (1/5) (gráfico 10). No entanto, com um valor de p igual a 0,66, no teste de Qui-quadrado de Pearson, não foi possível encontrar uma relação estatisticamente significativa entre a localização dos quistos e o aparecimento do corrimento sanguinolento vulvar.

Gráfico 10 - Distribuição de frequências relativas de animais com corrimento sanguinolento vulvar com quistos bilaterais e unilaterais.



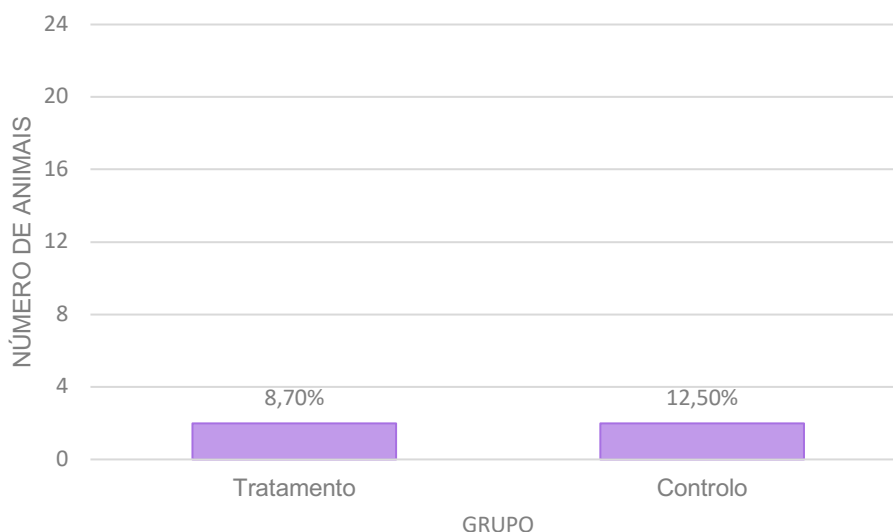
Relativamente à relação da dimensão dos quistos com a presença de corrimento sanguinolento vulvar, obteve-se um valor p igual a 0,48. Este resultado sugere que não há diferença estatisticamente significativa na dimensão dos quistos entre os grupos de Tratamento e Controlo em relação à presença de corrimento sanguinolento vulvar.

3.3.3. Alteração do comportamento sexual

O comportamento sexual pode estar alterado, considerando-se que existe aumento quando os animais demonstram um comportamento mais agressivo, posições de lordose e tentativa de monta com uma frequência mais elevada. Na amostra em estudo o aumento do comportamento sexual foi exibido em 10,26% (4/39) dos animais, não existindo informação de alteração nos restantes animais.

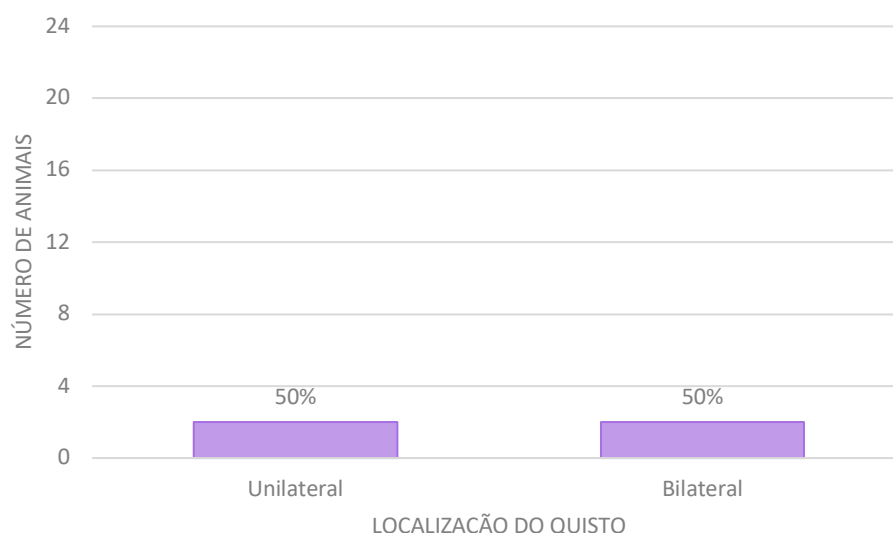
No gráfico 11 é possível observar os resultados para a manifestação do aumento do comportamento sexual nos grupos de Tratamento e Controlo, sendo que se obteve uma percentagem de 8,7% (2/23) e de 12,5% (2/16), respetivamente.

Gráfico 11 - Distribuição de frequências relativas de animais com aumento do comportamento sexual nos grupos Tratamento e Controlo.



Para se perceber se haveria alguma relação entre o aumento do comportamento sexual e a localização dos quistos ováricos, procedeu-se à realização do teste de Qui-quadrado de Pearson. Pôde-se observar que dos 4 animais que apresentaram este sinal clínico, houve uma percentagem igual para ambas as localizações de 50% (2/4) (gráfico 12). O valor de p foi igual a 1, o que nos indica que o aumento do comportamento sexual não está estatisticamente relacionado com a localização dos quistos ováricos.

Gráfico 12 - Distribuição de frequências relativas de animais com aumento do comportamento sexual com quistos bilaterais e unilaterais.



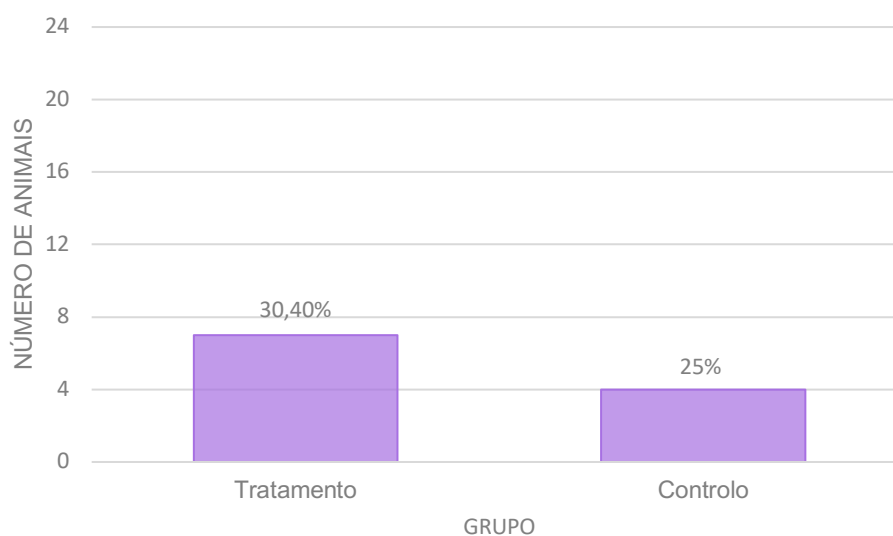
No que diz respeito à associação entre a dimensão dos quistos e a presença de aumento de comportamento sexual, foi obtido um valor de p igual a 0,62. Este resultado indica que não existe uma diferença estatisticamente significativa na dimensão dos quistos entre os

grupos de Tratamento e Controlo em relação à ocorrência do aumento do comportamento sexual.

