

# Efeitos da terapia de reposição hormonal na cicatrização de anastomoses de cólon<sup>1</sup>

## Effects of hormonal replacement therapy on colon anastomosis healing in rats

Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões<sup>2</sup>, Elise Zimmermann<sup>3</sup>, Tatiana Sato Daher<sup>3</sup>, Karin Soldatelli Borsato<sup>4</sup>, Lucia de Noronha<sup>5</sup>

1. Estudo desenvolvido na Pontifícia Universidade Católica do Paraná
2. Professora Titular de Técnica Operatória – Metodologia Científica da PUCPR e Coordenadora da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental da Universidade Federal do Paraná
3. Alunos do Programa de Iniciação Científica da PUCPR
4. Professora Responsável pelo Laboratório de Ensaios Destrutivos da PUCPR
5. Professora de Patologia Experimental da UFPR e da PUCPR

### RESUMO

**Objetivo:** Existe coincidência entre os sintomas do climatério e o aparecimento acentuado dos sinais de envelhecimento da pele. Estudos, em modelos animais, mostraram que o estrógeno é uma espécie de mediador crítico na cicatrização de feridas. Os autores apresentam um estudo da influência da terapia de reposição hormonal (TRH) em anastomoses de cólon, feitas em ratas. **Métodos:** Utilizam 3 grupos de ratas Wistar, um grupo de ooforectomizadas com TRH feita com 50mg de estrógeno e 2 mg de acetato de medroxiprogesterona, um de ooforectomizadas e sem TRH e um de ratas laparotomizadas e não ooforectomizadas. Realizaram a ooforectomia e a confirmação da condição hormonal após 28 dias. Em seguida instituíram a TRH ou de solução fisiológica, diariamente. Após 2 meses fizeram uma colotomia esquerda com anastomose término-terminal e estudaram a resistência e a densidade de colágeno com 7 e 14 dias. **Resultados:** As anastomoses dos cólons das ratas sem TRH eram menos resistentes do que as do grupo controle tanto no 7.º dia (p=0,0488) como no 14.º dia (p=0,0115). A densidade de colágeno foi menor no 7.º dia (p=0,0210) com menor presença de colágeno I (p=0,0023) e de colágeno III (p=0,0470). No 14.º dia estas diferenças permaneceram significantes. Nas anastomoses dos cólons das ratas com TRH as diferenças, em relação ao grupo controle, não foram significantes. **Conclusão:** A falta dos hormônios ovarianos leva à menor resistência e atrasa a maturação de anastomoses do cólon, em ratas e estas deficiências são compensadas pela TRH.

**Descritores:** Cicatrização de feridas. Terapia de reposição hormonal. Estrógeno. Progesterona. Colágeno.

### ABSTRACT

**Purpose:** The symptoms of the climacteric coincide with the marked appearance of signs of skin aging. Studies on animal models have shown that estrogen is a critical mediator in wound healing. The authors report a study of the influence of hormonal replacement therapy (HRT) on colon anastomoses performed in female rats. **Methods:** Three groups of Wistar rats were used: one submitted to oophorectomy and receiving HRT with 50 mg estrogen and 2 mg medroxyprogesterone acetate, one submitted to oophorectomy without HRT, and one of laparotomized but not oophorectomized rats. Hormonal condition was confirmed 28 days after oophorectomy and HRT or physiological saline was then administered daily. Left colotomy was performed after 2 months with end-to-end anastomosis, and resistance and collagen density were determined after 7 and 14 days. **Results:** the anastomoses of the colons of rats receiving no HRT were less resistant than those of the control group both on the 7th (p=0.0488) and 14th (p=0.0115) day. Collagen density was lower on the 7th day (p=0.0210), with a lower presence of collagen I (p=0.0023) and collagen III (p=0.0470), and these differences continued to be significant on the 14th day. The colon anastomoses of rats receiving HRT did not differ significantly from control. **Conclusion:** The lack of ovarian hormones leads to a lower resistance and delays the maturation of colon anastomosis in rats and these deficiencies are compensated for by HRT.

