

EFEITOS DO TRATAMENTO TÓPICO COM O LÁTEX DA *EUPHORBIA TIRUCALLI* NA SOBREVIDA E NAS ADERÊNCIAS INTESTINAIS DE RATOS COM PERITONITE EXPERIMENTAL

Effects of topical treatment with Euphorbia tirucalli latex on the survival and intestinal adhesions in rats with experimental peritonitis

Lilhian Alves de **ARAÚJO**¹, Fátima **MRUÉ**¹, Roberpaulo Anacleto **NEVES**¹, Maxley Martins **ALVES**¹, Nelson Jorge da **SILVA-JÚNIOR**¹, Marcelo Seixo de Brito **SILVA**², Paulo Roberto de **MELO-REIS**¹

Trabalho realizado no ¹Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Área V, Campus I, Pontifícia Universidade Católica de Goiás e ²Departamento de Medicina Veterinária, Escola de Veterinária, Campus Samambaia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

DESCRITORES: Peritonite. Euphorbia tirucalli. Sobrevida.

Correspondência:
 Lilhian Alves de Araújo
 E-mail: lilhianalves@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
 Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 05/05/2015
 Aceito para publicação: 18/08/2018

HEADINGS - Peritonitis. Euphorbia tirucalli. Survival.

RESUMO – Racional: O uso de plantas da família Euphorbiaceae, principalmente a *Euphorbia tirucalli* (avelós), tem sido popularmente difundido para o tratamento de uma variedade de doenças de natureza infecciosa, tumoral e inflamatória. **Objetivo:** Avaliar o efeito do tratamento tópico com a solução aquosa do látex do avelós na sobrevida e nas aderências intestinais de ratos com peritonite experimental. **Métodos:** Foi induzido peritonite em 24 ratos Wistar e randomizados em quatro grupos de seis, assim distribuídos: 1) Controle - (n=6), nenhum tratamento; 2) Antibiótico - (n=6), tratamento com dose única intramuscular de antibiótico Unasyn (Pfizer - São Paulo); 3) Salina - (n=6), lavagem da cavidade abdominal com solução fisiológica 0,9%; 4) *E.tirucalli* - (n=6), lavagem da cavidade abdominal com *E. tirucalli* na concentração de 12 mg/ml. Os animais que morreram foram submetidos à necropsia e o horário do óbito anotado. Os sobreviventes foram submetidos à eutanásia no 11º dia de pós-operatório e, posteriormente, realizou-se a necropsia para avaliação da formação de aderências. **Resultados:** Os grupos controle e antibiótico obtiveram diferença significativa ($p < 0,01$) com relação às horas de vida entre os grupos salina e *E. tirucalli*. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) na sobrevida dos animais dos grupos salina e *E. tirucalli*, no entanto, houve um óbito no grupo salina. A necropsia dos animais dos grupos salina e *E. tirucalli* mostrou aderências firmes e resistentes à manipulação entre alças intestinais e parede abdominal. Os demais grupos não tiveram formação de aderências. **Conclusão:** O tratamento tópico com o látex da *E. tirucalli* estimulou maior formação de aderências intestinais e evitou o óbito de todos os animais com peritonite até o período avaliado.

ABSTRACT – Background: The use of plants of the family Euphorbiaceae, particularly *Euphorbia tirucalli* (avelós) has been popularly widespread for treating a variety of diseases of infectious, tumoral, and inflammatory. **Aim:** To demonstrated antimicrobial and immunomodulatory effects of these extracts, evaluating the effect of a topical treatment with an aqueous solution of avelós latex on the survival and on intestinal adhesions in rats with experimental peritonitis. **Methods:** Peritonitis was induced in 24 Wistar rats, that were randomized into four groups of six as follows: (1) Control group (n=6), no treatment; (2) Antibiotic group (n=6), treatment with a single intramuscular dose of antibiotic Unasyn; (3) Saline group (n=6), the abdominal cavity was washed with 0.9% saline; and (4) *E.tirucalli* group (n=6), the abdominal cavity was washed with *E. tirucalli* at a concentration of 12 mg/ml. The animals that died were necropsied, and the time of death was recorded. The survivors were killed on postoperative day 11, and necropsy was subsequently performed for evaluation of the intestinal adhesions. **Results:** Significant differences were observed in the control and antibiotic groups ($p < 0.01$) with respect to the survival hours when compared with the saline and *E. tirucalli* groups. There was no significant difference ($p > 0.05$) in the survival of animals in the saline and *E. tirucalli* groups; however, one animal died in the saline group. Necropsy of the animals in the saline and *E. tirucalli* groups showed strong adhesions resistant to manipulation, between the intestinal loops and abdominal wall. The remaining groups did not show any adhesions. **Conclusions:** Topical treatment with *E. tirucalli* latex stimulated an increased formation of intestinal adhesions and prevented the death of all animals with peritonitis.