3.3.4. Dilatação do abdómen

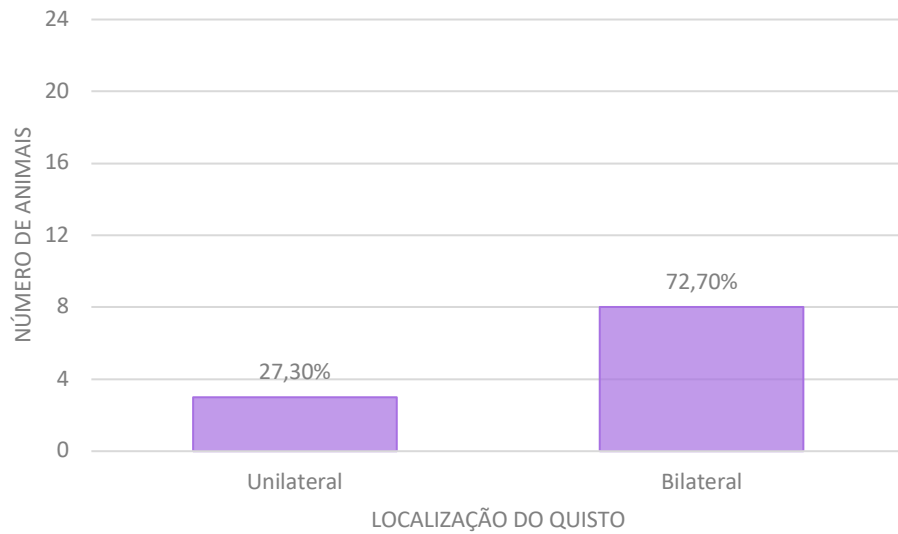
A presença do abdómen dilatado foi detetada em 28,21% (11/39) da amostra total. Dos 23 animais incluídos no grupo de Tratamento, 7 (30,4%) destes apresentaram dilatação do abdómen, enquanto que no grupo de Controlo, apenas 25% (4/16) apresentou este sinal clínico (gráfico 13).

Gráfico 13 - Distribuição de frequências relativas de animais com dilatação do abdómen nos grupos Tratamento e Controlo.



Relativamente à questão de a manifestação da dilatação do abdómen poder relacionar-se com a localização bilateral ou unilateral dos quistos, procedeu-se ao teste de Qui-quadrado de Pearson. A presença de animais com quistos bilaterais e dilatação do abdómen relacionada foi de 8 dos 11 animais, o que se traduz numa percentagem de 72,7%. Isto faz com que a percentagem dos quistos unilaterais, seja de 27,3% (3/11). O valor de p desta correlação foi igual a 1, o que leva à inexistência de uma relação estatisticamente significativa (gráfico 14).

Gráfico 14 - Distribuição de frequências relativas de animais com dilatação do abdómen com quistos bilaterais e unilaterais.

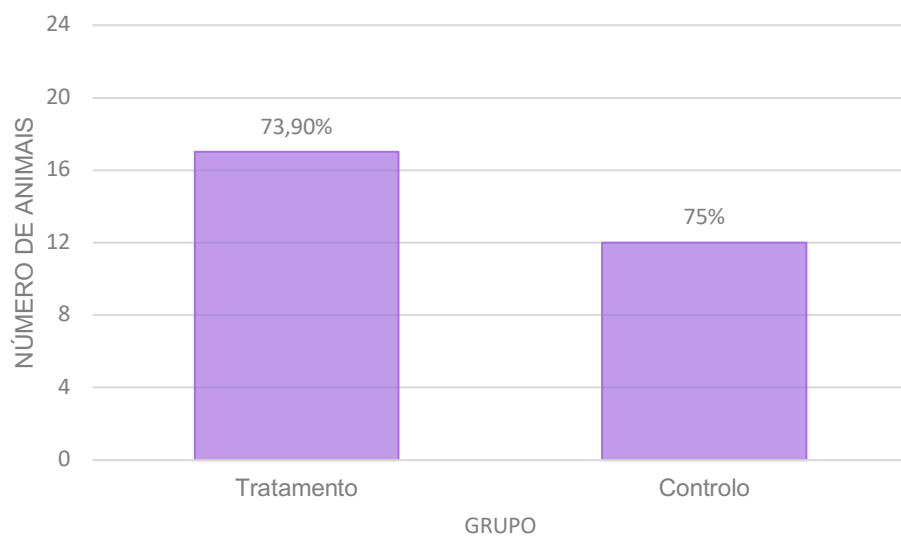


Em relação à possível ligação entre a dimensão dos quistos e a presença da dilatação do abdómen, observou-se um valor de p igual a 0,13, o que nos indica que não há uma diferença estatisticamente significativa na dimensão dos quistos entre os grupos de Tratamento e Controlo em relação à manifestação da dilatação do abdómen.

3.3.5. Perda de apetite

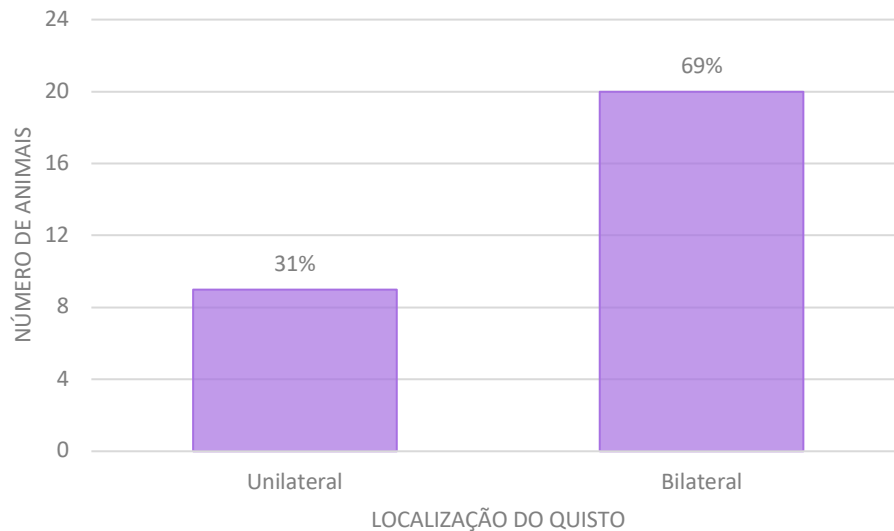
Neste estudo, 29 dos 39 animais (74,36%) presentes exibiram anorexia. Como se pode confirmar no gráfico 15, a perda de apetite foi assinalada em 73,9% (17/23) no grupo de Tratamento e em 75% (12/16) no grupo de Controlo.

Gráfico 15 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de apetite nos grupos Tratamento e Controlo.



Com o objetivo de se tentar relacionar a perda de apetite à localização dos quistos ováricos, procedeu-se à utilização do teste Qui-quadrado de Pearson. Os quistos unilaterais apresentam uma percentagem de 31% (9/29), já os quistos bilaterais representam os outros 69%, com 20 dos 29 animais (gráfico 16). Contudo, tendo em conta que o valor de p desta correlação foi igual a 0,69, não se encontrou nenhum significado estatístico.