**Key words:** Wound healing. Colon. Hormonal replacement therapy. Estrogen. Progesterone. Collagen.

### Introdução

Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres passam mais de um terço de suas vidas no período pós-menopausa<sup>1</sup>. Recentes estudos têm demonstrado impactos

deletérios da menopausa sobre a massa óssea e sobre o sistema cardiovascular, bem como a redução destes efeitos pela terapia de reposição hormonal (TRH). Entretanto, os possíveis efeitos da deficiência de hormônios ovarianos neste período sobre a pele e sobre o processo de reparação

das feridas ainda é pouco documentado<sup>2</sup>. A reparação tecidual envolve um processo complexo que resulta na substituição do tecido lesado por colágeno e o órgão reparado perde parte de sua funcionalidade, pois o colágeno não apresenta as mesmas propriedades do tecido em questão. O processo de reparação envolvido na cicatrização tem como aspecto fundamental a necessidade primordial de promover resistência mecânica ao tecido lesado, pois o processo isolado de regeneração, não confere, de imediato, resistência tênsil ideal. A cicatrização por si só é um processo biológico complexo, bem caracterizado do ponto de vista macroscópico e microscópico, mas pouco conhecido, ainda, do ponto de vista molecular.

Calvin et al<sup>2</sup> afirmaram que a deficiência estrogênica aliada aos efeitos da menopausa são importantes no processo de cicatrização cutâneo-mucosa. Este fato, segundo alguns autores, fundamenta-se no princípio de que há receptores estrogênicos em várias células da pele<sup>3-5</sup>. Isto também explicaria, convenientemente, os efeitos da deficiência de estrógenos sobre outros tecidos com tais receptores como por exemplo: ovários, hipotálamo, endométrio, epitélio vaginal, trato urinário, pele e mucosas<sup>6</sup>. Alguns autores acrescentaram que a administração de estrógenos exógenos pode exercer um efeito direto na mucosa colônica, baseando-se no fato de que foram encontrados receptores estrogênicos em carcinomas colônicos bem como na mucosa normal adjacente<sup>7,8</sup>.

Wald et al<sup>9</sup> demonstraram que os hormônios sexuais têm influência nas atividades fisiológicas do trato gastrointestinal. Há autores que atribuem a influência da deficiência de hormônios ovarianos, bem como o período pós-menopausa no processo de cicatrização cutâneo-mucosa, ao fato de que existe diminuição da produção do colágeno neste período, quando comparado à mulheres na pré-menopausa. Estes autores acreditam que a queda da produção do colágeno nesta fase, prejudicaria o processo cicatricial, e já existem estudos comprovando que este efeito é neutralizado na vigência da terapia de reposição hormonal<sup>10,11</sup>. A diminuição das taxas estrogênicas, explicariam a influência na fisiopatologia de várias lesões crônicas como: úlceras venosas e escaras de decúbito, bem como queimaduras, que são lesões que atingem comumente a população mais idosa<sup>12,13</sup>.

O presente estudo tem por finalidade avaliar a influência da carência hormonal, bem como da terapia de reposição hormonal, na cicatrização de anastomoses colônicas, num modelo experimental, em ratas.

## Métodos

Os procedimentos adotados neste estudo obedeceram aos critérios, normas técnicas e direitos internacionais de pesquisa, em animais conforme normativas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e de acordo com a Lei Federal da República Federativa do Brasil n.º 6.638. Utilizaram-se 45 ratas (*Rattus norvegicus albinus*, *Rodentia mammalia*) da linhagem Wistar-PUCPR, com idade variando entre 90 e 100 dias, pesando entre 200 e 230 g fornecidas pelo Biotério Central da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. As ratas foram mantidas em condições

