



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

CARLOS ALBERTO FIGUEIREDO FILHO

**MEROPENEM INTRAVENOSO EM RATOS IDOSOS APÓS INDUÇÃO
DE PERITONITE FECAL AUTÓGENA E USO INTRAPERITONEAL
DO EXTRATO AQUOSO DA *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS* RADDI
(AROEIRA)**

RECIFE

2024

CARLOS ALBERTO FIGUEIREDO FILHO

**MEROPENEM INTRAVENOSO EM RATOS IDOSOS APÓS INDUÇÃO
DE PERITONITE FECAL AUTÓGENA E USO INTRAPERITONEAL
DO EXTRATO AQUOSO DA *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS* RADDI
(AROEIRA)**

Tese de doutorado apresentada à banca do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Médicas da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Doutor em Medicina Tropical. Área de concentração: Doenças Infecciosas e a Imunidade Imune Inata.

Orientadora: Profa. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Coorientador: Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt

RECIFE

2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Filho, Carlos Alberto Figueiredo.

Meropenem intravenoso em ratos idosos após indução de peritonite fecal autógena e uso intraperitoneal do extrato aquoso da *schinus terebinthifolius raddi* (aroeira) / Carlos Alberto Figueiredo Filho. - Recife, 2024.

124f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2024.

Orientação: Célia Maria Machado Barbosa de Castro.

Coorientação: Carlos Teixeira Brandt.

Inclui referências, apêndices e anexo.

1. Peritonite; 2. Idoso; 3. Carbapenêmicos; 4. Ratos; 5. Histologia; 6. Anacardiaceae. I. Castro, Célia Maria Machado Barbosa de. II. Brandt, Carlos Teixeira. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO, DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL DO CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, NO DIA 12 DE DEZEMBRO DE 2024.

Aos doze dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e quatro, às catorze horas, em sessão pública realizada por Videoconferência, teve início a defesa da Tese intitulada **“MEROPENEM INTRAVENOSO EM RATOS IDOSOS APÓS INDUÇÃO DE PERITONITE FECAL AUTÓGENA E USO INTRAPERITONEAL DO EXTRATO AQUOSO DA SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI (AROEIRA) A 10%”** do doutorando **Carlos Alberto Figueiredo Filho**, na área de concentração Medicina Tropical, sob a orientação da Profa. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro. A composição da Comissão Examinadora foi aprovada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, em 09/12/2024, sendo composta pelos Professores: Célia Maria Machado Barbosa de Castro (Presidente), da Área Acadêmica de Medicina Tropical da UFPE; Ana Catarina de Souza Lopes, da Área Acadêmica de Medicina Tropical da UFPE; Maria Amélia Vieira Maciel, da Área Acadêmica de Medicina Tropical da UFPE; Carlos Teixeira Brandt, da Área Acadêmica de Cirurgia da UFPE; Maria do Amparo Andrade, do Departamento de Fisioterapia da UFPE. Após cumpridas as formalidades, o candidato ao grau de Doutor foi convidado a discorrer sobre o conteúdo da Tese. Concluída a explanação, o candidato foi arguido pela Comissão Examinadora que, em seguida, reuniu-se para deliberar e conceder, ao mesmo, a menção **APROVADO**. Para a obtenção do grau de Doutor em Medicina Tropical, o concluinte deverá depositar versão final da Tese na Biblioteca Central da UFPE. O depósito deverá ser feito, após realizadas as correções conforme recomendações feitas, nesta sessão, pela comissão examinadora, observando os prazos e procedimentos vigentes nas normas internas desta universidade. E, para constar, lavrei a presente Ata que vai por mim assinada, Secretário de Pós-graduação, e pelos membros da Comissão Examinadora. Recife, 12 de dezembro de 2024.

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro
Profa. Dra. Ana Catarina de Souza Lopes
Profa. Dra. Maria Amélia Vieira Maciel
Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt
Profa. Dra. Maria do Amparo Andrade

CANDIDATO AO GRAU DE DOUTOR

Carlos Alberto Figueiredo Filho

Documento assinado digitalmente
 CELIA MARIA MACHADO BARBOSA DE CASTRO
Data: 12/12/2024 13:38:32-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 ANA CATARINA DE SOUZA LOPES
Data: 12/12/2024 17:02:58-0300
Documento assinado digitalmente
 MARIA AMÉLIA VIEIRA MACIEL
Data: 12/12/2024 17:52:25-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 MARIA DO AMPARO ANDRADE
Data: 12/12/2024 18:56:01-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 CARLOS TEIXEIRA BRANDT
Data: 12/12/2024 17:32:22-0300
Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

Dedico este trabalho aos animais que, silenciosamente e sem escolha, se tornam parte essencial de nossas investigações científicas. Que seu sacrifício nunca seja em vão e que continuemos a buscar alternativas que possam, um dia, reduzir e eventualmente substituir o uso de animais em pesquisa, sem comprometer o avanço do conhecimento científico.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força, sabedoria e perseverança que me concedeu ao longo desta jornada. Sem a Sua guia e proteção, esta realização não teria sido possível. A Sua presença constante foi fundamental para que eu pudesse superar os desafios e obstáculos encontrados pelo caminho.

À minha amada esposa, Deborah, meu eterno agradecimento por seu amor, paciência e apoio incondicional. Você foi minha rocha e meu refúgio nos momentos de dificuldade, sempre acreditando em mim e incentivando-me a seguir em frente. Seu sacrifício e compreensão foram essenciais para que eu pudesse dedicar o tempo e a energia necessários para completar esta tese.

Aos meus filhos, Maria Vitoria, Sofia e Mateus, agradeço pelo carinho, compreensão e inspiração. Vocês trouxeram luz e alegria aos meus dias, e a vossa presença me motivou a trabalhar arduamente para ser um exemplo de dedicação e perseverança. Espero que este trabalho sirva de inspiração para que vocês nunca desistam dos seus sonhos.

Aos meus colegas Gustavo Souto Maior, Valeria Pinto Brandão e Rosivânia Mota, companheiros de turma e viagens a Recife, agradeço pelo compromisso mutuo e apoio durante esta jornada.

Ao programa de pós-graduação de Medicina Tropical, incluindo todos os professores e funcionários, em especial Walter Galdino e Neemias Oliveira, expresso minha sincera gratidão pelo suporte e pela oportunidade de crescimento acadêmico e profissional.

Por fim, aos meus orientadores, professora Célia Maria Machado Barbosa de Castro e professor Carlos Teixeira Brandt, expresso minha profunda gratidão pela orientação, conhecimento e paciência ao longo deste percurso. Vocês foram mentores excepcionais, oferecendo não apenas suporte acadêmico, mas também conselhos valiosos e encorajamento constante. A vossa expertise e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho e para o meu crescimento como pesquisador.

A todos vocês, meu sincero agradecimento por estarem ao meu lado e por contribuírem de forma tão significativa para a realização desta importante etapa da minha vida.

Com gratidão.

"Porque eu bem sei os pensamentos que penso de vós,
diz o Senhor; pensamentos de paz e não de mal, para vos
dar esperança e o futuro que desejais "

Jeremias 29:11

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso de meropenem intravenoso e extrato aquoso de aroeira a 10% intraperitoneal em ratos idosos após indução de peritonite fecal autógena. **Métodos:** Quarenta ratos Wistar de 18 meses receberam indução de peritonite fecal autógena e foram estratificados em três grupos: Controle sem tratamento; Estudo I tratado com meropenem (40mg/kg) e Estudo II, tratado com meropenem na mesma dose e extrato aquoso intraperitoneal a 10% de aroeira. Os animais foram monitorados em seu peso por 15 dias até a eutanásia. Fragmentos peritoneais foram coletados para histopatologia e culturas, sangue arterial da aorta foi coletado para hemoculturas e procedeu-se inventário da cavidade abdominal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisas com Animais. **Resultados.** Não houve perda de peso significativa no grupo Estudo II ($p=0,6277$), enquanto o grupo Estudo I apresentou peso parcialmente recuperado ($p=0,0187$). O grupo Estudo II teve 90% de hemoculturas negativas, enquanto o grupo Estudo I teve em 50% dos animais ($p=0,1479$). A sobrevida no grupo Estudo II foi maior do que no grupo Estudo I ($p=0,0462$). O escore de morbidade para achados macroscópicos em cavidade abdominal e torácica foi menor no grupo Estudo II em comparação com o grupo Estudo I ($p=0,0001$). No grupo Estudo II 20% dos animais apresentaram alterações histopatológicas, nenhuma cultura peritoneal positiva, mas uma hemocultura foi positiva (10%). No grupo Estudo I, 50% dos animais apresentaram alterações histopatológicas, 40% culturas peritoneais positivas e 50% hemoculturas positivas. Todos os resultados histopatológicos e culturas de peritônio, quando avaliados no escore, mostraram melhor resultado para o grupo Estudo II ($p=0,175$). **Conclusões:** O uso de meropenem intravenoso associado ao uso intraperitoneal de extrato aquoso de aroeira a 10% após indução de peritonite fecal autógena em ratos idosos apresentou melhor resultado no conjunto de alterações histopatológicas, culturas peritoneais negativas e hemoculturas; menor perda de peso e morbidade, com maior sobrevida quando comparado com o uso de meropenem isolado.

Palavras-chave: Peritonite; idoso; carbapenêmicos; ratos; histologia; anacardiaceae.

ABSTRACT

Objective: To evaluate intravenous meropenem and 10% intraperitoneal aqueous extract of *Anacardiaceae* tree in elderly rats after induction of autogenous fecal peritonitis. **Methods:** Forty 18-month-old Wistar rats received induction of autogenous fecal peritonitis and were stratified into three groups: Control without treatment; Study I treated with meropenem (40mg/kg) and Study II, treated with meropenem at the same dose and 10% intraperitoneal aqueous extract of *Anacardiaceae*. The animals' weight was monitored for 15 days until euthanasia. Peritoneal fragments were collected for histopathology and culture, arterial blood from the aorta was collected for blood cultures and the abdominal cavity was inventoried. The study was approved by the Animal Research Ethics Committee. **Results:** There was no significant weight loss in the Study II group ($p=0.6277$), while the Study I group showed partial weight recovery ($p=0.0187$). The Study II group had 90% negative blood cultures, while the Study I group had 50% ($p=0.1479$). Survival in the Study II group was higher than in the Study I group ($p=0.0462$). The morbidity score for macroscopic findings in the abdominal and thoracic cavity was lower in the Study II group compared to the Study I group ($p=0.0001$). In Study II, 20% of the animals had histopathological alterations, no positive peritoneal cultures, but one blood culture was positive (10%). In Study I, 50% of the animals showed histopathological changes, 40% positive peritoneal cultures and 50% positive blood cultures. All the peritoneal histopathological and cultures results when evaluated in the score, showed better results for the Study II group ($p=0.175$). **Conclusions:** The use of intravenous meropenem associated with the intraperitoneal use of 10% aqueous extract of *Anacardiaceae* after induction of autogenous fecal peritonitis in elderly rats showed better results in terms of histopathological alterations, negative peritoneal and blood cultures, less weight loss, morbidity and longer survival when compared to the use only of meropenem.

Keywords: Peritonitis; aged; carbapenems; rats; histology, anacardiaceae.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

TESE

Figura 1 - Foto de <i>Schinus Terebinthifolius</i> (Aroeira vermelha).	29
Figura 2 - Teor de compostos fenólicos no extrato etanólico das folhas e cascas de <i>Schinus terebinthifolius</i>	30
Figura 3 - Avaliação da atividade antioxidante pela inibição dos radicais livres DPPH e ABTS, o conteúdo de fenóis totais (TF), taninos totais (TT) e flavonoides totais (FLT) em <i>Schinus terebinthifolius</i>	31
Figura 4 - Condições de acondicionamento dos animais	36
Figura 5 - Rotaevaporador Hei-VAP Industrial - vidraria Shorty R.	37
Figura 6 - Spray-Dryer NBSP-1500.	37
Figura 7 - (A, B e C) Padrão histopatológico normal em fragmentos peritoneais após inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de <i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi.	38
Figura 8 - Dissolução das fezes.	38
Figura 9 - Filtragem da solução fecal.	39
Figura 10 - Inoculação intraperitoneal de solução fecal.	39
Figura 11 - Acesso às cavidades abdominal e torácica.	41
Figura 12 - (A) Múltiplos abscessos abdominais; (B) Peritonite com pus livre; (C) Abscesso abdominal bloqueado; (D) Mediastinite e peritonite; (E) Abscesso único organizado hepático.	41
Figura 13 - Punção da aorta abdominal para coleta de sangue para cultura.	42
Figura 14 - Fragmento de peritônio fixado em solução de formalina neutra a 10%.	43
Figura 15 - Fragmentos de peritônio inseridos em caldo de infusão cérebro-coração (BHI) para culturas.	43
Figura 16 - (A) Estudo II - Tecido muscular e tecido conjuntivo sem alterações inflamatórias; (B) Estudo I - Infiltrado inflamatório linfoplasmocítico perivascular dissecando as fibras musculares; (C) Estudo II - Tecido de granulação com angiogênese, proliferação	44
 ARTIGO 1 - MEROPENEM INTRAVENOSO EM RATOS IDOSOS APÓS INDUÇÃO DE PERITONITE FECAL AUTÓGENA E USO INTRAPERITONEAL DO EXTRATO AQUOSO DA <i>SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI</i> (AROEIRA) A 10%	
Figura 1 - Comparação das médias de peso do grupo Controle no início e ao final do estudo.	54

Figura 2 - Comparação das medias de peso do grupo Estudo 1 no início e ao final do estudo.	54
Figura 3 - Comparação das medias de peso do grupo Estudo II no início e ao final do estudo	55
Figura 4 - Curva de sobrevida	55
Figura 5 - Peritonite difusa com pus livre em abdome associada à infecção em cavidade torácica (Estudo I)	56
Figura 6 - Múltiplos abscessos em mesentério e alças intestinais (Controle)	56
Figura 7 - Abscesso bloqueado intra-abdominal (Estudo II)	57
Figura 8 - Abscesso hepático (Estudo I)	57
Figura 9 - Múltiplos abscessos pulmonares e cardite purulenta (Controle)	57
Figura 10 - Avaliação das hemoculturas à época da eutanásia	58

ARTIGO 2 - ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS PERITONEAIS E CULTURAS APÓS PERITONITE FECAL AUTÓGENA INDUZIDA EM RATOS IDOSOS: RESPOSTA AO USO INTRAVENOSO DE MEROPENEM E INOCULAÇÃO INTRA-ABDOMINAL DE EXTRATO AQUOSO A 10% DE *SCHINUS TERE*

Figura 1 - Indução de peritonite com solução fecal autógena.	67
Figura 2 - Laparotomia para acesso ao peritônio.	68
Figura 3 - Punção da aorta abdominal para coleta de sangue para cultura.	68
Figura 4 - peritonite no Rato 2 do grupo Estudo I que faleceu durante o acompanhamento.	71
Figura 5 - Fragmento de peritônio fixado em solução de formalina neutra a 10%.	72
Figura 6 - (A) Estudo II - Tecido muscular e tecido conjuntivo sem alterações inflamatórias; (B) Estudo I - Infiltrado inflamatório linfoplasmocítico perivascular dissecando as fibras musculares; (C) Estudo II - Tecido de granulação com angiogênese, proliferação	72
Figura 7 - Comparação dos escores de morbidade em ambos os grupos.	73

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1 - MEROPENEM INTRAVENOSO EM RATOS IDOSOS APÓS INDUÇÃO DE PERITONITE FECAL AUTÓGENA E USO INTRAPERITONEAL DO EXTRATO AQUOSO DA *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI* (AROEIRA) A 10%

Tabela 1 - Comparação entre a média de peso (gramas) inicial e no final do seguimento em cada grupo.....	55
Tabela 2 - Resultado das médias dos escores em cada grupo.....	58
Tabela 3 - Comparação entre o escore de morbidade e mortalidade em cada grupo.	58

ARTIGO 2 - ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS PERITONEAIS E CULTURAS APÓS PERITONITE FECAL AUTÓGENA INDUZIDA EM RATOS IDOSOS: RESPOSTA AO USO INTRAVENOSO DE MEROPENEM E INOCULAÇÃO INTRA-ABDOMINAL DE EXTRATO AQUOSO A 10% DE *SCHINUS TERE*

Tabela 1 - Resultados das hemoculturas.....	70
Tabela 2 - Resultados das culturas peritoneais	70
Tabela 3 - Resultados dos achados histopatológicos peritoneais: infecção aguda (polimorfonuclear), infecção crônica (monomorfonuclear), necrose e angiogênese	71
Tabela 4 - Resultados das médias dos escores de morbidade em cada grupo.	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AgNPs	Nanopartículas de Prata
BHI	Caldo de Infusão Cérebro-Coração
CEUA-UNIFACISA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CxLxA	Comprimento X Largura X Altura
D0	Primeiro Dia do Seguimento
D15	Decimo Quinto Dia de Seguimento
ESBL	Produtores de Beta-Lactamases de Espectro Estendido
H&E	Hematoxilina e Eosina
IL-1	Citocina Pró-Inflamatória Interleucina 1
IL-5	Citocina Pró-Inflamatória Interleucina 5
IL-6	Citocina Pró-Inflamatória Interleucina 6
IL-11	Citocina Pró-Inflamatória Interleucina 11
LBC	Ligadura Bilateral de Carótida
LPS	Lipopolissarídeos
NK	Células Natural Killer
PBE	Peritonite Bacteriana Espontânea
PCR	Proteína C-Reativa
PCT	Procalcitonina
SIRS	Síndromes de Resposta Inflamatória Sistêmica
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 ENVELHECIMENTO E INFECÇÃO	19
2.2 SEPTICEMIA.....	21
2.3 PERITÔNIO E INFECÇÃO.....	23
2.4 ANTIBIÓTICO TERAPIA NA SEPTICEMIA DE FOCO ABDOMINAL.....	25
2.5 PLANTAS MEDICINAIS EM INFECÇÃO.....	28
2.6 MODELOS EXPERIMENTAIS DE PERITONITE.....	31
3 DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GERAL.....	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO	35
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	35
4.4 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS	35
4.4.1 Condições de acondicionamento dos animais	35
4.4.2 Preparo do extrato da <i>Schinus terebinthifolius Raddi</i> a 10% (aroeira):.....	36
4.4.3 Grupo Piloto.....	38
4.4.4 Indução da peritonite	38
4.4.5 Intervenção com meropenem	40
4.4.6 Monitoramento	40
4.4.7 Coleta dos dados	40
4.4.7.1 A eutanásia	40
4.4.7.2 Acesso a cavidade abdominal e torácica	40
4.4.7.3 Coleta de sangue e fragmentos de vísceras para culturas laboratoriais.....	42

4.4.7.4 Coleta de fragmentos de vísceras para exames histopatológicos	44
4.5 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS	44
4.5.1 Definição de termos	44
4.5.2 Operacionalização e categorização das variáveis	45
4.5.2.1 Variáveis de controle	45
4.5.2.2 Variáveis independentes	45
4.5.2.3 Variáveis dependentes	46
4.6 ANÁLISE DOS DADOS	47
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	48
4.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS	49
4.8.1 Viés de Seleção	49
4.8.2 Viés de informação	49
5. RESULTADOS	50
ARTIGO 1 - MEROPENEM INTRAVENOSO EM RATOS IDOSOS APÓS INDUÇÃO DE PERITONITE FECAL AUTÓGENA E USO INTRAPERITONEAL DO EXTRATO AQUOSO DA <i>SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI</i> (AROEIRA) A 10%	50
ARTIGO 2 - ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS PERITONEAIS E CULTURAS APÓS PERITONITE FECAL AUTÓGENA INDUZIDA EM RATOS IDOSOS: RESPOSTA AO USO INTRAVENOSO DE MEROPENEM E INOCULAÇÃO INTRA-ABDOMINAL DE EXTRATO AQUOSO A 10% DE <i>SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI</i> (ANACARDIACEAE).....	65
6 CONCLUSÃO	79
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PESPECTIVAS	79
REFERÊNCIAS	81
APENDICE A - INTRAVENOUS MEROPENEM AND INTRAPERITONEAL USE OF 10% AQUEOUS EXTRACT OF <i>SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI</i> (ANACARDIACEAE) IN ELDERLY RATS AFTER INDUCTION OF AUTOGENOUS FECAL PERITONITIS	100

APENDICE B - PERITONEAL HISTOPATHOLOGICAL CHANGES AND CULTURES AFTER AUTOGENOUS FECAL PERITONITIS INDUCED IN ELDERLY RAT MODEL: RESPONSE TO INTRAVENOUS USE OF MEROPENEM AND INTRA-ABDOMINAL INOCULATION OF 10% AQUEOUS EXTRACT OF SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI (ANACARDIACEAE).....	113
ANEXO A - PARECER DE APROCAVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM USO DE ANIMAIS (CEUA/CESED).....	124

1 INTRODUÇÃO

Duas infecções graves, em particular, pneumonia e infecção de foco abdominal são responsáveis por grande parte da morbidade e mortalidade em pacientes idosos. Por exemplo, a mortalidade após tratamento cirúrgico de apendicite aguda quando em idosos é cinco a 10 vezes maior, principalmente relacionada a perfuração apendicular. Esses dados sugerem existir associação entre o processo de envelhecimento e aumento da gravidade da infecção por micro-organismos da própria microbiota intestinal, particularmente em cirurgias de emergência no abdome (HANÇERLIOĞULLARI, 2022; TANTARATTANAPONG; ARWAE, 2018; TÉOULE et al., 2020).

O envelhecimento está associado a alterações estruturais e funcionais do sistema imune chamada de “senescência imune”. Essas alterações resultam em maior susceptibilidade e gravidade das doenças infecciosas em idosos. Portanto, estratégias para melhorar as funções imunes e novas alternativas para tratá-los devem ser investigadas, porém poucos estudos utilizam animais idosos em suas metodologias (CUNHA; PERAZZIO, 2024; FRANCESCHI et al., 2018; SAFERDING; BLÜML, 2020).

O tratamento de pacientes com sepse de foco abdominal é feito por meio de antibióticos, expansão volêmica com cristaloides, drogas de ações cardiovasculares e, principalmente, ações sobre o foco infeccioso através da intervenção sobre o processo inflamatório local intraperitoneal, podendo ser um dos fatores definidores do desfecho de letalidade nesta doença (LI et al., 2022; MAZUSKI et al., 2017; NACIRI et al., 2022).

O uso indiscriminado e inadequado de antimicrobianos de amplo espectro, tem tornado ainda mais desafiador o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, principalmente devido o surgimento generalizado de organismos multirresistentes. Meropenem, um antibiótico do grupo dos carbapenêmicos, tende a proporcionar eficaz cobertura em pacientes com sepse secundária a peritonite, sendo uma das drogas de primeira escolha para início de tratamento empírico em doentes com infecção grave e agente etiológico desconhecido. (DARBY et al., 2024; EISENREICH et al., 2022; GEORGES et al., 2022; KIM et al., 2021).

Em modelo experimental que induziu peritonite autógena fecal em ratos idosos através da inoculação de solução fecal intraperitoneal, a fim de mimetizar uma perfuração gastrointestinal. Figueiredo et al. (2017) demonstraram associação do uso precoce do meropenem intravenoso, com uma menor perda de peso e menor morbimortalidade, ao avaliar macroscopicamente a formação de abscessos em cavidade abdominal e torácica. Porém não se

avaliou as alterações histopatológicas ou a microbiologia peritoneal no curso da peritonite desses animais. Por outro lado, estudos demonstraram as alterações morfológicas, ocorridas durante o curso de peritonite em ratos em idade adulta, com necrose ocasionalmente vista no rim, intestino, miocárdio, baço e linfonodos, sendo o órgão mais notadamente afetado o fígado (BROCCO et al., 2012; ŞENER, 2017).

A busca pela diminuição das complicações no tratamento local da peritonite é realizado através de distintas estratégias cirúrgicas, tais como, limpeza mecânica intraperitoneal com gaze, lavagem com solução salina a 0,9%, à temperatura ambiente, lavagem com solução salina a 0,9%, a 37,8 C°, lavagem com povidona-iodo a 0,5%, lavagem com clorexidina a 0,05%, introdução intraperitoneal de açúcar ou mezalazina, lavagem com anestésicos locais (ropivacaína a 0,2%), todavia, sabe-se que a manipulação da cavidade peritoneal pode favorecer a disseminação de patógenos que, por translocação, acessam as vias linfática e sanguínea e se instalam em diversos órgãos à distância do foco infeccioso primário. Em contraponto, abscessos ou infecções viscerais não operadas podem evoluir para desfecho desfavorável com óbito por septicemia. Portanto, novas alternativas de tratamento local da peritonite com agentes de ação anti-inflamatória e/ou antisséptica devem ser pesquisadas, como adjuvantes aos tratamentos intravenosos com antibióticos de amplo espectro (BROCCO et al., 2012; EDMISTON; LEAPER, 2016; FERGUSON et al., 2024; MASHBARI et al., 2018; ŞENER, 2017).

O uso de plantas medicinais, com efeitos primários ou coadjuvantes às terapias tradicionais, vem sendo testado em diversos locais do mundo. A aroeira ou *Schinus terebinthifolius Raddi* tem demonstrando atividade anti-inflamatória não esteróide, pela inibição competitiva específica da fosfolipase A, por dois de seus componentes: o schinol e o ácido masticadienóico. Em adição, outros componentes como os biflavonóides, que são dímeros precursores dos taninos, apresentam ação anti-inflamatória e a terebintona, o ácido hidroximasticadienóico, o ácido terebintifólico e o ácido ursólico, apresentam atividade antimicrobiana (BIAVATTI et al., 2007; CASCAES et al., 2021; DO CARMO RODRIGUES MAIA et al., 2021; ESTEVÃO et al., 2017; FERREIRA et al., 2023)

A aroeira já demonstrou, *in vitro*, atividade contra *Klebsiella pneumoniae*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Leuconostoc cremoris*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, *Clostridium sporogenes*, *Acinetobacter calcoacetica*, *Escherichia coli*, *Beneckea natriegens*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* e várias espécies de fungos (*Aspergillus*). Essa atividade pode estar relacionada com os constituintes químicos da planta e seus respectivos mecanismos de ação relacionados à

interação particular com cada micro-organismo, levando ou não a inibição de sua proliferação, podendo ser explicada pela produção de compostos ativos produzidos durante o metabolismo secundário (COSTA DA SILVA et al., 2023; ESTEVÃO et al., 2017; SCHEIBE et al., 2016).

Scheibe et al. (2016), ao submeter ratos a cirurgia de cecostomia com posterior cecorrafia, avaliaram o uso do extrato hidroalcoólico de aroeira e o extrato aquoso de babaçu, administrado diariamente por gavagem, determinando melhora no processo de cicatrização do ceco suturado em relação aos dos animais controle que ingeriram apenas solução salina. Porém, a via de administração oral por gavagem do extrato alcoólico de aroeira, nesse estudo, não permitiu avaliar a ação local intraperitoneal do extrato fitoterápico.

Ao induzir peritonite autógena em ratos jovens, Melo et al. (2014) utilizaram, além de antibiótico intravenoso, inoculação de extrato, na forma alcoólica, de aroeira na cavidade abdominal. Os resultados revelam que metade dos animais foram a óbito pelo insulto infeccioso inicial. Avaliando-se as cavidades abdominais dos quatro ratos sobreviventes, após 45 dias de peritonite fecal autógena grave, observou-se que estavam quase livres de qualquer sinal de infecção após irrigação com o extrato alcoólico da casca interna do *Schinus terebinthifolius* Raddi. Os achados sugerem de forma descritiva, apesar da limitação da amostra, ser promissor o uso adjuvante de extratos derivados da aroeira na peritonite secundária, sendo necessário estudos mais robustos.

Apesar do manejo de pacientes idosos com peritonite ser ainda um desafio frequente, são escassos os estudos que utilizaram em suas metodologias, animais idosos com infecção intra-abdominal, bem como, pesquisas sobre a eficácia e segurança do uso de compostos derivados de plantas medicinais com resposta bactericida e/ou anti-inflamatórias, como por exemplo, extrato aquoso das folhas da *Schinus terebinthifolius* Raddi a 10% inoculado em cavidade peritoneal, como adjuvante no tratamento da peritonite em ratos idosos.

Portanto o presente estudo propõe-se a investigar a ação da inoculação intraperitoneal do extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira) a 10% como agente antisséptico natural, associado a administração de meropenem intravenoso em peritonite fecal autógena induzida em ratos idosos, avaliando os desfechos de morbidade, mortalidade, histologia e culturas peritoneais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO E INFECÇÃO

Estima-se que no ano 2050 os indivíduos com mais de 60 anos de idade representarão 22% da população mundial. Essa tendência é atribuída aos avanços nas ciências médicas e nutrição, que resultaram em um aumento, em mais de 40 anos, na expectativa de vida dos seres humanos no último século. Portanto, um sistema imunológico que foi concebido para funcionar durante cerca de 40 anos tem agora que continuar atuando por um período adicional de quatro décadas (HANNA; BALKO, 2023; HEJRATI et al., 2020; SRZIC, 2022).