Gráfico 16 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de apetite com quistos bilaterais e unilaterais.

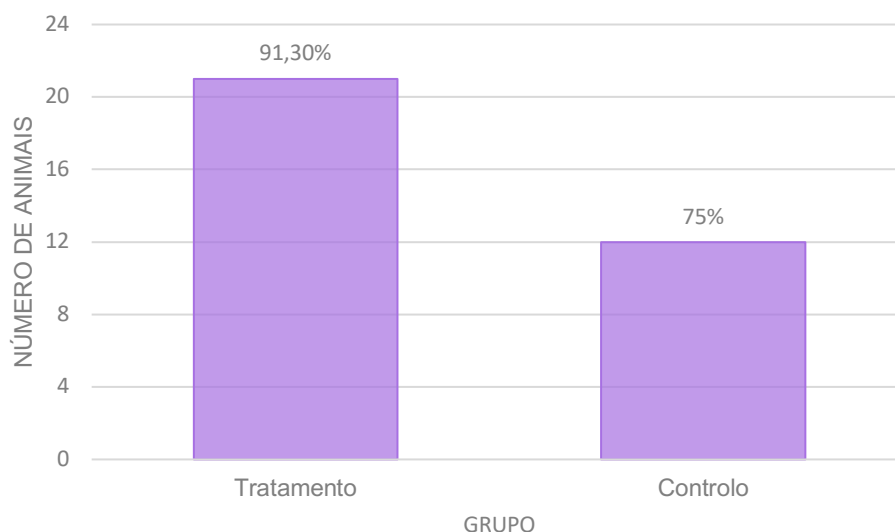


No contexto da potencial relação entre o tamanho dos quistos e a perda de apetite, o valor de p observado foi 0,73, o que sugere que não existe uma diferença estatisticamente significativa nos tamanhos dos quistos entre os grupos de Tratamento e Controlo em relação à presença da perda de apetite.

3.3.6. Perda de peso

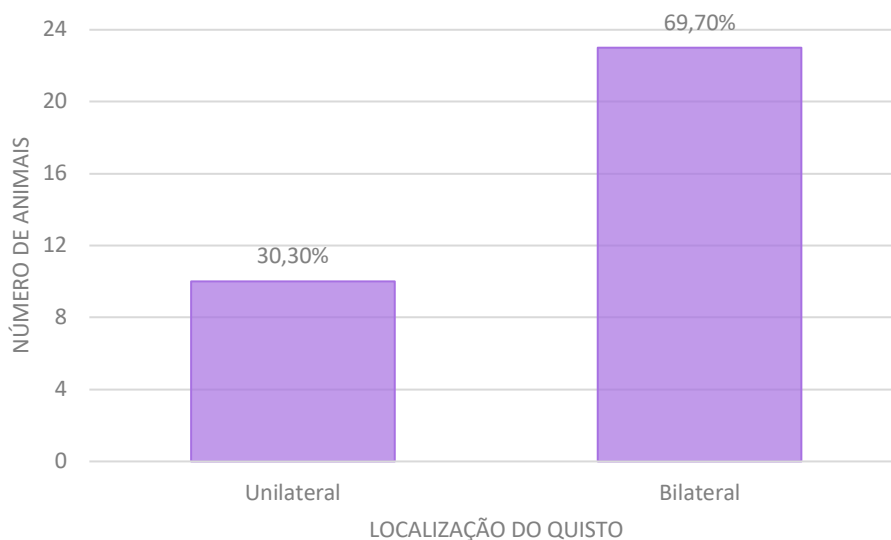
Na amostra populacional deste estudo, registou-se uma perda de peso em 84,62% (33/39). A maior frequência de perda de peso dos animais foi registada no grupo de Tratamento com uma percentagem de 91,3% (21/23), e com uma percentagem de 75%, 12 dos 16 animais do grupo Controlo manifestaram este sinal clínico (gráfico 17).

Gráfico 17 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de peso nos grupos Tratamento e Controlo.



Com o uso do teste de Qui-quadrado de Pearson efetuou-se a correlação da localização dos quistos ováricos e da perda de peso. Pelos resultados obtidos, foi possível verificar que 69,7% (23/33) dos animais tinha quistos bilaterais e que 30,3% (10/33) possuía quistos localizados unilateralmente (gráfico 18). Não foi encontrada nenhuma relação estatística significativa, com um valor de p igual a 0,65.

Gráfico 18 - Distribuição de frequências relativas de animais com perda de peso com quistos bilaterais e unilaterais.

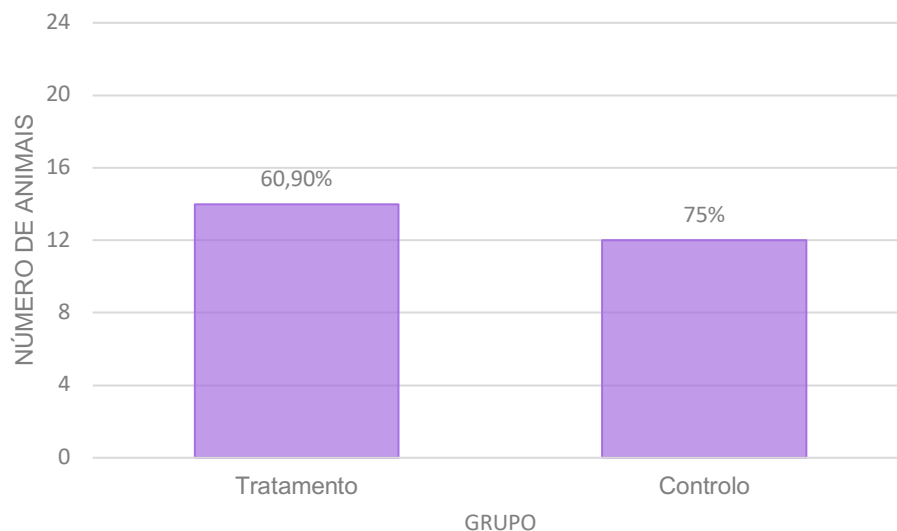


Relativamente à correlação entre a dimensão dos quistos e a presença de perda de peso, o valor de p obtido foi de 0,89. Este resultado sugere que não há uma relação estatisticamente significativa entre a dimensão dos quistos entre os grupos de Tratamento e Controlo em relação à presença da perda de apetite.