ambientais constantes, com ciclo dia/noite de 12 horas e temperatura ambiente de  $20 \pm 2^\circ \text{C}$ , durante todo o período em que foi realizado o experimento. Tiveram livre acesso à água e à ração. Todas as gaiolas ficaram dispostas na mesma prateleira, com igual distância da fonte de luz. Dividiu-se a amostra em 3 grupos, com 15 animais cada um. O primeiro e o segundo grupos constituiu-se de ratas ooforectomizadas e o terceiro, o grupo controle; de ratas hígdas não submetidas a tal procedimento. As ratas foram pesadas e identificadas, foi colhido um esfregaço vaginal para a determinação do padrão hormonal da amostra. Os esfregaços vaginais, com base no desenvolvimento da citologia esfoliativa, foram colhidos com uma pequena espátula de madeira embebida em água destilada, a qual foi introduzida até o fundo vaginal; fazendo-se rotação de  $360^\circ$  para obter-se a descamação das células epiteliais. Estas foram estendidas em lâminas de vidro, fixadas com álcool a 95%, para posterior coloração pela técnica de Papanicolaou. Segundo Montes e Luque<sup>14</sup>, identifica-se a fase estral conforme o tipo e o aspecto das células presentes nos esfregaços. Na fase dita ESTRO, sob o estímulo de estrogênio, ocorre cornificação das células. As superficiais tornam-se queratinizadas, com aspecto orangiófilo e anucleadas. Observa-se o desaparecimento dos leucócitos polimorfonucleares; nenhuma ou poucas células nucleadas e ausência de muco. Na fase de DIESTRO encontram-se pouquíssimas células cornificadas e intermediárias. Observa-se grande número de células parabasais, identificadas pela maior relação núcleo/citoplasma e invasão de leucócitos polimorfonucleares. O PROESTRO é a fase em que se identifica grande número de células epiteliais intermediárias e superficiais nucleadas, com ausência de polimorfonucleares e de muco. A fase de METAESTRO, determinada pela influência da progesterona, é identificada pelo aparecimento de grande número de células superficiais cornificadas e intermediárias, com presença de polimorfonucleares e muco. Consideraram-se os esfregaços com citologia em fase de estro, metaestro e proestro sob influência hormonal e os em diestro sem influência hormonal. Após tricotomia e anti-sepsia com polivinilpirrolidona-iodo fez-se uma laparotomia mediana de aproximadamente 4 cm. Realizou-se o pinçamento, a secção e a ligadura das tubas uterinas, ao nível cornual, com hemostasia do meso-ovário e retirada dos ovários, bilateralmente. Este procedimento foi realizado nas ratas dos grupos 1 e 2. As do grupo 3 sofreram laparotomia simuladora. Decorridos 28 dias, colheu-se novo esfregaço vaginal das ratas dos 3 grupos, com a finalidade de comprovar a carência hormonal nas ratas dos grupos 1 e 2. Iniciou-se a TRH para os animais que compunham o grupo 1. Administrou-se 50 µg de estrogênio conjugado associado a 2 mg de acetato de medroxiprogesterona ao dia utilizando-se sonda orogástrica. As ratas dos grupos 2 e 3 receberam igual volume de água destilada pela mesma via. Após 15 dias, fez-se nova coleta de esfregaços vaginais das ratas dos 3 grupos.

Confirmado o estado hormonal das ratas dos 3 grupos, manteve-se a condição por 2 meses. Passado este tempo foram submetidas a jejum pré-operatório de 12 horas e à limpeza intestinal. Sob nova anestesia fez-se nova laparotomia mediana de aproximadamente 4 cm. Identificou-se o cólon distal e realizou-se uma colotomia transversa à

2,5 cm da reflexão peritoneal. O trânsito foi restabelecido com anastomose término-terminal, com um único plano de sutura interrompida, com pontos extra-mucosos, utilizando-se fio monofilamentar de náilon 6-0. Seguiu-se a laparorráfia feita com 2 planos de síntese contínua, o peritônio músculo-aponevrótico e o da pele, com fio de monofilamentar de náilon 4-0. Os animais dos três grupos foram subdivididos, de acordo com a data da eutanásia, no 7.º e 14.º dias de pós-operatório. A eutanásia foi realizada com dose letal do anestésico. Durante todo o período de pós-operatório manteve-se a condição hormonal, conforme o grupo a que pertencesse a rata. A escolha do animal para a eutanásia deu-se por sorteio.