O envelhecimento da população está associado ao aumento da frequência de doenças relacionadas com a idade, incluindo maior susceptibilidade a infecções (CUNHA; PERAZZIO, 2024; ERMAKOV; FOMINA; KARTASHOVA, 2023; PERA et al., 2015).

Essa anormalidade no sistema imune provocadas pelo envelhecimento é denominada de imunossenescência, sendo o principal responsável pela má evolução clínica nessa faixa etária, representada por uma maior incidência de infecções, neoplasias e doenças autoimunes (LIAN et al., 2020; LIU et al., 2023; TEISSIER; BOULANGER; COX, 2022).

A imunocinescência é um conceito emergente que se refere ao envelhecimento do sistema imunológico, caracterizado por uma série de alterações funcionais e estruturais que podem predispor os indivíduos a uma maior suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes e cânceres. Com o avanço da idade, observa-se uma redução na capacidade de resposta imune, que afeta tanto a imunidade inata quanto a adaptativa. Estudos têm demonstrado que essa condição é marcada por um aumento na inflamação de baixo grau, conhecida como inflamação crônica de baixo grau, que pode contribuir para a fisiopatologia de várias doenças associadas ao envelhecimento (FRANCESCHI et al., 2018).

A imunocinescência envolve uma série de alterações nas células T e B, incluindo uma diminuição na diversidade dos receptores de antígenos e um aumento na produção de citocinas inflamatórias (KHAN et al., 2023; ZHONG et al., 2023).

Além disso, a imunocinescência está fortemente associada a uma redução na função das células dendríticas e macrófagos, que são essenciais para a iniciação e modulação da resposta imune. A literatura recente sugere que a compreensão desses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias para mitigar o impacto da imunocinescência, através de intervenções imunológicas e terapias direcionadas (HIEBER; GRABBE; BROS, 2023). Por exemplo, intervenções que visam restaurar a função das células T ou reduzir a inflamação crônica, têm mostrado potencial para melhorar a resposta imunológica em idosos, destacando

a importância de pesquisas contínuas nesta área para promover uma saúde melhor na terceira idade (FEEHAN; TRIPODI; APOSTOLOPOULOS, 2021; SANTORO; BIENTINESI; MONTI, 2021).

Com o envelhecimento, a resposta sistêmica tem uma limitação compensatória deficitária ou ausente frente a inflamação após um insulto infeccioso, e a resposta febril e recrutamento de células sanguíneas brancas podem ser deficitários. Portanto os adultos mais velhos podem nem sempre manifestam a síndrome típica resposta inflamatória sistêmica, atrasando o diagnóstico e início do tratamento antimicrobiano (SAYED et al., 2021).

Dejager et al. (2011), ao induzirem sepse intra-abdominal por ligadura e perfuração do ceco, em ratos *Wistar* jovens e adultos, a fim de investigar os mecanismos de coagulação dependente da idade; observaram taxa de mortalidade de 92% para os animais adultos e apenas de 28% entre os animais jovens. Hendricks et al. (2019) compararam animais em idades distintas expostos a peritonite e observaram que os animais em idade adulta apresentaram maior morbidade à custa de alterações nas citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6) e anti-inflamatórias (IL-5, IL-11) quando comparados com animais jovens (DEJAGER et al., 2011; HENDRICKS et al., 2019).

Gadelha et al. (2013), induziram peritonite autógena em ratos *Wistar* por inoculação de solução fecal intraperitoneal, além de efetuarem ligadura bilateral de carótida (LBC). A morbidade e mortalidade de animais jovens foram significativamente menores do que em animais adultos com e sem LBC. Não houve diferença na morbidade e mortalidade entre os ratos maduros com e sem LBC. A resposta imune foi mais eficiente em animais jovens do que em ambos os grupos de animais adultos, comprovando que a idade é um fator preditor independente de prognóstico frente ao desafio de sepse abdominal.

Um número crescente de estudos também tem sugerido que há um declínio na capacidade fagocitária e redução na produção de ânion superóxido em macrófagos e neutrófilos nos idosos. Outra alteração fagocitária nos idosos inclui a diminuição de receptores nos macrófagos, além da alteração na ativação dos neutrófilos dependentes da formil-metionil-leucil-fenilalanina, associada a mobilização do cálcio intracelular (GOSWAMI et al., 2021; HENEIN et al., 2022; ITO et al., 2021).

O envelhecimento está associado com o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e fibroblastos. Níveis elevados desses mediadores, acredita-se ser responsável pela maioria das doenças associadas à idade. Estudos revelam uma maior susceptibilidade associada à idade para septicemia através da dosagem de um importante mediador das inflamações sistêmicas, a interleucina-6, que se mostrou alterado no tecido

adiposo dos idosos, importante fonte de produção desta citosina (CHEN et al., 2023; SAYED et al., 2021; TYRRELL et al., 2020).

As células Natural killer (NK), são células citotóxicas que desempenham um papel crítico na resposta imune inata, destruindo tanto células tumorais ou infectadas, sem que estas expressem algum antígeno ativador da resposta imune específica. Dado o papel essencial que a NK desempenha na imunidade, não é razoável supor que as manifestações clínicas atribuídas ao imunossenescência também poderia ser o resultado de alterações dependentes da idade, em número e função das células NK. Há consenso de que um aumento progressivo do percentual de células NK com um fenótipo maduro ocorre em doadores idosos associados com uma diminuição da sua capacidade citotóxica (ABEL et al., 2018; GIANCIECCHI; DELFINO; FIERABRACCI, 2018; KUCUKSEZER et al., 2021; WU et al., 2020).

Devido a deficiência na função NK em indivíduos idosos, essas células NK deficientes promoveriam uma citotoxicidade com redução da produção de citocinas e quimiocinas ativadas por NK, refletindo nas respostas dos indivíduos idosos as vacinas e antibioticoterapias (WITKOWSKI et al., 2020).

2.2 SEPTICEMIA

Apesar dos avanços importantes no suporte de terapia intensiva, a Síndromes de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), com destaque a sepse, são uma das principais causas de mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em todo o mundo. A sepse apresenta uma alta prevalência mundial, com estudos apontando que, em países desenvolvidos, a incidência de sepse grave é de aproximadamente 50 a 70 casos por 100.000 habitantes anualmente, estando fortemente associada a condições de saúde subjacentes, como doenças crônicas, câncer e imunossupressão (NOFAL et al., 2024; RHEE et al., 2017).

A sepse é determinante na gravidade do quadro clínico em mais de 25% dos pacientes em UTI, chegando a cerca de 70% de taxa de mortalidade, na sua fase aguda. Aqueles pacientes que tem êxito frente ao choque séptico, por vezes, ficam com sequelas que afetam a qualidade de vida (HENEIN et al., 2022; MARKWART et al., 2020).

O avanço da idade tem sido apontado como um dos principais determinantes da evolução do quadro séptico. A incidência e a gravidade da septicemia aumentam de forma significativa com a idade. Pacientes na oitava década de vida, quando hospitalizados para tratamento em unidades de terapia intensiva tem média de permanência de internação cerca de 20 vezes maior quando comparado com pacientes jovens (PSARRAKIS; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, 2023; RAMONI et al., 2024; ZHONG et al., 2023).

A sepse determina uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada por uma infecção, que pode levar a falência de múltiplos órgãos e à morte. A complexidade de sua patogênese, envolvendo a interação entre patógenos, sistema imunológico e mediadores inflamatórios, torna o diagnóstico precoce e o tratamento adequado essenciais para a melhoria do prognóstico dos pacientes. Choque distributivo, alteração do fluxo microvascular, declínio na atividade miocárdica, e uma lesão no endotélio dos vasos de forma difusa, são algumas das alterações fisiopatológicas que servem de pilar central de sustentação do quadro séptico. A resposta do organismo frente a sepse resulta em um processo inflamatório intravascular, desencadeando danos teciduais, falência de órgãos e morte (VALLICELLI et al., 2022; WAELE, 2024).

O diagnóstico precoce da sepse continua a ser um dos maiores desafios na prática clínica. A detecção precoce é fundamental para a implementação de terapias eficazes, já que cada hora de atraso no tratamento está associada a uma maior mortalidade. Tradicionalmente, o diagnóstico é baseado em sinais clínicos, como febre, taquicardia e hipotensão, em combinação com marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT). No entanto, esses biomarcadores podem não ser suficientemente específicos, o que limita sua eficácia em estágios iniciais da doença. Avanços em testes moleculares e técnicas como a PCR em tempo real têm mostrado potencial para melhorar a detecção rápida de patógenos causadores de sepse, o que poderia ajudar a personalizar o tratamento antimicrobiano e reduzir o uso inadequado de antibióticos (CHIU; LEGRAND, 2021; LABIB, 2020; NOFAL et al., 2024).

O tratamento da sepse geralmente envolve a administração empírica de antibióticos de amplo espectro, com base na provável origem do patógeno, até que o agente causador seja identificado. O início precoce da terapia antimicrobiana é crucial, uma vez que a cada hora de atraso no tratamento, a mortalidade pode aumentar em até 8%. A escolha do antimicrobiano deve considerar fatores como o tipo de infecção, o histórico do paciente e a resistência antimicrobiana local, sendo fundamental ajustar a terapia à medida que a microbiologia do patógeno é conhecida. A identificação precoce de resistência antimicrobiana, especialmente a resistência a carbapenêmicos e outros antibióticos de amplo espectro, tem se mostrado um fator chave na gestão de pacientes com sepse grave (HE et al., 2022; PULIA; REDWOOD, 2020; SRZIC, 2022).

Além da terapia antimicrobiana, o manejo hemodinâmico é uma parte essencial do tratamento de pacientes com sepse. A administração de fluidos intravenosos, vasopressores e, em alguns casos, corticosteroides, visa restaurar a perfusão dos órgãos vitais e estabilizar o

paciente. O protocolo de resgate hemodinâmico da sepse, enfatiza a importância de uma abordagem sistemática para garantir a ressuscitação adequada. Terapias adjuvantes, como o uso de inibidores da citocina, também estão sendo investigadas, com o objetivo de controlar a resposta inflamatória excessiva associada à sepse, embora os resultados sejam ainda inconclusivos (OSHIMA et al., 2016; SRZIC, 2022; ZANDERS et al., 2022).

Embora os avanços no diagnóstico e no tratamento da sepse tenham melhorado a sobrevida em algumas populações, muitos desafios permanecem. A crescente resistência antimicrobiana e a falta de terapias direcionadas eficazes são obstáculos importantes no tratamento da sepse. A medicina personalizada, com base em perfis genéticos dos pacientes e dos patógenos, pode representar um caminho promissor para otimizar o tratamento. Além disso, a implementação de políticas de controle de infecções e programas de educação médica, aliados ao uso de tecnologias inovadoras, como inteligência artificial para diagnóstico precoce, pode desempenhar um papel fundamental na melhoria do manejo da sepse e na redução das taxas de mortalidade associadas a essa condição (CESARIO et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2024).

2.3 PERITÔNIO E INFECÇÃO

O peritônio é um órgão seroso extenso que combina características epiteliais e mesenquimatosas, desempenhando múltiplas funções essenciais. Como uma membrana semipermeável, ele facilita o fluxo de solutos e fluidos entre a cavidade peritoneal e a circulação sistêmica, ajudando a manter o equilíbrio homeostático. Além de servir como uma barreira física e imunológica, o peritônio desempenha um papel crucial na absorção e secreção de fluidos, promovendo a movimentação e a troca de nutrientes e resíduos. Sua função de lubrificação reduz o atrito entre os órgãos abdominais durante o movimento, e seu revestimento mesotelial contribui para a resposta inflamatória e a defesa contra infecções. A interação entre a camada epitelial do mesotélio e o tecido mesenquimatoso subjacente é fundamental para o suporte estrutural e a regulação da resposta imune na cavidade peritoneal (KASTELEIN et al., 2019; VAN BAAL et al., 2017).

O desenvolvimento e a rotação do tubo intestinal primitivo resultam na disposição normal da cavidade peritoneal no adulto, criando planos avasculares que permitem a mobilização segura das porções retroperitoneais do intestino. Essa disposição do peritônio também forma espaços onde fluidos infectados ou pus podem se acumular, pois o peritônio é frequentemente manipulado durante cirurgia abdominal (ISAZA-RESTREPO et al., 2018; PANNU; OLIPHANT, 2015).

O peritônio é um ambiente restrito e estável sob condições normais, porém vulnerável a danos causados por infecções, lesões cirúrgicas e outros eventos, sejam neoplásicos ou não. Quando sofre algum tipo de agressão, o peritônio responde recrutando, proliferando e ativando várias células hematopoiéticas e estromais. Em situações fisiológicas, o processo de reparo é eficiente: os fatores inflamatórios são eliminados, a inflamação diminui rapidamente e a estrutura normal do tecido é restabelecida. No entanto, se os fatores inflamatórios persistirem, pode ocorrer fibrose ou cicatrização, comprometendo a função do tecido e levando eventualmente à falência dos órgãos (CAPOBIANCO et al., 2017; GABALLAH et al., 2024; VAN BAAL et al., 2017).

A peritonite secundária é frequentemente causada por uma infecção polimicrobiana, com a flora bacteriana predominantemente composta por enterobactérias aeróbias e anaeróbios, especialmente *Bacteroides fragilis*. Esses grupos bacterianos colaboram de maneira sinérgica. Além dos mecanismos de defesa inespecíficos, como a absorção direta de bactérias e o aprisionamento destas na fibrina, a resposta imunológica na cavidade peritoneal é ativada pela endotoxina presente na parede celular das bactérias invasoras. Esse processo resulta na produção de citocinas pelos macrófagos, na ativação do sistema complemento e, conseqüentemente, na migração de granulócitos do espaço intravascular para a cavidade peritoneal (GOSWAMI et al., 2021; OJO; IRABOR, 2022; PATRICK, 2022).

Como descrito por Vega-Pérez et al. (2021), as células imunes peritoneais residem dispersas no fluido peritoneal sob condições de homeostase. Em um modelo de sepse abdominal induzido por infecção intraperitoneal com *Escherichia coli* em camundongos, foi possível observar que a imunofluorescência e a microscopia da parede peritoneal e do omento demonstraram que os macrófagos peritoneais eliminaram rapidamente as bactérias e aderiram ao mesotélio. Esses macrófagos formaram agregados celulares multicamadas recrutando sequencialmente, células B1, neutrófilos e células derivadas de monócitos.

Abscessos peritoneais são formados a partir de coleção fluida infectada, encapsuladas por exsudato fibrinoso, omento e/ou órgãos viscerais adjacentes. A incidência de formação de abscessos após cirurgias abdominais é menor que 1-2%. O risco aumenta para 10-30% nos casos de perfuração de alças, contaminação fecal significativa, isquemia, atraso no diagnóstico e terapia, além da existência de imunossupressão. A formação de abscessos é a principal causa de infecções persistentes e desenvolvimento de peritonite (FIGUEIREDO FILHO, 2017; MYUNG et al., 2021).

Geralmente a bacteriologia das peritonites por abscessos abdominais é polimicrobiana. Parece que enquanto que a geração de endotoxina anaeróbios facultativos, tais como *E. coli*, é

responsável para a fase de peritonite aguda, os anaeróbios obrigatórios, tais como *Bacteroides fragilis*, são responsáveis pela formação de abscessos tardios. Estas bactérias agem em sinergia: ambos são necessários para produzir um abscesso e o anaeróbio obrigatório pode aumentar a letalidade de um inóculo de outra forma não letal do microrganismo facultativa. A grande maioria dos abscessos viscerais (por exemplo, hepáticas e esplênicas) são polimicrobianas - aeróbio, anaeróbio, Gram negativo e positivo (HU et al., 2022; SNYDER, 2024).

2.4 ANTIBIÓTICO TERAPIA NA SEPTICEMIA DE FOCO ABDOMINAL

O prognóstico de infecções, como a sepse de foco abdominal, depende de múltiplos fatores. Embora a idade seja um elemento importante, a eficácia do tratamento está mais fortemente associada ao início precoce e à adequação da terapia antimicrobiana, além da resposta às medidas clínicas de suporte. A identificação rápida da infecção e o tratamento imediato são cruciais para melhorar os desfechos clínicos. No entanto, o sucesso terapêutico com o uso de antibióticos está diretamente ligado à escolha apropriada do agente antimicrobiano, considerando os patógenos prováveis e os padrões de resistência antimicrobiana no ambiente clínico (COCCOLINI et al., 2024; HUSTON et al., 2024).

Estudos mostram que a administração de antimicrobianos dentro da primeira hora após o diagnóstico de sepse pode reduzir significativamente a mortalidade. Além disso, a seleção de antibióticos baseada em dados locais de resistência microbiana tem se mostrado mais eficaz no tratamento de infecções graves (RHEE et al., 2020; UMBERGER; CALLEN; BROWN, 2015).

Oshima et al. (2016) realizaram um estudo retrospectivo para investigar a validade e a eficácia da terapia empírica precoce com antibióticos no tratamento de pacientes com sepse grave e choque séptico na unidade de terapia intensiva. A taxa de mortalidade para pacientes com terapêutica empírica inadequado foi de 36,8%, enquanto a taxa de mortalidade para pacientes com tratamento empírico adequado foi de 17,5%. Portanto a utilização terapia empírica adequada de antibióticos é aceitável e está relacionada com uma melhor sobrevida de pacientes com sepse grave.

A realização de hemoculturas antes do início da terapia antimicrobiana é uma prática recomendada nas diretrizes internacionais para o manejo da sepse, desempenhando um papel crucial na redução do tempo de permanência em UTI e no uso indiscriminado de antibióticos. Essa abordagem permite a identificação precisa dos patógenos envolvidos, o que é essencial para a escolha adequada do tratamento antimicrobiano, evitando tanto a exposição

desnecessária a antibióticos de amplo espectro quanto a seleção de resistência microbiana (GATTI et al., 2023; PULIA; REDWOOD, 2020; YILDIZ et al., 2023).

No contexto de peritonite infecciosa, a hemocultura se mostra uma ferramenta diagnóstica valiosa. A literatura científica frequentemente emprega a hemocultura como parâmetro de gravidade e diagnóstico de peritonite, reforçando sua importância no manejo dessas infecções. Essa prática está alinhada com a necessidade de diagnósticos rápidos e precisos, que são fundamentais para a implementação de terapias direcionadas e eficazes, melhorando assim os desfechos clínicos dos pacientes (LOTTE et al., 2022; PÖRNER et al., 2021).

Outro aspecto importante é o valor prognóstico das hemoculturas. A presença de bactérias no sangue, como indicado pelas hemoculturas positivas, está associada a uma maior gravidade da peritonite e a um risco aumentado de complicações. A obtenção de hemoculturas pode fornecer indicações sobre a gravidade da infecção e a necessidade de intervenções mais agressivas. Estudos relatam que hemoculturas positivas estão frequentemente correlacionadas com um aumento na morbidade e mortalidade, sublinhando a importância de uma gestão precoce e agressiva (LING et al., 2021; TENNANKORE et al., 2019).

Na peritonite a escolha do antibiótico adequado depende de vários fatores, como a origem da infecção, a resistência microbiana local, e o estado clínico do paciente. Os antibióticos de amplo espectro são geralmente a primeira linha de tratamento, visando cobrir uma ampla gama de patógenos enquanto os resultados de culturas específicas são aguardados (LING et al., 2021; MANCINI; PIRAINO, 2019).

Analisando, retrospectivamente, cento e dez pacientes em uma UTI que estavam em tratamento para sepse grave e choque séptico. Oshima et al. (2016) observaram que os carbapenêmicos foram selecionados como agentes antimicrobiano com maior frequência (57,3%), seguido por cefalosporinas (22,7%), e penicilinas (21,8%). A Antibioticoterapia empírica selecionada era apropriada para 85 (77,3%) pacientes.

As cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona e o cefotaxima, são frequentemente utilizadas no manejo inicial da peritonite, especialmente na peritonite bacteriana espontânea (PBE) associada à cirrose hepática. Esses antibióticos são eficazes contra muitos dos organismos Gram-negativos e alguns Gram-positivos, sendo uma escolha comum devido à sua capacidade de penetração no líquido peritoneal e ao seu perfil de segurança. Estudos indicam que a ceftriaxona, por exemplo, é eficaz na redução da mortalidade em pacientes com PBE, tornando-se uma opção padrão em muitos protocolos de tratamento (OJO; IRABOR, 2022; YIM et al., 2023).

Em casos mais graves ou em situações em que a resistência bacteriana é uma preocupação significativa, os carbapenêmicos, como o meropenem e o imipenem, são frequentemente escolhidos. Estes antibióticos possuem um espectro extremamente amplo, cobrindo a maioria dos patógenos Gram-negativos, incluindo aqueles produtores de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL), além de várias bactérias Gram-positivas e anaeróbias. Sua utilização é particularmente importante em casos de peritonite secundária complicada, onde a infecção pode ser polimicrobiana e resistente a outros antibióticos (FLOREA et al., 2023; FRANCO et al., 2022; KIM et al., 2021).

Desenvolvendo uma linha de pesquisa em infecção experimental e envelhecimento em nosso laboratório, avaliou-se o resultado do tratamento com Meropenem para peritonite induzida em ratos Wistar com idades jovem, adulta e senil. Os resultados deste estudo, mostraram que nos grupos de animais jovens e adultos a mortalidade e morbidade foram semelhantes após intervenção com dose única de meropenem no sétimo dia após a indução da peritonite (MASCENA *et al.*, 2014). Na mesma linha de pesquisa o tratamento com meropenem intravenoso se mostrou com menor mortalidade e menor morbidade quando iniciado de forma mais precoce após indução de peritonite em ratos idosos (FIGUEIREDO FILHO, 2017).

O metronidazol é outro antibiótico amplamente utilizado no tratamento da peritonite, especialmente quando se suspeita de infecção por anaeróbios, que são comuns em infecções intra-abdominais, como a peritonite secundária. Este fármaco é frequentemente combinado com outros antibióticos, como as cefalosporinas ou os carbapenêmicos, para proporcionar uma cobertura mais ampla. Sua eficácia contra bactérias anaeróbias e alguns protozoários faz do metronidazol um componente essencial do tratamento combinado para peritonites associadas a perfurações intestinais ou apendicites complicadas (DREZNIK et al., 2024; GROTELÜSCHEN et al., 2020; OJO; IRABOR, 2022).

Os aminoglicosídeos, como a gentamicina e a amicacina, são menos usados isoladamente, mas podem ser adicionados ao regime terapêutico em casos de peritonite onde há suspeita de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* ou outros bacilos Gram-negativos resistentes. Esses antibióticos são geralmente utilizados em combinação com outros agentes, devido ao seu potencial de toxicidade renal e ototoxicidade, sendo indicados particularmente em infecções graves onde o risco de vida é significativo e a resistência bacteriana é uma preocupação. Quando do envolvimento de bactérias anaeróbias, os aminoglicosídeos geralmente são associados ao uso de metronidazol ou clindamicina para melhor espectro de ação frente o insulto infeccioso. (DONG et al., 2024; HTAY et al., 2018; LU et al., 2018).

Portanto, a escolha do antibiótico para o tratamento da peritonite deve ser feita com base em uma avaliação clínica cuidadosa e em dados epidemiológicos locais sobre resistência bacteriana. A combinação de agentes antimicrobianos pode ser necessária para cobrir adequadamente os diferentes patógenos envolvidos, especialmente em casos de peritonite secundária. O uso criterioso e baseado em evidências de antibióticos é essencial para melhorar os desfechos clínicos e reduzir a mortalidade associada a esta condição potencialmente fatal (GEORGES et al., 2022; MAZUSKI et al., 2017).

2.5 PLANTAS MEDICINAIS EM INFECÇÃO

A história do uso de substâncias antimicrobianas na prática médica é muito mais antiga que a descoberta de espécies microbianas, pois há citações que Hipócrates (470-399 a.C.) já recomendava a lavagem dos ferimentos com vinho, a fim de impedir a propagação do processo infeccioso. Na época de Hipócrates, as plantas medicinais desempenhavam um papel fundamental na prática da medicina, e muitos relatos sobre o uso dessas plantas foram documentados. Hipócrates, frequentemente chamado de "pai da medicina", escreveu extensivamente sobre práticas e tratamentos que envolviam plantas. Em "*Corpus Hippocraticum*", coleção de textos atribuídos a Hipócrates e seus seguidores, relata várias referências ao uso de plantas medicinais. Hipócrates enfatizava a importância das observações clínicas e da experimentação, documentando o uso de ervas para tratar uma variedade de condições. Embora o foco principal fosse na dieta e no estilo de vida, ele também mencionava plantas específicas, como a camomila para problemas digestivos e menta para dores de cabeça. Hipócrates e seus contemporâneos preparavam plantas medicinais em infusões e decocções. Isso envolvia ferver as partes da planta para extrair seus princípios ativos, uma prática que permitia a administração de medicamentos em formas mais concentradas e eficazes. Além das preparações líquidas, Hipócrates usava cataplasmas e pomadas feitas com ervas para tratar feridas e inflamações. Essas aplicações externas eram um método comum para tratar condições locais e promover a cicatrização (BROCKE; BARR, 2020; LONGRIGG, 2013; STOJANOVIĆ, 2020).

Outros relatos datados de 2.500 a 3.000 anos atrás, descrevem que alguns povos, como os chineses e os indianos, já utilizavam mofos e papa de soja para tratamentos de lesões infectadas e dos processos inflamatórios (CRAIK, 2014; SEN; SAMANTA, 2014).

O uso de plantas medicinais e de seus compostos fitoterápicos, com efeitos primários ou coadjuvantes às terapias tradicionais, vem sendo testado em diversos locais do mundo. O índice de etnobotanicidade, que corresponde à percentagem das espécies úteis em relação à

flora total de uma área, deve ser levado em consideração na escolha de uma determinada espécie, além de seu efeito comprovadamente científico para determinado uso terapêutico. As Fitoalexinas são substâncias encontradas na natureza com papel antimicrobiano e diversos metabólitos secundários destas desempenham esta ação (AKBIK et al., 2014; ESTEVÃO et al., 2017; MORGAN; NIGAM, 2013).

A aroeira-vermelha é uma planta comum no semiárido brasileiro. O termo aroeira vem da abreviatura que significa arara mais o sufixo – eira, árvore da arara, por ser a planta onde os indígenas observaram que as araras pousavam e viviam. Da família *Anacardiaceae*, gênero *Schinus*, espécie *Terebinthifolius* é conhecida por suas propriedades medicinais cicatrizantes, anti-inflamatórias e antibióticas. A aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius*), também conhecida como aroeira ou aroeira-do-brasil, é uma árvore nativa do Brasil pertencente à família *Anacardiaceae*. De porte médio a grande, pode atingir de 6 a 15 metros de altura e apresenta uma copa densa e arredondada que proporciona uma boa sombra (BIAVATTI et al., 2007; DA SILVA NASCIMENTO et al., 2023; DE FÁTIMA AGRA; DE FREITAS; BARBOSA-FILHO, 2007).

Figura 1 - Foto de Schynus Therebentifolius (Aroeira vermelha)



Fonte: RODRIGUES, S. M. M.; FROTA, L. S. **Bioprospecção e etnobotânica de plantas nativas e cultivadas no Nordeste do Brasil**. Belo Horizonte: Editora Poisson, 2024.

Suas folhas compostas são verdes, brilhantes e de textura levemente coriácea, com folíolos estreitos e lanceolados dispostos alternadamente. A árvore produz pequenas flores esbranquiçadas ou rosadas em inflorescências terminais, que são polinizadas por insetos. O fruto, uma pequena drupa vermelha quando madura, tem casca coriácea e sementes duras, sendo usado como especiaria semelhante à pimenta-do-reino. (Figura 1) (COSTA DA SILVA et al., 2023; FERIANI et al., 2021; TODIRASCU-CIORNEA et al., 2019).

A resina (ou bálsamo) extraída da árvore têm sido utilizados como medicamento pelos povos indígenas em todas as regiões tropicais. Entretanto são as cascas, as folhas e os frutos que apresentam propriedades medicinais, sendo a escolha do material a ser utilizado, e as formas corretas de seu preparo e administração, de fundamental importância para sua

utilização, seja para uso interno (oral) ou para uso externo (pomadas para pele, ou para as mucosas das cavidades naturais) (DE FREITAS ARAÚJO REIS et al., 2023; EL-NASHAR et al., 2022; PREVEDELLO; COMACHIO, 2021).

Os radicais livres são substancias que possuem elétrons não pareados, que podem provocar danos a qualquer molécula do organismo. São responsáveis pelo envelhecimento, e por doenças degenerativas como câncer, doenças cardíacas, doenças oculares como catarata, disfunções cerebrais e comprometimento do sistema imune. Os antioxidantes são substâncias que controlam a produção de radicais livres nos seres vivos, os quais podem ser de origem endógenas ou exógenas (provenientes da alimentação, ou de outra fonte). Como exemplos, podemos citar os tocoferóis, vitamina C, polifenóis, selênio e carotenoides. O extrato de pimenta rosa mostrou-se potencialmente mutagênico em bactérias e apresentou propriedades antioxidantes, devido à presença de flavonóides. (PREVEDELLO; COMACHIO, 2021; RODRIGUES et al., 2024)

O perfil fitoquímico dos extratos provenientes de frutos, caule, casca do caule e folhas de *Schinus terebinthifolius* revela uma diversidade de metabólitos secundários, destacando-se por um elevado conteúdo de compostos fenólicos, saponinas, taninos hidrolisáveis, antocianinas e antocianidinas, esteróides livres, flavonas, xantonas, flavonóis, chalconas, auronas e triterpenos pentacíclicos livres, compostos esses que promovem potente atividade antioxidante (Figuras 2 e 3) (RODRIGUES et al., 2024).