3.3.7. Prostração

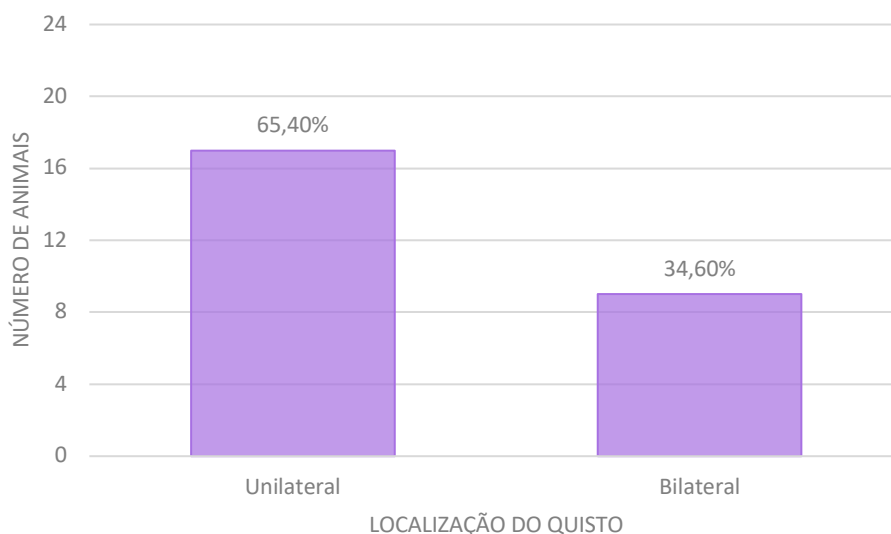
A prostração ocorreu numa percentagem de 66,67% (26/39) dos animais afetados pela doença quística. O grupo de Tratamento foi o que teve menor frequência de animais com prostração, manifestando-se em 60,9% (14/23) dos animais presentes neste grupo, e com uma frequência de 75% (12/16), o grupo de Controlo foi onde este sinal clínico mais se manifestou (gráfico 19).

Gráfico 19 - Distribuição de frequências relativas de animais com prostração nos grupos Tratamento e Controlo.



Para determinar se a localização dos quisto ováricos tinha alguma influência na apresentação de prostração nos animais, utilizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson. Os resultados obtidos foram de uma maior percentagem nos animais que tinham quistos localizados unilateralmente com 17 dos 26 (65,4%) animais e uma percentagem de 34,6% (9/26) de animais com quistos bilaterais (gráfico 20). Sendo o valor de p igual a 0,27, não se encontrou uma relação estatística significativa entre a presença de prostração e da localização dos quistos.

Gráfico 20 - Distribuição de frequências relativas de animais com prostração com quistos bilaterais e unilaterais.

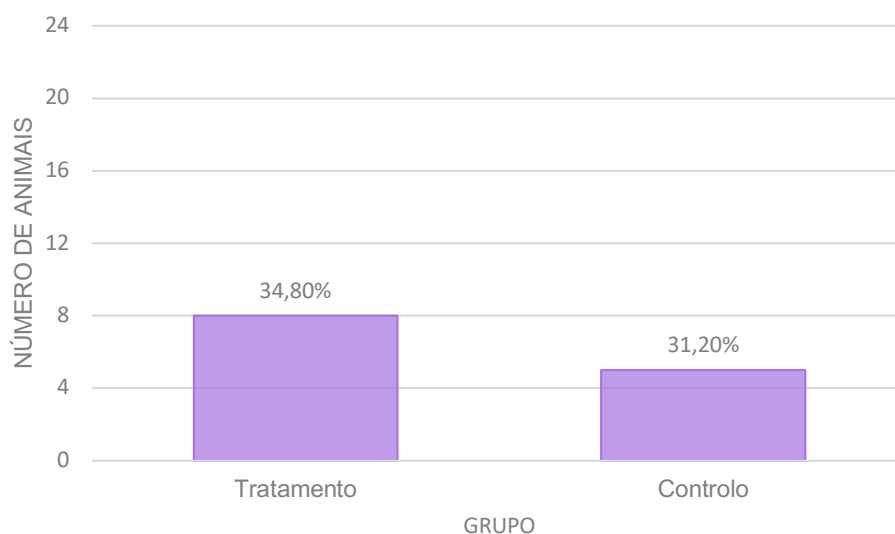


No que diz respeito à possível ligação entre a dimensão dos quistos e a perda de peso, o valor de p foi igual a 0,58. Este resultado indica que não existe uma associação estatisticamente significativa entre a dimensão dos quistos nos grupos de Tratamento e Controlo em relação à presença de prostração.

3.3.8. Presença de quistos ováricos palpáveis

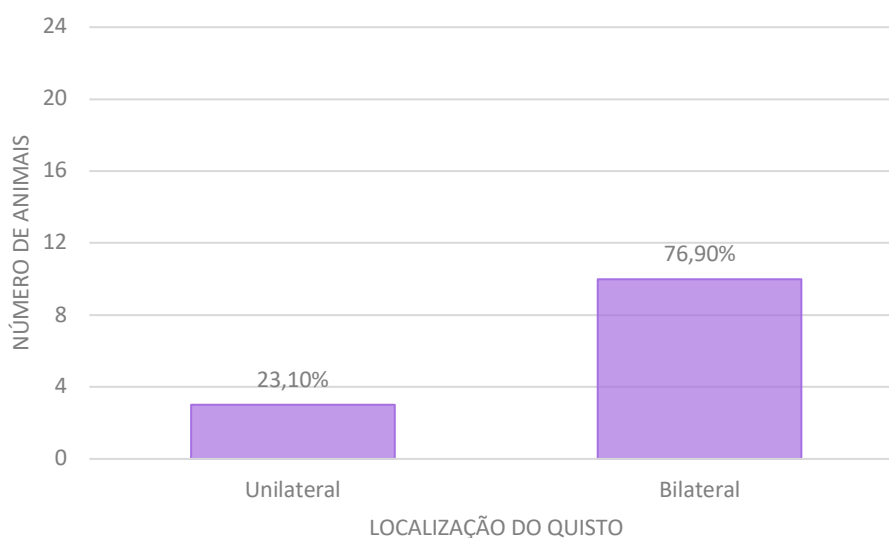
Os quistos ováricos foram palpáveis em 33,33% (13/39) dos animais. Os quistos ováricos foram palpáveis em 34,8% (8/23) dos animais que constituem o grupo de Tratamento. No grupo de Controlo, conseguiu-se palpar os quistos ováricos em 31,2% (5/16) (gráfico 21).

Gráfico 21 - Distribuição de frequências relativas de animais com presença de quistos palpáveis nos grupos Tratamento e Controlo.



Procurou-se uma relação entre a presença de quistos palpáveis e a localização dos mesmos. Graças ao teste de Qui-quadrado de Pearson, chegou-se a uma menor percentagem de quistos palpáveis nos animais que tinham ovários unilaterais, com 23,1% (3/13) e a uma maior percentagem de 76,9% (10/13) nos casos bilaterais (gráfico 22). Esta relação não foi considerada estatisticamente significativa, visto que o valor de p foi igual a 0,71.

Gráfico 22 - Distribuição de frequências relativas de animais com presença de quistos palpáveis com quistos bilaterais e unilaterais.