INTRODUÇÃO

Peritonite é doença grave, decorrente da resposta inflamatória na membrana serosa que reveste parte da cavidade abdominal e vísceras. As respostas imediatas à peritonite são hipertermia, distensão de alças intestinais, hiperemia, acúmulo de gases e líquidos, hipovolemia e dor. Concomitantemente, surgem as respostas cardíacas, respiratórias, renais e metabólicas. Ocorre também elevado aporte de fibroblastos que produzem fibrina, responsável pela formação de aderências intra-abdominais^{17,20,21,28}.

Apesar de frequentemente o tratamento das peritonites incluir remoção mecânica de contaminantes através de lavagens peritoneais com solução fisiológica, administração de antibióticos e restauração de integridade abdominal associada a modernas unidades de tratamento intensivo e cirúrgico, atualmente, a peritonite ainda é responsável por aproximadamente 50% dos óbitos por seps^{1,7,12,19}.

A *Euphorbia tirucalli*, da família Euphorbiaceae, é uma planta utilizada na medicina popular. Proveniente da África e trazida para o Brasil com fins ornamentais, é comumente conhecida como avelós. Produz látex de coloração branca amplamente utilizado pela medicina popular brasileira no tratamento de lesões, doenças infecciosas, tumores e doenças inflamatórias^{2,9,25,29,30}.

Em pesquisas científicas, o látex tem apresentado atividade imunomoduladora^{3,5,13} e ainda, o extrato etanólico da *E. tirucalli*, utilizado *in vitro* em várias concentrações, exibiu atividade antimicrobiana contra diversas cepas de bactérias, dentre elas, a *Escherichia coli*, que apresenta fundamental importância por ser uma das mais frequentes espécies bacterianas encontradas na peritonite fecal^{10,11,16,23,26}.

Tendo em vista a utilização popular da *E. tirucalli* no tratamento de doenças e pesquisas anteriores que demonstram efeitos antimicrobianos e imunomoduladores, neste estudo objetivou-se avaliar o efeito do tratamento tópico com a solução aquosa do látex do avelós na sobrevida e nas aderências intestinais de ratos com peritonite experimental fecal.

MÉTODOS

Animais utilizados para experimentação

Para realizar o estudo, foram utilizados 24 ratos (*Rattus norvegicus*) linhagem Wistar, machos e adultos, apresentando peso corpóreo variando entre 200 a 300 g, procedentes do Biotério Central da Pontifícia Universidade Católica de Goiás e faixa etária entre dois e três meses. O experimento foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da instituição, protocolo 006/2012, e seguiu conforme padrões internacionais e Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório-SBCAL.

Certificação botânica da *Euphorbia tirucalli*

A planta *E. tirucalli* encontrava-se no Laboratório de Estudos Experimentais e Biotecnológicos do Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (LEB/MCAS-PUC Goiás) (-16° 40' 32.79", - 49° 14' 38.58"). A identificação botânica do exemplar utilizado no experimento foi realizada pelo Dr. José Ângelo Rizzo, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás (ICB-UFG). A exsicata foi depositada no herbário da referida instituição, número de registro 47797.

Diluição do látex da *Euphorbia tirucalli*

A seiva foi extraída por meio de uma incisão no tronco e nos galhos da planta adulta, em seguida, coletada utilizando-se seringa descartável, pesada e transferida imediatamente para um recipiente de vidro estéril contendo água destilada. A concentração inicial foi de 0,1 ml de látex puro correspondente a 120 mg. Após sua diluição em 9,9 ml de água destilada, sua concentração final foi de 12 mg/ml. Esta concentração final foi estabelecida durante avaliação toxicológica em experimento prévio. A qualidade da solução foi determinada pela ausência de coágulos e pela sua homogeneidade. Este material ficou estocado a 4°C pelo período máximo de 30 dias^{14,15}.