Figura 2 - Teor de compostos fenólicos no extrato etanólico das folhas e cascas de *Schinus terebinthifolius*

Compostos (mg/g extrato)	Folhas	Cascas	Tempo de retenção (min)
Ácido gálico	15,85±0.09	18,63±0,38	3,57
Rutina	1,03±0.01	0,59±0,01	6,08
Isoquercitrin	2,35±0.01	0,95±0,01	7,54
Canferol-3-O-rutinosideo	8,35±0.14	1,12±0,02	9,29
Quercetina	0,73±0.01	0,49±0,01	22,37
Apigenina	0,10±0.01	0,09±0,01	24,65

Todos os valores são expressos como média ± DP, n=3

Fonte: RODRIGUES, S. M. M.; FROTA, L. S. **Bioprospecção e etnobotânica de plantas nativas e cultivadas no Nordeste do Brasil**. Belo Horizonte: Editora Poisson, 2024.

Figura 3 - Avaliação da atividade antioxidante pela inibição dos radicais livres DPPH e ABTS, o conteúdo de fenóis totais (TF), taninos totais (TT) e flavonoides totais (FLT) em *Schinus terebinthifolius*

	Folhas	Cascas	Quercetina
FT (mg EAG/g of extrato $\pm$ DP)	82,19 $\pm$ 3,03 ^b	55,02 $\pm$ 3,13 ^a	-
TT (g EAT/100 g amostra)	56,27 $\pm$ 0,24 ^b	38,90 $\pm$ 0,37 ^a	-
FLT (mg EQ/g por g extrato $\pm$ DP)	3,82 $\pm$ 0,01 ^a	10,90 $\pm$ 0,22 ^b	-
DPPH $CI_{50} \pm$ DP (μ g/mL)	5,92 $\pm$ 0,06 ^a	6,05 $\pm$ 0,05 ^b	5,0 $\pm$ 0,18 ^c
ABTS $CI_{50} \pm$ DP (μ g/mL)	2,87 $\pm$ 0,13 ^b	2,16 $\pm$ 0,01 ^a	1,79 $\pm$ 0,02 ^c

Os valores estão expressos em média $\pm$ DP, n=3. Médias seguidas de letras diferentes possuem diferenças significativas dos extratos na mesma linha.

Fonte: RODRIGUES, S. M. M.; FROTA, L. S. **Bioprospecção e etnobotânica de plantas nativas e cultivadas no Nordeste do Brasil**. Belo Horizonte: Editora Poisson, 2024.

2.6 MODELOS EXPERIMENTAIS DE PERITONITE

A produção de infecção em animais de experimentação é uma forma de mimetizar uma doença infecciosa, possibilitando estudos que produzam evidências que possam ser usadas em seres humanos, permitindo intervenção e conhecimentos que tenham como objetivo o melhor manuseio dessa grave doença na prática médica humana. Os ratos *Wistar* têm servido como modelo experimental para investigar fatores ambientais e genéticos relacionados a doenças humanas por mais de 150 anos. Eles são amplamente reconhecidos como o principal modelo animal em pesquisas de toxicologia e farmacologia, devido a suas características que os tornam particularmente adequados para a análise de doenças complexas (SHIMOYAMA et al., 2016, 2017; ZIAJA, 2012).

No modelo animal o desenvolvimento de peritonite e abscessos também é útil para o estudo da septicemia resultante em termos de microbiologia, resposta imunológica e formas terapêuticas (ANDREEV et al., 2023; MONTENEGRO et al., 2020).

O modelo de peritonite fecal autógena em animais de experimentação está entre aqueles que mimetizam a peritonite tanto adquirida na comunidade como pode representar aquela adquirida em ambiente hospitalar, pois utiliza a flora intestinal endógena que habitualmente contamina a cavidade peritoneal quando ocorre a perfuração de víscera por doença no tubo gastrointestinal, se tornando adequado para estudos da evolução natural da doença, assim como possibilita investigações sobre fatores que possam influir na sua história natural (BRANDT et al., 2014; KAMEGAI et al., 2023; MASCENA et al., 2018; MELO et al., 2014).

A indução de peritonite em modelos experimentais pode ser feita de várias formas, incluindo a introdução de lipopolissarídeos (LPS) na cavidade peritoneal, suspensão fecal ou de diversos microrganismos, incluindo *E. coli* e *B. fragilis*. O material inoculado na cavidade abdominal pode advir do próprio ceco ou de segmentos do intestino grosso (ANDREEV et al., 2023; GIACOMETTI et al., 2006).

Starr et al. (2014), ao induzirem sepse intra-abdominal por ligadura e perfuração cecal utilizando ratos jovens e de faixa etária avançada, a fim de investigar os mecanismos de coagulação dependente da idade; observaram taxas de mortalidade de 92% para os animais idosos e apenas de 28% dos animais jovens.

Gadelha et al. (2013), em modelo experimental induziram peritonite autógena em ratos Wistar, jovens e adultos, por inoculação de solução fecal intraperitoneal. Em um dos grupos de animais maduros promoveu a ligadura bilateral de carótidas, com o objetivo de produzir dano encefálico que mimetizasse o ocorrido em seres humanos envelhecidos.

Foi demonstrado aumento significativo no número de alterações macroscópicas (aderências e abscessos) nos ratos maduros com e sem ligadura bilateral de carótida (LBC) quando comparados aos animais jovens, demonstrando que a resposta imune à peritonite fecal dos animais hígidos jovens foi significativamente mais eficiente que a dos ratos maduros tanto com e sem LBC. A análise microbiológica demonstrou clareamento nas culturas dos animais jovens e perfil semelhante de resultados entre os animais maduros com e sem LBC. A mortalidade por septicemia a partir da peritonite fecal foi maior nos ratos maduros; todavia, similar entre os animais com e sem LBC, demonstrando que a idade é fator preditor independente de prognóstico frente a sepse abdominal (GADELHA et al., 2013).

Mascena et al. (2014), ao investigar a morbimortalidade de ratos com peritonite fecal autógena tratados com meropenem intravenoso em diferentes grupos etários, induziram peritonite fecal autógena em ratos Wistar com seis, 12 e 18 meses de idade. Avaliaram o curso clínico da infecção nos três grupos ao longo de um período de observação de 45 dias; descrevendo os achados da necropsia (presença de abscessos ou coleções) através de inventário da cavidade abdominal e torácica. Os resultados desse estudo mostraram que nos grupos de animais jovens e adultos a mortalidade e morbidade foram semelhantes após intervenção com dose única de meropenem, enquanto que o grupo de animais idosos (18 meses) não foi possível testar a resposta ao uso do meropenem endovenoso, pois a maioria dos ratos morreu antes mesmo da intervenção antimicrobiana.

3 DEFINIÇÃO DOS OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a ação da inoculação intraperitoneal do extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* (aroeira) a 10% como agente antisséptico natural, associado a administração de meropenem intravenoso em peritonite fecal autógena induzida em ratos idosos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Artigo 1

- Comparar a perda de peso entre os grupos de animais submetidos a inoculação intraperitoneal do extrato alcoólico da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% associado a administração intravenosa de meropenem após seis horas da indução da peritonite fecal autógena;
- Comparar a morbidade através dos achados macroscópicos de necropsia no inventário da cavidade abdominal e torácica nos grupos de animais submetidos a inoculação intraperitoneal do extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% como agente antisséptico natural, associado à administração intravenosa de meropenem após seis horas da indução de peritonite fecal autógena;
- Comparar as curvas de sobrevivência nos grupos de animais submetidos a inoculação intraperitoneal do extrato alcoólico da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% associado a administração intravenosa de meropenem após seis horas da indução da peritonite fecal autógena.

Artigo 2

- Identificar as cepas patogênicas no sangue arterial e nos fragmentos de peritônio nos grupos de animais submetidos a inoculação intraperitoneal do extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% associado à administração intravenosa de meropenem após seis horas da indução de peritonite fecal autógena.
- Identificar as alterações histopatológicas nos fragmentos de peritônio nos grupos de animais submetidos a inoculação intraperitoneal do extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% associado à administração intravenosa de meropenem após seis horas da indução de peritonite fecal autógena.

- Comparar, através de escore, as alterações histopatológicas e culturas dos fragmentos de peritônio, bem como, hemoculturas nos grupos de animais submetidos a inoculação intraperitoneal do extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% como agente antisséptico natural, associado à administração intravenosa de meropenem após seis horas da indução de peritonite fecal autógena.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Ratos machos adultos Wistar (*RattusNovergicus*, *RodentiaMammalia*) com 18 meses de idade.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos 40 ratos machos adultos Wistar (*RattusNovergicus*, *RodentiaMammalia*) com 18 meses de idade, sem qualquer doença ou agravo proveniente da colônia de criação do biotério da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM-CG). O presente estudo é do tipo experimental, observacional e de intervenção.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os animais que no momento da indução da peritonite por meio da injeção de solução fecal apresentarem sinais de qualquer fluido orgânico no aspirado da cavidade peritoneal.

Também foram excluídos os animais que desenvolverem desnutrição ou os que apresentarem nas fezes qualquer sinal de processo inflamatório, incluindo pus ou sangue.

4.4 PROCEDIMENTOS TÉCNICOS

4.4.1 Condições de acondicionamento dos animais

Os animais foram alojados em gaiolas de polipropileno com dimensão de 430x430x200 mm (CxLxA) submetidos as seguintes condições (Figura 4):

Ficaram expostos a um ambiente com temperatura controlada de 23°C,

Às 24 horas foram divididas em um ciclo de luz de 12 horas, seguido de um de escuridão também de 12 horas.

O acesso a alimentação foi livre nas 24 horas, sendo alimentados com ração balanceada e própria para a espécie de ratos Wistar. Também tiveram o livre acesso água (água *ad libitum*).

Figura 4 - Condições de acondicionamento dos animais



Fonte: O autor (2024).

4.4.2 Preparo do extrato da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% (aroeira):

As folhas da parte aérea da aroeira foram retiradas da planta e foram secas em estufa com circulação de ar a 40°C por 48h e trituradas em liquidificador.

Para o extrato alcoólico, 20 g de pó de folhas foram misturadas com 250 ml de etanol a 80%. O frasco foi agitado manualmente, durante 12 dias, a fim de homogeneizar a solução. A solução foi filtrada em filtros de papel e esterilizada por filtração em membranas Millipore (0,22 µm).

Em seguida a solução alcoólica filtrada foi processada para extrato seco no Laboratório, levada ao rotaevaporador há temperatura de 40° e faixa de velocidade de 8 RPM até remoção de todo solvente volátil (álcool) (Figura 5).

Figura 5 - Rotaevaporador Hei-VAP Industrial - vidraria Shorty R.



Fonte: O autor (2024).

Após a remoção de todo o álcool, o extrato foi encaminhado para secagem por nebulização em um aparelho conhecido como “Spray Dryer” onde todo o líquido será transformado em extrato seco (pó) (Figura 6).

Figura 6 - Spray-Dryer NBSP-1500.



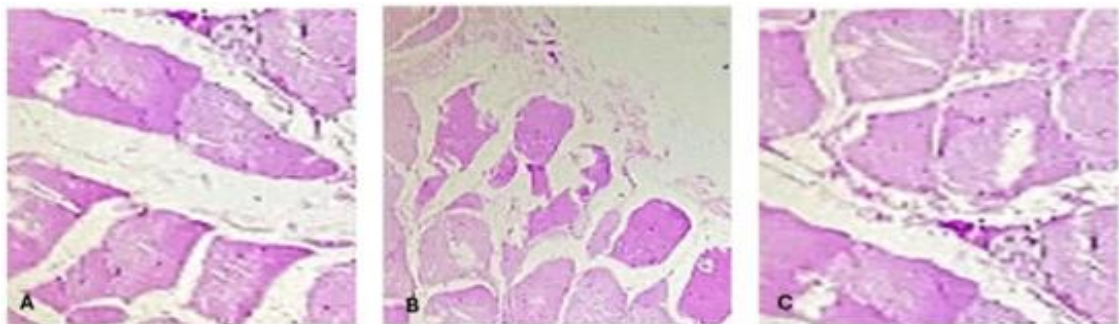
Fonte: O autor (2024).

Posteriormente o extrato seco foi diluído em solução salina na concentração a 10% e injetada na dosagem de 4ml/kg de peso de rato na cavidade peritoneal.

4.4.3 Grupo Piloto

Inicialmente, para avaliar possíveis efeitos adversos do extrato de *Schinus terebinthifolius* Raddi, um grupo piloto de 10 ratos Wistar recebeu inoculação intraperitoneal de extrato aquoso a 10% de *Schinus terebinthifolius* Raddi. Após 15 dias, os animais foram eutanasiados e uma amostra de sangue arterial foi coletada da aorta abdominal para cultura, bem como fragmentos de peritônio para avaliação histopatológica e cultura (Figura 7).

Figura 7 - (A, B e C) Padrão histopatológico normal em fragmentos peritoneais após inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de *Schinus terebinthifolius* Raddi.



Fonte: O autor (2024).

4.4.4 Indução da peritonite

No primeiro dia do seguimento (D0) foi induzido peritonite por inoculação intraperitoneal de uma suspensão fecal autógena a 10%, preparada da seguinte forma:

Dois gramas de fezes foram coletados de cada rato individualmente. A amostra de fezes foi dissolvida em 20 ml de solução salina a 0,9% (figura 8).

Figura 8 - Dissolução das fezes.



Fonte: O autor (2024).

A mistura foi homogeneizada e filtrada com uma gaze para remoção das grandes partículas (Figura 9).

Figura 9 - Filtragem da solução fecal



Fonte: O autor (2024).

A solução produzida foi injetada na cavidade intraperitoneal de trinta ratos Wistar de 18 meses de idade, no quadrante ilíaco esquerdo, usando uma agulha de 30 mm x 1,2 mm. A dosagem desta solução fecal administrada intraperitoneal foi de 4ml/kg (Figura 10).

Figura 10 - Inoculação intraperitoneal de solução fecal



Fonte: O autor (2024).

4.4.5 Intervenção com meropenem

Os animais foram divididos em três grupos de 10 ratos machos: grupo Controle, grupo Estudo I e grupo Estudo II. Todos os animais receberam previamente a inoculação intraperitoneal de uma suspensão fecal autógena a 10%.

O grupo Controle não recebeu nenhuma intervenção terapêutica. O grupo Estudo I recebeu a dose de 40mg/kg de meropenem endovenoso após seis horas da indução da peritonite. O grupo Estudo II recebeu a dose inicial de 40mg/kg de meropenem endovenoso após seis horas da indução da peritonite. Adicionalmente, foi feita a inoculação intraperitoneal do extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10%.

4.4.6 Monitoramento

Diariamente os animais foram observados pela mesma médica veterinária responsável pelo laboratório de cirurgia experimental da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande:

Os animais se submeteram a aferição diária do peso corporal, com o objetivo de detectar sinais de infecção.

4.4.7 Coleta dos dados

4.4.7.1 A eutanásia

Os animais que sobreviveram até o 15º dia após a indução da peritonite foram eutanasiados com a administração endovenosa de cloridrato de Ketamina na dosagem de 50mg/kg e Xilazina na dosagem de 10mg/kg.

Os animais que morreram antes do seguimento previsto também foram submetidos aos mesmos procedimentos de análise a seguir.

4.4.7.2 Acesso a cavidade abdominal e torácica

Na sequência, foi realizada incisão xifo-pubiana na pele da linha média abdominal, com bisturi de lâmina fria Nº 15. As demais camadas da parede abdominal foram seccionadas com tesoura cirúrgica (Figura 11).

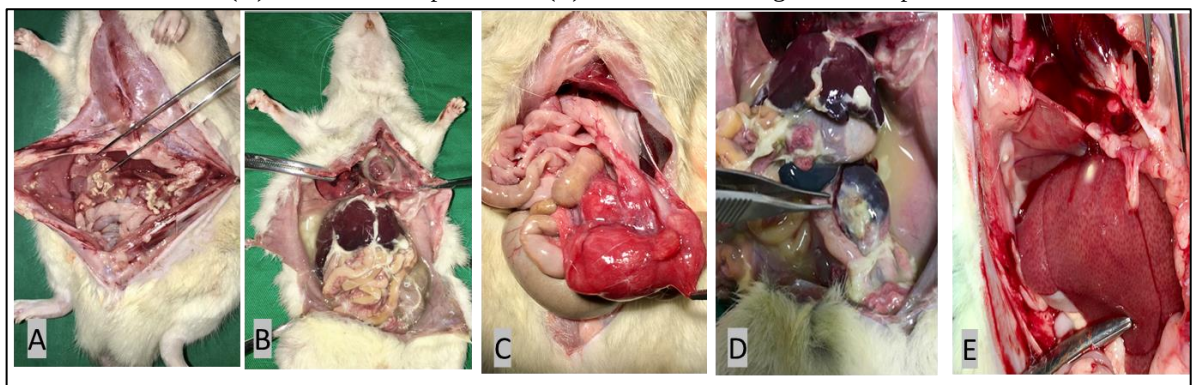
Figura 11 - Acesso as cavidades abdominal e torácica



Fonte: O autor (2024).

Ao acessar a cavidade abdominal e torácica procede-se inventário e inspeção intraperitoneal procurando identificar abscessos, aderências e outros sinais macroscópicos de infecção, como pus livre na cavidade (Figura 12). Foi realizada a documentação fotográfica de todos os achados.

Figura 12 - (A) Múltiplos abscessos abdominais; (B) Peritonite com pus livre; (C) Abscesso abdominal bloqueado; (D) Mediastinite e peritonite; (E) Abscesso único organizado hepático



Fonte: O autor (2024).

4.4.7.3 Coleta de sangue e fragmentos de vísceras para culturas laboratoriais através de testes bioquímicos especifocos de identificação das bactérias.

Foi realizada punção da aorta abdominal com agulha 30 x 15mm e aspirado 2 mililitros(ml) de sangue. Do aspirado, 1.0ml foi desprezado e 1ml injetado na solução de hemocultura (Hemocult I Pediátrico, Laborclin) (Figura 13).

Figura 13 - Punção da aorta abdominal para coleta de sangue para cultura



Fonte: O autor (2024).

Os frascos de hemocultura com aspirado da solução obtida da aorta abdominal foram encaminhados para o laboratório de patologia clínica onde foram incubados a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$, após 24h semeados em Ágar sangue e realizado a bacterioscopia por método de Gram. Com o exame bacterioscópico sendo positivo foi emitido o resultado parcial e seguiu-se a identificação bioquímica, caso negativo a amostra retornou para estufa a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ em CO_2 ; após 48h foi novamente semeado em Ágar sangue e realizado o Gram. Caso resultado tenha sido conclusivo foi emitido o resultado parcial e seguiu-se com a identificação bioquímica, se inconclusivo a amostra retornou a estufa a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ em CO_2 ; por 7 dias e então semeada uma gota em Ágar Chocolate, caso positivo foi encaminhado para identificação.

Na sequência, foi realizada coleta de fragmento de peritônio, acondicionado em placa de Petri esteril a fim de facilitar a pesagem dos mesmos (Figura 14).

Figura 14 - Fragmento de peritônio fixado em solução de formalina neutra a 10%



Fonte: O autor (2024).

Para cultura, os fragmentos de peritônio foram inseridos em caldo de infusão cérebro-coração (BHI), incubados por seis horas em estufa a 37°Celsius e semeados em ágar sangue e ágar manitol sal (Figura 15).

As bactérias Gran positivas crescidas foram identificadas por meio dos testes de catalase, coagulase, optoquina e bacitracina. As bactérias Gran negativas foram identificadas por meio de testes bioquímicos específicos.

Figura 15 - Fragmentos de peritônio inseridos em caldo de infusão cérebro-coração (BHI) para culturas



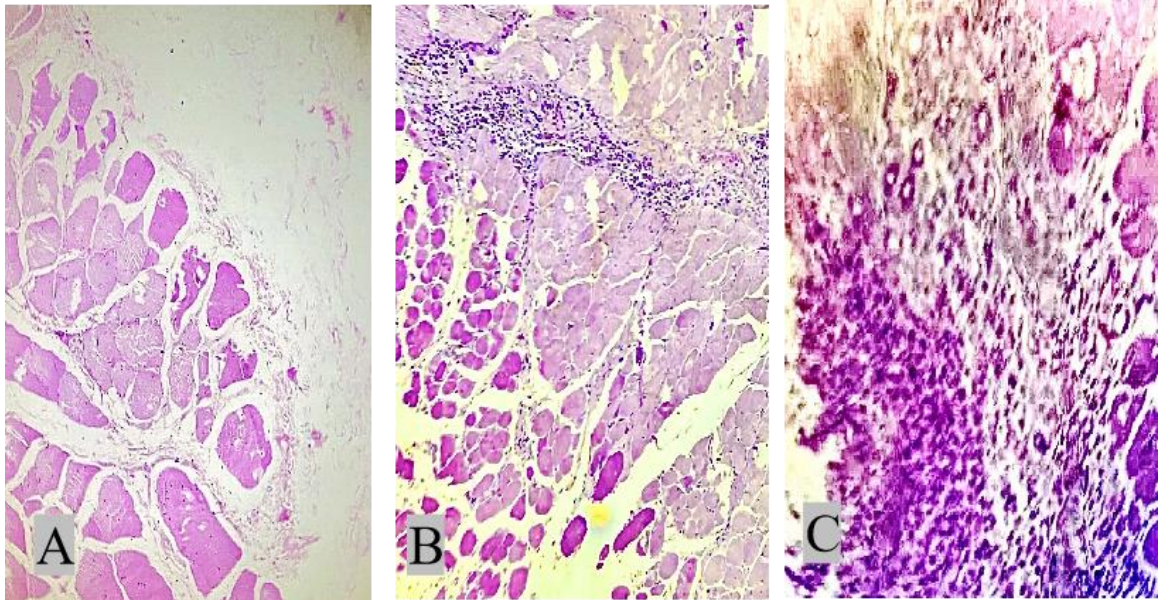
Fonte: O autor (2024).

4.4.7.4 Coleta de fragmentos de vísceras para exames histopatológicos

Parte dos fragmentos de peritônio foram acondicionadas em solução a 10% de formol e envio para análise histopatológica. As amostras sofreram processamento histológico, as lâminas foram coradas pela hematoxilina e eosina, tricrômico de Masson e picrosirius red e analisadas em três campos por avaliação duplo-cega.

A avaliação histológica incluiu os seguintes parâmetros: infiltrado inflamatório agudo (polimorfonucleares), infiltrado inflamatório crônico (monomorfo nucleares), angiogênese e necrose (Figura 16).

Figura 16 - (A) Estudo II - Tecido muscular e tecido conjuntivo sem alterações inflamatórias; (B) Estudo I - Infiltrado inflamatório linfoplasmocítico perivascular dissecando as fibras musculares; (C) Estudo II - Tecido de granulação com angiogênese, proliferação



Fonte: O autor (2024).

4.5 DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

4.5.1 Definição de termos

Abcesso em cavidade abdominal: Abcesso em cavidade abdominal foi definido como sendo uma área circunscrita de pus ou restos necróticos no parênquima das vísceras abdominais (fígado e rim), podendo produzir um nível de ar-líquido no interior da cavidade.

Abcesso em cavidade torácica: Abcesso pulmonar foi definido como sendo uma área circunscrita de pus ou restos necróticos no parênquima pulmonar ou coração, podendo produzir um nível de ar-líquido no interior da cavidade.

Culturas de Sangue e Fragmento de peritônio: No presente estudo utilizamos a cultura de sangue como parâmetro de diagnóstico e de gravidade da infecção sistêmica induzida pela peritonite autógena nos animais, além de ferramenta para determinar o perfil das bactérias na cultura do sangue coletado da aorta abdominal; e culturas de fragmentos de peritônio como parâmetro da ação local do extrato de aroeira como agente bactericida.

Alterações histopatológicas: As alterações histopatológicas foram definidas como: infiltrado inflamatório agudo (polimorfonucleares), infiltrado inflamatório crônico (monomorfo nucleares), angiogênese e necrose.

4.5.2 Operacionalização e categorização das variáveis

4.5.2.1 Variáveis de controle

Idade: Todos os ratos Wistar utilizados como cobaias neste estudo tinham a idade de 18 meses, a fim de mimetizar indivíduos humanos na faixa etária acima dos 60 anos.

Sexo: todos os ratos Wistar utilizados nesta pesquisa eram machos, a fim de evitarmos variáveis de confusão, por resposta distintas ao insulto infeccioso da peritonite fecal e/ou ao uso do meropenem, relacionadas ao sexo dos animais.

Peritonite: Excetuando-se os dez animais do grupo piloto, todos os demais trinta ratos Wistar envolvidos na pesquisa foram submetidos a indução de peritonite fecal autógena através da inoculação intraperitoneal de solução a 10% de fezes.

4.5.2.2 Variáveis independentes

Administração de meropenem endovenoso na dosagem de 40mg/kg e inoculação intraperitoneal de extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10%.

Categorização:

Grupo Estudo I -Meropenem administrado intravenoso após seis horas da indução da peritonite.

Grupo Estudo II -Meropenem administrado intravenoso e extrato aquoso da *Schinus terebinthifolius Raddi* a 10% inoculado intraperitoneal após seis horas da indução da peritonite.

4.5.2.3 Variáveis dependentes

- Presença de abscessos abdominais: variável qualitativa
Categorização:
1- Ausente
2- Presente
- Presença de abscessos torácicos: variável qualitativa, binominal.
Categorização:
1- Ausente
2- Presente
- Resultado de hemocultura: variável qualitativa, binominal.
Categorização:
1- Negativo
2- Positivo
- Caracterização da flora microbiana das hemoculturas- variável qualitativa.
Categorização:
1 – Bactéria 1
2 – Bactéria 2
n– Bactéria n
- Caracterização da flora microbiana em culturas de fragmentos de peritônio - variável qualitativa.
Categorização:
1 – Bactéria 1
2 – Bactéria 2
n– Bactéria n
- Caracterização dos achados histopatológicos de fragmento de peritônio - variável qualitativa.
Categorização:
1 - Inflamação aguda (0-Ausente, 1-presente)

2 - Inflamação aguda (0-Ausente, 1-presente)

3 - Necrose^[11]_{SEP} (0-Ausente, 1-presente)

3 - Angiogênese^[11]_{SEP} (0-Ausente, 1-presente)

- Curva de sobrevida (%) - Variável quantitativa contínua.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Para estratificar a morbidade dos animais diante do insulto infeccioso da peritonite fecal autógena, foi utilizado um escore previamente validado em estudos envolvendo ratos Wistar (FIGUEIREDO FILHO, 2017; MELO *et al.*, 2013; MASCENA *et al.*, 2014).

Escore de estratificação de morbidade e mortalidade animal:

Pontuações 0-3: morte antes do dia 15

0: óbito por choque séptico nas primeiras 24 horas;

1: óbito entre 24 e 48 horas;

2: óbito entre 48 horas e 8 dias;

3: óbito entre 8 e 15 dias.

Pontuações 4-10: sobrevida até o dia 15, seguida de eutanásia

4: hemocultura positiva; abscessos encontrados nas cavidades torácica e abdominal;

5: hemocultura positiva, abscessos encontrados nas cavidades torácica ou abdominal;

6: hemocultura positiva, abscessos encontrados apenas na cavidade abdominal;

7: hemocultura negativa, abscessos encontrados nas cavidades abdominal e torácica;

8: hemocultura negativa, abscessos encontrados apenas na cavidade abdominal;

9: hemocultura negativa, apenas um pequeno abscesso encontrado na cavidade abdominal.

10: hemocultura negativa, sem abscesso nas cavidades.

Para estratificar a morbidade dos animais diante do insulto infeccioso da peritonite autógena fecal relacionando com alterações histopatológicas, foi utilizado um escore que incluiu: desfecho para óbito, resultados de hemocultura, cultura de fragmentos peritoneais e alterações histopatológicas, como infecção aguda (polimorfonuclear), infecção crônica (monomorfonuclear), necrose e angiogênese.

Pontuações 0-3: morte antes do dia 15

0: óbito por choque séptico nas primeiras 24 horas;

1: óbito entre 24 e 48 horas;

2: óbito entre 48 horas e 8 dias;

3: óbito entre 8 e 15 dias.