Para a avaliação fez-se uma relaparotomia procurando-se identificar a presença de líquido na cavidade peritoneal, aderências ou abscessos. Em seguida ressecou-se um segmento do cólon, de 4 cm, que continha a anastomose. Este segmento foi armazenado em solução fisiológica e submetido imediatamente a teste manométrico, para verificação da resistência. Em seguida armazenaram-se as peças em frascos contendo 30 ml de formalina a 10 % e identificados por etiquetas contendo códigos conhecidos pelo cirurgião, mas não pelo patologista. Para o estudo do trofismo vaginal coraram-se os esfregaços pelo método de Papanicolaou que foram classificados em 4 fases: estro, proestro, diestro e metaestro.

Os esfregaços em estro, metaestro e proestro indicam indiretamente a influência hormonal de estrogênio e os em diestro determinam a não influência hormonal. Incluíram-se as amostras de cólon em parafina que constituíram blocos dos quais obtiveram-se cortes com 4 micrômetros de espessura. Prepararam-se lâminas contendo 3 cortes que foram corados pela Hematoxilina-eosina e pelo Sirius-red. Por meio da coloração da hematoxilina e eosina conhecia-se a morfologia histológica geral, reconhecendo-se a reação inflamatória, o tipo e a intensidade, a organização da cicatriz, a existência de úlcera mucosa (assim definida a área da linha de anastomose, não epitelizada e recoberta por fibrina), a existência de abscesso mural, áreas de necrose, tecido de granulação e reação granulomatosa de corpo estranho. O predomínio de polimorfonucleares caracterizou a reação inflamatória aguda, o de mononucleares a reação inflamatória crônica e quando não havia predomínio de nenhum destes tipos, a reação inflamatória agudo-crônica. A reação inflamatória quanto a intensidade foi graduada utilizando o seguinte critério: mínima, moderada e intensa. Deve-se salientar que todos os cortes histológicos foram examinados pelo mesmo patologista, sem o conhecimento do tempo e do grupo ao qual pertencia. Nos cortes corados pelo Sirius-red, analisados em microscópio de luz polarizada, conheceu-se o colágeno tipo I, cujas fibras espessas adquirem tonalidades de laranja a vermelho e o colágeno tipo III, cujas fibras finas e delicadas se coram de tons verdes. O somatório de colágenos I e III forneceu o conteúdo de colágeno total. As imagens captadas por uma câmera Sony CCD 101, transmitidas a um monitor colorido Trinitron Sony<sup>®</sup> congeladas e digitalizadas através de placas oclus TCX, permitiram a análise pelo aplicativo Imagem Plus<sup>®</sup> 4.0 para "Windows" em microcomputador da linha Pentium<sup>®</sup>. Cinco campos com ampliação de 400X foram lidos em cada lâmina, sobre a área da cicatriz. A quantidade de fibras avermelhadas

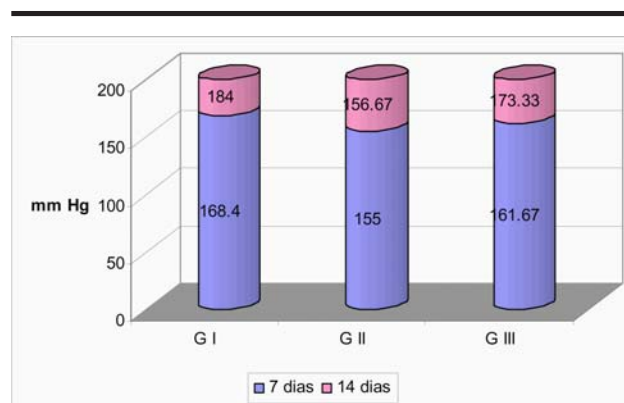
e esverdeadas, presentes nos cortes histológicos, permitiu a realização de cálculo do percentual da área do campo examinado ocupada por estas fibras. Desta forma, o valor de colágeno total correspondeu a soma dos valores das áreas vermelhas e verdes. Submeteram-se os resultados obtidos à análise estatística, utilizando-se o teste t de student para os resultados paramétricos e o teste de Mann Whitney para os não paramétricos. Fixou-se  $p \leq 0,05$  como nível de rejeição da hipótese de nulidade.