Indução da peritonite

Os animais foram anestesiados no músculo da face anterior da coxa direita, com cloridrato de cetamina 10% (Syntec – Uso Veterinário) na dose de 12,5 mg/kg de peso do animal. Posteriormente, foi injetada no quadrante superior esquerdo do abdome solução de 5 ml/kg de fezes recentes dos animais (2 g) diluídas em 17 ml de solução salina. Antes da injeção, a referida suspensão foi filtrada em gaze a fim de permitir a passagem pelo interior da agulha em direção à cavidade⁶.

Coleta de sangue e análise laboratorial

Para confirmação do diagnóstico de peritonite, foram coletados 0,5 ml de sangue da veia caudal dos ratos com seringa de insulina heparinizada, após antisepsia com álcool 70% e transferido para tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético. Após, foram realizadas contagem total de leucócitos (câmara de Neubauer, New Optics, São Paulo, Brasil) e diferencial em esfregaços corados com panótico, visualizados em microscópio de luz (Nikon, Modelo Eclipse E-200).

Procedimento experimental

Seis horas após a indução da peritonite com injeção de suspensão de fezes, 24 ratos foram randomizados em quatro grupos: 1) Controle (n=6), nenhum tratamento; 2) Antibiótico (n=6), tratamento com dose única intramuscular de antibiótico Unasyn (Pfizer, São Paulo) 30 mg; 3) Salina (n=6), lavagem da cavidade abdominal com solução fisiológica 0,9%; 4) *E. tirucalli* (n=6), lavagem da cavidade abdominal com o látex da *E. tirucalli* na concentração de 12 mg/ml.

Nos grupos Salina e *E. tirucalli* os ratos foram anestesiados via intramuscular na face anterior da coxa direita, com mistura de cloridrato de xilazina 2% (Syntec, São Paulo, Brasil - uso veterinário) na dose de 2,5 mg/kg e cloridrato de cetamina 10% (Syntec, São Paulo, Brasil - uso veterinário) na dose de 50 mg/kg, então submetidos à laparotomia mediana com cerca de 2 cm de comprimento. Posteriormente, foram colocadas as soluções utilizadas para as lavagens abdominais (solução fisiológica 0,9% nos animais do grupo 3, *E. tirucalli* 12 mg/ml nos animais do grupo 4 na quantidade de 5 ml e deixadas por 2 min, após esse procedimento, o líquido peritoneal foi aspirado e enxugado. A parede abdominal foi suturada em dois planos com mononylon 4-0 e chuleio simples.

Os animais que morreram foram submetidos à necropsia e o horário do óbito foi anotado. Os sobreviventes foram submetidos à eutanásia com dose letal de cetamina no 11º dia de pós-operatório e foram examinados na cavidade abdominal as possíveis aderências e os focos de infecção macroscópicos. As aderências foram classificadas em seis graus: grau 0 - ausência de aderências; grau 1 - número reduzido de aderências, de caráter fibrinoso, facilmente desfeitas pela manipulação; grau 2 - aderências firmes, resistentes à manipulação, entre alças intestinais, porém não envolvendo a parede abdominal; grau 3 - aderências firmes, resistentes à manipulação, entre a parede abdominal e um órgão ou estrutura; grau 4 - aderências firmes, resistentes à manipulação, entre a parede abdominal e mais de um órgão ou estrutura; grau 5 - aderências firmes, resistentes à manipulação, entre alças e parede abdominal com fistula entérica⁸.

Análise estatística

A fim de comparar as diferenças entre os dados foi usada estatística descritiva, ANOVA (análise de variância), seguido do teste Tukey, que demonstra entre quais grupos a diferença foi significativa. Para todas as análises foi adotado um nível de significância de $p < 0,05$. Utilizou-se o programa estatístico Bioestat 5.0⁴.

RESULTADOS

Análise laboratorial

A contagem total e diferencial de leucócitos foi realizada apenas para confirmação do processo infeccioso (peritonite) antes dos respectivos tratamentos. Evidenciou-se leucocitose em todos os grupos do experimento quando comparados aos valores hematológicos de referência (Tabela 1).

