

# O PAPEL DA PROFILAXIA ANTIBIÓTICA NO TRATAMENTO DA PANCREATITE AGUDA

## Autores

Christian Kelly Nunes Ponzo<sup>1</sup>  
Tarsila Campanha da R. Ribeiro<sup>1</sup>  
Maurício Augusto Bragagnolo Jr<sup>1</sup>  
Liliana Andrade Chebli<sup>1</sup>  
Roberto José Carvalho Filho<sup>1</sup>  
Kátia Valéria B. Dias<sup>1</sup>  
Karla Oliveira Cimino<sup>1</sup>  
Fernando A. Lucca<sup>1</sup>  
Rodrigo A. Alves<sup>2</sup>  
Aécio Flávio Meirelles de Souza<sup>3</sup>  
Pedro Duarte Gaburri<sup>3</sup>  
Júlio Maria Fonseca Chebli<sup>3</sup>

## RESUMO

*Os autores revisam, brevemente, a ocorrência e o diagnóstico da infecção na necrose pancreática, bem como o papel dos antibióticos na profilaxia de infecções na pancreatite aguda.*

## UNITERMOS

*Pancreatite, necrose, infecção pancreática, antibióticos.*

- 
- 1 – Médico residente do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário-UFJF
  - 2 – Professor convidado da Disciplina de Gastroenterologia da UFJF
  - 3 – Professor adjunto da Disciplina de Gastroenterologia da UFJF

A infecção do pâncreas tem sido uma complicação temida da pancreatite aguda por muitos anos <sup>(23)</sup>. Antes da viabilidade da tomografia computadorizada (TC), os pacientes com pancreatite grave eram tratados por, no mínimo, 4 a 6 semanas antes da cirurgia ser empregada como uma última medida na tentativa de salvar a vida desses pacientes gravemente enfermos. Em muitos desses pacientes, a necrose pancreática evoluía com infecções, e os pacientes invariavelmente requeriam várias laparotomias para desbridamento de tecido infectado residual. A mortalidade geralmente excedia 50% <sup>(9)</sup>. Atualmente, esta situação mudou com o acesso à TC com reforço de contraste e a aspiração de necrose pancreática guiada por ultra-som ou por TC para

o diagnóstico de infecção pancreática. Ambos os procedimentos constituem o padrão ouro para detecção de necrose pancreática e infecção, permitindo aos cirurgiões um desbridamento em fase mais precoce naqueles pacientes com necrose pancreática infectada ou com necrose estéril com toxicidade sistêmica persistente <sup>(23)</sup>.

Esses métodos de detecção trouxeram em pauta a questão se o antibiótico pode ou deve ser administrado profilaticamente para melhorar a evolução clínica e a sobrevida do paciente com pancreatite aguda grave. A questão tem sido considerada controversa <sup>(5,19,35)</sup>. Neste artigo, os autores revisam a literatura disponível sobre este freqüente dilema clínico-cirúrgico.

## INFECÇÃO EM PANCREATITE AGUDA

Pancreatite aguda intersticial ocorre em aproximadamente 80% dos casos de pancreatite aguda e pancreatite necrotizante nos 20% restantes <sup>(2)</sup>. A infecção na pancreatite necrotizante ocorre em 40% dos casos, seja como uma infecção disseminada do tecido desvitalizado no retroperitônio (necrose infectada) ou como um abscesso localizado <sup>(11,12,19)</sup>. Infecções desenvolvem-se nas primeiras 2 semanas em aproximadamente 50% dos casos de pancreatite necrotizante, e em 71%, infecções desenvolvem-se nas primeiras 3 semanas da doença <sup>(4,22)</sup>. Um abscesso pancreático não é detectado antes do primeiro mês da doença <sup>(14,15)</sup> e desta maneira é mais tardio que a necrose infectada. Por outro lado, na pancreatite aguda leve (intersticial), a infecção em geral não ocorre <sup>(4,9)</sup>.

Apesar do padrão ouro para diagnosticar necrose pancreática ser a TC dinâmica com reforço de contraste, este procedimento não é útil para o diagnóstico de infecção. Os únicos sinais de infecção que podem ser detectados são bolhas de gás