## Resultados

O tempo total de estudo foi de 103 dias. Neste período morreram 11 animais 6 do grupo de ratas ooforectomizadas com reposição hormonal, (grupo 1), 3 do grupo das ooforectomizadas sem reposição hormonal (grupo 2) e 3 do grupo controle (grupo 3). Os animais restantes foram submetidos à eutanásia nos dias previstos para a aferição. A causa de morte esteve relacionada à sedação feita para a medicação em alguns casos e em outros não foi determinada. Na análise da cavidade abdominal constatou-se que havia aderências das vísceras com a linha de anastomose em todos os cólons, porém não se encontrou líquido na cavidade nem deiscências. O estudo manométrico revelou menor resistência no grupo G2, anastomoses de ratas ooforectomizadas e sem reposição hormonal, nos 2 tempos estudados (Tabela 1, Figura 1).

A análise histológica revelou que a reação inflamatória, embora tenha mostrado tendência a ser mais freqüente, no 7.º dia de anastomose, nos cólons das ratas sem reposição hormonal, não o foi de modo significativo. Neste tempo observou-se que as células presentes eram, predominantemente polimorfonucleares. Na avaliação seguinte a reação inflamatória, a epitelização e a organização da cicatriz foi semelhante nos 3 grupos. A presença de colágeno, no 7.º dia, no grupo com reposição hormonal foi semelhante à encontrada no grupo controle ( $p=0,3345$ ) e menor no grupo sem reposição ( $p=0,0210$ ). Esta diferença se fez tanto pela menor presença do colágeno tipo I quanto do colágeno tipo III (Tabela 2).

No 14.º dia a média da percentagem de colágeno por área foi semelhante nos 3 grupos, porém a média de colágeno I era menor no grupo sem reposição ( $p=0,0260$ ), o mesmo acontecendo com o colágeno III ( $p=0,0410$ ) (Tabela 3) (Figura 2).



**FIGURA 1** - Curva de ganho de resistência das anastomoses colônicas (mm Hg)

**TABELA 1** - Resistência das anastomoses colônicas avaliadas pelo teste manométrico, nos 3 grupos e nos 2 tempos estudados (mm Hg)

	Sétimo dia			Décimo-quarto dia		
	G 1	G 2	G 3	G1	G 2	G 3
	180	130	170	210	180	220
	170	160	150	170	170	170
	155	170	170	170	140	190
	172	160	160	180	150	140
	165	160	150	190	160	160
		150	170		140	160
<b>Média</b>	<b>168.4</b>	<b>155.0</b>	<b>161.7</b>	<b>184.0</b>	<b>156.7</b>	<b>173.3</b>
<b>Desvio Padrão</b>	9.2358	13.7840	9.8319	16.7332	16.3299	28.0476
<b>% Desvio Padrão</b>	5.48	8.89	6.08	9.09	10.42	16.18
<b>Valor Máximo</b>	180	170	170	210	180	220
<b>Valor Mínimo</b>	155	130	150	170	140	140

Teste t de student

7.o dia	14.o dia
G 1 X G 2 p=0,04886*	G 1 X G 2 p=0,01154*
G 1 X G 3 p=0,13761	G 1 X G 3 p=0,23809
G 2 X G 3 p=0,17877	G 2 X G 3 p=0,14821

**TABELA 2** - Presença de colágeno nos cortes histológicos das cicatrizes anastomóticas avaliadas no sétimo dia (média da porcentagem de 5 campos)

	Colágeno Total			Colágeno I			Colágeno III		
	GI	GII	GIII	GI	GII	GIII	GI	GII	GIII
<b>Média</b>	27,68	18,45	30,01	10,92	8,17	13,22	12,80	10,28	16,79
<b>DP</b>	1,37	5,21	6,19	0,91	2,23	2,58	1,37	5,21	6,19
<b>% DP</b>	10,71	50,68	36,86	8,32	27,29	19,51	10,71	50,68	36,86
<b>Máximo</b>	36,20	32,12	42,29	11,83	12,60	15,88	14,64	19,52	26,41
<b>Mínimo</b>	22,28	11,16	23,72	9,86	6,71	9,95	11,22	4,23	8,28