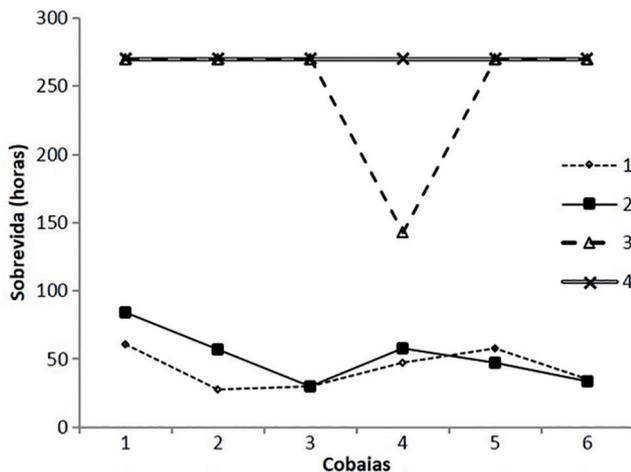
TABELA 1 - Estatística descritiva das análises laboratoriais entre os grupos controle (1), antibiótico (2), salina (3) e *E. tirucalli* (4)

Parâmetros	Grupos			
	1 (Controle)	2 (Antibiótico)	3 (Salina)	4 (<i>E.tirucalli</i>)
Linfócitos (103 µL)				
Média (±DP)	7579±2034	7848±2556	7131±1305	6568±1145
Variação	3960-9768	5490-11660	5796-9048	5301-8640
Monócitos				
Média (±DP)	264±121	149±79	301±176	363±45
Variação	112-396	0-260	134-580	282-405
Eosinófilos				
Média (±DP)	0±0	0±0	0±0	0±0
Variação	0-0	0-0	0-0	0-0
Neutrófilos Seg.				
Média (±DP)	3017±568	6202±3039	5166±2979	4342±1500
Variação	2375-3968	3510-10120	1683-8670	2632-6700
Neutrófilos bast.				
Média (±DP)	223±163	0±0	212±181	177±198
Variação	0-396	0-0	0-510	0-405
Basófilos				
Média (±DP)	0±0	16±39	0±0	0±0
Variação	0-0	0-96	0-0	0-0
Leucócitos Totais				
Média (±DP)	11100±2402	14233±5599	12783±2533	11233±1633
Variação	6600-13200	9000-22000	9900-17000	9300-13500

DP=desvio-padrão

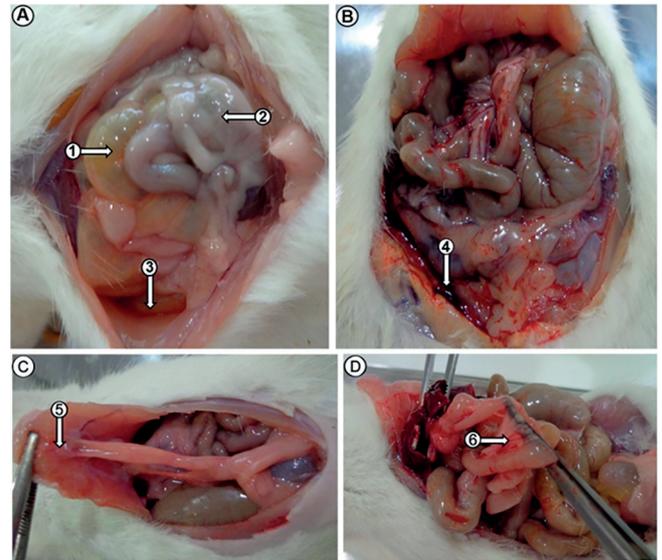
Sobrevida

Os animais dos grupos Controle e Antibiótico não sobreviveram até o 11º dia de avaliação do experimento (270 h), sendo a diferença entre eles e os demais grupos, em horas de vida, estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Os dos grupos Salina e *E. tirucalli* foram os que sobreviveram até o final do experimento, sendo que uma cobaia do grupo Salina morreu antes desse período, com 143 horas de vida. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) na sobrevivida dos animais restantes dos grupos Salina e *E. tirucalli* (Figura 1).