dentro e em torno da necrose pancreática, achado este incomum e muitas vezes tardio <sup>(4,17)</sup>. Entretanto, não há nenhuma particularidade na TC com reforço de contraste que permita distinguir a necrose estéril da infectada. Clinicamente, a infecção pancreática deve ser suspeita quando há falência orgânica e/ou toxicidade sistêmica persistente. Neste caso, deve ser feita uma aspiração percutânea, guiada por ultra-som ou TC, do tecido pancreático suspeito para estudo bacteriológico, em geral na segunda semana da evolução da pancreatite aguda. Por causa da importância em não transgredir o cólon e causar translocação bacteriana para o retroperitônio, é recomendado que o paciente receba contraste oral para opacificar o cólon durante a aspiração guiada por TC. O aspirado deve ser imediatamente levado para o laboratório para estudo bacteriológico pela coloração de Gram e cultura (para bactérias aeróbicas, anaeróbicas e fungos) <sup>(23)</sup>. A bacterioscopia pelo Gram mostrou ser um indicador precoce de infecção pancreática. Em um estu-

do retrospectivo, não houve caso de bacterioscopia positiva seguida por cultura negativa, e na maioria dos casos de cultura positiva, o Gram também mostrou bactérias<sup>(4)</sup>.

O fato de bactérias da flora colônica freqüentemente causarem a infecção pancreática apóia a teoria do intestino funcionar como reservatório de onde a bactéria possa translocar para colonizar a necrose e abscesso pancreáticos<sup>(25)</sup>. Há evidências em estudos experimentais<sup>(29,40)</sup> mostrando que a bactéria é capaz de alcançar a glândula através da passagem transmural direta. Uma vez identificadas, as infecções devem ser tratadas com antibióticos. Necrose

infectada é normalmente tratada por desbridamento cirúrgico imediato<sup>(2,27)</sup> enquanto um abscesso pode ser tratado tanto por drenagem por cateter quanto por drenagem cirúrgica<sup>(2,9,15)</sup>.

Atualmente, é aparente que em casos de necrose pancreática, infecções polimicrobianas são mais frequentes<sup>(9,15)</sup>. Dentre os microorganismos aeróbios gram-negativos, *Escherichia coli* e outras enterobactérias são mais frequentes; dentre os aeróbios gram-positivos, os mais comuns são estafilococos e enterococos. Infecções anaeróbias e fúngicas são incomuns, mas acredita-se que o uso crescente de antibióticos pode aumentar a prevalência no futuro<sup>(35)</sup>.

## **PENETRAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS NO SUCO E TECIDO PANCREÁTICOS**

Até o presente momento, há 13 estudos mostrando os efeitos dos antibióticos no pâncreas humano, e eles diferem consideravelmente<sup>(7,8,11,12,18,21,22,24,31,33,37)</sup>. Na maioria deles, a via parenteral para a administração dos antibióticos foi usada, o que é apropriado para o paciente com pancreatite aguda. Oito estudos mediram a penetração do antibiótico no suco pancreático, obtido tanto por colangiopancreatografia retrógrada endoscópica quanto após estimulação da fístula pancreática<sup>(8,11,18,22,31,33,37)</sup>. Em um estudo<sup>(24)</sup>, o conteúdo do pseudocisto foi usado para testar a penetração do antibiótico. Nos estudos restantes, o antibiótico foi testado no tecido pancreático. Amostras de tecido eram obtidas de pacientes com diferentes doenças pancreáticas e diferentes graus de inflamação (pancreatite aguda, pancreatite crônica,

carcinoma pancreático). Estudos humanos têm mostrado que o nível do antibiótico depende do grau de inflamação, logo, os níveis são mais elevados na pancreatite aguda quando comparado com controles.

Uma concentração suficientemente alta no tecido e suco pancreático foi encontrada com a mezlocilina (do grupo das penicilinas), cefalosporinas de terceira geração, imipenem-cilastatina, quinolonas, clindamicina, metronidazol, cloranfenicol e doxiciclina. Os dois últimos antibióticos, entretanto, não devem ser usados pelo potencial de efeitos colaterais graves. Outras penicilinas, bem como as cefalosporinas de primeira e segunda gerações e aminoglicosídeos não foram encontrados em concentrações suficientes no suco ou tecido pancreático e não são úteis na profilaxia ou tratamento de infecção pancreática.

## **TRATAMENTO ANTIBIÓTICO NA PANCREATITE AGUDA. ESTUDOS EXPERIMENTAIS**

Existem, atualmente, poucos estudos experimentais disponíveis sobre o papel da antibioticoterapia profilática na pancreati-

te aguda. Alguns antibióticos, entretanto, foram testados, mostrando-se eficazes no aumento da sobrevivência ou, pelo menos, na

redução das complicações infecciosas pertinentes a tal patologia.

O primeiro estudo disponível, publicado em 1994 por Widdison et al.<sup>(40)</sup>, demonstrou que o uso da cefotaxima, administrada 12 horas após a indução de pancreatite aguda por um modelo perfusional, poderia reduzir a incidência de infecção. Esse resultado foi discordante do estudo realizado por Foitzik et al.<sup>(16)</sup> que não observou diminuição das complicações infecciosas com a cefotaxima. A administração do imipenem, também testado no mesmo estudo, esteve associada a uma menor in-

cidência de infecção. Esse estudo associou a antibioticoterapia à descontaminação digestiva seletiva.