Teste de Mann Whitney      Teste t de student      Teste de Mann Whitney

G I x G II p=0,0480*	G I x G II p=0,01454	G I x G II p=0,1310
G II x G III p=0,0210*	G II x G III p=0,0023	G II x G III p=0,0470
Teste t de student	G I x G III p=0,0420	G I x G III p=0,0210
G I x G III p=0,3345		

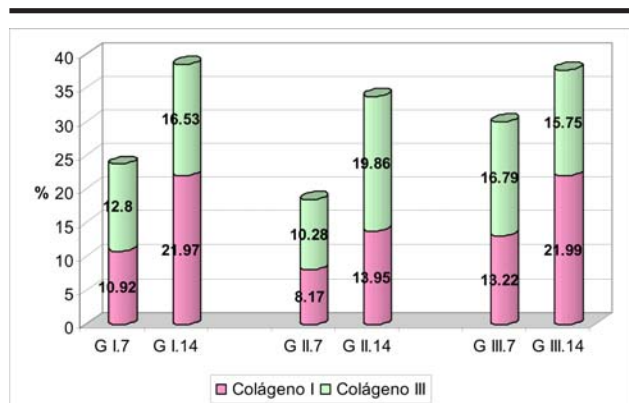
**TABELA 3** - Presença de colágeno nos cortes histológicos das cicatrizes anastomóticas avaliados no décimo-quarto dia (média da porcentagem da área de 5 campos)

	Colágeno Total			Colágeno I			Colágeno III		
	GI	GII	GIII	GI	GII	GIII	GI	GII	GIII
<b>Média</b>	38,51	33,82	42,48	21,97	13,95	21,99	16,53	19,96	15,75
<b>DP</b>	11,21	8,45	12,09	6,21	5,85	8,58	6,19	6,78	3,27
<b>% DP</b>	29,11	24,98	28,23	28,26	41,93	38,97	37,45	34,14	20,76
<b>Máximo</b>	51,42	44,88	58,89	28,24	24,89	36,35	23,18	27,66	18,68
<b>Mínimo</b>	31,30	20,49	30,43	15,81	7,20	15,33	10,93	7,31	10,38

Teste t de student      Teste de Mann Whitney      Teste de Mann Whitney

G I x G II p=0,2828	G I x G II p=0,0480*	G I x G II p=0,5000
G II x G III p=0,10,82	G II x G III p=0,0260	G II x G III p=0,0410
G I x G III p=0,3392	G I x G III p=0,2860	G I x G III p=0,5000





**FIGURA 2** - Média das percentagens de colágeno nos 3 grupos e nos dois tempos

## Discussão

O metabolismo das células epiteliais da pele, é influenciado pelo hipoestrogenismo. Existe alteração do conteúdo do colágeno e da concentração de glicoproteínas, este último levando a menor concentração de água. Estas situações colaborariam para a menor elasticidade da pele<sup>16</sup>. A terapia de reposição hormonal aumenta de forma significativa a espessura da pele sua hidratação e elasticidade<sup>17,18</sup>. Brinck et al<sup>19</sup> relataram que existe maior excreção de hidroxiprolina urinária em mulheres menopausadas, traduzindo perda de colágeno e elevação do conteúdo de colágeno da pele após TRH. Segundo Shan e Maibach<sup>20</sup>, esta terapia, além de elevar o conteúdo do colágeno na pele, eleva a concentração de mucopolissacarídeos ácidos e do ácido hialurônico mantendo as funções do epitélio.