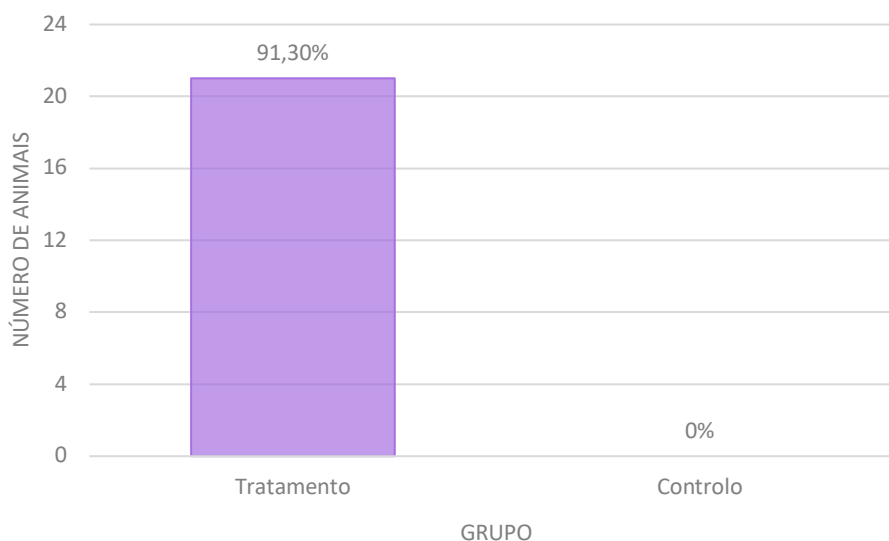


Em relação à possível correlação entre a dimensão dos quistos e a presença de quistos ováricos palpáveis, o resultado obtido do valor de p foi de 0,31, o que sugere que não há uma relação estatisticamente significativa entre a dimensão dos quistos nos grupos de Tratamento e Controlo em relação à presença de quistos ováricos palpáveis.

3.4. Regressão dos sinais clínicos

Com o objetivo de determinar se a terapêutica hormonal, especificamente o acetato de leuprorrelina, teve alguma influência na regressão dos sinais clínicos apresentados pelos dois grupos (Tratamento e Controlo), realizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson. Foi possível registar uma regressão dos sinais clínicos em 91,3% (21/23) dos animais do grupo de Tratamento e uma regressão dos sinais clínicos em 0% (0/16) do grupo de Controlo (gráfico 23). Tendo um valor de p menor que 0,001 ($p < 0,001$), conseguiu-se estabelecer uma correlação entre o uso do acetato de leuprorrelina e a regressão dos sinais clínicos.

Gráfico 23 - Distribuição de frequências relativas de animais com regressão dos sinais clínicos nos grupos Tratamento e Controlo.



4. Discussão dos resultados

Durante a execução do presente estudo, encontraram-se obstáculos de diversa ordem que poderão ter tido impacto nos resultados e subsequente discussão, nomeadamente ser um estudo retrospectivo, com um número limitado de casos e não haver muitos estudos sobre o tema que pudessem suportar, ou não, os nossos resultados e a sua interpretação.

Devido ao facto de ser um estudo retrospectivo, e apesar de respeitar a um período de oito anos, apenas se obtiveram 39 casos com as condições necessárias para serem incluídos no estudo, o que poderá ter tido influência na robustez da análise estatística. Outro aspeto a assinalar é que sendo retrospectivo e prolongado no tempo, nem todos os animais da amostra foram seguidos pelo mesmo médico veterinário, resultando em alguma variabilidade dos registos clínicos no que respeita ao detalhe da informação necessária para o estudo, não sendo possível esclarecer dúvidas quer com o clínico que assistiu o animal, quer com os detentores, implicando uma interpretação com alguma subjetividade em alguns casos.

Por último, mas não menos importante, a escassa produção científica e pouco recente sobre a caracterização da doença quística ovárica em porquinhos-da-Índia, não permite identificar, em muitos parâmetros, uma tendência inequívoca dos resultados e se o presente estudo está em concordância ou não.

Tendo em conta as limitações anteriormente mencionadas, na análise deste estudo, a idade da amostra variou desde os 6 meses e os 6 anos e 6 meses de idade. Bean (2013) referiu que a idade com a qual os animais podem ser afetados pela doença quística estava compreendida entre os 3 meses e os 5 anos de idade. Um ligeiro aumento do limite superior da idade neste estudo, pode dever-se ao desenvolvimento da medicina veterinária na área

dos novos animais de companhia, por haver uma maior procura, e conseqüente cuidado dos detentores, levando a um aumento da esperança de vida destes animais.

A maioria (95%) dos animais deste estudo, pertence à classe etária adulta, tendo uma média de idade da amostra total de $3,8 \pm 1,2$ anos o que vai ao encontro dos resultados do estudo de Keller *et al.* (1987), onde os animais mais afetados pela doença quística foram os que se encontravam no intervalo de 2 a 4 anos de idade.

No presente estudo, a dimensão dos quistos no ovário esquerdo, variou entre 0,3 e 3,5 cm, enquanto que no ovário direito, o intervalo foi entre 0,5 e 3,5 cm. Dos estudos que avaliaram a dimensão dos quistos, Nielsen *et al.* (2003) estudaram a dimensão dos quistos separadamente em cada lado e referiram uma variação no lado esquerdo, de 0,42 a 3 cm, e no lado direito de 0,47 a superiores a 4,4 cm. Comparando os valores, a variação observada no presente estudo é da mesma ordem de grandeza. Outros estudos, embora não tendo discriminado a dimensão dos quistos por ovário, encontraram variações de dimensão entre 0,5 a 7 cm (Keller *et al.*, 1987), de 1 a 2,5 cm (Quattropani, 1977) e de 0,2 a 8 cm (Bertram *et al.* 2018). Mas, tal como referem Keller *et al.* (1987), a dimensão dos quistos varia muito de animal para animal, mesmo considerando animais idênticos para determinada característica, nomeadamente a idade, sendo importante ter em atenção que os valores, apesar de estarem concordantes, podem apresentar diferenças de estudo para estudo.

Keller *et al.* (1987), Quattropani (1977), Nielsen *et al.* (2013) e mais recentemente Bertram *et al.*(2018) concluíram que a idade é um dos fatores que pode influenciar o tamanho dos quistos ováricos, de forma proporcional, ou seja, quanto mais velho for o porquinho-da-Índia, maior o tamanho do quisto ovárico. Contudo, no presente estudo, não se conseguiu provar estatisticamente esta relação. Analisando as metodologias utilizadas poder-se-á colocar a hipótese que sendo o presente estudo retrospectivo e em ambiente clínico, diferentes médicos-veterinários e diferentes instrumentos utilizados ao longo do período em análise, possam ter tido impacto nas medições, não desvalorizando ainda o objectivo da sua realização que, no presente estudo, foi de seguimento clínico e prognóstico e não de investigação, onde é necessário grande exactidão e precisão.

Relativamente à localização dos quistos ováricos, registou-se uma maior frequência de quistos bilaterais, com 72% da amostra total, sendo concordante com os resultados de Keller *et al.*(1987), Bereggi *et al.*(1999) e Bertram *et al.*(2018), onde os quistos bilaterais também foram a forma dominante identificada, respectivamente, em 81,5%, 80% e 90,2% dos animais. As observações de Nielsen *et al.*(2003) contrariam estas observações, havendo uma maior frequência de casos unilaterais (81%), sendo a diferença justificada pelos autores, através do critério de inclusão que apenas contabilizava os casos em que os animais apresentavam quistos com mais de 0,4 cm.