Tanto o imipenem como a ciprofloxacina também estiveram associados à redução das complicações infecciosas e aumento da sobrevivência, quando administrados por 7 dias em animais com pancreatite aguda induzida<sup>(28)</sup>.

Araida et al.<sup>(1)</sup> realizaram um estudo feito em ratos em que o emprego da piperacilina, imediatamente após a indução da pancreatite aguda, possibilitou redução das complicações infecciosas.

## ANTIBIOTICOTERAPIA PROFILÁTICA NA PANCREATITE AGUDA GRAVE

A crença de que níveis adequados de antibióticos no fluido e tecido pancreáticos seriam capazes de prevenir a colonização do tecido inflamado, por translocação bacteriana intestinal, motivou a realização de uma série de estudos que visaram definir o papel da antibioticoterapia profilática intravenosa na pancreatite aguda grave. Entretanto, os estudos iniciais conduziram a um pensamento errôneo de que tal prática não teria ação na redução da taxa de mortalidade ou das complicações infecciosas, devido a falhas como o tipo de antibiótico escolhido (por exemplo a ampicilina).

Recentemente, quatro estudos modificaram este pensamento e retornaram ao questionamento inicial do valor da antibioticoterapia profilática na pancreatite aguda grave. Pederzoli et al.<sup>(30)</sup> demonstraram que a antibioticoterapia profilática reduziu a taxa de infecções em pacientes com necrose pancreática de leve a moderada - definida como o acometimento de menos de 50% do pâncreas - apesar de não ter influenciado a ocorrência de falência de múltiplos órgãos, necessidade de cirurgias ou mesmo redução da taxa de mortalidade. Este estudo foi criticado por haver uma maior concentração de pacientes com necrose grave no grupo submetido a anti-

bioticoterapia.

A redução das complicações infecciosas, principalmente as do trato urinário, foi demonstrada por Sanio et al.<sup>(38)</sup> através do uso de cefuroxima em um grupo de sessenta pacientes com pancreatite necrotizante de etiologia alcoólica. Observou-se, neste estudo, que o patógeno que mais causara infecção fora o *Staphylococcus epidermidis*, isolado também no tecido pancreático infectado de quatro dos oito pacientes que foram ao óbito por pancreatite aguda. Questionou-se, entretanto, a alta incidência deste patógeno e a ocorrência de infecção urinária nestes pacientes. A concentração de cefuroxima no tecido pancreático também não se mostrou adequada, sendo substituída após 9.2 dias de tratamento.

Delcenserie et al.<sup>(13)</sup> não observaram nenhuma alteração na incidência de falência de múltiplos órgãos ou na taxa de mortalidade com a utilização de ceftazidima, amicacina e metronidazol, por dez dias, em pacientes com pancreatite aguda alcoólica.

No quarto estudo, Schwarz et al.<sup>(39)</sup>, estudaram vinte e seis pacientes com pancreatite aguda necrotizante, principalmente de origem biliar, concluindo que, apesar dos pacientes submetidos a antibioticoterapia profilática apresentarem uma melhor evo-

lução clínica, a taxa de infecção não era reduzida.

Todos os estudos disponíveis até o presente momento testaram o uso da antibioticoterapia profilática comparada ao placebo.

Recente estudo, disponível apenas como "abstract", tentou comparar o uso da pefloxacina ao imipenem, não observando, entretanto, diferença estatística na prevenção da infecção do tecido necrótico<sup>(6)</sup>.

## DESCONTAMINAÇÃO DIGESTIVA SELETIVA

Apesar de ainda não ter um papel muito bem definido e de serem necessários mais estudos para que sua indicação seja recomendada como prática no tratamento da pancreatite aguda grave, alguns estudos demonstraram uma redução da incidência de complicações infecciosas, quando a descontaminação digestiva seletiva era associada à terapêutica convencional.

O primeiro estudo experimental, realizado há cinquenta anos, provou que o uso de aureomicina por via oral durante cinco a dez dias, seria capaz de reduzir a taxa de mortalidade dos animais com pancreatite aguda grave de 90% para zero<sup>(34)</sup>. Apesar de não tão significativo, o papel da aureomicina na redução das complicações infecciosas também pode ser comprovado em mais outro estudo, usando vias diferentes de administração<sup>(34)</sup>.

Alguns anos depois, Lange et al.<sup>(23)</sup>, provaram novamente, através de duas técnicas distintas – colectomia subtotal e administração de kanamicina por gavagem – o papel da descontaminação digestiva se-

letiva na prevenção de infecção na pancreatite aguda grave.