**FIGURA 1** - Sobrevida em horas dos grupos Controle (1), Antibiótico (2), Salina (3) e *E. tirucalli* (4)

Necropsias

A necropsia de todos os animais dos grupos controle e antibiótico revelou peritonite difusa com odor fétido, hiperemia generalizada, líquido peritoneal turvo, fibrina, abscessos e alguns animais apresentavam dilatação enterocolônica, necrose em segmentos hepáticos e hemorragia (Figura 2A-B). A necropsia dos animais dos grupos Salina e *E. tirucalli* mostrou apenas aderências entre alças intestinais e parede abdominal, em maior número no grupo *E. tirucalli* (Figura 2C-D). Não houve formação de abscessos em nenhum dos grupos.

**FIGURA 2** - Necropsia dos animais dos grupos Controle (A), Antibiótico (B), Salina (C) e *E. tirucalli* (D): as imagens demonstram dilatação enterocolônica (A-1), fibrina (A-2), líquido peritoneal turvo (A-3), pontos hemorrágicos na cavidade (B-4), aderência em parede abdominal (C-5) e aderência entre alças intestinais (D-6)

Os graus de aderências encontradas em todos os animais podem ser vistos na Tabela 2. No grupo tratado com solução fisiológica houve formação de aderências grau 2, e no tratado com o látex houve maior formação de aderências grau 3.

TABELA 2 - Classificação em graus de aderências peritoneais entre os seis indivíduos dentro dos grupos Controle (1), Antibiótico (2), Salina (3) e *E. tirucalli* (4)

Grau*	Grupos/Indivíduos				Total
	Controle	Antibiótico	Salina	<i>E.tirucalli</i>	
0	6	5	3	0	14
1	0	1	2	3	6
2	0	0	1	0	1
3	0	0	0	3	3
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
Total	6	6	6	6	24

*Grau 0=ausência de aderências; grau 1=número reduzido de aderências, de caráter fibrinoso, facilmente desfeitas pela manipulação; grau 2=aderências firmes, resistentes à manipulação, entre alças intestinais, porém não envolvendo a parede abdominal; grau 3=aderências firmes, resistentes à manipulação, entre a parede abdominal e um órgão ou estrutura; grau 4=aderências firmes, resistentes à manipulação, entre a parede abdominal e mais de um órgão ou estrutura; grau 5=aderências firmes, resistentes à manipulação, entre alças e parede abdominal com fístula entérica⁸.

DISCUSSÃO

As plantas constituem rica fonte de compostos bioativos que podem interagir com o nosso organismo contribuindo para a descoberta de novos fármacos e auxiliando as práticas terapêuticas visando prevenir, curar ou subtrair os sintomas das enfermidades²².

No presente estudo, a lavagem da cavidade abdominal com o látex da *E. tirucalli* 12 mg/ml aumentou a sobrevivida dos animais portadores de peritonite fecal até o período avaliado. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos onde a morte dos animais com peritonite fecal foi evitada após lavagem peritoneal com lidocaína⁶ e clorexidina⁷.

Cumpre ressaltar que no grupo em que se fez lavagem da cavidade peritoneal com solução fisiológica (salina) houve

maior sobrevida do que nos grupos Controle e Antibiótico. A beneficência na sobrevida de ratos com peritonite fecal, após tratamento com lavagem peritoneal de solução fisiológica, já tinha sido confirmada e descrita anteriormente.²⁴ Sabe-se que ela é utilizada por grande número de cirurgiões, no entanto, ainda há controvérsias²⁷.

A lavagem peritoneal com solução fisiológica aumentou a sobrevida dos animais, assim como a lavagem com a *E. tirucalli*; no entanto, com o látex não houve nenhum óbito até o período avaliado. Outro fator que pode ter contribuído para a maior sobrevida dos animais nos grupos Salina e *E. tirucalli*, foi o tempo apropriado para o início do tratamento após a indução da peritonite, consequentemente menor tempo de infecção. A literatura cita melhores prognósticos quando o procedimento terapêutico se inicia desde 5 min até 6 h após a indução da peritonite²⁴.