A maior frequência dos quistos unilaterais ocorreu no ovário do lado esquerdo, com 72,7% das ocorrências unilaterais, contra 27,3% do lado direito, o que está concordante com os resultados de Nielsen *et al.*(2003), onde 81% dos animais afetados por quistos unilaterais, tiveram quistos ováricos presentes no lado esquerdo. O estudo de Keller *et al.*(1987), tem resultados opostos, com maior frequência de quistos no ovário direito. As diferenças metodológicas podem ter tido influência nos resultados, nomeadamente no estudo de Keller *et al.*(1987) terem sido utilizados animais provenientes de cruzamentos dentro do mesmo grupo, levando a uma maior consanguinidade, enquanto que no estudo de Nielsen *et al.*(2003), a amostra era constituída por animais não relacionados familiarmente, tal como no nosso.

No presente estudo 46,15% dos animais apresentavam alopecia simétrica bilateral que, segundo Pilny (2014), é um dos achados mais comuns da doença quística pelos detentores, apesar de não a quantificar. Os resultados do estudo de Beregi *et al.*(1999) corroboram esta afirmação, sendo que 60% da amostra apresentaram alopecia. Contudo, no estudo de Nielsen *et al.*(2003) e de Bertram *et al.* (2018) apenas foram identificados 8% e 7,8% dos animais com alopecia. Talvez devido a esta discordância de resultados entre os estudos publicados, Bean (2013), afirma que a prevalência de alopecia em porquinhos-da-Índia ainda é desconhecida,. Perante a diversidade existente nos poucos trabalhos publicados, os resultados do presente estudo poderão contribuir para um melhor conhecimento da prevalência deste sintoma.

De acordo com Bean (2013), a presença de corrimento sanguinolento vulvar pode ser registada, no entanto, não foi encontrada nenhuma bibliografia que demonstrasse a frequência deste sinal. Não obstante, a frequência desta afeção neste estudo foi de 12,82%.

No que respeita a alterações do comportamento sexual, o aumento foi registado em 10,26% dos animais da amostra em estudo, já Young *et al.*(1938) encontraram valores superiores, 47,37%, embora refiram que o comportamento sexual não está significativamente e diretamente relacionado com a presença de quistos ováricos, mas com diferente suscetibilidade individuais às alterações hormonais.

A dilatação do abdómen que se traduz pela conformação em forma de pêra é um achado presente na doença quística, apesar de ter vários diagnósticos diferenciais (Burns *et al.* 2001) e foi notado em 28,21%, dos animais em estudo. Ainda que não haja informação sobre a frequência deste parâmetro na bibliografia consultada, da prática clínica há a percepção de que é um sinal clínico indicador da doença. Foi também relatado por vários autores (Keller *et al.* 1987; Beregi *et al.* 1999; Bean 2013) e acredita-se que seja devido ao aumento do tamanho dos quistos em comparação com a região torácica.

A perda de apetite foi assinalada em 74,36% dos animais do presente estudo. Beregi *et al.*(1999) relatam anorexia em 8 dos 10 animais que constituíram o seu estudo. Do contacto

directo com os porquinhos-da-Índia, percebeu-se que a perda de apetite é um dos primeiros sinais de desconforto e de possível doença, tendo em conta que são animais muito sensíveis. Por este motivo, embora os valores estejam de acordo com a bibliografia, seria importante frisar que a perda de apetite pode ter causa diversa, nomeadamente doença dentária (Minarikova et al. 2015).

A perda de peso está muitas vezes relacionada com a perda de apetite e com o aumento da dimensão dos quistos, pelo desconforto que causam (Paul-Murphy 2011). No presente estudo a perda de peso foi identificada em 84,62% dos animais e embora se saiba que é uma ocorrência comum (Kondert and Mayer 2017) não foi encontrado nenhum estudo na bibliografia consultada que indicasse quantitativamente a frequência dessa alteração.

Relativamente à prostração, foi identificada em 66,67% dos animais em estudo o que está em concordância com o valor de 80%, encontrado por Beregi et al. (1999). Os sinais clínicos associados à presença de quistos, como, desconforto; dor; e/ou perda de apetite e consequente perda de peso, podem levar a que um animal fique mais prostrado, mas sendo um sinal inespecífico, é necessário uma avaliação mais minuciosa.

De acordo com o estudo de Nielsen *et al.*(2003) 12%, apresentaram quistos passíveis de se sentir à palpação. No presente estudo a frequência foi de 33,33%, ou seja estes animais apresentaram massas abdominais palpáveis que depois foram diagnosticadas como sendo quistos ováricos. Uma causa para esta diferença de valores poderá ser atribuída a uma maior frequência de quistos de maior dimensão no nosso estudo. Outra razão pode estar relacionada com a sensibilidade dos médicos veterinários à detecção de massas abdominais ao exame físico. Constatou-se durante o estágio que os quistos de maior dimensão podiam ser mais facilmente detetados, enquanto que os menores necessitavam de maior atenção, o que implica ter uma percepção da sua localização, e consequente conhecimento da anatomia do porquinho-da-Índia.

Da comparação de resultados entre os dois grupos estabelecidos no presente estudo, Tratamento e Controlo, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa da dimensão dos quistos dos dois grupos (mediana de 1,70 cm, com um intervalo interquartil de 0,55 cm e mediana de 0,95 cm com um intervalo interquartil de 0,85 cm, respectivamente), tendo o grupo de Tratamento uma maior frequência de quistos maiores o que, segundo Beregi *et al.*(1999), pode influenciar a presença de sinais clínicos, já que estes parecem estar associados a quistos maiores que 1,5 cm, devido à compressão por hipertrofia e pela disfunção hormonal.

O grupo Tratamento, comparado com o grupo de Controlo, apresentou uma maior frequência de animais afetados com alopecia, corrimento sanguinolento vulvar, dilatação do abdómen, perda de peso e presença de quistos palpáveis. Tendo em conta o que foi dito anteriormente, não se pode excluir a hipótese de a dimensão dos quistos ováricos ter

influenciado estes resultados, mas segundo Nielsen *et al.* (2003), alguns animais com quistos de maiores dimensões não apresentaram sinais clínicos.

Dos resultados obtidos da comparação entre as dimensões dos quistos dos dois grupos, Tratamento e Controlo, só a alopecia sugeriu que há uma associação estatisticamente significativa. Logo com base nos dados analisados, há evidências estatísticas para apoiar a hipótese de que a dimensão do quisto está relacionada positivamente com a probabilidade de alopecia. Por outras palavras, os resultados sugerem que, à medida que a dimensão do quisto aumenta, a probabilidade de alopecia também tende a aumentar.

Para cada sinal clínico, explorou-se a existência de uma relação entre a sua presença e a localização dos quistos, concluindo-se que essa relação não existia, significando que a probabilidade da presença de um sinal clínico é igual, qualquer que seja a localização do quisto ovárico.

No que respeita à terapêutica, como referido anteriormente, o procedimento cirúrgico recomendado é a OVH, considerada a terapêutica de eleição (Paul-Murphy 2011; Bean 2013; Pilny 2014; Kondert and Mayer 2017; Pignon and Mayer 2021). De acordo com Pilny (2014) a terapêutica farmacológica hormonal é uma solução temporária, uma vez que os quistos foliculares são os únicos que geralmente respondem a este tipo de tratamento. Este autor partilha ainda que a sua experiência no tratamento dos quistos ováricos com acetato de leuprorrelina foi insatisfatória sem, no entanto, referir o impacto da terapêutica nos sinais clínicos e, consequentemente, na qualidade de vida dos animais, sendo este um dos objectivos do presente estudo.