Schmidt et al<sup>21</sup> demonstraram que a TRH aumentou a síntese de colágeno tipo III e do total de fibras colágenas. Para Ashcroft et al<sup>10</sup> o estrógeno induziria à elevação da secreção do Fator de Crescimento- beta 1 (TGF- $\beta$ 1) latente, secretado pelos fibroblastos. Estes autores afirmaram que a instituição da TRH diminui o atraso da cicatrização da pele, observado em mulheres, na menopausa<sup>22</sup>. Entretanto esta terapia é contestada por Batra et al<sup>23</sup> que a utilizou após a aplicação de laser de CO<sub>2</sub>/Erg:Yag e não observou diferença significativa. Calvin et al<sup>2</sup>, estudando em ratos a contração de feridas, afirmaram que a falta de hormônios ovarianos compromete de modo significativo este processo. Efeitos da deficiência de estrógenos sobre outros tecidos com receptores estrogênicos já foram questionados como por exemplo: sobre ovários, hipotálamo, endométrio, epitélio vaginal, trato urinário e mucosas<sup>6</sup>, tendo sido demonstrado que os hormônios sexuais têm influência nas atividades fisiológicas do trato gastrointestinal<sup>9</sup>.

Alguns autores acrescentaram que a administração de estrógenos exógenos pode exercer efeito direto na mucosa colônica, baseando-se no fato de que foram encontrados receptores estrogênicos em carcinomas colônicos bem como na mucosa normal adjacente<sup>7,8</sup>. Nelson et al<sup>24</sup>, em uma revisão da utilização da TRH, inclui entre seus benefícios a prevenção do câncer colo-retal. Considerando os efeitos da TRH sobre a pele e os possíveis efeitos sobre o cólon, estudou-se neste desenho experimental os efeitos sobre a

cicatrização de anastomoses colônicas. Observou-se que as cicatrizes das anastomoses colônicas, examinadas após 7 dias mostravam tendência a maior infiltração de células inflamatórias. Talvez deficiências possam estar acontecendo junto ao epitélio que permitam a quebra de barreira ou mesmo atraso de sua reconstituição, entretanto pesquisas se fazem necessárias para melhor compreensão. Neste tempo pode-se ver que a densidade de colágeno era menor nas cicatrizes dos cólon das ratas que não receberam TRH, tanto do colágeno tipo I quanto do tipo III. Nas cicatrizes dos animais que receberam TRH, percebeu-se importante melhora desta concentração, que embora tenha mostrado níveis inferiores aos do grupo controle, não o foi de modo significativo. Já nas cicatrizes examinadas com 14 dias de evolução, a densidade de colágeno, embora menor, não era significativa e o aumento estava demonstrado pela elevação da densidade de colágeno do tipo III, enquanto que a do colágeno do tipo I continuava inferior à encontrada no grupo controle e no grupo com TRH. Considerando que o colágeno do tipo III está relacionado à maturação da cicatriz, é possível levantar a hipótese de que existe atraso do processo cicatricial. Embora se tenha considerado que a densidade de colágeno I e III juntas representem o colágeno total, deve-se ressaltar a existência de outros colágenos, que mesmo existindo em baixas concentrações, se comparados aos examinados, são muito importantes, especialmente o colágeno do tipo IV, que participando da constituição da membrana basal pode influenciar a reconstituição do epitélio. Um dado importante a se ressaltar é o fato de que as anastomoses dos cólons das ratas sem TRH suportaram menor pressão quando submetidas ao teste manométrico, entretanto, a resistência apresentada foi suficiente para que não se registrassem deiscências.

## Conclusão

A falta dos hormônios ovarianos leva a menor resistência e atrasa a maturação de anastomoses do cólon, em ratas. Estas deficiências são compensadas pela terapia de reposição hormonal.