Pontuações 4-9: sobrevida até o dia 15, seguida de eutanásia

4: hemocultura positiva; cultura peritoneal positiva e alterações histopatológicas peritoneais encontradas;

5: hemocultura positiva; cultura peritoneal positiva e alterações histopatológicas peritoneais não encontradas;

6: hemocultura positiva; cultura peritoneal negativa; alterações histopatológicas peritoneais encontradas;

7: hemocultura negativa; cultura peritoneal positiva; alterações histopatológicas peritoneais encontradas;

8: hemocultura negativa; cultura peritoneal negativa; alterações histopatológicas peritoneais encontradas;

9: hemocultura negativa; cultura peritoneal negativa; alterações histopatológicas peritoneais não encontradas.

A análise estatística foi realizada por meio do programa Graphpad Prism, versão 10. As amostras foram de conveniência.

As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios-padrão. As variáveis qualitativas foram expressas em frequências absolutas e relativas. O teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher foram utilizados para avaliar os resultados da hemocultura. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar os pesos iniciais dos animais nos três grupos. O teste T pareado e o teste de Wilcoxon foram usados para comparar os pesos inicial e final em cada grupo. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar possíveis diferenças entre os escores de morbidade nos três grupos. O pós-teste de Dunn foi então usado para avaliar possíveis diferenças entre os grupos. O Teste de Rank Trend foi utilizado para análise de sobrevida. Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para verificar a normalidade dos dados. O teste de Mann Whitney foi utilizado para avaliar possíveis diferenças entre os escores de alterações histopatológicas nos grupos tratados. Valores de $P < 0,05$ foram usados para rejeitar a hipótese nula.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Os ratos receberam cuidados em concordância com os “Princípios de cuidados com animais de laboratório”, respeitando-se os “Princípios éticos na experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal” (Cobea). O projeto de investigação foi encaminhado e aprovado no Comitê de Ética em Uso de Animais (CEUA/CESED).

4.8 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS

4.8.1 Viés de Seleção

Foram selecionados quarenta animais na mesma idade cronológica (18 meses), provenientes de uma mesma ninhada, mantidos sob as mesmas condições diárias de temperatura, ciclo de luz/escuridão, acesso à alimentação e água, a fim de manter a amostra livre de viés de seleção.

4.8.2 Viés de informação

Com o intuito de amenizar as falhas na aquisição da informação, todas as medições biológicas e coletas de sangue foram realizadas pelo pesquisador e mesmo médico veterinário responsável pela Unidade de Investigação Experimental da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande. O acesso às cavidades abdominal e torácica dos animais, após a eutanásia, bem como as avaliações dos resultados foram realizadas pelo pesquisador.

5. RESULTADOS

ARTIGO 1 - MEROPENEM INTRAVENOSO EM RATOS IDOSOS APÓS INDUÇÃO DE PERITONITE FECAL AUTÓGENA E USO INTRAPERITONEAL DO EXTRATO AQUOSO DA *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI* (AROEIRA) A 10%

RESUMO

Objetivo: Avaliar o uso de meropenem intravenoso na peritonite autógena fecal em ratos idosos e uso da associação de extrato aquoso de aroeira a 10% intraperitoneal. **Métodos:** Estudo aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA-UNIFACISA). Trinta ratos *Wistar* de 18 meses foram estratificados em três grupos e receberam indução de peritonite com 4mg/kg de solução autógena fecal: grupo Controle sem tratamento, grupo Estudo I tratados com meropenem intravenoso em dose única de 40mg/kg e grupo Estudo II, tratados com meropenem intravenoso em dose única de 40 mg/kg de rato e inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de aroeira a 10%. O seguimento dos animais foi de 15 dias, seguido de eutanásia. **Resultados:** Não houve perda de peso significativa para o grupo Estudo II ($p=0,6277$), enquanto o grupo Estudo I apresentou recuperação apenas parcial do peso ao final do seguimento ($p=0,0187$). O grupo Estudo II apresentou 90% de hemoculturas negativas, enquanto o grupo Estudo I apresentou hemoculturas negativas em 50% dos animais. ($p=0,1479$) A sobrevivência do grupo Estudo II foi superior aos grupos Controle e Estudo I. ($p=0,0462$) A morbidade por achados em cavidades abdominal e torácica avaliadas por escore foi menor para o grupo Estudo II ($p=0,0001$). **Conclusões:** O uso intravenoso de meropenem associado ao uso de extrato aquoso de aroeira a 10% intraperitoneal após indução de peritonite fecal autógena em ratos idosos produziu maior sobrevivência, menor perda de peso e menor morbidade em comparação ao uso isolado de meropenem. Não houve diferença significativa entre as duas intervenções no quando avaliado isoladamente o desfecho das hemoculturas.

Palavras-chave: Peritonite; sepse; idoso; carbapenêmicos; ratos; *anacardiaceae*.

INTRODUÇÃO

Está cada vez mais desafiador o tratamento de infecções intra-abdominais complicadas, principalmente em idosos, devido ao surgimento generalizado de organismos multirresistentes (HECKER *et al.*, 2019; SALAMONE *et al.*, 2016). Por exemplo, a mortalidade após tratamento cirúrgico de peritonite em pacientes idosos é cinco a 10 vezes maior, principalmente relacionada a perfuração apendicular (CLEMENTS *et al.*, 2021; JONES; KASHYAP; ZABBO, 2023; OGBUANYA *et al.*, 2023).

O tratamento de pacientes com sepse de foco abdominal é feito por meio de antibióticos, expansão volêmica e drogas de ações locais intra-abdominais sobre o foco infeccioso (BATYRSHIN *et al.*, 2020; BHASKAR *et al.*, DE WIJKERSLOOTH; WIJNHOFEN; VAN DEN BOOM, 2023; PÖRNER *et al.*, 2021).

Ao induzir peritonite autógena fecal em ratos jovens através da inoculação de 6mg/kg solução fecal a 10% intraperitoneal, a fim de mimetizar uma perfuração gastrointestinal, estudos demonstraram que o uso de antibióticos intravenosos como meropenem e moxifloxacino são alternativas igualmente eficazes com menor morbimortalidade e menor perda de peso (MASCENA *et al.*, 2014, 2018; GADELHA *et al.*, 2013).

Estudos também associaram tratamento local com inoculação intraperitoneal de antibióticos, antibactericidas e/ou anti-inflamatórios com melhora no desfecho da peritonite (MELO *et al.*, 2014). Porém são escassos estudos para associar no tratamento intraperitoneal da peritonite, extrato de plantas medicinais com propriedades bactericidas ou anti-inflamatórias.

A aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius Raddi*) já é amplamente utilizada na prática clínica para afecções como dermatites, gastrite, vulvites e vaginites por sua atividade anti-inflamatória não esteroide por dois de seus componentes: o schinol e o ácido masticadienóico. Em adição, outros componentes como os biflavonóides apresentam ação anti-inflamatória e a terebintona, ácido hidroximasticadienóico, o ácido terebintifólico e o ácido ursólico, apresentam atividade antimicrobiana (DA SILVA NASCIMENTO *et al.*, 2023; COSTA DA SILVA *et al.*, 2023; FERREIRA *et al.*, 2023; ESTEVÃO *et al.*, 2017; SCHEIBE *et al.*, 2016; DOS SANTOS *et al.*, 2012).

Desta forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar ao benefício da associação de meropenem intravenoso com extrato aquoso de aroeira intraperitoneal em ratos idosos nos quais a peritonite foi induzida com solução fecal autógena.

MÉTODOS

Foram incluídos 30 ratos machos adultos *Wistar* (*RattusNovergicus*, *RodentiaMammalia*) com 18 meses de idade, sem qualquer doença ou agravo proveniente da colônia de criação do biotério da FCM- CG.

No primeiro dia do seguimento foi induzida a peritonite por inoculação intraperitoneal de uma suspensão fecal autógena a 10%, preparada da seguinte forma: dois gramas de fezes dissolvidos em 20 ml de solução salina a 0,9%, homogeneizada e filtrada com uma gaze para remoção das grandes partículas.

A solução produzida foi injetada na cavidade intraperitoneal dos trinta ratos *Wistar* de 18 meses de idade na dosagem 4,0ml/Kg de solução a 10% de fezes, previamente validade em estudos prévios como sendo capaz de promover indução peritonite com presença de abscessos em abdome e cavidade torácica.

Os animais foram divididos em três grupos de 10 ratos machos (Controle, Estudo I e Estudo II) e submetidos à administração de Meropenem, via endovenosa, sempre na dose de 40 mg/kg:

O grupo Controle não recebeu a dose de meropenem endovenoso após a indução da peritonite.

O grupo Estudo I recebeu a dose de meropenem endovenoso após 06 horas da indução da peritonite.

O Estudo II recebeu a dose de meropenem endovenoso após 06 horas da indução da peritonite associado a inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de aroeira a 10%.

Os animais que sobreviverem até o 15º dia após a indução da peritonite foram eutanasiados com a administração endovenosa de cloridrato de Ketamina na dosagem de 50mg/kg e Xilazina na dosagem de 10mg/kg.

Os animais que morreram antes do seguimento previsto também foram submetidos aos mesmos procedimentos a seguir:

Ao acessar as cavidades abdominal e torácica procedeu-se o inventário e inspeção procurando identificar abscessos, aderências e outros sinais macroscópicos de infecção, como pus livre na cavidade.

Realizada punção da aorta abdominal com agulha 30 x 1,5mm e aspirado 2ml de sangue. Do aspirado 1,0ml será desprezado e 1,0ml injetado em solução de hemocultura (Hemocult I Pediátrico, Laborclin).

Para estratificação da morbidade dos animais frente ao insulto infeccioso de peritonite autógena fecal, foi usado um escore já validado previamente em estudos envolvendo ratos *Wistar* (DA SILVA NASCIMENTO *et al.*, 2023; MASCENA *et al.*, 2014).

Escore de Estratificação da morbidade e mortalidade dos animais:

Pontuações 0-3: morte antes do dia 15

- 0: óbito por choque séptico nas primeiras 24 horas;
- 1: óbito entre 24 e 48 horas;
- 2: óbito entre 48 horas e 8 dias;
- 3: óbito entre 8 e 15 dias.

Pontuações 4-10: sobrevivência até o dia 15, seguida de eutanásia

- 4: hemocultura positiva; abscessos encontrados nas cavidades torácica e abdominal;
- 5: hemocultura positiva, abscessos encontrados nas cavidades torácica e abdominal;
- 6: hemocultura positiva, abscessos encontrados apenas na cavidade abdominal;
- 7: hemocultura negativa, abscessos encontrados nas cavidades abdominal e torácica;
- 8: hemocultura negativa, abscessos encontrados apenas na cavidade abdominal;
- 9: hemocultura negativa, apenas um pequeno abscesso encontrado na cavidade abdominal;
- 10: hemocultura negativa, sem abscesso nas cavidades.

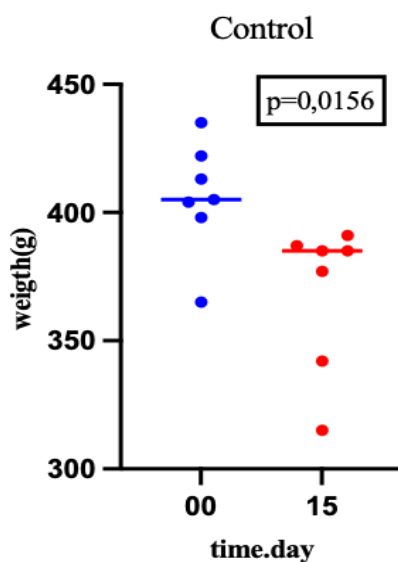
As variáveis quantitativas foram expressas por suas médias e desvios padrão. As variáveis qualitativas foram expressas por frequências absoluta e relativa. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar resultados de hemoculturas. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar os pesos iniciais dos animais nos três grupos. O Test-T pareado e Wilcoxon foram utilizados na comparação das medias de peso inicial e ao final do estudo em cada grupo. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para avaliar possíveis diferenças entre os escores de morbidade nos três grupos. O pós teste de Dunn foi então utilizado para avaliar possíveis diferenças entre grupos. Para Analise de sobrevida foi utilizado o Teste Long Rank Trend. A análise estatística foi realizada utilizando o programa Graphpad Prism, versão 10. Valores de $P < 0,05$ foram utilizados para rejeitar a hipótese nula.

RESULTADOS

As medias dos pesos iniciais dos animais nos grupos Controle, Estudo I e Estudo II estão descritas na Tabela 1, não havendo diferença significativa, ratificando a semelhança da amostra ($p=0,5885$ – ANOVA) (Tabela 1).

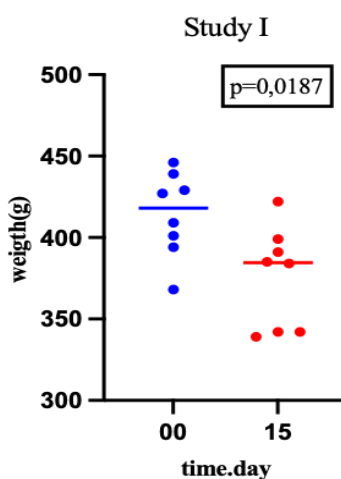
Comparando a medias de peso dos ratos do grupo Estudo II, no início (0) e após 15 dias (15) da indução da peritonite, não houve variação significativa ($p=0,3027$). Diferentemente, os resultados para os grupos Controle e Estudo I, mostraram perda de peso expressiva após 15 dias da indução da peritonite ($p=0,0156$ e $p=0,0187$) (Figuras 1-3).

Figura 1 - Comparação das medias de peso do grupo Controle no início e ao final do estudo.



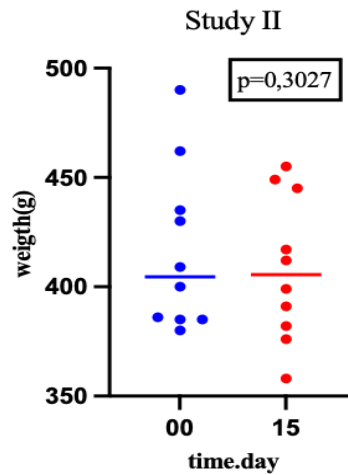
Fonte: O autor (2024).

Figura 2 - Comparação das medias de peso do grupo Estudo 1 no início e ao final do estudo.



Fonte: O autor (2024).

Figura 3 - Comparação das médias de peso do grupo Estudo II no início e ao final do estudo



Fonte: O autor (2024).

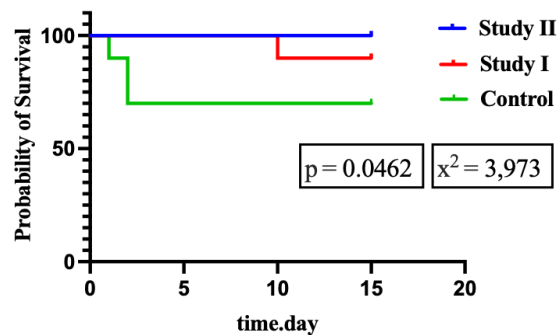
Tabela 1 - Comparação entre a média de peso (gramas) inicial e no final do seguimento em cada grupo.

	Início	Final	$p < 0,05$
Controle	402 $\pm$ 24	368 $\pm$ 14	$p=0,0156$
Estudo I	410 $\pm$ 23	375 $\pm$ 15	$p=0,0187$
Estudo II	416 $\pm$ 35	410 $\pm$ 21	$p=0,3027$

Fonte: O autor (2024).

No grupo Controle, 30 % (3/10) dos animais morreram entre o primeiro e segundo dia após a indução de peritonite autógena, enquanto no grupo Estudo I, 10% (1/10) dos animais morreram no 10º dia de seguimento. Nenhum dos ratos do grupo Estudo II morreu durante o seguimento ($p=0,0462$).

Figura 4- Curva de sobrevivência



Fonte: O autor (2024).

No grupo Controle observou-se que nove animais (9/10), apresentavam alterações em cavidade abdominal, sendo que destes, quatro (4/10) apresentavam-se com peritonite difusa.

No grupo Estudo I, metade dos ratos (5/10) não apresentava abscessos em nível de cavidade abdominal e nove (9/10) não apresentavam alterações infecciosas em cavidade torácica. No grupo Estudo II apenas 01 animal (1/10) apresentou abscesso em cavidade abdominal, porém bloqueado e organizado, nenhum apresentou alteração em cavidade torácica (Figuras 5-9).

Figura 5 - Peritonite difusa com pus livre em abdome associada à infecção em cavidade torácica (Estudo I)



Fonte: O autor (2024).

Figura 6 - Múltiplos abscessos em mesentério e alças intestinais (Controle)



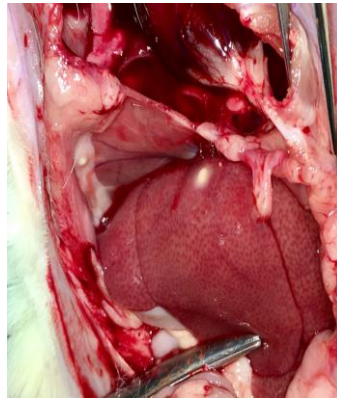
Fonte: O autor (2024).

Figura 7 - Abscesso bloqueado intra-abdominal (Estudo II)



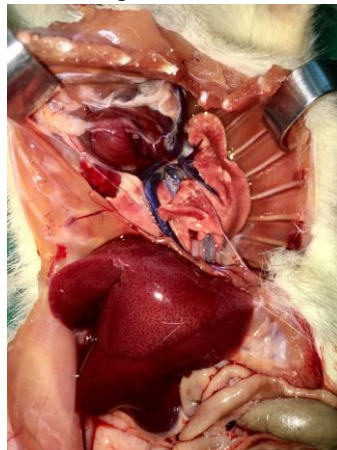
Fonte: O autor (2024).

Figura 8 - Abscesso hepático (Estudo I)



Fonte: O autor (2024).

Figura 9 - Múltiplos abscessos pulmonares e cardite purulenta (Controle)



Fonte: O autor (2024).

A média dos escores de morbidade dos grupos Estudo I e Estudo II mostraram desfecho favorável para ambos os grupos quando comparados ao grupo controle sem tratamento, tendo havido diferença estatisticamente significativa. ($p=0001$). Os achados do

grupo Estudo II também evidenciam clinicamente menor morbidade em múltipla comparação com grupo Estudo I (Tabela 2 e 3) (pós teste de Dunn - $p=0,368$).

Tabela 2 - Resultado das médias dos escores em cada grupo

	Escore	$p < 0,05$
Controle	$3,6 \pm 1,4$	* $p=0,0001$
Estudo 1	$7,8 \pm 1,2$	
Estudo 2	$9,9 \pm 0,1$	

Fonte: O autor (2024).

*Kruskal-Wallis = 26,28

Tabela 3 - Comparação entre o escore de morbidade e mortalidade em cada grupo.

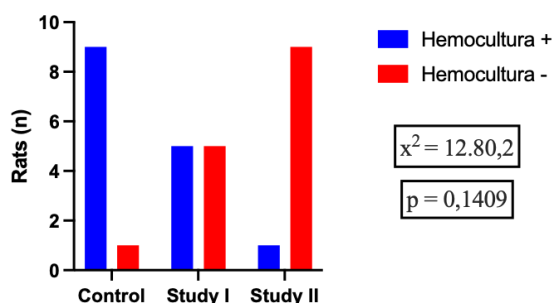
Teste de múltiplas comparações	$p < 0,05$
Controle vs. Estudo 2	* $p=0,0001$
Controle vs. Estudo 1	* $p=0,0263$
Estudo 1 vs. Estudo 2	* $p=0,0368$

Fonte: O autor (2024).

*Dunn's multiple comparisons test

As hemoculturas foram realizadas nos ratos que sobreviveram até o final do seguimento de 15 dias ou na ocasião do óbito, e se revelaram positivas na totalidade dos animais do grupo Controle, e negativas em quase a totalidade (9/10) dos animais do grupo Estudo II, enquanto no grupo Estudo I, metade dos ratos (5/10) permaneceram com hemoculturas positivas à época da eutanásia. Ambas as intervenções mostraram desfecho favorável quando comparadas ao grupo Controle, porém sem diferença significativa entre as mesmas (Figura 10).

Figura 10 - Avaliação das hemoculturas à época da eutanásia



Fonte: O autor (2024).

DISCUSSÃO

O intestino é um possível sítio de infecções sistêmicas, principalmente pela translocação bacteriana a partir da deterioração da barreira intestinal (CLEMENTS *et al.*, 2021).

A maioria dos modelos experimentais envolvendo peritonite utiliza a inoculação de solução fecal intra-abdominal com o objetivo de mimetizar a sepse polimicrobiana com sítio de infecção intra-abdominal ocorrida na população humana. Apesar dos idosos terem evolução mais desfavorável na peritonite, poucos estudos experimentais utilizam animais idosos em suas metodologias (MASCENA *et al.*, 2014, 2018; MELO *et al.*, 2014; GADELHA *et al.*, 2013).

O tratamento da peritonite fecal autógena grave com dose única de meropenem endovenoso (40mg/kg) alcançou bons resultados em modelos experimentais jovens e adultos, porém os animais idosos não sobreviveram ao insulto inicial de peritonite (GADELHA *et al.*, 2013). As pesquisas envolvendo animais de laboratório devem incluir mais frequentemente amostras com idade avançada, visto que o objetivo final é translacionar os resultados obtidos para a população humana, que está cada vez mais envelhecida.

A busca por terapias coadjuvantes no manejo da peritonite de foco abdominal se faz necessária frente ao surgimento de agentes infecciosos multirresistentes, bem como, a partir da evidência de que a intervenção intra-abdominal para remoção de foco infeccioso e limpeza vigorosa cavidade abdominal resulta em menos complicações pós-operatórias como abscessos e reoperações; (BHASKAR *et al.*, 2023; CLEMENTS *et al.*, 2021; DE WIJKERSLOOTH; WIJNHOFEN; VAN DEN BOOM, 2023; HECKER *et al.*, 2019; JONES; KASHYAP; ZABBO, 2023; OGBUANYA *et al.*, 2023; PÖRNER *et al.*, 2021; SALAMONE *et al.*, 2016).

No presente estudo, quando se comparou o escore de morbidade entre os três grupos de animais, evidenciou-se que o grupo que recebeu meropenem intravenoso associado a inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de aroeira a 10% apresentou uma evolução clínica mais favorável frente à peritonite, ou seja, menos formação de abscessos em cavidade abdominal e torácica.

Os animais dos três grupos avaliados demonstraram perda de peso inicial, porém o grupo que recebeu terapia combinada de meropenem intravenoso e extrato de aroeira intraperitoneal apresentou recuperação e estabilização do peso ao final do seguimento de 15 dias, não havendo diferença de peso significativa quando comparado ao início do seguimento ($p=0,6227$). Diferentemente, o grupo tratado apenas com meropenem desenvolveu uma curva

decrecente de peso, com menor recuperação ao final do tratamento ($p= 0,0172$), apesar de melhor desfecho que o grupo de animais sem tratamento.

Portanto, os resultados do presente estudo apontam na direção de que a intervenção intraperitoneal com extrato de aroeira, como coadjuvante ao meropenem intravenoso, na vigência de peritonite, influencia positivamente na recuperação do peso frente ao insulto infeccioso em ratos idosos.

Todos os animais tratados com meropenem em associação ao extrato aquoso de aroeira a 10% sobreviveram até o décimo quinto dia de seguimento. No grupo que recebeu apenas a dosagem venosa de meropenem, 10% dos animais evoluíram para óbito, enquanto no grupo não tratado a mortalidade foi de 30% dos animais, sendo estatisticamente significativa ($p=0,0462$), com melhor probabilidade de sobrevivência para manejo combinado de meropenem com extrato de aroeira.

Ambas intervenções demonstraram interferência significativa na negatificação das hemoculturas; em quase totalidade com uso associado de meropenem e extrato de aroeira (9/10) e metade (5/10) com uso isolado de meropenem. Porém não houve diferença significativa entre os dois regimes de tratamento, possivelmente por limitação do tamanho da amostra.

Portanto estudos envolvendo sepse com peritonite, principalmente em idosos, devem insistir no desafio de estudar o desfecho clínico do uso de terapias combinadas que promovam toaleta cavitária intra-abdominal com soluções ou extratos de ação antisséptica, antibactericida e/ou anti-inflamatórias, em associação com antibióticos intravenosos de amplo espectro.

CONCLUSÃO

O uso de meropenem intravenoso associado a inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de aroeira a 10%, no manejo da peritonite induzida com solução fecal autógena em ratos, resultou em maior probabilidade de sobrevivência, menor morbidade e menor perda de peso quando comparado ao uso apenas de meropenem intravenoso.

Os dados de negatificação de hemoculturas revelam a observação provocativa que, o uso dessa terapia combinada, melhora o desfecho frente a peritonite, porém estudos com amostras mais robustas devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

BATYRSHIN, Ildar M.; SHLYAPNIKOV, Sergey A.; DEMKO, Anna E.; OSTROUMOVA, Yulia S.; SKLIZKOV, Dmitry S.; FOMIN, Dmitry V.; TISHKOV, Alexander V.; STRAKH, Ludmila V. Prediction and differentiated approach in the treatment of patients with secondary peritonitis and abdominal sepsis. **Khirurgiia (Mosk)**, [S. l.], n. 5, p. 27–33, 2020. DOI: 10.17116/hirurgia202005127.

BHASKAR, Keerthi; CLARKE, Sophie; MOORE, Laura S. P.; HUGHES, Sophie. Bacterial peritonitis in paediatric appendicitis: microbial epidemiology and antimicrobial management. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 45, 2023. DOI: 10.1186/s12941-023-00591-1.

CLEMENTS, Tyler W.; TOLONEN, Mikko; BALL, Chad G.; KIRKPATRICK, Andrew W. Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies. **Scandinavian Journal of Surgery**, [S. l.], v. 110, n. 2, p. 139–149, 2021. DOI: 10.1177/1457496920984078.

COSTA DA SILVA, Maria Milene *et al.* Antibiotic-Potentiating Activity of the Schinus terebinthifolius Raddi Essential Oil against MDR Bacterial Strains. **Plants**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. 1587, 2023. DOI: 10.3390/plants12081587.

DA SILVA NASCIMENTO, Marcel *et al.* Schinus terebinthifolius Raddi (Brazilian pepper) leaves extract: in vitro and in vivo evidence of anti-inflammatory and antioxidant properties. **Inflammopharmacology**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 2505–2519, 2023. DOI: 10.1007/s10787-023-01316-8. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10787-023-01316-8>.

DE WIJKERSLOOTH, Elianne M. L.; WIJNHOFEN, Bas P. L.; VAN DEN BOOM, Annemarie L. Duration of antibiotics in complicated appendicitis – Authors' reply. **Lancet**, [S. l.], v. 402, n. 10410, p. 1327–1328, 2023. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01563-5.

DOS SANTOS, Osmar José; BARROS-FILHO, Antônio Kyoshi; MALAFAIA, Osvaldo; RIBAS-FILHO, José Manoel; SANTOS, Ronaldo Henrique; SANTOS, Renato Alves. Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae) in the healing process of gastrorrhaphy in rats.

Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, [S. l.], v. 25, n. 3, p. 140–146, 2012. DOI: 10.1590/s0102-67202012000300002.

ESTEVÃO, Lígia Reis Moura; SIMÕES, Ricardo Santos; CASSINI-VIEIRA, Puebla; CANESSO, Maria Cecília Campos; DA SILVA BARCELOS, Lucíola; RACHID, Milene Alvarenga; DA CÂMARA, Cláudio Augusto Gomes; EVÊNCIO-NETO, Joaquim. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) leaves oil attenuates inflammatory responses in cutaneous wound healing in mice. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 32, n. 9, p. 726–735, 2017. DOI: 10.1590/s0102-8650201700900000005.

FERREIRA, Milene Dias; DE SOUZA NETA, Lourdes Cardoso; BRANDÃO, Geovani Cardoso; DOS SANTOS, Walter Nei Lopes. Evaluation of the antimicrobial activity of silver nanoparticles biosynthesized from the aqueous extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi leaves. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 1001–1014, 2023. DOI: 10.1002/bab.2415.

GADELHA, Diego Nery Benevides; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Autogenous fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion: morbidity, mortality and microbiological response. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 299–306, 2013. DOI: 10.1590/S0102-86502013000400010.

HECKER, Andreas; REICHERT, Mathias; REUSS, Christian J.; SCHMOCH, Tobias; RIEDEL, Jan G.; SCHNECK, Eva; PADBERG, Wolfgang; WEIGAND, Markus A.; HECKER, Markus. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbeck's Archives of Surgery*, [S. l.], v. 404, n. 3, p. 257–271, 2019. DOI: 10.1007/s00423-019-01752-7.

JONES, Michael W.; KASHYAP, Savita; ZABBO, Christopher P. Bowel perforation. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. PMID: 30725909.

MASCENA, Guilherme Veras; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; GADELHA, Diego Nery Benevides; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Severe

autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, n. 9, p. 615–621, 2014. DOI: 10.1590/S0102-8650201400150010.

MASCENA, Guilherme Veras; FILHO, Carlos Alberto Figueiredo; DE LIMA JÚNIOR, Marcos Antônio Xavier; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; GADELHA, Diego Nery Benevides; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; BRANDT, Carlos Teixeira. Fecal peritonitis in aging rat model. Therapeutic response to different antibiotic strategies. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 33, n. 5, p. 446–453, 2018. DOI: 10.1590/s0102-865020180050000007.

MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; GADELHA, Diego Nery Benevides; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Severe autogenously fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion. Response to intra peritoneal moxifloxacin combined with dexamethasone. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 76–81, 2014. DOI: 10.1590/S0102-86502014000200001.

OGBUANYA, Augustine U.; UGWU, Nkeiruka B.; ENEMUO, Vincent C.; NNADOZIE, Ugochi U.; ENI, Uchenna E.; EWAH, Rosemary L.; AJULUCHUKU, Uzoamaka E.; UMEZURIKE, Desmond A.; ONAH, Levi N. Emergency laparotomy for peritonitis in the elderly: a multicentre observational study of outcomes in Sub-Saharan Africa. **African Journal of Emergency Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 4, p. 265–273, 2023. DOI: 10.1016/j.afjem.2023.08.005.

PÖRNER, Daniel; VIETINGHOFF, Sibylle Von; NATTERMANN, Jacob; STRASSBURG, Christian P.; LUTZ, Philipp. Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 22, n. 12, p. 1567–1578, 2021. DOI: 10.1080/14656566.2021.1915288.

SALAMONE, Giovanni; LICARI, Luca; FALCO, Nicola; AUGELLO, Giovanni; TUTINO, Roberto; CAMPANELLA, Simona; GUERCIO, Giuseppe; GULOTTA, Giuseppe. Mannheim Peritonitis Index (MPI) and elderly population: prognostic evaluation in acute secondary peritonitis. **Giornale di Chirurgia**, [S. l.], v. 37, n. 6, p. 243–249, 2016. DOI: 10.11138/gchir/2016.37.6.243

SCHEIBE, Christian Lamar *et al.* Schinus terebinthifolius raddi (Aroeira) and Orbignya phalerata mart. (Babassu) effect in cecorrhaphy healing in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 402–410, 2016. DOI: 10.1590/S0102-8650201600600000007.

Pesquisa realizada na Unidade de Pesquisa Experimental, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Campina Grande-PB, Brasil. Parte da tese de Doutorado MCh, Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Tutores: Profa. Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro e Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt.

ARTIGO 2 - ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS PERITONEAIS E CULTURAS APÓS PERITONITE FECAL AUTÓGENA INDUZIDA EM RATOS IDOSOS: RESPOSTA AO USO INTRAVENOSO DE MEROPENEM E INOCULAÇÃO INTRA-ABDOMINAL DE EXTRATO AQUOSO A 10% DE *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI* (ANACARDIACEAE)

RESUMO

Objetivo: Avaliar as alterações histopatológicas peritoneais e a cultura após o uso de meropenem intravenoso e inoculação intra-abdominal de extrato aquoso a 10% de anacardiaceae, em modelo de rato idoso após peritonite fecal autógena induzida. **Métodos:** Trinta ratos Wistar de 18 meses receberam indução de peritonite fecal autógena e foram estratificados em dois grupos: Estudo I, tratado com meropeném (40mg/kg) e Estudo II, tratado com meropeném (40mg/kg) e extrato aquoso intraperitoneal a 10% de anacardiaceae. Os animais foram monitorados por 15 dias até a eutanásia. Fragmentos peritoneais foram coletados para histopatologia e cultura. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética. **Resultados:** Nenhum animal do Estudo II morreu, enquanto no Estudo I, um morreu antes da eutanásia. No Estudo II, 20% dos animais apresentaram alterações histopatológicas, nenhuma cultura peritoneal positiva, mas uma hemocultura foi positiva (10%). No Estudo I, 50% dos animais apresentaram alterações histopatológicas, 40% culturas peritoneais positivas e 50% hemoculturas positivas. Todos os resultados, quando avaliados no escore de morbidade, mostraram melhor resultado para o grupo Estudo II ($p=0,175$). **Conclusões:** O uso de meropenem associado ao extrato intraperitoneal de anacardiaceae a 10% aquoso após indução de peritonite fecal autógena em ratos idosos apresentou melhor resultado no conjunto de alterações histopatológicas, peritoneais negativas e hemoculturas, quando comparado com o uso de meropenem isolado.

Palavras-chave: Peritonite; idoso; carbapenêmicos; ratos; histologia, *anacardiaceae*

INTRODUÇÃO

As infecções intraperitoneais que acometem pessoas com idade ≥ 65 anos são de difícil diagnóstico etiológico, apresentação incomum, maior gravidade e com prognóstico mais

reservado do que em indivíduos jovens, levando a quadros sépticos sistêmicos (WANG *et al.*, 2020).

O manejo da antibioticoterapia diante da peritonite tem enfrentado desafios com o surgimento de bactérias multirresistentes, muitas vezes exigindo o uso combinado de medicamentos, bem como intervenções intra-abdominais para remover o foco da infecção (LI *et al.*, 2022; OJO; OMOAREGHAN IRABOR, 2022).

O peritônio serve como uma barreira natural, como uma membrana fina, que cobre internamente toda a parede abdominal anterior e as vísceras abdominais. A peritonite, devido ao processo inflamatório, altera a permeabilidade da membrana peritoneal, danificando tanto a camada mesotelial superficial do peritônio quanto o tecido conjuntivo submesotelial e a vasculatura (ITO *et al.*, 2021; YAKYMENKO *et al.*, 2022).

Tem havido uma busca frequente por agentes com ação bactericida e anti-inflamatória para uso intraperitoneal durante cirurgias sanitárias cavitárias, tais como: mezalazina, dexametasona e extratos de plantas medicinais (MELO *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2022).

Nesse contexto, o extrato de *anacardiaceae* já é amplamente utilizado como agente anti-inflamatório e antibacteriano na vulvovaginite, gastrite e dermatite, pois possui componentes como: squinol, ácido masticadienólico, biflavonóides, ácido hidroximicadienólico, ácido terebintifólico e ácido ursólico (COSTA DA SILVA *et al.*, 2023; DA SILVA NASCIMENTO *et al.*, 2023).

O objetivo do presente estudo foi investigar se o uso intraabdominal do extrato de *anacardiaceae* no tratamento cirúrgico da peritonite, juntamente com a antibioticoterapia endovenosa de amplo espectro, poderia atuar como agente anti-inflamatório, potencialmente reduzindo as alterações histopatológicas peritoneais e; bactericida, diminuindo a concentração de bactérias intra-abdominais.

MÉTODOS

Trinta ratos Wistar (*RattusNovergicus*, *RodentiaMammalia*) machos aos 18 meses de idade, sem qualquer doença ou lesão proveniente da colônia de reprodução da UNIFACISA - Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, foram incluídos.

Inicialmente, a peritonite foi induzida pela inoculação intraperitoneal de uma suspensão fecal autógena a 10% preparada com dois gramas de fezes dissolvidas em 20ml de soro fisiológico a 0,9%, homogeneizadas e filtradas com gaze para remoção de partículas grandes.

A solução produzida foi injetada na cavidade intraperitoneal na dose de 4,0ml/kg de solução de fezes a 10% (Figura 1).

Os animais foram divididos em dois grupos de 10 ratos machos: Estudo I e Estudo II. Todos os ratos foram submetidos à administração intravenosa de Meropenem na dose de 40 mg/kg, seis horas após a peritonite induzida. Apenas o grupo Estudo II recebeu inoculação intraperitoneal de extrato aquoso a 10% de *anacardiaceae*.

Os animais que sobreviveram até o 15º dia após a indução da peritonite foram eutanasiados com administração endovenosa de cloridrato de cetamina na dose de 50mg/kg e xilazina na dose de 10mg/kg.

Os animais que morreram antes do seguimento esperado também foram submetidos aos mesmos procedimentos avaliados.

Ao acessar a cavidade abdominal (Figura 2). A aorta abdominal foi puncionada com agulha de 30 x 1,5mm e 2ml de sangue foram aspirados e enviados para cultura (Figura 3).

Figura 1 - Indução de peritonite com solução fecal autógena



Fonte: O autor (2024).

Figura 2 - Laparotomia para acesso ao peritônio.



Fonte: O autor (2024).

Figura 3 - Punção da aorta abdominal para coleta de sangue para cultura



Fonte: O autor (2024).

Em seguida, exercitamos fragmentos do peritônio parietal para cultura e avaliação histopatológica. As amostras para avaliação histopatológica foram fixadas em solução de formalina neutra a 10%, colocadas em parafina e coradas com hematoxilina e eosina (H&E).

Para a cultura, os fragmentos de peritônio foram inseridos em caldo de infusão cérebro-corção (BHI), incubado por seis horas em estufa a 37°Celsius e selado em ágar sangue e ágar manitol salgado. As bactérias Gran positivas crescidas foram identificadas por meio dos testes de catalase, coagulase, optoquina e bacitracina. As bactérias Gran negativas foram identificadas por meio de testes bioquímicos específicos.

Para estratificar a morbidade dos animais diante do insulto infeccioso da peritonite autógena fecal, foi utilizado um escore que incluiu os resultados de hemocultura, cultura de fragmentos peritoneais e alterações histopatológicas, como infecção aguda (polimorfonuclear), infecção crônica (monomorfonuclear), necrose e angiogênese.

Pontuações 0-3: morte antes do dia 15

- 0: óbito por choque séptico nas primeiras 24 horas;
- 1: óbito entre 24 e 48 horas;
- 2: óbito entre 48 horas e 8 dias;
- 3: óbito entre 8 e 15 dias.

Pontuações 4-9: sobrevida até o dia 15, seguida de eutanásia

- 4: hemocultura positiva; cultura peritoneal positiva e alterações histopatológicas peritoneais encontradas;
- 5: hemocultura positiva; cultura peritoneal positiva e alterações histopatológicas peritoneais não encontradas;
- 6: hemocultura positiva; cultura peritoneal negativa; alterações histopatológicas peritoneais encontradas;
- 7: hemocultura negativa; cultura peritoneal positiva; alterações histopatológicas peritoneais encontradas;
- 8: hemocultura negativa; cultura peritoneal negativa; alterações histopatológicas peritoneais encontradas;
- 9: hemocultura negativa; cultura peritoneal negativa; alterações histopatológicas peritoneais não encontradas.

As amostras foram de conveniência. As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios-padrão. As variáveis qualitativas foram expressas em frequências. Os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram utilizados para verificar a normalidade dos dados. O teste de Mann Whitney foi utilizado para avaliar possíveis diferenças entre os escores de morbidade nos dois grupos. Valores de $P < 0,05$ foram usados para rejeitar a hipótese nula.

RESULTADOS

Os achados das hemoculturas e culturas peritoneais são mostrados na Tabela 1 e na Tabela 2. Esses resultados foram incluídos no escore de morbidade para ambos os grupos.

Tabela 1 - Resultados das hemoculturas.

Estudo I		Estudo II	
Rato 1	Positivo * Streptococcus viridans, * Escherichia coli	Rato 1	Negativo
Rato 2	Positivo * Escherichia coli * Staphylococcus aureus	Rato 2	Positivo * Escherichia coli
Rato 3	Positivo * Escherichia coli	Rato 3	Negativo
Rato 4	Negativo	Rato 4	Negativo
Rato 5	Negativo	Rato 5	Negativo
Rato 6	Positivo * Escherichia coli	Rato 6	Negativo
Rato 7	Negativo	Rato 7	Negativo
Rato 8	Positivo * Escherichia coli * Klebsiella pneumoniae	Rato 8	Negativo
Rato 9	Negativo	Rato 9	Negativo
Rato 10	Negativo	Rato 10	Negativo

Fonte: O autor (2024).

* Bactérias isoladas em hemocultura.

Tabela 2 - Resultados das culturas peritoneais

Estudo I		Estudo II	
Rato 1	Positivo * Escherichia coli	Rato 1	Negativo
Rato 2	Negativo	Rato 2	Negativo
Rato 3	Positivo * Escherichia coli	Rato 3	Negativo
Rato 4	Negativo	Rato 4	Negativo
Rato 5	Negativo	Rato 5	Negativo
Rato 6	Positivo * Escherichia coli	Rato 6	Negativo
Rato 7	Negativo	Rato 7	Negativo
Rato 8	Positivo * Escherichia coli * Klebsiella pneumoniae	Rato 8	Negativo
Rato 9	Negativo	Rato 9	Negativo
Rato 10	Negativo	Rato 10	Negativo

Fonte: O autor (2024).

* Bactérias isoladas em cultura de fragmentos de peritônio.

Nenhum dos ratos do Estudo II morreu durante o acompanhamento, mas no grupo Estudo I, um animal morreu (Rato 2) (Figura 4). Esse resultado foi incluído no escore de morbidade para ambos os grupos.

Figura 4 - peritonite no Rato 2 do grupo Estudo I que faleceu durante o acompanhamento



Fonte: O autor (2024).

Ao avaliar os achados histopatológicos peritoneais, observamos as seguintes alterações: infecção aguda (polimorfonuclear), infecção crônica (monomorfonuclear), necrose e angiogênese. Esses resultados foram incluídos no escore de morbidade para ambos os grupos (Tabela 3) (Figura 5) (Figura 6).

Tabela 3 - Resultados dos achados histopatológicos peritoneais: infecção aguda (polimorfonuclear), infecção crônica (monomorfonuclear), necrose e angiogênese

Estudo I		Estudo II	
Rato 1	Positivo * Polimorfonuclear * Angiogênese	Rato 1	Negativo
Rato 2	Negativo	Rato 2	Negativo
Rato 3	Positivo * Polimorfonuclear * Angiogênese * Necrose * Monomorfonuclear	Rato 3	Negativo
Rato 4	Negativo	Rato 4	Negativo
Rato 5	Negativo	Rato 5	Negativo
Rato 6	Positivo * Polimorfonuclear * Angiogênese	Rato 6	Negativo
Rato 7	Negativo	Rato 7	Negativo
Rato 8	Positivo * Polimorfonuclear * Angiogênese	Rato 8	Negativo

Rato 9	Negativo	Rato 9	Negativo
Rato 10	Negativo	Rato 10	Negativo

Fonte: O autor (2024).

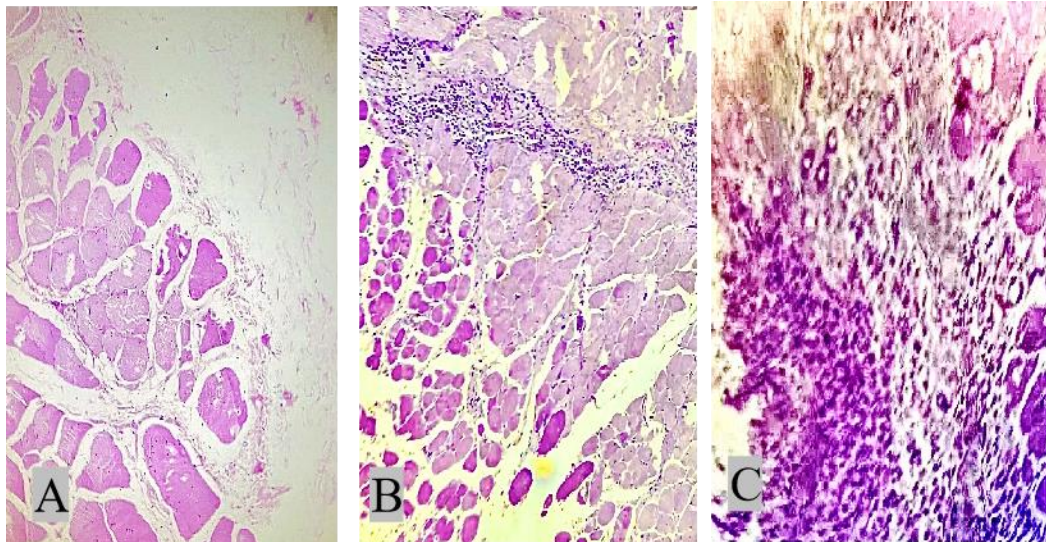
*Achados histopatológicos peritoneais

Figura 5 - Fragmento de peritônio fixado em solução de formalina neutra a 10%



Fonte: O autor (2024).

Figura 6 - (A) Estudo II - Tecido muscular e tecido conjuntivo sem alterações inflamatórias; (B) Estudo I - Infiltrado inflamatório linfoplasmocítico perivascular dissecando as fibras musculares; (C) Estudo II - Tecido de granulação com angiogênese, proliferação



Fonte: O autor (2024).

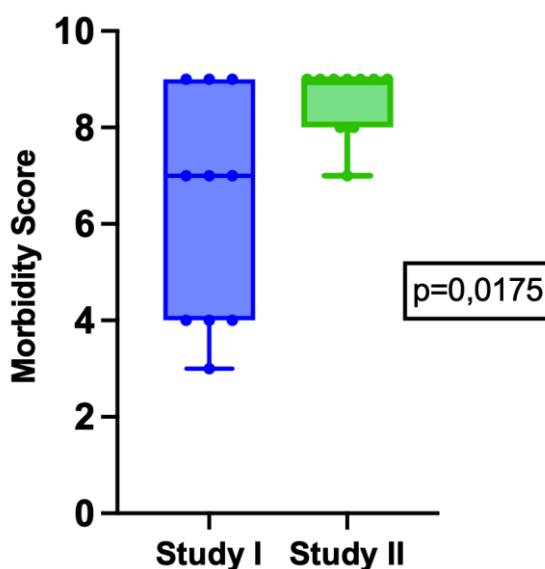
As médias do escore de morbidade do Estudo I e do Estudo II foram, respectivamente: $6,3 \pm 0,5$ e $8,6 \pm 0,4$, resultaram em melhor desfecho para o grupo Estudo II, com diferença significativa entre as médias ($p=0,175$) (Tabela 4) (Figura 6).

Tabela 4 - Resultados das médias dos escores de morbidade em cada grupo.

	Pontuação média	pág<0,05
Estudo I	6,3 ± 0,5	*p=0,0175
Estudo II	8,6 ± 0,4	

Fonte: O autor (2024).

Figura 7 - Comparação dos escores de morbidade em ambos os grupos.



Fonte: O autor (2024).

DISCUSSÃO

A maioria dos modelos experimentais envolvendo peritonite utiliza a inoculação de solução fecal intra-abdominal para mimetizar o local de infecção intra-abdominal na população humana. Embora mais da metade dos casos de peritonite ocorram na população idosa, poucos estudos utilizam animais idosos em suas metodologias (MASCENA *et al.*, 2014, 2018; MELO *et al.*, 2014).

No presente estudo, a produção de um modelo experimental com ratos Wistar idosos foi satisfatória, baseada na inoculação intraperitoneal de solução fecal autógena a 10% na dose de 4ml/kg, capaz de desenvolver um insulto de peritonite sem necessariamente culminar em morte.

Neste estudo, os animais que receberam infusão intravenosa de meropenem combinada com inoculação intraperitoneal de um extrato *denacardiaceae* apresentaram

menos alterações histopatológicas no peritônio, sugerindo que a barreira peritoneal foi mantida intacta, sem aumento da permeabilidade (ISAZA-RESTREPO *et al.*, 2018).

Os resultados das culturas de fragmentos peritoneais com menor positividade neste estudo, sugerem que o uso intraperitoneal de um extrato de *anacardiaceae* e para o tratamento local da peritonite como agente bactericida é promissor, possivelmente devido à ação do ácido terebintifólico, um fenol, que possui atividade antimicrobiana significativa contra várias cepas de bactérias (CASCAES *et al.*, 2021).

A síntese de nanopartículas de prata (AgNPs) derivadas de plantas medicinais representa uma alternativa promissora no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Em recente estudo inovador, o extrato aquoso de folhas de *anacardiaceae* mostrou-se eficaz na síntese de AgNPs, apresentando maior potencial antimicrobiano quando comparado ao extrato original (FERREIRA *et al.*, 2023).

Portanto, estudos envolvendo sepse e peritonite, especialmente em idosos, devem insistir no desafio de estudar novas abordagens terapêuticas, incluindo a avaliação de extratos de plantas medicinais como adjuvante na remoção intraperitoneal do foco infeccioso.

CONCLUSÃO

O uso de meropenem associado ao extrato aquoso a 10% de *anacardiaceae* por via intraperitoneal após indução de peritonite fecal autógena em ratos idosos apresentou melhor evolução nos escores de morbidade que incluem alterações histopatológicas, peritoneais e hemoculturas negativas quando comparado ao uso de meropenem isolado.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhuma concessão específica de nenhuma agência de financiamento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

CASCAES, Márcia Moraes; DOS SANTOS CARNEIRO, Odirleny; DO NASCIMENTO, Lidiane Diniz; DE MORAES, Ângelo Antônio Barbosa; DE OLIVEIRA, Mozaniel Santana; CRUZ, Jorddy Neves; GUILHON, Giselle Maria Skelding Pinheiro; DE AGUIAR ANDRADE, Eloisa Helena. Essential Oils from Annonaceae Species from Brazil: A Systematic Review of Their Phytochemistry, and Biological Activities. **International**

Journal of Molecular Sciences, [S. l.], v. 22, n. 22, p. 12140, 2021. DOI: 10.3390/ijms222212140. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12140>.

COSTA DA SILVA, Maria Milene *et al.* Antibiotic-Potentiating Activity of the *Schinus terebinthifolius* Raddi Essential Oil against MDR Bacterial Strains. **Plants**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. 1587, 2023. DOI: 10.3390/plants12081587.

DA SILVA NASCIMENTO, Marcel *et al.* *Schinus terebinthifolius* Raddi (Brazilian pepper) leaves extract: in vitro and in vivo evidence of anti-inflammatory and antioxidant properties. **Inflammopharmacology**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 2505–2519, 2023. DOI: 10.1007/s10787-023-01316-8. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10787-023-01316-8>.

FERREIRA, Milene Dias; DE SOUZA NETA, Lourdes Cardoso; BRANDÃO, Geovani Cardoso; DOS SANTOS, Walter Nei Lopes. Evaluation of the antimicrobial activity of silver nanoparticles biosynthesized from the aqueous extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi leaves. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 1001–1014, 2023. DOI: 10.1002/bab.2415.

ISAZA-RESTREPO, Andres; MARTIN-SAAVEDRA, Juan S.; VELEZ-LEAL, Juan L.; VARGAS-BARATO, Felipe; RIVEROS-DUEÑAS, Rafael. The Peritoneum: Beyond the Tissue – A Review. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 9, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00738.

ITO, Tomoya *et al.* Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. **Nature Communications**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 2232, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-22536-y.

LI, Philip Kam-Tao *et al.* ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. **Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 110–153, 2022. DOI: 10.1177/08968608221080586.

MASCENA, Guilherme Veras; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; GADELHA, Diego Nery Benevides; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Severe

autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, n. 9, p. 615–621, 2014. DOI: 10.1590/S0102-8650201400150010.

MASCENA, Guilherme Veras; FILHO, Carlos Alberto Figueiredo; DE LIMA JÚNIOR, Marcos Antônio Xavier; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; GADELHA, Diego Nery Benevides; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; BRANDT, Carlos Teixeira. Fecal peritonitis in aging rat model. Therapeutic response to different antibiotic strategies. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 33, n. 5, p. 446–453, 2018. DOI: 10.1590/s0102-865020180050000007.

MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; GADELHA, Diego Nery Benevides; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Severe autogenously fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion. Response to intra peritoneal moxifloxacin combined with dexamethasone. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 76–81, 2014. DOI: 10.1590/S0102-86502014000200001.

MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; GADELHA, Diego Nery Benevides; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Alcohol extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae) as a local antimicrobial agent in severe autogenously fecal peritonitis in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, supl. 1, p. 52–56, 2014. DOI: 10.1590/S0102-86502014001300010.

OJO, Adedoyin Babatunde; IRABOR, David Omoareghan. Bacterial and antibiotic sensitivity pattern in secondary peritonitis. **Journal of West African College of Surgeons**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 82, 2022. DOI: 10.4103/jwas.jwas_155_22.

WANG, Haixia; HAN, Bo; ZHAO, Yuanyuan; KOU, Lei; GUO, Lili; SUN, Tianwei; SONG, Lingjun. Serum D-dimer as a potential new biomarker for prognosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. **Medicine (Baltimore)**, [S. l.], v. 99, n. 13, p. e19563, 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000019563.

WANG, Xue; DONGZHI, Zhu; LI, Yu; XIE, Min; LI, Xian; YUAN, Rui; LI, Bing; PANICHAYUPAKARANANT, Pharkphoom; HUANG, Song. *Ajania purpurea* extract

attenuates LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells and peritonitis mice. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, [S. l.], v. 45, n. 12, p. 1847–1852, 2022. DOI: 10.1248/bpb.b22-00388.

YAKYMENKO, Oksana; SUCHOK, Serhii; LUKIIANETS, Olena; HAVRYLIUK, Artem. Macroscopic and histopathological features of acute peritoneal infection in diabetic and euglycemic Wistar rats. **Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 30–34, 2022. DOI: 10.5114/pedm.2022.112497.

6 CONCLUSÃO

O uso de meropenem intravenoso associado a inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de aroeira a 10%, no manejo da peritonite induzida com solução fecal autógena em ratos, resultou em maior probabilidade de sobrevivência, menor morbidade e menor perda de peso quando comparado ao uso apenas de meropenem intravenoso.

O uso de meropenem associado ao extrato aquoso a 10% de *anacardiaceae* por via intraperitoneal após indução de peritonite fecal autógena em ratos idosos apresentou melhor evolução nos escores de morbidade que incluem alterações histopatológicas, peritoneais e hemoculturas negativas quando comparado ao uso de meropenem isolado.

Os dados de negatificação de hemoculturas avaliados isoladamente revelam a observação provocativa que, o uso dessa terapia combinada, melhora o desfecho frente a peritonite, porém estudos com amostras mais robustas devem ser realizados.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Há algumas restrições a serem observadas neste estudo. Embora o peso dos animais seja uma variável importante no monitoramento de um insulto infeccioso, outros sinais clínicos de sepse poderiam ter sido aprimorados com a medição da frequência cardíaca, respiratória e pressão arterial, o que indica uma falha na avaliação precisa da gravidade da sepse. O uso de novos dispositivos de monitoramento, semelhantes aos utilizados em unidades de terapia intensiva, poderia ter sido benéfico para acompanhar clinicamente os animais.

O monitoramento de peso como variável de evolução clínica frente a insulto infeccioso mostrou resultados, no presente estudo, que apontam na direção de que a intervenção intraperitoneal com extrato de aroeira, como coadjuvante ao meropenem intravenoso, na vigência de peritonite, influencia positivamente na recuperação do peso frente ao insulto infeccioso em ratos idosos.

Outro ponto a considerar como limitante do estudo é que todos os animais eram do mesmo sexo, o que é relevante para manter similaridade da amostra, porém pode não refletir translação dos resultados para ensaios clínicos em humanos, já que a resposta à infecção pode variar entre homens e mulheres.

No presente estudo, quando se comparou o escore de morbidade entre os três grupos de animais, evidenciou-se que o grupo que recebeu meropenem intravenoso associado a inoculação intraperitoneal de extrato aquoso de aroeira a 10% apresentou menos formação de abscessos em cavidade abdominal e torácica. Esses achados corroboram com estudos que sugerem o extrato de aroeira tem ação na manutenção das junções celulares e da integridade da membrana peritoneal, além de ação antioxidante, reduzindo o estresse oxidativo, redução da produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL-1 e IL-6, que são importantes mediadores do dano à barreira tecidual e contribuindo para a inflamação e formação de abscessos (DA SILVA NASCIMENTO *et al.*, 2023; ZANDERS *et al.*, 2022).

Ambas intervenções demonstraram interferência significativa na negatificação das hemoculturas; em quase totalidade com uso associado de meropenem e extrato de aroeira (9/10) e metade (5/10) com uso isolado de meropenem. Porém não houve diferença significativa entre os dois regimes de tratamento, possivelmente por limitação do tamanho da amostra.

Neste estudo, os animais que receberam infusão intravenosa de meropenem combinada com inoculação intraperitoneal de um extrato de aroeira apresentaram menos

alterações histopatológicas no peritônio, sugerindo que a barreira peritoneal foi mantida intacta, sem aumento da permeabilidade (ISAZA-RESTREPO *et al.*, 2018).

Os resultados das culturas de fragmentos peritoneais com menor positividade nos animais que receberam tratamento combinado, sugerem que o uso intraperitoneal de um extrato de aroeira para o tratamento local da peritonite como agente bactericida é promissor, possivelmente devido à ação do ácido terebintifólico, um fenol, que possui atividade antimicrobiana significativa contra várias cepas de bactérias (CASCAES *et al.*, 2021).

Portanto estudos envolvendo sepse com peritonite, principalmente em idosos, devem insistir no desafio de estudar o desfecho clínico do uso de terapias combinadas que promovam toaleta cavitário intra-abdominal com soluções ou extratos de plantas medicinais de ação antisséptica, antibactericida e/ou anti-inflamatórias, em associação com antibióticos intravenosos de amplo espectro.

Nessa direção, recentemente a síntese de nanopartículas de prata (AgNPs) derivadas de plantas medicinais vem representando uma alternativa promissora no desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Em recente estudo inovador, o extrato aquoso de folhas de aroeira mostrou-se eficaz na síntese de AgNPs, apresentando maior potencial antimicrobiano quando comparado ao extrato original (FERREIRA *et al.*, 2023).