Os resultados do nosso estudo apontam para uma regressão dos sinais clínicos em 91,3% dos animais com doença quística ovárica, após a utilização do acetato de leuprorrelina. Evidenciou-se também que em nenhum dos animais que, por diversas razões, não receberam este tratamento, houve regressão dos sinais clínicos. Do ponto de vista pessoal e sabendo que o uso de acetato de leuprorrelina é uma terapêutica temporária, pensa-se que a sua administração tem vantagens uma vez que permite que o porquinho-da-Índia tenha um maior qualidade de vida por regressão dos sinais clínicos.

5. Conclusão

Atualmente, o interesse por animais de companhia de espécies não usuais, como os canídeos e felídeos, é cada vez maior, fazendo com que a medicina focada nestas diferentes espécies se desenvolva e cresça. Para continuar a garantir um cuidado e boas condições de vida a estes animais, os médicos veterinários devem instruir os detentores sobre as diferentes exigências de saúde e bem estar, que nem sempre são idênticas às espécies usuais ou mais vulgares.

No caso do porquinho-da-Índia, a presença de quistos ováricos, para além da afeção em si, contribui para um mau estado geral, levando a uma diminuição da qualidade de vida. É uma doença que pode afetar animais de várias idades, desde apenas meses até vários anos. Embora não se tenha conseguido comprovar inequivocamente, que a frequência do aparecimento e a dimensão dos quistos aumentam com a idade, é recomendável exames ecográficos de rotina, a partir dos 3 ou 4 anos, de modo a detectar a doença quística que nem sempre é descoberta apenas pela sintomatologia.

Neste estudo obtiveram-se alguns dados objectivos quanto à dimensão e localização dos quistos ováricos, que variaram entre 0,3 a mais de 3,5 cm, estando maioritariamente presentes nos dois ovários. Nos animais em que ocorrem unilateralmente, o ovário esquerdo é o mais frequentemente afetado. Os sinais clínicos mais comuns, para além da perda de peso, são a perda de apetite, a prostração e a alopecia bilateral simétrica na região do flanco ou abdómen. Saber reconhecer os sinais clínicos atempadamente pode ajudar a evitar que os animais sofram mais tempo do que o necessário.

Apesar de esta afeção só poder ser resolvida cirurgicamente, o manejo médico através da terapia hormonal pode oferecer uma solução temporária aos animais. O acetato de leuprorrelina mostrou, no nosso estudo, ser uma boa opção como terapêutica farmacológica que, apesar de apenas resolver a presença de quistos foliculares, mostrou bons resultados na regressão dos sinais clínicos na amostra estudada. Não havendo qualquer registo bibliográfico sobre o benefício do acetato de leuprorrelina na regressão dos sinais clínicos, os resultados agora obtidos poderão contribuir para a utilização mais suportada da molécula com estes objectivos.

IV. Bibliografia

- Archbald LF, Schultz RH, Fahning ML, Kurtz HJ, Zemjanis R. 1971. Rete ovarii in heifers: a preliminary study . *Reproduction*. 26(3):413-NP. doi:10.1530/jrf.0.0260413.
- Bacsich P, Wyburn GM. 1946. Masculinizing Influence of Cystic Ovaries in Female Guinea Pigs. *Nature*.157(3992):588–589. doi:10.1038/157588b0.
- Bean AD. 2013. Ovarian cysts in the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*.16(3):757–76. doi:10.1016/j.cvex.2013.05.008.
- Beregi A, Zorn S, Felkai F. 1999. Ultrasonic diagnosis of ovarian cysts in ten guinea pigs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*.40(1):74–76. doi:10.1111/j.1740-8261.1999.tb01841.x.
- Bertram CA, Müller K, Klopffleisch R. 2018. Genital Tract Pathology in Female Pet Guinea Pigs (*Cavia porcellus*): a Retrospective Study of 655 Post-mortem and 64 Biopsy Cases. *Journal of Comparative Pathology*. 165:13–22. doi:10.1016/j.jcpa.2018.09.001.
- Burns RP, Paul-Murphy J, Sicard GK. 2001. Granulosa cell tumor in a guinea pig. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 218(5):726–728. doi:10.2460/javma.2001.218.726
- Byсков AG. 1975. The role of the rete ovarii in meiosis and follicle formation in the cat, mink and ferret. *Reproduction*. 45(2):201–209. doi:10.1530/jrf.0.0450201.
- Byсков AG. 1978. The Anatomy and Ultrastructure of the Rete System in the Fetal Mouse Ovary. *Biology of Reproduction*. 19(4):720–735. doi:10.1095/biolreprod19.4.720.
- Degen GH, Janning P, Diel P, Bolt HM. 2002. Estrogenic isoflavones in rodent diets. *Toxicology Letters*. 128(1–3):145–157. doi:10.1016/S0378-4274(02)00009-7.
- Furman BL. 2017. Leuprorelin. In: *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. p. 1-4.
- Gao C, Kaufman J, Eertmans F, Dhooge W, Fraeyman N. 2012. Difference in receptor-binding contributes to difference in biological activity between the unique guinea pig GnRH and mammalian GnRH. *Neuroscience Letters*. 507(2):124–126. doi:10.1016/j.neulet.2011.11.060.
- Garner MM. 2007. Cytologic Diagnosis of Diseases of Rabbits, Guinea Pigs, and Rodents. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 10(1):25–49. doi:10.1016/j.cvex.2006.10.002.
- Grove-Strawser D, Sower S, Ronsheim P, Connolly J, Bourn C, Rubin B. 2002. Guinea Pig GnRH: Localization and Physiological Activity Reveal That It, Not Mammalian GnRH, Is the Major Neuroendocrine Form in Guinea Pigs. *Endocrinology*. 143(5):1602–1612. doi:10.1210/endo.143.5.8803.
- Hoefler H, Latney L. 2011. Rodents: Urogenital and reproductive system disorders. In: Keeble E, Meredith A. *BSAVA Manual of Rodents and Ferrets*. 1st ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p.150-160.
- Keller LSF, Griffith JW, Lang CM. 1987. Reproductive Failure Associated with Cystic Rete Ovarii in Guinea Pigs. *Veterinary Pathology*. 24(4):335–339. doi:10.1177/030098588702400408.
- Kohutova S, Jekl V, Knotek Z, Hauptman K. 2016. The effect of deslorelin acetate on the oestrous cycle of female guinea pigs. *Veterinární Medicína (Praha)*. 60(3):155–160. doi:10.17221/8062-VETMED.
- Kondert L, Mayer J. 2017. Reproductive Medicine in Guinea Pigs, Chinchillas and Degus. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 20(2):609–628. doi:10.1016/j.cvex.2016.11.014.