Durante as necropsias dos animais para avaliação de aderências e focos macroscópicos de infecção, foram encontrados nos grupos Controle e Antibiótico, sinais de infecção peritoneal difusa sem aderências. Os animais tratados somente com antibiótico intramuscular não apresentaram melhora na evolução clínica, sendo o tempo de sobrevida e avaliação de necropsia muito parecidos com o grupo Controle. A escolha do antibiótico usado neste grupo decorreu de sua atividade bactericida e comprovada eficácia contra a microbiota provável presente no trato gastrointestinal, comumente indicado no tratamento de peritonite secundária. No entanto, somente o antibiótico sistêmico dose única, sem ação direta sobre a contaminação abdominal não foi suficiente para aumentar a sobrevida dos animais. Resultado semelhante foi encontrado na sobrevida de ratos com peritonite tratados apenas com dose única intramuscular dos antibióticos gentamicina e clindamicina⁷.

Nos grupos salina e *E. Tirucalli*, não havia sinais macroscópicos de infecção, apenas aderências, sendo mais firmes e resistentes à manipulação, envolvendo parede abdominal e alças intestinais no grupo *E. tirucalli*. Este pode ter sido mais um fator coadjuvante no aumento da sobrevida dos animais tratados com o látex, uma vez que atribuiu-se às aderências, a função de isolar os processos sépticos (abscessos) e proteger o organismo da disseminação bacteriana. A inibição dessas aderências é acompanhada de maior mortalidade decorrente do processo séptico intra-abdominal generalizado¹⁸.

Estudos adicionais *in vivo*, utilizando modelos de peritonite associados ao tratamento com princípios ativos isolados do látex da *E. tirucalli*, seriam relevantes para comparação de resultados e caracterizar detalhadamente seus efeitos benéficos no quadro de peritonite secundária.

CONCLUSÃO

O tratamento com a lavagem de *E. tirucalli* e solução fisiológica levaram os animais a sobreviverem pelo mesmo período, sem nenhum óbito no grupo tratado com o látex até o período avaliado. Houve ainda, maior formação de aderências intestinais firmes e resistentes na manipulação no grupo de animais tratados com *E. tirucalli*.