A relativa desconexão entre pesquisa experimental e clínica, com dificuldade em traduzir descobertas experimentais para ensaios clínicos não deve desincentivar a pesquisa em animais de laboratório. Em vez disso, deve motivar os pesquisadores a desenvolverem modelos que reflitam melhor as respostas humanas a infecções.

REFERÊNCIAS

ABEL, Alex M.; YANG, Chao; THAKAR, Monica S.; MALARKANNAN, Subramaniam. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 9, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01869.

AKBIK, Dania; GHADIRI, Maliheh; CHRZANOWSKI, Wojciech; ROHANIZADEH, Ramin. Curcumin as a wound healing agent. **Life Sciences**, [S. l.], v. 116, n. 1, p. 1–7, 2014. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.08.016.

ANDREEV, A. A.; GLUKHOV, A. A.; OSTROUSHKO, A. P.; BOEV, S. N.; ARALOVA, M. V.; LAPTIEVA, A. Yu.; GRIGOR'EVA, E. V.; KONOVALOV, P. A.; MIKHAILOV, N. O. A Model of Acute Peritonitis. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, [S. l.], v. 175, n. 5, p. 601–607, 2023. DOI: 10.1007/s10517-023-05909-9.

BIAVATTI, Maique W.; MARENSI, Vanessa; LEITE, Silvana N.; REIS, Ademir. Ethnopharmacognostic survey on botanical compendia for potential cosmeceutic species from Atlantic Forest. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 640–653, 2007. DOI: 10.1590/S0102-695X2007000400025.

BRANDT, Carlos Teixeira; CAVALCANTI MELO, Maria Cecília Santos; BENEVIDES GADELHA, Diego Nery; GADELHA, Neylane Nyeria Coelho Batista; BESERRA OLIVEIRA, Thárcia Kiara; FALCÃO, Maria Priscila Mendes Muniz. Brain damage and congenital cataract due to autogenously fecal peritonitis in pregnant Wistar rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, n. 10, p. 681–687, 2014. DOI: 10.1590/S0102-8650201400160009.

BROCCO, Marcos Célio; GOMEZ, Renato Santiago; PAULO, Danilo Nagib Salomão; ALMEIDA, Carlos Eduardo David De; BAPTISTA, João Florêncio de Abreu. Histological features of peritoneal lavage with ropivacaine in rats with fecal peritonitis. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 193–199, 2012. a. DOI: 10.1590/S0102-86502012000200016.

BROCCO, Marcos Célio; GOMEZ, Renato Santiago; PAULO, Danilo Nagib Salomão; DE ALMEIDA, Carlos Eduardo David; DE ABREU BAPTISTA, João Florêncio. Histological features of peritoneal lavage with ropivacaine in rats with fecal peritonitis. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 193–199, 2012. b. DOI: 10.1590/S0102-86502012000200016.

BROCKE, Tiffany; BARR, Justin. The History of Wound Healing. **Surgical Clinics of North America**, [S. l.], v. 100, n. 4, p. 787–806, 2020. DOI: 10.1016/j.suc.2020.04.004.

CAPOBIANCO, Annalisa; COTTONE, Lucia; MONNO, Antonella; MANFREDI, Angelo A.; ROVERE-QUERINI, Patrizia. The peritoneum: healing, immunity, and diseases. **The Journal of Pathology**, [S. l.], v. 243, n. 2, p. 137–147, 2017. DOI: 10.1002/path.4942.

CASCAES, Márcia Moraes; DOS SANTOS CARNEIRO, Odirleny; DO NASCIMENTO, Lidiane Diniz; DE MORAES, Ângelo Antônio Barbosa; DE OLIVEIRA, Mozaniel Santana; CRUZ, Jorddy Neves; GUILHON, Giselle Maria Skelding Pinheiro; DE AGUIAR ANDRADE, Eloisa Helena. Essential Oils from Annonaceae Species from Brazil: A Systematic Review of Their Phytochemistry, and Biological Activities. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 22, p. 12140, 2021. DOI: 10.3390/ijms222212140. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12140>.

CESARIO, Everton Osnei; NAKAMURA, Cristiane Yumi; GUMIEL, Yohan Bonescki; CARVALHO, Deborah Ribeiro. Técnicas de inteligência artificial para reconhecimento de sepse em ambientes hospitalares: revisão integrativa. **Revista de Gestão em Sistemas de Saúde**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 15–31, 2020. DOI: 10.5585/rgss.v9i1.13932.

CHEN, Shanze; SAEED, Abdullah F. U. H.; LIU, Quan; JIANG, Qiong; XU, Haizhao; XIAO, Gary Guishan; RAO, Lang; DUO, Yanhong. Macrophages in immunoregulation and therapeutics. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 207, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01452-1.

CHIU, Catherine; LEGRAND, Matthieu. Epidemiology of sepsis and septic shock. **Current Opinion in Anaesthesiology**, [S. l.], v. 34, n. 2, p. 71–76, 2021. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000958.

COCCOLINI, Federico et al. Antibiotic prophylaxis in trauma: Global Alliance for Infection in Surgery, Surgical Infection Society Europe, World Surgical Infection Society, American Association for the Surgery of Trauma, and World Society of Emergency Surgery guidelines. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, [S. l.], v. 96, n. 4, p. 674–682, 2024. DOI: 10.1097/TA.0000000000004233.

CRAIK, Elizabeth. **The “Hippocratic” Corpus**. [s.l.] : Routledge, 2014. DOI: 10.4324/9781315736723.

CUNHA, A. L. S.; PERAZZIO, S. F. Effects of immune exhaustion and senescence of innate immunity in autoimmune disorders. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 57, 2024. DOI: 10.1590/1414-431x2024e13225.

DARBY, Elizabeth M.; TRAMPARI, Eleftheria; SIASAT, Pauline; GAYA, Maria Solsona; ALAV, Ilyas; WEBBER, Mark A.; BLAIR, Jessica M. A. Author Correction: Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 255, 2024. DOI: 10.1038/s41579-024-01014-4.

DA SILVA, Maria Milene Costa et al. Antibiotic-Potentiating Activity of the *Schinus terebinthifolius* Raddi Essential Oil against MDR Bacterial Strains. **Plants**, [S. l.], v. 12, n. 8, p. 1587, 2023. DOI: 10.3390/plants12081587.

DA SILVA NASCIMENTO, Marcel et al. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Brazilian pepper) leaves extract: in vitro and in vivo evidence of anti-inflammatory and antioxidant properties. **Inflammopharmacology**, [S. l.], v. 31, n. 5, p. 2505–2519, 2023. DOI: 10.1007/s10787-023-01316-8. Disponível em: <https://link.springer.com/10.1007/s10787-023-01316-8>.

DE FÁTIMA AGRA, Maria; DE FREITAS, Patrícia França; BARBOSA-FILHO, José Maria. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 114–140, 2007. DOI: 10.1590/S0102-695X2007000100021.

DE FREITAS ARAÚJO REIS, Mysrayn Yargo; DE MELO XAVIER, Ana Luísa; DE SOUZA, Ramon Ramos Marques; DE MEIDEIROS RAMALHO, Ízola Moraes; DO NASCIMENTO, Yuri Mangueira; FERREIRA, Maria Denise Leite; DE LIMA DAMASCENO, Bolívar Ponciano Goulart; SOBRAL, Marianna Vieira; SAMPAIO, Fábio Correia. Pink pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) essential oil: phytochemical composition and cytotoxic activity. **Natural Product Research**, [S. l.], p. 1–7, 2023. DOI: 10.1080/14786419.2023.2283756.

DEJAGER, Lien; PINHEIRO, Iris; DEJONCKHEERE, Eline; LIBERT, Claude. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? **Trends in Microbiology**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 198–208, 2011. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.001.

DO CARMO RODRIGUES MAIA, Maria et al. Propriedades terapêuticas da espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-vermelha). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S. l.], v. 13, n. 4, p. e6791, 2021. DOI: 10.25248/reas.e6791.2021.

DONG, Xiao; XIE, Chao; YI, Chunyan; YE, Peiyi; YE, Hongjian; GUO, Qunying; HUANG, Fengxian; KONG, Yao-Zhong; YANG, Xiao. Clinical characteristics and antibiotic treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis caused by *Pseudomonas* species: a review of 15 years' experience from southern China. **Microbiology Spectrum**, [S. l.], v. 12, n. 6, 2024. DOI: 10.1128/spectrum.00096-24.

DREZNIK, Yael; PARAN, Maya; BILAVSKY, Efraim; AVINADAV, Efrat; KRAVARUSIC, Dragan. Antibiotic Treatment in Complicated Appendicitis: Can It Be Optimized? **The Israel Medical Association journal : IMAJ**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 30–33, 2024.

EDMISTON, Charles E.; LEAPER, David J. Intra-Operative Surgical Irrigation of the Surgical Incision: What Does the Future Hold—Saline, Antibiotic Agents, or Antiseptic Agents? **Surgical Infections**, [S. l.], v. 17, n. 6, p. 656–664, 2016. DOI: 10.1089/sur.2016.158.

EISENREICH, Wolfgang; RUDEL, Thomas; HEESEMANN, Jürgen; GOEBEL, Werner. Link Between Antibiotic Persistence and Antibiotic Resistance in Bacterial

Pathogens. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.900848.

EL-NASHAR, Heba A. S.; MOSTAFA, Nada M.; EL-GHFFAR, Eman A. Abd; ELDAHSHAN, Omayma A.; SINGAB, Abdel Nasser B. The genus *Schinus* (Anacardiaceae): a review on phytochemicals and biological aspects. **Natural Product Research**, [S. l.], v. 36, n. 18, p. 4833–4851, 2022. DOI: 10.1080/14786419.2021.2012772.

ERMAKOV, Dmitriy; FOMINA, Elena; KARTASHOVA, Oxana. RETRACTED: Specific features of rational pharmacotherapy in elderly patients. **European Journal of Hospital Pharmacy**, [S. l.], v. 30, n. 6, p. 322–327, 2023. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002980.

ESTEVIÃO, Lígia Reis Moura; SIMÕES, Ricardo Santos; CASSINI-VIEIRA, Puebla; CANESSO, Maria Cecilia Campos; DA SILVA BARCELOS, Lucíola; RACHID, Milene Alvarenga; DA CÂMARA, Cláudio Augusto Gomes; EVÊNCIO-NETO, Joaquim. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) leaves oil attenuates inflammatory responses in cutaneous wound healing in mice. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 32, n. 9, p. 726–735, 2017. DOI: 10.1590/s0102-8650201700900000005.

FEEHAN, Jack; TRIPODI, Nicholas; APOSTOLOPOULOS, Vasso. The twilight of the immune system: The impact of immunosenescence in aging. **Maturitas**, [S. l.], v. 147, p. 7–13, 2021. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.02.006.

FERGUSON, Dalya M.; ANDERSON, K. Tinsley; AVRITSCHER, Elenir B. C.; ARSHAD, Seyed A.; BARTZ-KURYCKI, Marisa A.; LALLY, Kevin P.; TSAO, KuoJen. Povidone-iodine intra-abdominal irrigation versus no irrigation in pediatric perforated appendicitis: A secondary economic analysis of a Bayesian randomized controlled trial. **The American Journal of Surgery**, [S. l.], v. 227, p. 157–160, 2024. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2023.10.013.

FERIANI, Anouar et al. *Schinus terebinthifolius* fruits intake ameliorates metabolic disorders, inflammation, oxidative stress, and related vascular dysfunction, in atherogenic diet-induced obese rats. Insight of their chemical characterization using HPLC-ESI-QTOF-

MS/MS. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 269, p. 113701, 2021. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113701.

FERREIRA, Milene Dias; DE SOUZA NETA, Lourdes Cardoso; BRANDÃO, Geovani Cardoso; DOS SANTOS, Walter Nei Lopes. Evaluation of the antimicrobial activity of silver nanoparticles biosynthesized from the aqueous extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi leaves. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 1001–1014, 2023. DOI: 10.1002/bab.2415.

FIGUEIREDO, Cátia Raquel; GONÇALVES, Hernâni; FERRER, Francisco. Abdominal abscess complicating peritonitis in a peritoneal dialysis patient. **Brazilian Journal of Nephrology**, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 301–302, 2022. DOI: 10.1590/2175-8239-jbn-2021-0131.

FIGUEIREDO FILHO, C. A. **Resposta ao uso de meropenem intravenoso após peritonite fecal autógena em ratos idosos**. 2017. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2017.

FLOREA, Costin George; CRISTIAN, Daniel Alin; COMAN, Ionuț Simion; COMAN, Cristin; SOARE, Teodoru; ERCHID, Anwar; PLEȘEA, Iancu Emil; LIȚESCU, Mircea; GRIGOREAN, Valentin Titus. Meropenem antibiotic therapy in acute secondary peritonitis, therapeutic effects superior to other therapies – experimental clinical and histopathological study in the laboratory animal. **Romanian Journal of Morphology and Embryology**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 615–623, 2023. DOI: 10.47162/RJME.63.4.03.

FRANCESCHI, Claudio; GARAGNANI, Paolo; PARINI, Paolo; GIULIANI, Cristina; SANTORO, Aurelia. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 576–590, 2018. DOI: 10.1038/s41574-018-0059-4.

FRANCO, Sveva Di; ALFIERI, Aniello; FIORE, Marco; FITTIPALDI, Ciro; POTA, Vincenzo; COPPOLINO, Francesco; SANSONE, Pasquale; PACE, Maria Caterina; PASSAVANTI, Maria Beatrice. A Literature Overview of Secondary Peritonitis Due to

Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) in Intensive Care Unit (ICU) Patients. **Antibiotics**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 1347, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11101347.

GABALLAH, Ayman H. et al. The Peritoneum: Anatomy, Pathologic Findings, and Patterns of Disease Spread. **RadioGraphics**, [S. l.], v. 44, n. 8, 2024. DOI: 10.1148/rg.230216.

GADELHA, Diego Nery Benevides; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Autogenous fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion: morbidity, mortality and microbiological response. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 299–306, 2013. DOI: 10.1590/S0102-86502013000400010.

GATTI, Milo et al. Impact on clinical outcome of follow-up blood cultures and risk factors for persistent bacteraemia in patients with gram-negative bloodstream infections: a systematic review with meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, [S. l.], v. 29, n. 9, p. 1150–1158, 2023. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.02.024.

GEORGES, Hugues; KRINGS, Adrien; DEVOS, Patrick; DELANNOY, Pierre-Yves; BOUSSEKEY, Nicolas; THELLIER, Damien; JEAN-MICHEL, Vanessa; CAULIER, Thomas; LEROY, Olivier. Severe secondary peritonitis: impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on prognosis and potential carbapenem-sparing. **Minerva Anestesiologica**, [S. l.], v. 88, n. 5, 2022. DOI: 10.23736/S0375-9393.21.15859-6.

GIACOMETTI, Andrea et al. Interaction of Antimicrobial Peptide Temporin L with Lipopolysaccharide In Vitro and in Experimental Rat Models of Septic Shock Caused by Gram-Negative Bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 50, n. 7, p. 2478–2486, 2006. DOI: 10.1128/AAC.01553-05.

GIANCIECCHI, Elena; DELFINO, Domenico Vittorio; FIERABRACCI, Alessandra. NK cells in autoimmune diseases: Linking innate and adaptive immune responses. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 142–154, 2018. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.018.

GOSWAMI, Dinesh G.; RUBIO, Andres J.; MATA, Jenna; MUNOZ, Soraida; GALLEGOS, Alejandra; WALKER, Wendy E. Large Peritoneal Macrophages and Transitional Premonocytes Promote Survival during Abdominal Sepsis. **ImmunoHorizons**, [S. l.], v. 5, n. 12, p. 994–1007, 2021. DOI: 10.4049/immunohorizons.2100086.

GROTELÜSCHEN, Rainer; HEIDELMANN, Lena M.; LÜTGEHETMANN, Marc; MELLING, Nathaniel; REEH, Matthias; GHADBAN, Tarik; DUPREE, Anna; IZBICKI, Jakob R.; BACHMANN, Kai A. Antibiotic sensitivity in correlation to the origin of secondary peritonitis: a single center analysis. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 18588, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-73356-x.

HANÇERLIOĞULLARI, Oğuz. Acute appendicitis over the age of fifty: The evaluation of the impact of clinical variables on operative and postoperative outcomes. **Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery**, [S. l.], 2022. DOI: 10.14744/tjtes.2022.86229.

HANNA, Ann; BALKO, Justin M. No rest for the wicked: Tumor cell senescence reshapes the immune microenvironment. **Cancer Cell**, [S. l.], v. 41, n. 5, p. 831–833, 2023. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.03.013.

HEJRATI, Alireza et al. Innate immune response in systemic autoimmune diseases: a potential target of therapy. **Inflammopharmacology**, [S. l.], v. 28, n. 6, p. 1421–1438, 2020. DOI: 10.1007/s10787-020-00762-y.

HENDRICKS, Jacobus; VISSER, Annie; DAMMERS, Peter M.; BURGERHOF, Johannes G. M.; BOS, Nicolaas A.; KROESE, Frans G. M. The formation of mutated IgM memory B cells in rat splenic marginal zones is an antigen dependent process. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 9, p. e0220933, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0220933.

HENEIN, Michael Y.; VANCHERI, Sergio; LONGO, Giovanni; VANCHERI, Federico. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 23, n. 21, p. 12906, 2022. DOI: 10.3390/ijms232112906.

HE, Yajun et al. Clinical characteristics and risk factors associated with ICU-acquired infections in sepsis: A retrospective cohort study. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [S. l.], v. 12, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.962470.

HIEBER, Christoph; GRABBE, Stephan; BROS, Matthias. Counteracting Immunosenescence—Which Therapeutic Strategies Are Promising? **Biomolecules**, [S. l.], v. 13, n. 7, p. 1085, 2023. DOI: 10.3390/biom13071085.

HTAY, Htay et al. Outcomes of *Acinetobacter* Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients: A Multicenter Registry Analysis. **Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, [S. l.], v. 38, n. 4, p. 257–265, 2018. DOI: 10.3747/pdi.2017.00199.

HU, Andrew et al. Antibiotic resistance is common in the cultures of intraabdominal abscess drainage after appendectomy. **Journal of Pediatric Surgery**, [S. l.], v. 57, n. 9, p. 102–106, 2022. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2021.12.003.

HUSTON, Jared M. et al. The Surgical Infection Society Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection: 2024 Update. **Surgical Infections**, [S. l.], 2024. DOI: 10.1089/sur.2024.137.

ISAZA-RESTREPO, Andres; MARTIN-SAAVEDRA, Juan S.; VELEZ-LEAL, Juan L.; VARGAS-BARATO, Felipe; RIVEROS-DUEÑAS, Rafael. The Peritoneum: Beyond the Tissue – A Review. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 9, 2018. DOI: 10.3389/fphys.2018.00738.

ITO, Tomoya et al. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. **Nature Communications**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 2232, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-22536-y.

KAMEGAI, Naoki; KIM, Hangsoo; SUZUKI, Yasuhiro; FUKUI, Sosuke; KOJIMA, Hiroshi; MARUYAMA, Shoichi; MORGAN, B. Paul; ZELEK, Wioleta Milena; MIZUNO, Masashi. Complement terminal pathway inhibition reduces peritoneal injuries in a rat

peritonitis model. **Clinical and Experimental Immunology**, [S. l.], v. 214, n. 2, p. 209–218, 2023. DOI: 10.1093/cei/uxad088.

KASTELEIN, Arnoud W.; VOS, Laura M. C.; DE JONG, Kees H.; VAN BAAL, Juliette O. A. M.; NIEUWLAND, Rien; VAN NOORDEN, Cornelis J. F.; ROOVERS, Jan-Paul W. R.; LOK, Christianne A. R. Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, [S. l.], v. 92, p. 27–36, 2019. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.09.007.

KHAN, Saad et al. B Cells Promote T Cell Immunosenescence and Mammalian Aging Parameters. **bioRxiv: the preprint server for biology**, [S. l.], 2023. DOI: 10.1101/2023.09.12.556363.

KIM, Sun Woong et al. Empirical Treatment With Carbapenem vs Third-generation Cephalosporin for Treatment of Spontaneous Bacterial Peritonitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 976- 986.e5, 2021. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.046.

KUCUKSEZER, Umut Can; CETIN, Esin Aktas; ESEN, Fehim; TAHRALI, Ilhan; AKDENIZ, Nilgun; GELMEZ, Metin Yusuf; DENIZ, Gunnur. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.622306.

LABIB, Ahmed. Sepsis Care Pathway 2019. **Qatar Medical Journal**, [S. l.], v. 2019, n. 2, 2020. DOI: 10.5339/qmj.2019.qccc.4.

LIAN, Jingyao; YUE, Ying; YU, Weina; ZHANG, Yi. Immunosenescence: a key player in cancer development. **Journal of Hematology & Oncology**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 151, 2020. DOI: 10.1186/s13045-020-00986-z.

LING, Chau Wei; SUD, Kamal; VAN, Connie; ZAIDI, Syed Tabish Razi; PATEL, Rahul P.; PETERSON, Gregory M.; CASTELINO, Ronald L. Pharmacokinetics of culture-directed antibiotics for the treatment of peritonitis in automated peritoneal dialysis: A systematic narrative review. **Peritoneal Dialysis International: Journal of the**

International Society for Peritoneal Dialysis, [S. l.], v. 41, n. 3, p. 261–272, 2021. DOI: 10.1177/0896860821990528.

LI, Philip Kam-Tao et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment. **Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 110–153, 2022. DOI: 10.1177/08968608221080586.

LIU, Zaoqu et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 200, 2023. DOI: 10.1038/s41392-023-01451-2.

LONGRIGG, James (ORG.). **Greek Medicine**. [s.l.] : Routledge, 2013. DOI: 10.4324/9780203824832.

LOTTE, Romain; COURDURIÉ, Audrey; GAUDART, Alice; EMERY, Audrey; CHEVALIER, Alicia; TRAN, Albert; PAYEN, Mathilde; RUIMY, Raymond. Spontaneous Bacterial Peritonitis: The Incremental Value of a Fast and Direct Bacterial Identification from Ascitic Fluids Inoculated in Blood Culture Bottles by MALDI-TOF MS for a Better Management of Patients. **Microorganisms**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 1188, 2022. DOI: 10.3390/microorganisms10061188.

LU, Wanhong; KWAN, Bonnie Ching-Ha; CHOW, Kai Ming; PANG, Wing-Fai; LEUNG, Chi Bon; LI, Philip Kam-To; SZETO, Cheuk Chun. Peritoneal dialysis-related peritonitis caused by Pseudomonas species: Insight from a post-millennial case series. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. e0196499, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0196499.

MANCINI, Ann; PIRAINO, Beth. Review of Antibiotic Dosing with Peritonitis in APD. **Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, [S. l.], v. 39, n. 4, p. 299–305, 2019. DOI: 10.3747/pdi.2018.00209.

MARKWART, Robby; SAITO, Hiroki; HARDER, Thomas; TOMCZYK, Sara; CASSINI, Alessandro; FLEISCHMANN-STRUZEK, Carolin; REICHERT, Felix; ECKMANNNS, Tim; ALLEGGRANZI, Benedetta. Epidemiology and burden of sepsis acquired

in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, [S. l.], v. 46, n. 8, p. 1536–1551, 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-06106-2.

MASCENA, Guilherme Veras; FILHO, Carlos Alberto Figueiredo; DE LIMA JÚNIOR, Marcos Antônio Xavier; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; GADELHA, Diego Nery Benevides; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; BRANDT, Carlos Teixeira. Fecal peritonitis in aging rat model. Therapeutic response to different antibiotic strategies. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 33, n. 5, p. 446–453, 2018. DOI: 10.1590/s0102-865020180050000007.

MASCENA, Guilherme Veras; MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; GADELHA, Diego Nery Benevides; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Severe autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, n. 9, p. 615–621, 2014. DOI: 10.1590/S0102-8650201400150010.

MASHBARI, Hassan; HEMDI, Mohannad; CHOW, Kevin L.; DOHERTY, James C.; MERLOTTI, Gary J.; SALZMAN, Steven L.; SINGARES, Eduardo Smith. A Randomized Controlled Trial on Intra-Abdominal Irrigation during Emergency Trauma Laparotomy; Time for Yet Another Paradigm Shift. **Bulletin of Emergency and Trauma**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 100–107, 2018. DOI: 10.29252/beat-060203.

MAZUSKI, John E. et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. **Surgical Infections**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 1–76, 2017. DOI: 10.1089/sur.2016.261.

MELO, Maria Cecília Santos Cavalcanti; GADELHA, Diego Nery Benevides; OLIVEIRA, Thárcia Kiara Beserra; BRANDT, Carlos Teixeira. Severe autogenously fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion. Response to intra peritoneal moxifloxacin combined with dexamethasone. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 76–81, 2014. DOI: 10.1590/S0102-86502014000200001.

MONTENEGRO, Omar et al. Development of animal experimental model for bacterial peritonitis. **Revista Española de Quimioterapia**, [S. l.], v. 33, n. 01, p. 18–23, 2020. DOI: 10.37201/req/064.2019.

MORGAN, Claire; NIGAM, Yamni. Naturally derived factors and their role in the promotion of angiogenesis for the healing of chronic wounds. **Angiogenesis**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 493–502, 2013. DOI: 10.1007/s10456-013-9341-1.

MYUNG, Hee Jun; RYU, Soo Hyung; LIU, Chung Hao; YOO, Jung Hoon; KIM, Seo Hyun; KIM, Seung Hyuk; YOON, Won Eui; PARK, Tae Young; MOON, Jeong Seop. Successful Medical Treatment for Peritonitis Resulting from a Large Pyogenic Liver Abscess Rupture. **The Korean Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 77, n. 4, p. 190–193, 2021. DOI: 10.4166/kjg.2021.005.

NACIRI, Tayma; MONNIN, Boris; PANTEL, Alix; ROGER, Claire; KINOWSKI, Jean-Marie; LOUBET, Paul; LAVIGNE, Jean-Philippe; SOTTO, Albert; LARCHER, Romaric. Outcomes of Beta-Lactam Allergic and Non-Beta-Lactam Allergic Patients with Intra-Abdominal Infection: A Case–Control Study. **Antibiotics**, [S. l.], v. 11, n. 12, p. 1786, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11121786.

NOFAL, Mariam Akram; SHITAWI, Jawad; ALTARAWNEH, Hashem Bassam; ALROSAN, Sallam; ALQAISI, Yanal; AL-HARAZNEH, Al-Mothaffer; ALAMAREN, Ammar Masoud; ABU-JEYYAB, Mohammad. Recent trends in septic shock management: a narrative review of current evidence and recommendations. **Annals of Medicine & Surgery**, [S. l.], v. 86, n. 8, p. 4532–4540, 2024. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002048.

OJO, AdedoyinBabatunde; IRABOR, David Omoareghan. Bacterial and antibiotic sensitivity pattern in secondary peritonitis. **Journal of West African College of Surgeons**, [S. l.], v. 12, n. 4, p. 82, 2022. DOI: 10.4103/jwas.jwas_155_22.

OLIVEIRA, Laura Valmon De et al. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SEPSE: AVANÇOS RECENTES E DESAFIOS PERSISTENTES. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 6, n. 8, p. 854–864, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p854-864.

OSHIMA, Taku; KODAMA, Yoshiyuki; TAKAHASHI, Waka; HAYASHI, Yosuke; IWASE, Shinya; KURITA, Takeo; SAITO, Daiki; YAMAJI, Yoshihiro; ODA, Shigeto. Empiric Antibiotic Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. **Surgical Infections**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 210–216, 2016. DOI: 10.1089/sur.2014.096.

PANNU, Harpreet K.; OLIPHANT, Michael. The subperitoneal space and peritoneal cavity: basic concepts. **Abdominal Imaging**, [S. l.], v. 40, n. 7, p. 2710–2722, 2015. DOI: 10.1007/s00261-015-0429-5.

PATRICK, Sheila. A tale of two habitats: *Bacteroides fragilis*, a lethal pathogen and resident in the human gastrointestinal microbiome. **Microbiology**, [S. l.], v. 168, n. 4, 2022. DOI: 10.1099/mic.0.001156.

PERA, Alejandra; CAMPOS, Carmen; LÓPEZ, Nelson; HASSOUNEH, Fakhri; ALONSO, Corona; TARAZONA, Raquel; SOLANA, Rafael. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. **Maturitas**, [S. l.], v. 82, n. 1, p. 50–55, 2015. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.05.004.

PÖRNER, Daniel; VIETINGHOFF, Sibylle Von; NATTERMANN, Jacob; STRASSBURG, Christian P.; LUTZ, Philipp. Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 22, n. 12, p. 1567–1578, 2021. DOI: 10.1080/14656566.2021.1915288.

PREVEDELLO, Maiara Trindade; COMACHIO, Gabrieli. Antioxidantes e sua relação com os radicais livres, e Doenças Crônicas Não Transmissíveis: uma revisão de literatura / Antioxidants and their relationship with free radicals, and Chronic Non communicable Diseases: a literature review. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 7, n. 6, p. 55244–55285, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n6-096.