## Referências

1. Barrett-Connor E. Epidemiology and the menopause: a global overview. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1993; 38(Suppl 1):6-14.
2. Calvin M, Dyson M, Rymer J, Young SR. The effects of ovarian hormone deficiency on wound contraction in a rat model. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(2):223-7.
3. Hasselquist MB, Goldberg N, Schroeter A, Spelsberg TC. Isolation and characterisation of the estrogen receptor in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 50(1):76-82.
4. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199(3):1407-12.
5. Pedersen SB, Fuglsig S, Sjogren P, Richelsen B. Identification of estrogen receptor mRNA in human adipose tissue. *Eur J Clin Invest.* 1996; 26(12):262-9.
6. Utian, WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen

- deficiency: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6 Pt 2):1828-31.
7. Francavilla A, Di Leo A, Polimeno L, Conte D, Barone M, Fanizza G, Chiumarulo C, Rizzo G, Rubino M. Nuclear and cytosolic estrogen receptors in human colon carcinoma and in surrounding noncancerous colonic tissue. *Gastroenterology.* 1987; 93(6):1301-6.
  8. Meggouh F, Lointier P, Saez S. Sex steroid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human colorectal adenocarcinoma and normal mucosa. *Cancer Res.* 1991; 51(4):1227-33.
  9. Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, Gavaler JS, Egler KM, Verm R, Scott L, Lester R. Gastrointestinal transit: the effect of menstrual cycle. *Gastroenterology.* 1981; 80(6):1497-1500.
  10. Ashcroft GS, Dodsworth J, Van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MW. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF- $\beta$ 1 levels. *Nat Med.* 1997; 3(11):1209-15.
  11. Lenhardt R, Hopf HW, Marker E, Okça O, Kurz A, Scheuenstuhl H, Sessler DI. Perioperative collagen deposition in elderly and young men and women. *Arch Surg.* 2000; 135(1):71-4.
  12. Calvin M. Thermal burns in the elderly: classification and pathophysiology. *J Geriatr Dermatol.* 1995; 3:149-57.
  13. Allmann Rm, Damiano Am, Strauss MJ. Pressure ulcer status and post-discharge health care resource utilization among older adults with activity limitations. *Adv Wound Care.* 1996; 9(2):38-44.
  14. Montes GS, Luque EH. Effects of ovarian steroids on vaginal smears in the rat. *Acta Anat.* 1988; 133(3):192-9.
  15. Junqueira LCU, Bignolas G, Brentani RR. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection in tissue sections. *Histochem J.* 1979; 11:447-55.
  16. Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(6):371-8.
  17. Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, Huber JC, Hönigsmann H. Measurement of skin thickness by high-frequency ultrasound to objectify the effects of hormone replacement therapy in the perimenopause. *Ultraschall Med.* 2001; 22(5):219-24.
  18. Sator PG, Schmidt JB, Sator MO, Huber JC, Hönigsmann H. The influence of hormone replacement therapy on skin ageing: a pilot study. *Maturitas.* 2001; 39(1):43-55.
  19. Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, Darby A, Magos A, Emburey G, Versi E. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92(3):256-9.
  20. Shan MG, Maibach HI. Estrogen and skin: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2(3):143-50.
  21. Schmidt JB, Binder M, Demschik G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Dermatol.* 1996; 35(9):669-74.
  22. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson NW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol.* 1999; 155:1137-46.
  23. Batra RS, Dover JS, Hobbs L, Phillips TJ. Evaluation of the role of exogenous estrogen in postoperative progress after laser skin resurfacing. *Dermatol Surg.* 2003; 29(1):43-8.
  24. Nelson HD, Humphrey LL, Nygreen P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *J Am Med Assoc.* 2002; 288(7):872-81.

---

#### Correspondência:

Maria de Lourdes Pessole Biondo-Simões  
Rua Ari José Valle, 1987  
82030-000 Curitiba – Paraná  
Tel: (41)297-4359 / 9991-5566  
[biondo@avalon.sul.com.br](mailto:biondo@avalon.sul.com.br)

Conflito de interesse: nenhum  
Fonte de financiamento: nenhuma

Recebimento: 11/01/2005  
Revisão: 14/02/2005  
Aprovação: 08/03/2005

---

#### Como citar este artigo:

Biondo-Simões ML, Zimmermann E, Daher TS, Borsato KS, Noronha L. Efeitos da terapia de reposição hormonal na cicatrização de anastomoses de cólon. *Acta Cir Bras.* [periódico na Internet] 2005 Maio-Jun;20(3). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>

---

\*Figuras coloridas disponíveis em <http://www.scielo.br/acb>