REFERÊNCIAS

1. Aguiar JLA, Moreira IEG, Chaves MM, Lopes SL, Santana V. Peritonite experimental: Modificação técnica do modelo de ligadura do ceco em ratos. An Fac Med Univ Fed Pernamb 1996, 41: 59-62.
2. Amirghofran Z, Bahmani M, Azadmehr A, Javidnia K. Induction of apoptosis in leukemia cell lines by *Linum persicum* and *Euphorbia cheiradenia*. J Cancer Res Clin Oncol 2006, 132: 427-32.
3. Avelar BA, Lélis FJN, Avelar RS, Weber M, Souza FEM, Lopes MTP, Martins FOA, Brito MGEA. The crude latex of *Euphorbia tirucalli* modulates the cytokine response of leukocytes, especially CD4+ T lymphocytes. Rev Bras Farmacogn 2011, 21: 662-7.
4. Ayres M, Ayres JM, Ayres DL, Santos AAS. BioEstat: Aplicações estatísticas na área de ciências bio-médicas. 4. ed. Sociedade Civil Mamirauá, 2007.
5. Bani S, Kaul A, Khan B, Gupta VK, Satti NK, Suri KA, Qazi GN. Anti-arthritis activity of a biopolymeric fraction from *Euphorbia tirucalli*. J Ethnopharmacol 2007; 110: 92-8.
6. Brocco MC, Paulo DNS, Baptista JFA, Carraretto AR, Ferrari TA, Silva AL. Efeito da lavagem peritoneal com bupivacaína na sobrevida de ratos com peritonite fecal. Rev Bras Anesthesiol 2008, 58: 470-9.
7. Carneiro BGMC, Petroianu A, Rodrigues FHOC, Rocha RF. Estudo comparativo entre diversos tipos de tratamento para peritonite fecal em ratos. Rev Col Bras Cir 2001, 29: 43-8.
8. Diogo FA, Lazarini, B. C. M, Vieira JF, Silva GJ, Gomes HL. Avaliação das aderências pós-operatórias em ratos submetidos a peritoniotomias com tela de polipropileno associada à nitrofurazona. Arq Gastroenterol 2004, 41: 245-9.
9. Fernandez AA, Saenz MT, Arroyo M, de la Puerta R, Garcia MD. Topical anti-inflammatory effect of tirucalol, a triterpene isolated from *Euphorbia lactea* latex. Phytomedicine 2010, 17: 146-8.
10. Gill CO, Delacy KM. Growth of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* on high pH beef packed under vacuum or carbon dioxide. Int J Food Microbiol 1991, 13: 21-30.
11. Ipek T, Paksoy M, Colak T, Polat E, Uygun N. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on bacteremia and severity of peritonitis in an experimental model. Surg Endosc 1998, 12: 432-5.
12. Kreimer F, Aguiar JLA, Castro CMMB, Lacerda CM, Reis T, Lisboa JF. Resposta terapêutica e inflamatória de ratos com peritonite secundária submetidos ao uso tópico de ampicilina/sulbactam. Acta Cir Bras 2005, 20:31-39.
13. Lianes CDS, Gámez DLY, Suarez QLP, Páez LJ, Torres F, Echeverri F, Ponte SA, Patiño PJ, Trujillo VCM. New promising *Euphorbiaceae* extracts with activity in human lymphocytes from primary cell cultures. Immunopharmacol Immunotoxicol 2010, 33: 279-90.
14. Mendonça RJ. Caracterização biológica de uma fração angiogênica do látex natural da seringueira – *Hevea brasiliensis* [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2004.
15. Mrué, F. Substituição do Esôfago Cervical por Prótese Biossintética de Látex -Estudo Experimental em Cães [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 1997.
16. Parekh J, Jadeja D, Chanda S. Efficacy of aqueous and methanol extracts of some medicinal plants for potential antibacterial activity. Turkish J Biol 2005, 29: 203-10.
17. Rezende-Neto JB, Vieira HM Jr, Rodrigues Bde L, Rizoli S, Nascimento B, Fraga GP. Management of stab wounds to the anterior abdominal wall. Rev Col Bras Cir. 2014, 41:75-9.
18. Rodrigues FHOC, Carneiro BGMC, Rocha RF, Petroianu A. Inibição da formação de abscesso abdominal em rato. Arq Gastroenterol 2005, 42: 50-4.
19. Sands KE, Bates DW, Lancken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR, Black E, Schwartz JS, Moore R, Johnson BLJ, Platt R. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 1997, 278: 234-40.
20. Santos JJCM. Peritonite: Infecção Peritoneal e Sepsis. Rev Bras Coloproctol 2001, 21: 33-41.
21. Santos OJ, de Carvalho FF Jr, Sauer-Filho EN, Santos RH, Santos RA, Barbalho WG. Gastric healing process with raw extract of *Euphorbia tirucalli* L.: study in rats. Arq Bras Cir Dig. 2013, 26:256-9.
22. Schmidt B, Ribnicky DM, Poulev A, Logendra S, Cefalu WT, Raskin I. A natural history of botanical therapeutics. Metabolism 2008, 57: 3-9.
23. Sudhakar M, Raach V, Rao PM, Raju DB, Venkateswarlu Y. Antimicrobial activity of *Caesalpinia pulcherrima*, *Euphorbia hirta* and *Asystasia gangeticum*. Fitoterapia 2006, 77: 378-80.
24. Torres OJM, Macedo EL, Melo TCM, Costa JVG, Nunes PMS, Viana RMM. Peritonite fecal em ratos: eficácia da lavagem da cavidade peritoneal com solução de cloreto de sódio a 0,9%. Acta Cir Bras 1999, 14, 65- 8.
25. Uzair M, Loothar BA, Choudhary BA. Biological screening of *Euphorbia helioscopia* L. Pak J Pharm Sci 2009, 22:184-6.
26. Vieira VV, França OJF. Atividade antimicrobiana do extrato bruto etanólico das partes aéreas de *Euphorbia tirucalli* Linneau (*Euphorbiaceae*). Sci Plena 2011, 7:1-6.
27. Whiteside OJ, Tytherleigh MG, Thrush S, Farouk R, Galland RB. Intraoperative peritoneal lavage - who does it and why? Ann R Coll Surg Engl 2005, 87: 225- 8.
28. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. Ann Surg 1996, 224:10-18.
29. Yang CM, Cheng HY, Lin TC, Chiang LC, Lin CC. *Euphorbia thymifolia* suppresses herpes simplex virus-2 infection by directly inactivating virus infectivity. Clin Exp Pharmacol Physiol 2005, 32: 346-9.
30. Zhang WK, Xu JK, Zhang XQ, Yao XS, Ye WC. Chemical constituents with antibacterial activity from *Euphorbia sororia*. Nat Prod Res 2008, 22:353-9.