PSARRAKIS, Christos; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J. Advancements in the pharmacological management of sepsis in the elderly. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 24, n. 10, p. 1171–1187, 2023. DOI: 10.1080/14656566.2023.2213828.

PULIA, Michael; REDWOOD, Robert. Empiric Antibiotic Prescribing for Suspected Sepsis: A Stewardship Balancing Act. **The American Journal of the Medical Sciences**, [S. l.], v. 360, n. 6, p. 613–614, 2020. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.08.030.

RAMONI, Davide; TIRANDI, Amedeo; MONTECUCCO, Fabrizio; LIBERALE, Luca. Sepsis in elderly patients: the role of neutrophils in pathophysiology and therapy. **Internal and Emergency Medicine**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 901–917, 2024. DOI: 10.1007/s11739-023-03515-1.

RHEE, Chanu et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. **JAMA**, [S. l.], v. 318, n. 13, p. 1241, 2017. DOI: 10.1001/jama.2017.13836.

RHEE, Chanu; KADRI, Sameer S.; DEKKER, John P.; DANNER, Robert L.; CHEN, Huai-Chun; FRAM, David; ZHANG, Fang; WANG, Rui; KLOMPAS, Michael. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. **JAMA Network Open**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. e202899, 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899.

RODRIGUES, Ana Livya Moreira; MONTES, Renato Almeida; VIEIRA, Ícaro Gusmão Pinto; DE MORAIS, Selene Maia. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira vermelha) - Caracterização química e ação antioxidante de extratos de folhas e caule. **Em: Bioprospecção e etnobotânica de plantas nativas e cultivadas no Nordeste do Brasil**. [s.l.] : Editora Poisson, 2024. DOI: 10.36229/978-65-5866-377-5.CAP.01.

SAFERDING, Victoria; BLÜML, Stephan. Innate immunity as the trigger of systemic autoimmune diseases. **Journal of Autoimmunity**, [S. l.], v. 110, p. 102382, 2020. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102382.

SANTORO, Aurelia; BIENTINESI, Elisa; MONTI, Daniela. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? **Ageing Research Reviews**, [S. l.], v. 71, p. 101422, 2021. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101422.

SAYED, Nazish et al. Author Correction: An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. **Nature Aging**, [S. l.], v. 1, n. 8, p. 748, 2021. DOI: 10.1038/s43587-021-00102-x.

SCHEIBE, Christian Lamar et al. Schinus terebinthifolius raddi (Aroeira) and Orbignya phalerata mart. (Babassu) effect in cecorrhaphy healing in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, [S. l.], v. 31, n. 6, p. 402–410, 2016. DOI: 10.1590/S0102-8650201600600000007.

ŞENER, Aziz. The Effect Of Intra-Abdominally Administered Mesalazine (5-Aminosalicylic Acid) In Experimental Peritonitis. **Northern Clinics of Istanbul**, [S. l.], 2017. DOI: 10.14744/nci.2017.48379.

SEN, Tuhinadri; SAMANTA, Samir Kumar. Medicinal Plants, Human Health and Biodiversity: A Broad Review. *Em*: [s.l: s.n.], p. 59–110. DOI: 10.1007/10_2014_273.

SHIMOYAMA, Mary et al. Exploring human disease using the Rat Genome Database. **Disease Models & Mechanisms**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. 1089–1095, 2016. DOI: 10.1242/dmm.026021.

SHIMOYAMA, Mary; SMITH, Jennifer R.; BRYDA, Elizabeth; KURAMOTO, Takashi; SABA, Laura; DWINELL, Melinda. Rat Genome and Model Resources. **ILAR Journal**, [S. l.], v. 58, n. 1, p. 42–58, 2017. DOI: 10.1093/ilar/ilw041.

SNYDER, Katherine B.; HUNTER, Catherine J.; BUONPANE, Christie L. Perforated Appendicitis in Children: Management, Microbiology, and Antibiotic Stewardship. **Pediatric Drugs**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 277–286, 2024. DOI: 10.1007/s40272-024-00630-0.

SRZIC, Ivana. Sepsis definition: What's new in the Treatment Guidelines. **Acta clinica croatica**, [S. l.], 2022. DOI: 10.20471/acc.2022.61.s1.11.

STARR, Anna; SAND, Claire A.; HEIKAL, Lamia; KELLY, Peter D.; SPINA, Domenico; CRABTREE, Mark; CHANNON, Keith M.; LEIPER, James M.; NANDI, Manasi. Overexpression of GTP Cyclohydrolase 1 Feedback Regulatory Protein Is Protective

in a Murine Model of Septic Shock. **Shock**, [S. l.], v. 42, n. 5, p. 432–439, 2014. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000235.

STOJANOVIĆ, Goran. The ethical legacy of Hippocrates. **Scripta Medica**, [S. l.], v. 51, n. 4, p. 275–283, 2020. DOI: 10.5937/scriptamed51-28494.

TANTARATTANAPONG, Siriwimon; ARWAE, Nuraianee. Risk factors associated with perforated acute appendicitis in geriatric emergency patients. **Open Access Emergency Medicine**, [S. l.], v. Volume 10, p. 129–134, 2018. DOI: 10.2147/OAEM.S173930.

TEISSIER, Thibault; BOULANGER, Eric; COX, Lynne S. Interconnections between Inflammageing and Immunosenescence during Ageing. **Cells**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 359, 2022. DOI: 10.3390/cells11030359.

TENNANKORE, Karthik et al. The Association of Functional Status with Mortality and Dialysis Modality Change: Results from the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). **Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, [S. l.], v. 39, n. 2, p. 103–111, 2019. DOI: 10.3747/pdi.2018.00094.

TÉOULE, Patrick; DE LAFFOLIE, Jan; ROLLE, Udo; REIßFELDER, Christoph. Acute Appendicitis in Childhood and Adulthood: An Everyday Clinical Challenge. **Deutsches Ärzteblatt international**, [S. l.], 2020. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0764.

TODIRASCU-CIORNEA, Elena; EL-NASHAR, Heba A. S.; MOSTAFA, Nada M.; ELDAHSHAN, Omayma A.; BOIANGIU, Razvan Stefan; DUMITRU, Gabriela; HRITCU, Lucian; SINGAB, Abdel Nasser B. *Schinus terebinthifolius* Essential Oil Attenuates Scopolamine-Induced Memory Deficits via Cholinergic Modulation and Antioxidant Properties in a Zebrafish Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [S. l.], v. 2019, p. 1–11, 2019. DOI: 10.1155/2019/5256781.

TYRRELL, Daniel J.; BLIN, Muriel G.; SONG, Jianrui; WOOD, Sherri C.; ZHANG, Min; BEARD, Daniel A.; GOLDSTEIN, Daniel R. Age-Associated Mitochondrial

Dysfunction Accelerates Atherogenesis. **Circulation Research**, [S. l.], v. 126, n. 3, p. 298–314, 2020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315644.

UMBERGER, Reba; CALLEN, Bonnie; BROWN, Mary Lynn. Severe Sepsis in Older Adults. **Critical Care Nursing Quarterly**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 259–270, 2015. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000078.

VALLICELLI, Carlo; SANTANDREA, Giorgia; SARTELLI, Massimo; COCCOLINI, Federico; ANSALONI, Luca; AGNOLETTI, Vanni; BRAVI, Francesca; CATENA, Fausto. Sepsis Team Organizational Model to Decrease Mortality for Intra-Abdominal Infections: Is Antibiotic Stewardship Enough? **Antibiotics**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 1460, 2022. DOI: 10.3390/antibiotics11111460.

VAN BAAL, J. O. A. M.; DE VIJVER, K. K. Van; NIEUWLAND, R.; VAN NOORDEN, C. J. F.; VAN DRIEL, W. J.; STURK, A.; KENTER, G. G.; RIKKERT, L. G.; LOK, C. A. R. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. **Tissue and Cell**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 95–105, 2017. DOI: 10.1016/j.tice.2016.11.004.

VEGA-PÉREZ, Adrián et al. Resident macrophage-dependent immune cell scaffolds drive anti-bacterial defense in the peritoneal cavity. **Immunity**, [S. l.], v. 54, n. 11, p. 2578–2594.e5, 2021. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.10.007.

WAELE, Jan J. De. Importance of timely and adequate source control in sepsis and septic shock. **Journal of Intensive Medicine**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 281–286, 2024. DOI: 10.1016/j.jointm.2024.01.002.

WITKOWSKI, Jacek M.; LARBI, Anis; LE PAGE, Aurélie; FÜLÖP, Tamàs. Natural Killer Cells, Aging, and Vaccination. *Em*: [s.l.: s.n.], p. 18–35. DOI: 10.1159/000504493.

WU, Song-Yang; FU, Tong; JIANG, Yi-Zhou; SHAO, Zhi-Ming. Natural killer cells in cancer biology and therapy. **Molecular Cancer**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 120, 2020. DOI: 10.1186/s12943-020-01238-x.

YILDIZ, Mehmet; HABIBI, Hamid; ALTIN, Fatma Betul; CORBACIOGLU, Seref Kerem; OZGER, Hasan Selcuk. The effect of follow-up blood cultures on mortality and antibiotic use in gram-negative bloodstream infections. **BMC Infectious Diseases**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 564, 2023. DOI: 10.1186/s12879-023-08500-9.

YIM, Hyung Joon et al. Response-Guided Therapy With Cefotaxime, Ceftriaxone, or Ciprofloxacin for Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Randomized Trial. **American Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 118, n. 4, p. 654–663, 2023. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002126.

ZANDERS, Lukas et al. Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 713–727, 2022. DOI: 10.1002/jcsm.12867.

ZHONG, Xianmei et al. Potential role of mesenchymal stem cells in T cell aging. **Journal of Molecular Medicine**, [S. l.], v. 101, n. 11, p. 1365–1378, 2023. DOI: 10.1007/s00109-023-02371-y.

ZIAJA, Marek. Sepsis and septic encephalopathy: characteristics and experimental models. **Folia Neuropathologica**, [S. l.], v. 3, p. 231–239, 2012. DOI: 10.5114/fn.2012.30523.

APENDICE A - INTRAVENOUS MEROPENEM AND INTRAPERITONEAL USE OF 10% AQUEOUS EXTRACT OF SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI (ANACARDIACEAE) IN ELDERLY RATS AFTER INDUCTION OF AUTOGENOUS FECAL PERITONITIS

ARTIGO 1

<https://doi.org/10.1590/acb400325>



ACTA CIRÚRGICA BRASILEIRA

Original Article

<https://doi.org/10.1590/acb400325>

Intravenous meropenem and intraperitoneal use of 10% aqueous extract of *Schinus terebinthifolius Raddi* (Anacardiaceae) in elderly rats after induction of autogenous fecal peritonitis

Carlos Alberto Figueiredo Filho¹, Celia Maria Machado Barbosa de Castro², Guilherme Veras Mascena¹, Gustavo Ithamar Souto Maior³, Tharcia Kiara Beserra Oliveira⁴, Carlos Teixeira Brandt²

1. Centro Universitário Facisa – Hospital das Clínicas – Campina Grande (PB) – Brazil.
2. Universidade Federal de Pernambuco – Pós-Graduação em Medicina Tropical – Recife (PB) – Brazil.
3. Universidade Federal de Pernambuco – Medicina Tropical – Lagoa Seca (PB) – Brazil.
4. Centro Universitário Facisa – Investigação Experimental – Campina Grande (PB) – Brazil.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate intravenous meropenem and intraperitoneal 10% aqueous extract of *Schinus terebinthifolius Raddi* (aroeira) in elderly rats after autogenous fecal peritonitis. **Methods:** Thirty 18-month-old Wistar rats underwent peritonitis with 4 mL/kg of autogenous fecal solution. They were stratified into groups: control without treatment; study I, treated with meropenem (40 mg/kg); and study II, treated with meropenem at the same dose and intraperitoneal 10% aqueous extract of aroeira. The animals were monitored for 15 days until euthanasia. The study was approved by Ethics Committee. **Results:** There was no significant weight loss in the study-II group ($p = 0.6277$), while the study-I group showed partially recovered weight ($p = 0.0187$). The study-II group had 90% negative blood cultures, while the study-I group had in 50% of the animals ($p = 0.1479$). Survival in the study-II group was higher than in study-I group ($p = 0.0462$). The morbidity score for abdominal and thoracic cavity was lower in the study-II group as compared with study-I group ($p = 0.0001$). **Conclusion:** The use of meropenem associated with the intraperitoneal 10% aqueous aroeira extract after induction of autogenous fecal peritonitis in elderly rats produced greater survival, less weight loss, and lower morbidity compared to the use of meropenem alone.

Key words: Peritonitis. Aged. Carbapenems. Rats. Anacardiaceae.

*Corresponding author: calbertofilho23@hotmail.com

Received: Jul 25, 2024 | Accepted: Oct 25, 2024

Section editor: Marcelo Augusto F. Ribeiro Jr.

Research performed at Experimental Research Unit, Faculty of Medical Sciences, Universidade Federal de Pernambuco, Campina Grande (PB), Brazil. Part of PhD thesis, Postgraduate Program in Tropical Medicine, Universidade Federal de Pernambuco. Tutors: Prof. Dr. Célia Maria Machado Barbosa de Castro and Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt.

■ Introduction

The treatment of complicated intra-abdominal infections is becoming increasingly challenging, especially in the elderly, due to the widespread emergence of multi-resistant organisms^{1,2}. For example, mortality after surgical treatment of peritonitis in elderly patients is five to 10 times higher, mainly related to appendicular perforation³⁻⁵.

The treatment of patients with abdominal sepsis is carried out using antibiotics, volume expansion, and drugs with local intra-abdominal action on the infectious focus⁶⁻⁹.

By inducing autogenous fecal peritonitis in young rats through the inoculation of 10% fecal solution intraperitoneally, in order to mimic gastrointestinal perforation, studies have shown that the use of intravenous antibiotics such as meropenem is an effective alternative with lower morbidity and mortality and less weight loss¹⁰⁻¹².

It has been shown that there is association of local treatment with intraperitoneal inoculation of antibiotics, antibacterials and/or anti-inflammatory with an improvement in the outcome of peritonitis^{13,14}. However, there are few studies associating extracts of medicinal plants with bactericidal or anti-inflammatory properties with the intraperitoneal treatment of peritonitis¹⁵. *Schinus terebinthifolius Raddi* is already widely used in clinical practice for conditions such as gingivitis, gastritis, vulvitis, and vaginitis because of its non-steroidal anti-inflammatory activity due to two of its components: schinol, and masticadienoic acid. In addition, other components such as biflavonoids have an anti-inflammatory effect, and turpentine, hydroxymicadienoic acid, terebinthifolic acid, and ursolic acid have antimicrobial activity¹⁶⁻¹⁸.

Therefore, the purpose of this study was to evaluate the benefit of combining intravenous meropenem with intraperitoneal aqueous extract of *S. terebinthifolius Raddi* tree in elderly rats in which peritonitis was induced with autogenous fecal solution.

■ Methods

The study included 40 adults male Wistar rats (*Rattus Norvegicus*, Rodentia, Mammalia) aged 18 months old without any disease or illness from the breeding colony of the bioterium of the Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, and it was approved by the Ethics Committee for the Use of Animals of the Centro Universitário Facisa.

Initially, peritonitis was induced by intraperitoneal inoculation of 4 mL/kg 10% autogenous fecal suspension. Samples of rat feces were collected, diluted to 10% in saline solution,

homogenized and filtered through porous tissue for homogenization. This fecal solution was previously validated in previous studies, with different dosages, depending on the age group of the rats, as being a non-lethal infectious insult in producing experimental models, capable of inducing peritonitis with the presence of abscesses in the abdomen and thoracic cavity¹⁰⁻¹³ (Fig. 1).



Source: Elaborated by the authors.

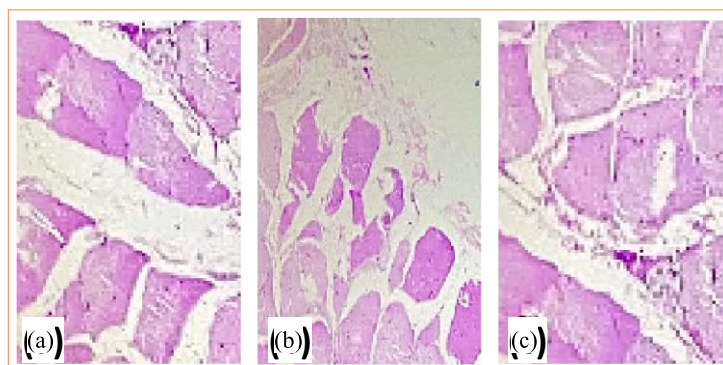
Figure 1 – Filtering and homogenizing fecal solution.

The aqueous extract of *S. terebinthifolius Raddi* was obtained as follows:

- The leaves of the aerial part of the mastic tree were removed from the plant in the morning;
- They were dried in an oven with air circulation at 40°C for 48 hours and crushed in a blender;
- For the alcoholic extract, 20 g of leaf powder was mixed with 200 mL of 80% ethanol. The flask was shaken vigorously for 3 minutes, five times a day, for 12 days;
- The solution was filtered in paper filters and sterilized by filtration in millipore membranes (0.22 µm);
- The filtered alcoholic solution was processed to dry extract in the laboratory, taken to the evaporator at the temperature of 40°C and a speed range of 8 RPM until removal of all volatile solvent.

Initially, to evaluate possible adverse effects of *S. terebinthifolius Raddi* extract, a pilot group of 10 Wistar rats received intraperitoneal inoculation of 10% aqueous extract of *S. terebinthifolius Raddi*.

After 15 days, the animals were euthanized, and an arterial blood sample was collected from the abdominal aorta for culture, as well as fragments of peritoneum for histopathological evaluation and culture. The results showed that none of the animals developed positive blood cultures and inflammatory changes in the histopathological evaluations (Fig. 2).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 2 – Histological analysis of peritoneal fragments from different rats from the pilot group after intraperitoneal inoculation of aqueous extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi. **(a)** Rat 1: muscle tissues and connective tissue without inflammatory changes; **(b)** Rat 2: muscle tissues and connective tissue without inflammatory changes; **(c)** rat 3: muscle tissues and connective tissue without inflammatory changes.

The remaining 30 animals were randomly grouped from the same litter, into three groups of 10 male rats each (control, study I, and study II):

- The control group did not receive any kind of antimicrobial agents after the induction of peritonitis;
- The study-I group received a single dose of intravenous meropenem (40 mg/kg) six hours after the induction of peritonitis;
- The study-II group received a single dose of intravenous meropenem (40 mg/kg) six hours after induction of peritonitis associated with intraperitoneal inoculation of 10% aqueous extract of *S. terebinthifolius* Raddi.

The animals that survived until the 15th day after induction of peritonitis were initially sedated via intraperitoneal injection with ketamine (50 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg), simulating the effects of intravenous administration. After confirming the absence of pain, the necessary samples were collected, and, subsequently, an additional dose of the same substances was administered, also intraperitoneally, until euthanasia was achieved.

The animals that died before the planned follow-up were also subjected to some procedures. When accessing the abdominal and thoracic cavities, an inventory and inspection was carried out in order to identify abscesses, adhesions, and other macroscopic signs of infection, such as free pus in the cavity. The abdominal aorta was punctured with a 30 × 1.5-mm needle, and 2 mL of blood was aspirated. One mL of the aspirate was discarded, and 1 mL was injected into a blood culture solution (Hemocult I Pediátrico, Laborclin).

To stratify the morbidity and mortality of the animals in the face of the infectious insult of autogenous fecal peritonitis, a score previously validated in studies involving Wistar rats was used¹⁰⁻¹²:

- **Scores 0–3: Death before day 15:**
 - 0: death from septic shock in the first 24 hours;
 - 1: death between 24 and 48 hours;
 - 2: death between 48 hours and eight days; - 3: death between eight and 15 days.
- **Scores 4–10: Survival until day 15, followed by euthanasia:**
 - 4: positive blood culture, abscesses found in the thoracic and abdominal cavities;
 - 5: positive blood culture, abscesses found in the thoracic or abdominal cavities;
 - 6: positive blood culture, abscesses found only in the abdominal cavity;
 - 7: negative blood culture, abscesses found in the abdominal and thoracic cavities; - 8: negative blood culture, abscesses found only in the abdominal cavity; - 9: negative blood culture, only a small abscess found in the abdominal cavity. - 10: negative blood culture, no abscess in the cavities.

Statistical analysis was carried out using the GraphPad Prism program, version 10. The samples were of convenience.

Quantitative variables were expressed as means and standard deviations. Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies. The χ^2 test or Fisher's exact test were used to evaluate blood culture results. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare the initial weights of the animals in the three groups. The paired T-test and Wilcoxon's test were used to compare the initial and final weights in each group. The Kruskal-Wallis' test was used to assess possible differences between morbidity scores in the three groups. Dunn's post-test was then used to assess possible differences between groups. The logrank trend test was used for survival analysis. Values of $p < 0.05$ were used to reject the null hypothesis.

■ Results

The mean initial weights of the animals in the control, study-I and study-II groups are shown in Table 1, with no significant difference, confirming the similarity of the sample ($p = 0.5885$; ANOVA) (Table 1).

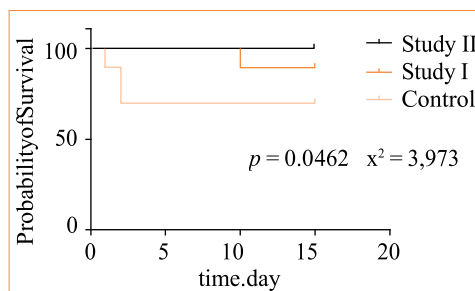
Comparing the weight averages of the rats in study II, at the start (0) and 15 days after induction of peritonitis, there was no significant variation ($p = 0.3027$). In contrast, the results for the control and study-I group showed significant weight loss 15 days after the induction of peritonitis ($p = 0.0156$ and $p = 0.0187$) (Table 1).

Table 1 – Comparison between the average weight (grams) at the start and end of follow-up in each group.

	Start	End	$p < 0.05$
Control	402 ± 24	368 ± 14	$p = 0.0156^*$
Study I	410 ± 23	375 ± 15	$p = 0.0187^{**}$
Study II	416 ± 35	410 ± 21	$p = 0.3027^{**}$
		$p = 0.5885^{***}$	

*Wilcoxon's test; **paired t-test; ***analysis of variance. Source: Elaborated by the authors.

In the control group, 30% (3/10) of the animals died between the first and second day after the induction of autogenous peritonitis, while in the study I-group 10% (1/10) of the animals died on the 10th day of follow-up. None of the rats in study II died during follow-up ($p = 0.0462$; Fig. 3).



Source: Elaborated by the authors.

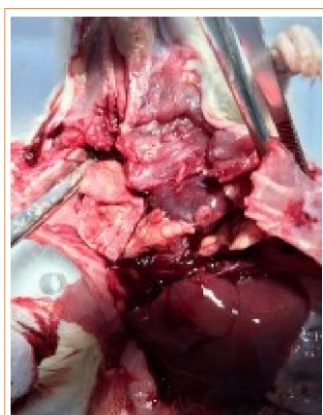
Figure 3 – The survival curve.

In the control group, nine animals (9/10) had abdominal and thoracic cavities alterations, of which four (4/10) had diffuse peritonitis (Figs. 4 and 5). In the study-I group, half of the rats (5/10) had no abscesses in the abdominal cavity, and one (1/10) had infectious changes in the thoracic cavity (Figs. 6 and 7). In study-II group, only one animal (1/10) had a kidney abscess in the abdominal cavity, but it was blocked and organized, and none had any changes in the thoracic cavity (Fig. 8).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 4 – Multiple abscesses in the mesentery and intestinal loops (control).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 5 – Multiple lung abscesses and purulent carditis (control).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 6 – Diffuse peritonitis with free pus in the abdomen associated with infection in the chest cavity (study I).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 7 – Blocked intra-abdominal abscess (study I).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 8 – Kidney abscess (study II).

The mean morbidity scores of the study-I and study-II groups showed a favorable outcome for both groups when compared to the untreated control group, with a statistically significant difference ($p = 0.0001$) (Table 2). The findings of the study-II group also showed clinically lower morbidity in multiple comparison with the study-I group (Table 3) (Dunn's post-test; $p = 0.368$).

Table 2 – Mean morbidity scores for each group.

	Score	$p < 0.05$
Control	3.6 ± 1.4	$*p = 0.0001$
Study I	7.8 ± 1.2	
Study II	9.9 ± 0.1	

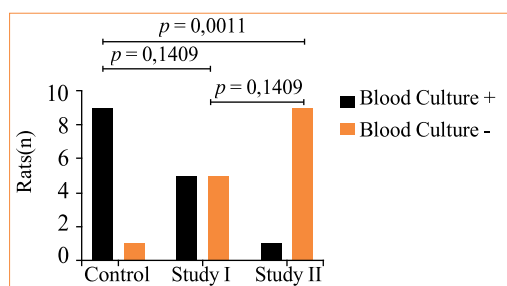
*Kruskal-Wallis = 26.28. Source: Elaborated by the authors.

Table 3 – Comparison of morbidity and mortality scores in each group.

Multiple comparisons test	$p < 0.05$
Control vs. study II	* $p = 0.0001$
Control vs. study I	* $p = 0.0263$
Study I vs. study II	* $p = 0.0368$

*Dunn's multiple comparisons test. Source: Elaborated by the authors.

Blood cultures were carried out on the rats that survived until the end of the 15-day follow-up or at the time of death and were positive in all of the animals in the control group, and negative in almost all (9/10) of the animals in the study-II group, while in the study-I group half of the rats (5/10) remained with positive blood culture at the time of euthanasia. The study-I and study-II groups had a favorable result when compared to the control group, but no significant difference when compared to each other (Fig. 9).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 9 – Evaluation of blood cultures at the time of euthanasia.

Discussion

The intestine is a possible site of systemic infection, mainly due to bacterial translocation from the deterioration of the intestinal barrier¹⁹. Most experimental models involving peritonitis use the inoculation of intra-abdominal fecal solution in order to mimic polymicrobial sepsis with an intra-abdominal infection site that occurs in the human population^{10,11}. Although the elderly have a more unfavorable outcomes in peritonitis, few experimental studies use elderly animals in their methodologies^{10,12}. The search for adjuvant therapies in the management of abdominal focus peritonitis is necessary given the emergence of multi-resistant infectious agents, as well as the evidence that intra-abdominal intervention to remove the infectious focus and vigorously clean the abdominal cavity results in fewer post-operative complications such as abscesses and re-operations^{20,21}.

This study is original in using plant extract (*S. terebinthifolius Raddi*) as adjuvant therapy to meropenem against peritonitis. The use of *S. terebinthifolius Raddi* extract in aqueous form

when inoculated into the abdominal cavity proved to be significant in reducing the formation of abdominal and thoracic abscesses. Unlike studies that used the alcoholic form of this extract, leading to the death of around a third of the adult animals, the aqueous form extract used in the present study did not show adverse reactions to the peritoneum, when evaluated histologically¹⁵.

Studies suggest that weight loss with muscle atrophy as a result of the infectious insult is related to the inflammatory mediation of interleukin-6²². In the present study, intraperitoneal intervention with *S. terebinthifolius Raddi* extract, as an adjuvant to intravenous meropenem, in the presence of peritonitis, positively influenced the weight recovery of the rats, corroborating the possible anti-inflammatory action of this plant.

Associating aqueous extract of *S. terebinthifolius Raddi* at 10% intraperitoneally with intravenous meropenem resulted in a higher probability of survival when compared to using the antibiotic alone or no treatment.

When evaluating the frequency of negative blood cultures, there was no significant difference between the two treatment regimens, possibly due to the limitations of the sample size.

Studies involving sepsis with peritonitis, especially in the elderly, are important to overcome the challenge of obtaining good clinical outcomes. The use of combined therapies that promote hygiene of the intra-abdominal cavity with solutions or plants extracts with antiseptic, antibacterial and/or anti-inflammatory properties, in association with broad-spectrum intravenous antibiotics, is promising.

■ Conclusion

The use of intravenous meropenem associated with intraperitoneal inoculation of 10% aqueous *S. terebinthifolius Raddi* extract in the management of peritonitis induced by autogenous fecal solution in elderly rats resulted in a higher probability of survival, lower morbidity, and less weight loss when compared with the use of intravenous meropenem alone.

The negative blood culture data revealed the challenger observation that the use of combined therapy improves the outcome of peritonitis, but studies with more robust samples should be carried out to compare the two interventions.

■ Conflict of interest

Nothing to declare.

■ Author's contributions

Acquisition of data: Figueiredo Filho CA, Maior GIS and Oliveira TKB; **Statistical Analysis:** Figueiredo Filho CA and Mascena GV; **Manuscript writing:** Figueiredo Filho CA; **Critical revision:** Brandt CT, Castro CMMB and Figueiredo Filho CA.

■ Data availability statement

The data will be available upon request.

■ Funding

Not applicable.

■ About the authors

Figueiredo Filho CA, Castro CMMB, Mascena GV, Maior GIS, Oliveira TKB and Brandt CT are PhDs.

■ Acknowledgements

Not applicable.