- Lee S-H, Ichii O, Otsuka S, Yaser Hosney E, Namiki Y, Hashimoto Y, Kon Y. 2011. Ovarian cysts in MRL/MpJ mice are derived from the extraovarian rete: a developmental study. *Journal of Anatomy*. 219(6):743–755. doi:10.1111/j.1469-7580.2011.01431.x.
- Long R, Cakmak H. 2018. Hypothalamic & Pituitary Hormones. In: B Katzung, editor. *Basic and clinical Pharmacology*. 14th ed. McGraw-Hill Education. p. 667–686.
- Mayer J, Manses C. 2018. Rodents. In: Carpenter J, editor. *Exotic Animal Formulary*. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier. p. 459–493.
- Mihm M, Evans A. 2008. Mechanisms for Dominant Follicle Selection in Monovulatory Species: A Comparison of Morphological, Endocrine and Intraovarian Events in Cows, Mares and Women. *Reproduction in Domestic Animals*. 43:48–56. doi:10.1111/j.1439-0531.2008.01142.x.
- Mimoune N, Azzouz M, Khelef D, Kaidi R. 2021. Ovarian cysts in cattle. *Veterinarska stanica*. 52(5):587–603. doi:10.46419/vs.52.5.10.
- Minarikova A, Hauptman K, Jeklova E, Knotek Z, Jekl V. 2015. Diseases in pet guinea pigs: a retrospective study in 1000 animals. *Veterinary Record*. 177(8):200–200. doi:10.1136/vr.103053.
- Montaner A, Mongiat L, Lux-Lantos V, Warby C, Chewpoy B, Bianchi M, Libertun C, Rivier J, Sherwood N, Somoza G. 2002. Guinea Pig Gonadotropin-Releasing Hormone: Expression Pattern, Characterization and Biological Activity in Rodents. *Neuroendocrinology*. 75(5):326–338. doi:10.1159/000057342.
- Nielsen T, Holt S, Ruelokke M, McEvoy F. 2003. Ovarian cysts in guinea pigs: influence of age and reproductive status on prevalence and size. *Journal of Small Animal Practice*. 44(6):257–260. doi:10.1111/j.1748-5827.2003.tb00152.x.
- O'Malley B. 2005. Guinea pigs. In: O'Malley B, editor. *Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species*. Edinburgh: Elsevier. p. 197–208..
- Paul-Murphy J. 2011. Guinea pigs: ovarian cysts. In: Oglesbee BL, editor. *Blackwell's five-minute veterinary consult: small mammal*. 2nd ed. Iowa: Wiley-Blackwell. p. 301–302.
- Periti P, Mazzei T, Mini E. 2002. Clinical Pharmacokinetics of Depot Leuporelin. *Clinical Pharmacokinetics*. 41(7):485–504. doi:10.2165/00003088-200241070-00003.
- Pignon C, Mayer J. 2021. Diseases of Guinea Pigs: Female Reproductive Diseases. In: Quesenberry K, Orcutt C, Mans C, Carpenter J, editors. *Ferrets, Rabbits and Rodents, Clinical Medicine and Surgery*. 4th ed. St Louis (MO): Elsevier. p. 284–286.
- Pilny A. 2014. Ovarian Cystic Disease in Guinea Pigs. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. 17(1):69–75. doi:10.1016/j.cvex.2013.09.003.
- Plumb D. 2011. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 7th ed. Wisconsin: PharmaVet Inc.
- Quandt LM, Hutz RJ. 1993. Induction by Estradiol-17 β of Polycystic Ovaries in the Guinea Pig. *Biology of Reproduction*. 48(5):1088–1094. doi:10.1095/biolreprod48.5.1088.
- Quattropani SL. 1977. Serous cysts of the aging guinea pig ovary I. Light microscopy and origin. *The Anatomical Record*. 188(3):351–359. doi:10.1002/ar.1091880308.
- Quattropani SL. 1978. Serous cysts of the aging guinea pig ovary. II. Scanning and transmission electron microscopy. *The Anatomical Record*. 190(2):285–298. doi:10.1002/ar.1091900211
- Quattropani SL. 1980. Serous cysts of the aging guinea pig ovary. III. Permeability of the cyst epithelium to lanthanum and horseradish peroxidase. *The Anatomical Record*. 197(2):213–219. doi:10.1002/ar.1091970210.

- Retana-Márquez S, Aguirre FG, Alcántara M, García-Díaz E, Muñoz-Gutiérrez M, Arteaga-Silva M, López G, Romero C, Chemineau P, Keller M, et al. 2012. Mesquite pod extract modifies the reproductive physiology and behavior of the female rat. *Hormones and Behavior*. 61(4):549–558. doi:10.1016/j.yhbeh.2012.02.001.
- Robinson B, Noakes D. 2019. Part 1: Basic Physiology: 1.Reproductive Physiology of the Female. In: Noakes D, Parkinson T, England G, editors. *Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 10th ed. Elsevier. p. 2–34.
- Rosenfeld C, Schatten H. 2007. Overview of Female Reproductive Organs. In: *Comparative Reproductive Biology*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd. p. 99–109.
- Rueløkke M, McEvoy F, Nielsen T, Holt S. 2003. Cystic Ovaries in Guinea Pigs. *Exotic DMV: Clinician's Notebook*. 5(5):33–36. www.exoticdvm.com.
- Scaramuzzi R, Baird D, Campbell B, Driancourt M, Dupont J, Fortune J, Gilchrist R, Martin G, McNatty K, McNeilly A, et al. 2011. Regulation of folliculogenesis and the determination of ovulation rate in ruminants. *Reproduction, Fertility and Development*. 23(3):444. doi:10.1071/RD09161.
- Schuetzenhofer G, Goericke-Pesch S, Wehrend A. 2011. Effects of deslorelin implants on ovarian cysts In guinea pigs. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. 153(9):416–417. doi:10.1024/0036-7281/a000235
- Shi F, Petroff B, Herath C, OZAWA M, Watanabe G, Taya K. 2002. Serous Cysts Are a Benign Component of the Cyclic Ovary in the Guinea Pig with an Incidence Dependent upon Inhibin Bioactivity. *Journal of Veterinary Medical Science*. 64(2):129–135. doi:10.1292/jvms.64.129.
- Vanholder T, Opsomer G, de Kruif A. 2006. Aetiology and pathogenesis of cystic ovarian follicles in dairy cattle: a review. *Reproduction Nutrition Development*. 46(2):105–119. doi:10.1051/rnd:2006003.
- Veiga-Parga T, La Perle K, Newman S. 2016. Spontaneous reproductive pathology in female guinea pigs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 28(6):656-661. doi:10.1177/1040638716665429
- Wilkerson W v. 1923. The rete ovarii as a normal structure of the adult mammalian ovary. *The Anatomical Record*. 26(1):75–77. doi:10.1002/ar.1090260109.
- Wilson A, Vadakkadath Meethal S, Bowen R, Atwood C. 2007. Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 16(11):1851–1863. doi:10.1517/13543784.16.11.1851.
- Young W, Dempsey E, Myers H, Hagquist C. 1938. The ovarian condition and sexual behavior in the female guinea pig. *American Journal of Anatomy*. 63(3):457–487. doi:10.1002/aja.1000630305.