■ References

1. Ogbuanya AU, Ugwu NB, Enemuo VC, Nnadozie UU, Eni UE, Ewah RL, Ajuluchuku UE, Umezurike DA, Onah LN. Emergency laparotomy for peritonitis in the elderly: A Multicentre observational study of outcomes in Sub-Saharan Africa. *Afr J Emerg Med.* 2023;13(4):265–73. <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2023.08.005>
2. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, Padberg W, Weigand MA, Hecker M. Intraabdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(3):257–71. <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01752-7>
3. Rausei S, Pappalardo V, Ceresoli M, Catena F, Sartelli M, Chiarugi M, Kluger Y, Kirkpatrick A, Ansaloni L, Coccolini F; IROA study Group. Open abdomen management for severe peritonitis in elderly. Results from the prospective International Register of Open Abdomen (IROA): Cohort study. *Int J Surg.* 2020;82:240-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.08.030>
4. Bhaskar K, Clarke S, Moore LSP, Hughes S. Bacterial peritonitis in paediatric appendicitis; microbial epidemiology and antimicrobial management. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00591-1>
5. Salamone G, Licari L, Falco N, Augello G, Tutino R, Campanella S, Guercio G, Gulotta G. Mannheim Peritonitis Index (MPI) and elderly population: prognostic evaluation in acute secondary peritonitis. *G Chir.* 2016;37(6):243–9. <https://doi.org/10.11138/gchir/2016.37.6.243>
6. Mashbari H, Hemdi M, Chow KL, Doherty JC, Merlotti GJ, Salzman SL, Singares ES. A randomized controlled trial on intra-abdominal irrigation during emergency trauma

- laparotomy; time for yet another paradigm shift. *Bull Emerg Trauma*. 2018;6(2):100–7. <https://doi.org/10.29252/beat-060203>
7. Batyrshin IM, Shlyapnikov SA, Demko AE, Ostroumova YS, Sklizkov DS, Fomin DV, Tishkov AV, Strakh LV. Prediction and differentiated approach in the treatment of patients with secondary peritonitis and abdominal sepsis. *Khirurgiia (Mosk)*. 2020;(5):27–33. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202005127>
 8. Pörner D, Von Vietinghoff S, Nattermann J, Strassburg CP, Lutz P. Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(12):1567–78. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1915288>
 9. Moris D, Pappas T. Duration of antibiotics in complicated appendicitis. *Lancet*. 2023;402(10410):1327. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01567-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01567-2)
 10. Mascena GV, Figueiredo Filho CA, Lima Júnior MAX, Oliveira TKB, Gadelha DNB, Melo MCSC, Brandt CT. Fecal peritonitis in aging rat model. Therapeutic response to different antibiotic strategies. *Acta Cir Bras*. 2018;33(5):446–53. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201800500000007>
 11. Gadelha DN, Melo MC, Oliveira TK, Brandt CT. Autogenous fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion: morbidity, mortality and microbiological response. *Acta Cir Bras*. 2013;28(4):299–306. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502013000400010>
 12. Mascena GV, Melo MC, Gadelha DN, Oliveira TK, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. *Acta Cir Bras*. 2014;29(9):615–21. <https://doi.org/10.1590/S01028650201400150010>
 13. Bondar VM, Rago C, Cottone FJ, Wilkerson DK, Riggs J. Chlorhexidine lavage in the treatment of experimental intraabdominal infection. *Arch Surg*. 2000;135(3):309–14. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.3.309>
 14. Sener A, Sahbaz A, Sener LT, Tekkesin MS, Kaya B. Effect of intra-abdominally administered mesalazine (5-aminosalicylic acid) in experimental peritonitis. *North Clin Istanbul*. 2018;5(3):171–5. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.48379>
 15. Melo MC, Gadelha DN, Oliveira TK, Brandt CT. Alcohol extract of *Schinus terebinthifolius raddi* (*Schinus terebinthifolius* Raddi) as a local antimicrobial agent in severe autogenously fecal peritonitis in rats. *Acta Cir Bras*. 2014;29(Suppl.1):52–6. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001300010>
 16. Dabos KJ, Sfika E, Vlatta LJ, Giannikopoulos G. The effect of mastic gum on *Helicobacter pylori*: a randomized pilot study. *Phytomedicine*. 2010;17(3-4):296–9. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.09.010>
 17. Lins R, Vasconcelos FHP, Leite RB, Coelho-Soares RS, Barbosa DN. Clinical evaluation of mouthwash with extracts from aroeira (*Schinus terebinthifolius*) and chamomile (*Matricaria recutita* L.) on plaque and gingivitis. *Rev Bras Plantas Med*. 2013;15(1):112–20. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000100016>
 18. Amorim MMRD, Santos LC. Treatment of bacterial vaginosis with Aroeira (*Schinus terebinthifolius Raddi*) vaginal gel: randomized clinical trial. *Braz J Gynecol Obstet*. 2003;25(2):95–102. <https://doi.org/10.1590/S010072032003000200004>

19. Fukui H. Increased intestinal permeability and decreased barrier function: does it really influence the risk of inflammation? *Inflamm Intest Dis.* 2016;1(3):135–45. <https://doi.org/10.1159/000447252>
20. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, Boermeester M, Sartelli M, Coccolini F, Tarasconi A, De' Angelis N, Weber DG, Tolonen M, Birindelli A, Biffl W, Moore EE, Kelly M, Soreide K, Kashuk J, Ten Broek R, Gomes CA, Sugrue M, Davies RJ, Damaskos D, Leppäniemi A, Kirkpatrick A, Peitzman AB, Fraga GP, Maier RV, Coimbra R, Chiarugi M, Sganga G, Pisanu A, De' Angelis GL, Tan E, Van Goor H, Pata F, Di Carlo I, Chiara O, Litvin A, Campanile FC, Sakakushev B, Tomadze G, Demetrashvili Z, Latifi R, Abu-Zidan F, Romeo O, Segovia-Lohse H, Baiocchi G, Costa D, Rizoli S, Balogh ZJ, Bendinelli C, Scalea T, Ivatury R, Velmahos G, Andersson R, Kluger Y, Ansaloni L, Catena F. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):27. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00306-3>
21. Clements TW, Tolonen M, Ball CG, Kirkpatrick AW. Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies. *Scand J Surg.* 2021;110(2):139–49. <https://doi.org/10.1177/1457496920984078>
22. Zanders L, Kny M, Hahn A, Schmidt S, Wundersitz S, Todiras M, Lahmann I, Bandyopadhyay A, Wollersheim T, Kaderali L, Luft FC, Birchmeier C, Weber-Carstens S, Fielitz J. Sepsis induces interleukin 6, gp130/JAK2/STAT3, and muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(1):713–27. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12867>

APENDICE B - PERITONEAL HISTOPATHOLOGICAL CHANGES AND CULTURES AFTER AUTOGENOUS FECAL PERITONITIS INDUCED IN ELDERLY RAT MODEL: RESPONSE TO INTRAVENOUS USE OF MEROPENEM AND INTRA-ABDOMINAL INOCULATION OF 10% AQUEOUS EXTRACT OF SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS RADDI (ANACARDIACEAE)

ARTIGO 2

<https://doi.org/10.1590/acb400125>



ACTA CIRÚRGICA BRASILEIRA

Original Article

<https://doi.org/10.1590/acb400125>

Peritoneal histopathological changes and cultures after autogenous fecal peritonitis induced in elderly rat model: Response to intravenous use of meropenem and intra-abdominal inoculation of 10% aqueous extract of *Schinus Terebinthifolius Raddi* (Anacardiaceae)

Carlos Alberto Figueiredo Filho^{1*} , Celia Maria Machado Barbosa Castro¹ , Guilherme Veras Mascena² , Gustavo Ithamar Souto Maior, Tharcia Kiara Beserra Oliveira³ , Valéria Wanderley Pinto Brandão Marquis, Carlos Teixeira Brandt² 

1. Universidade Federal de Pernambuco –  Medicina Tropical – Recife (PB) – Brazil.
2. Universidade Federal de Pernambuco –  Hospital das Clínicas – Recife (PB) – Brazil.
3. Centro Universitário Facisa – Campina Grande (PB) – Brazil.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the peritoneal histopathological changes and culture after the use of intravenous meropenem and intraabdominal inoculation of 10% aqueous extract of anacardiaceae, in elderly rat model after autogenous fecal peritonitis induced.

Methods: Thirty 18-month-old Wistar rats received induction of autogenous fecal peritonitis and then were stratified into two groups: study I, treated with meropenem (40 mg/kg); and study II, treated with meropenem (40 mg/kg) and intraperitoneal 10% aqueous extract of anacardiaceae. Animals were monitored for 15 days until euthanasia. Peritoneal fragments were collected for histopathological and culture. The study was approved by Ethics Committee. **Results:** None study-II animals died, while in study I, one died before euthanasia. In study II, 20% of the animals showed histopathological changes, none positive peritoneal culture, but one blood culture was positive (10%). In study I, 50% of the animals presented histopathological changes, 40% positive peritoneal cultures, and 50% positive blood cultures. All results when evaluated in the morbidity score showed better outcome for study-II group ($p = 0,175$). **Conclusion:** The use of meropenem associated with intraperitoneal 10% aqueous anacardiaceae extract after induction of autogenous fecal peritonitis in elderly rats showed better outcome in the set of histopathological changes, negative peritoneal and blood cultures, when compared with the use of meropenem isolated.

Key words: Peritonitis. Aged. Carbapenems. Rats. Histology. Anacardiaceae.

*Corresponding author: calbertofilho23@hotmail.com

Received: Aug 8, 2024 | Accepted: Oct 20, 2024

Section editor: Maria de Lourdes Biondo-Simões 

Research performed at Experimental Research Unit, Faculty of Medical Sciences, Centro Universitário Facisa, Campina Grande (PB), Brazil. Part of the PhD thesis, Postgraduate Program in Tropical Medicine, Universidade Federal de Pernambuco. Mentors: Célia Maria Machado Barbosa de Castro and Carlos Teixeira Brandt.

■ Introduction

Intraperitoneal infections affecting persons aged ≥ 65 years old are difficult to diagnose etiologically, unusual presentation, increased severity and with a more reserved prognosis than in young individuals, leading to systemic septic conditions¹.

The management of antibiotic therapy for peritonitis has faced challenges with the emergence of multi-resistant bacteria, often requiring combined use of medications, as well as intra-abdominal interventions, to remove the focus of infection^{2,3}.

The peritoneum serves as a natural barrier, like a thin membrane, which internally covers the entire anterior abdominal wall and the abdominal viscera. Peritonitis, due to the inflammatory process, alters the permeability of the peritoneal membrane by damaging both the superficial mesothelial layer of the peritoneum and the submesothelial connective tissue and vasculature^{4,5}. There has been a frequent search for agents with bactericidal and anti-inflammatory action for intraperitoneal use during cavitory toilet surgeries, such as: mezalazine, dexamethasone, and extracts of medicinal plants^{6,7}.

In this context, Anacardiaceae extract is already widely used as an anti-inflammatory and antibacterial agent in vulvovaginitis, gastritis, and dermatitis, as it has components such as: squinol, masticadienoic acid, biflavonoids, hydroxymicadienoic acid, terebintifolic acid, and ursolic acid^{8,9}.

The objective of the present study was to investigate whether the intrabdominal use of *Anacardiaceae* extract in the surgical treatment of peritonitis, together with broad-spectrum intravenous antibiotic therapy, could act as an anti-inflammatory agent, potentially reducing peritoneal histopathological changes and bactericidal by decreasing the concentration of intraabdominal bacteria.

■ Methods

Thirty male Wistar rats (*Rattus Norvegicus*, *Rodentia*, *Mammalia*) at 18 months old, without any disease or injury from the breeding colony of the Faculty Medical Sciences of Campina Grande of the Centro Universitário Facisa, were included.

Initially, peritonitis was induced by intraperitoneal inoculation of a 10% autogenous fecal suspension prepared with 2 g of feces dissolved in 20 mL of 0.9% saline solution, homogenized and filtered with a gauze to remove the large particles.

The produced solution was injected into the intraperitoneal cavity at the dose of 4 mL/kg of 10% solution of feces (Fig. 1).

The animals were divided into two groups of 10 male rats each: study I and study II. All rats were submitted to intravenous administration of meropenem at the dose of 40 mg/kg six hours after the peritonitis induce. Only the group study II received an intraperitoneal inoculation of 10% aqueous extract of *Anacardiaceae*.

The animals that survived until the 15th day after induction of peritonitis were euthanized with intravenous administration of ketamine hydrochloride at the dose of 50 mg/kg and xylazine at the dose of 10 mg/kg.

The animals that died before the expected follow-up were also submitted to the same evaluated procedures.

Upon accessing the abdominal cavity (Fig. 2), the abdominal aorta was punctured with a 30×1.5 -mm needle, and 2 mL of blood was aspirated and sent to culture (Fig. 3).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 1 – Induction of peritonitis with autogenous fecal solution.



Source: Elaborated by the authors.

Figure 2 – Laparotomy to access the peritoneum.



Source: Elaborated by the authors.

Figure 3 – Abdominal aorta puncture to collect blood for culture.

Afterwards, we exercised fragments of the parietal peritoneum for culture and histopathological evaluation. The samples for histopathological evaluation were fixed in 10% neutral formalin solution, placed in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin (H&E).

For culture, the peritoneum fragments were inserted into brain heart infusion broth, incubated for six hours in an oven at 37°C, and plated on blood agar and salt mannitol agar. The grown gram-positive bacteria were identified through catalase, coagulase, optochin, and bacitracin testing. Gram-negative bacteria were identified using specific biochemical tests.

To stratify the morbidity of animals in the face of the infectious insult of fecal autogenous peritonitis, a score was used that included the results of blood culture, culture of peritoneal fragments, and histopathological changes, like acute infection (polymorphonuclear), chronic infection (monomorphonuclear), necrosis, and angiogenesis.

Scores 0–3: death before day 15

- 0: death from septic shock in the first 24 hours;
- 1: death between 24 and 48 hours;
- 2: death between 48 hours and eight days; 3: death between 8 and 15 days.

Scores 4–9: survival until day 15, followed by euthanasia

- 4: positive blood culture. Positive peritoneal culture and peritoneal histopathological changes found;
- 5: positive blood culture. Positive peritoneal culture and peritoneal histopathological changes not found;
- 6: positive blood culture. Negative peritoneal culture, peritoneal histopathological changes found;
- 7: negative blood culture. Positive peritoneal culture, peritoneal histopathological changes found;
- 8: negative blood culture. Negative peritoneal culture, peritoneal histopathological changes found; 9: negative blood culture. Negative peritoneal culture, peritoneal histopathological changes not found.

The samples were of convenience. Quantitative variables were expressed as means and standard deviations. Qualitative variables were expressed in frequencies. Shapiro-Wilk test and Kolmogorov-Smirnov test were used to verify data normality. The Mann-Whitney test was used to assess possible differences between morbidity scores in the two groups. Values of $p < 0.05$ were used to reject the null hypothesis.

■ Results

The blood cultures and peritoneal cultures findings are shown in Tables 1 and 2. These results were included in morbidity score for both groups.

Table 1 – Results of hemocultures

Study I		Study II	
Rat 1	Positive * <i>Streptococcus viridans</i> * <i>Escherichia coli</i>	Rat 1	Negative
Rat 2	Positive * <i>Escherichia coli</i> * <i>Staphylococcus aureus</i>	Rat 2	Positive * <i>Escherichia coli</i>
Rat 3	Positive * <i>Escherichia coli</i>	Rat 3	Negative
Rat 4	Negative	Rat 4	Negative
Rat 5	Negative	Rat 5	Negative
Rat 6	Positive * <i>Escherichia coli</i>	Rat 6	Negative
Rat 7	Negative	Rat 7	Negative
Rat 8	Positive * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Rat 8	Negative
Rat 9	Negative	Rat 9	Negative
Rat 10	Negative	Rat 10	Negative

* Bacteria isolated in blood culture. Source: Elaborated by the authors.

Table 2 – Results of peritoneal cultures

Study I		Study II	
Rat 1	Positive * <i>Escherichia coli</i>	Rat 1	Negative
Rat 2	Negative	Rat 2	Negative
Rat 3	Positive * <i>Escherichia coli</i>	Rat 3	Negative
Rat 4	Negative	Rat 4	Negative
Rat 5	Negative	Rat 5	Negative
Rat 6	Positive * <i>Escherichia coli</i>	Rat 6	Negative
Rat 7	Negative	Rat 7	Negative
Rat 8	Positive * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Rat 8	Negative
Rat 9	Negative	Rat 9	Negative
Rat 10	Negative	Rat 10	Negative

* Bacteria isolated in blood culture. Source: Elaborated by the authors.

None of the study-II rats died during follow-up, but in study-I group one animal did (Rat 2) (Fig. 4). This result was included in morbidity score for both groups.



Source: Elaborated by the authors.

Figure 4 – Peritonitis in rat 2 from study-I group that died during follow-up.

When evaluating the peritoneal histopathological findings, we observed the following alterations: acute infection (polymorphonuclear), chronic infection (monomorphonuclear), necrosis, and angiogenesis. These results were included in morbidity score for both groups (Table 3 and Figs. 5 and 6).

Table 3 – Results of peritoneal histopathological findings: acute infection (polymorphonuclear), chronic infection (mono morphonuclear), necrosis and angiogenesis.

Study I		Study II	
Rat 1	Positive *Polymorphonuclear *Angiogenesis	Rat 1	Negative
Rat 2	Negative	Rat 2	Positive
Rat 3	Positive *Polymorphonuclear *Angiogenesis *Necrosis *Monomorphonuclear	Rat 3	Negative
Rat 4	Negative	Rat 4	Positive
Rat 5	Negative	Rat 5	Negative
Rat 6	Positive *Polymorphonuclear *Angiogenesis	Rat 6	Negative
Rat 7	Negative	Rat 7	Negative
Rat 8	Positive *Polymorphonuclear *Angiogenesis	Rat 8	Negative
Rat 9	Negative	Rat 9	Negative
Rat 10	Negative	Rat 10	Negative

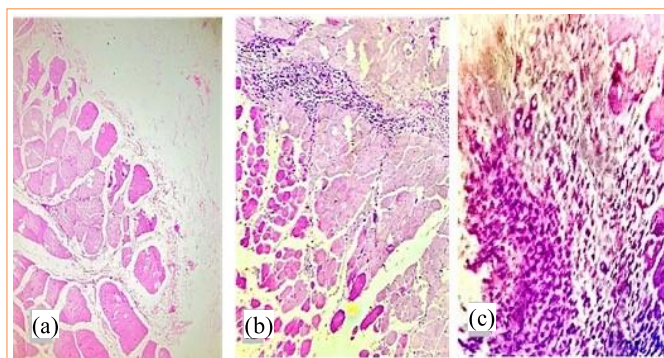
* Peritoneal histopathological findings. Source: Elaborated by the authors.

The mean of the morbidity score of the study I and study II was, respectively: 6.3 ± 0.5 and 8.6 ± 0.4 , resulted in a better outcome for the study-II group, with a significant difference between the means ($p = 0.175$) (Table 4 and Fig. 7).



Source: Elaborated by the authors.

Figure 5 – Fragment of peritoneum fixed in 10% neutral formalin solution.



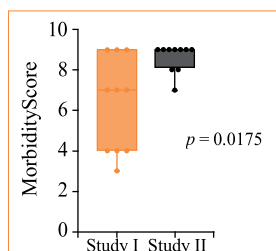
Source: Elaborated by the authors.

Figure 6 – (a) Study II: muscle tissue and connective tissue without inflammatory changes; (b) study I: perivascular lymphoplasmocytic inflammatory infiltrate dissecting the muscle fibers; (c) study II: granulation tissue with angiogenesis, fibroblast proliferation and lymphohistiocytic inflammatory infiltrate.

Table 4 – Results of the means of the morbidity scores in each group.

	Mean Score	$p < 0.05$
Study I	6.3 ± 0.5	$*p = 0.0175$
Study II	8.6 ± 0.4	

*Mann-Whitney test. Source: Elaborated by the authors.



Source: Elaborated by the authors.

Figure 7 – Comparison of morbidity scores in both groups.

■ Discussion

Most of the experimental models involving peritonitis use the inoculation of intra-abdominal fecal solution in order to mimic intra-abdominal infection site in the human population. Although more than half of the cases of peritonitis occur in the elderly population, few studies use old animals in their methodologies¹⁰⁻¹².

In the present study, the production of an experimental model with elderly Wistar rats was satisfactory, based on intraperitoneal inoculation of 10% autogenous fecal solution at the dose of 4 mL/kg, capable of developing an insult of peritonitis without necessarily culminating in death.

In this study, animals that received intravenous infusion of meropenem combined with intraperitoneal inoculation of *Anacardiaceae* extract showed fewer histopathological changes in the peritoneum, suggesting that the peritoneal barrier was kept intact, without increased permeability¹³.

The results of peritoneal fragment cultures with lower positivity in this study suggest that the intraperitoneal use of a *Anacardiaceae* extract for the local treatment of peritonitis as a bactericidal agent is promising, possibly due to the action of terebintifolic acid, a phenol which has significant antimicrobial activity against several strains of bacteria¹⁴.

The synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) derived from medicinal plants represents a promising alternative in the development of antimicrobial agents. In a recent innovative study, the aqueous extract of *Anacardiaceae* leaves proved to be effective in the synthesis of AgNPs, presenting greater antimicrobial potential when compared to the original extract¹⁵.

Therefore, studies involving sepsis and peritonitis, especially in the elderly, must insist on the challenge of studying new therapeutic approaches, including the evaluation of medicinal plant extracts as an adjuvant in the intraperitoneal removal of the infectious focus.

■ Conclusion

The use of meropenem associated with 10% aqueous extract of *Anacardiaceae* intraperitoneally after induction of autogenous fecal peritonitis in elderly rats showed better evolution in morbidity scores that include histopathological and peritoneal changes and negative blood cultures when compared to the use of meropenem alone.

■ Conflict of interest

Nothing to declare.

■ Author's contributions

Acquisition of data: Marquis VWPB, Figueiredo Filho CA, Maior GIS and Oliveira TKB; **Statistical analysis:** Figueiredo Filho CA and Mascena GV; **Manuscript writing:** Figueiredo Filho CA; **Critical revision:** Brandt CT, Castro CMMB and Figueiredo Filho CA.

■ Data availability statement

The data will be available upon request.

■ Funding

Not applicable.

■ About the authors

Figueiredo Filho CA, Castro CMMB, Mascena GV, Maior GIS, Oliveira TKB, Marquis VWPB and Brandt CT are PhDs.

■ Acknowledgements

To Figueiredo Filho SB, medical student at the Universidade de Rio Verde, for technical editing and writing assistance; Nascimento TAD, Medical student at the Centro Universitário Facisa, for technical editing and writing assistance; and Neto HDMC, medical student at the Centro Universitário Facisa, for technical editing and writing assistance.

■ References

1. Wang HX, Han B, Zhao YY, Kou L, Guo LL, Sun TW, Song LJ. Serum D-dimer as a potential new biomarker for prognosis in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(13):e19563. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019563>
2. Ojo A, Omoareghan Irabor D. Bacterial and antibiotic sensitivity pattern in secondary peritonitis. *J West Afr Coll Surg*. 2022;12(4):82–7. https://doi.org/10.4103/jwas.jwas_155_22
3. Li PK, Chow KM, Cho Y, Fan S, Figueiredo AE, Harris T, Kanjanabuch T, Kim YL, Madero M, Malyszko J, Mehrotra R, Okpechi IG, Perl J, Piraino B, Runnegar N, Teitelbaum I, Wong JK, Yu X, Johnson DW. ISPD peritonitis guideline

- recommendations: 2022 update on prevention and treatment. *Perit Dial Int.* 2022;42(2):110–53. <https://doi.org/10.1177/08968608221080586>
4. Yakymenko O, Suchok S, Lukiiianets O, Havryliuk A. Macroscopic and histopathological features of acute peritoneal infection in diabetic and euglycemic Wistar rats. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;28(1):30–4. <https://doi.org/10.5114/pedm.2022.112497>
 5. Ito T, Shintani Y, Fields L, Shiraishi M, Podaru MN, Kainuma S, Yamashita K, Kobayashi K, Perretti M, LewisMcDougall F, Suzuki K. Cell barrier function of resident peritoneal macrophages in post-operative adhesions. *Nat Commun.* 2021;12(1):2232. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22536-y>
 6. Melo MCSC, Gadelha DNB, Oliveira TKB, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion. Response to intraperitoneal moxifloxacin combined with dexamethasone. *Acta Cir Bras.* 2014;29(2):76–81. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502014000200001>
 7. Wang X, Dongzhi Z, Li Y, Xie M, Li X, Yuan R, Li B, Panichayupakaranant P, Huang S. *Ajania purpurea* extract attenuates LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells and peritonitis mice. *Biol Pharm Bull.* 2022;45(12):1847–52. <https://doi.org/10.1248/bpb.b22-00388>
 8. Silva Nascimento M, Santos PH, Abreu FF, Shan AYKV, Amaral RG, Andrade LN, Souto EB, Santos MIS, de Souza Graça A, Souza JB, Raimundo e Silva JP, Tavares JF, Oliveira e Silva AM, Correa CB, Montalvão MM, Piacente S, Pizza C, Camargo EA, Santos Estevam C. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Brazilian pepper) leaves extract: in vitro and in vivo evidence of anti-inflammatory and antioxidant properties. *Inflammopharmacology.* 2023;31(5):2505–19. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01316-8>
 9. Costa da Silva MM, Bezerra de Araújo Neto J, Lucas dos Santos AT, Moraes Oliveira-Tintino CD, Araújo ACJ, Freitas PR, Silva LE, Amaral W, Deschamps C, Azevedo FR, Gonçalves Lima CM, Golubkina N, Calixto-Júnior JT, RibeiroFilho J, Coutinho HDM, Caruso G, Tintino SR. Antibiotic-potentiating activity of the *Schinus Terebinthifolius* Raddi essential oil against MDR bacterial strains. *Plants (Basel).* 2023;12(8):1587. <https://doi.org/10.3390/plants12081587>
 10. Mascena GV, Melo MCSC, Gadelha DNB, Oliveira TKB, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in aging Wistar rats. Response to intravenous meropenem. *Acta Cir Bras.* 2014;29(9):615–21. <https://doi.org/10.1590/S01028650201400150010>
 11. Melo MCSC, Gadelha DNB, Oliveira TKB, Brandt CT. Alcohol extract of *Schinus terebinthifolius raddi* (anacardiaceae) as a local antimicrobial agent in severe autogenously fecal peritonitis in rats. *Acta Cir Bras.* 2014;29(Suppl.1):52–6. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001300010>
 12. Mascena GV, Figueiredo Filho CA, Lima Júnior MAX, Oliveira TKB, Gadelha DNB, Melo MCSC, Brandt CT. Fecal peritonitis in aging rat model. Therapeutic response to different antibiotic strategies. *Acta Cir Bras.* 2018;33(5):446– 53. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180050000007>

13. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas-Barato F, Riveros-Dueñas R. The peritoneum: beyond the tissue – a review. *Front Physiol.* 2018;9:738. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00738>
14. Cascaes MM, Carneiro ODS, Nascimento LDD, Moraes ÂAB, Oliveira MS, Cruz JN, Guilhon GMSP, Andrade EHA. Essential oils from annonaceae species from Brazil: a systematic review of their phytochemistry, and biological activities. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22):12140. <https://doi.org/10.3390/ijms222212140>
15. Ferreira MD, Souza Neta LC, Brandão GC, dos Santos WNL. Evaluation of the antimicrobial activity of silver nanoparticles biosynthesized from the aqueous extract of *Schinus terebinthifolius* Raddi leaves. *Biotechnol Appl Biochem.* 2023;70(3):1001–14. <https://doi.org/10.1002/bab.2415>

ANEXO A - PARECER DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM USO DE ANIMAIS (CEUA/CESED)



PARECER

NÚMERO DO PROJETO/ PROTOCOLO : 6520042016

CIAEP/CONCEA Nº: 01.001.2012

DATA DO PARECER: 20/04/2016

1. Pesquisador Responsável: **Carlos Alberto Figueiredo Filho**

Título do Projeto: PERITONITE FECAL AUTÓGENA EM RATOS IDOSOS. RESPOSTA AO USO DE MEROPENEM INTRAVENOSO.

2. Considerações: Este projeto envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794 de 08 de outubro de 2008, do decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA, e foi **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do CESED, em 20 / 04 / 2016.

Vigência do Projeto	01 de janeiro de 2016 a 01 de março de 2017
Espécie / linhagem	Rattus norvegicus, Rodentiamammalia; Ratos Wistar
Nº de animais	90
Peso / idade	18 meses
Sexo	Indeterminado
Origem	Biotério FCM

Parecer Final: APROVADO

Thárcia Kiara B. de Oliveira
Coordenadora do CEUA-CESED



Av. Senador Argemiro de Figueiredo, 1901 - II
 CEP: 58104-590 - Campina Grande, PB Fone: 83 2101.
 www.cesed.br | facisa@cesed.br | fcm@cesed.br | esac@cesed.br
 CNPJ: 02.108.023/0001