Existe, no entanto, um único estudo clínico multicêntrico controlado, realizado por Luiten et al.<sup>(25)</sup>, no qual cento e dois pacientes foram divididos de forma randomizada em dois grupos distintos, em que o primeiro seria submetido apenas ao tratamento clássico de pancreatite aguda grave, enquanto que no segundo também se procederia à descontaminação digestiva seletiva. Esta foi obtida através da administração oral a cada seis horas de uma pasta contendo sulfato de colistina, anfotericina B e norfloxacina, associado a enema retal diário formulado com as mesmas drogas. Observou-se uma queda na taxa de mortalidade no grupo submetido à descontaminação digestiva seletiva, principalmente às custas da mortalidade tardia, ou seja, aquela após duas semanas. Isso foi atribuído à redução do número de laparotomias a que esses pacientes eram submetidos, associado a uma diminuição na taxa de infecção por patógenos gram-negativos.

## CONCLUSÃO

Por muito tempo acreditou-se que a antibioticoterapia profilática na pancreatite aguda grave não teria valor na redução do número de complicações infecciosas ou na taxa de mortalidade. Hoje, sabe-se que os antibióticos utilizados no passado não apresentavam concentrações adequadas no tecido ou fluido pancreáticos. Com isso, os estudos atuais voltaram para a definição de quais antibióticos teriam valor no tratamento da pancreatite aguda grave, uma vez que alguns estudos já mostraram sua

importância nesses pacientes<sup>(13, 30, 38, 39)</sup>. Críticas a esses estudos, entretanto, devem ser feitas por possuírem pequena amostragem e dados não uniformes.

A carência de estudos clínicos pode, talvez, ser explicada pelo fato de muitos clínicos, atualmente, hesitarem em realizar pesquisas nos pacientes com pancreatite aguda grave, no qual parte destes deveria ser submetido à terapia com placebo, de forma que, por razões éticas, teste-se apenas a eficácia de um antibiótico específico contra o outro.

Se por um lado a Sociedade Americana de Gastroenterologia acredita ser sensato o uso da antibioticoterapia profilática em pacientes com pancreatite aguda grave, o Reino Unido continua dando como incerto o seu papel<sup>(3)</sup>. Os ingleses, no entanto, acreditam que exista um lugar para o uso precoce de antibiótico profilático.

O consenso espanhol orienta a administração de imipenem – 500 mg intravenoso a cada oito horas - por duas semanas a partir do momento que tenha sido diagnosticada a necrose pancreática através da tomografia computadorizada. Nos pacientes em que o estado clínico mantém-se crítico, a duração do tratamento deverá ser prolongada<sup>(26)</sup>.

A Sociedade Alemã de Gastroenterologia recomenda a indicação da antibioticoterapia profilática na pancreatite aguda grave ou naqueles pacientes em que o curso da doença seja grave, sendo isso definido através da ocorrência de falência de múltiplos órgãos, níveis de proteína C reativa maior ou igual a 120mg/L, Score de Ranson igual ou maior a 3 e o Índice de Apache II maior ou igual a 8.

Dentre os antibióticos de primeira escolha podemos citar os carbapenems que combinam o amplo espectro de ação das penicilinas ao das cefalosporinas. O imipenem, principal exemplo desse grupo, apresenta ação sobre patógenos gram-positivos, gram-negativos e anaeróbios. Atualmente, este é o antibiótico de mais amplo espectro de ação e com maior atividade sobre

anaeróbios.

Outra alternativa, também de primeira linha, seria a associação de quinolonas, representada pela ciprofloxacina e ofloxacina, ao metronidazol. Ativas contra gram-negativos, incluindo espécies de pseudomonas e salmonelas; as quinolonas, com raras exceções, são também atuantes sobre patógenos gram-positivos. Porém sua ação contra anaeróbios é insuficiente, sendo coberta então pelo metronidazol, ativo contra *Bacterioides fragilis*, *Clostridium* e cocos anaeróbios, recomendando-se seu uso por pelo menos duas semanas.

Como segunda alternativa estariam as cefalosporinas de terceira geração, e as ureidopenicilinas, como a piperacilina, ambas associadas ao metronidazol. As primeiras ou as quinolonas também podem ser utilizadas em associação à lincomicina.

Em casos graves de infecção por gram-negativos, a cefotaxima ou a ceftazidima pode ser usada em associação ao metronidazol. Diante da suspeita de infecção por estafilococos ou anaeróbios, outra alternativa seria a associação de ceftazidima à lincomicina. A clindamicina é um importante antibiótico para infecções graves em que há suspeita de anaeróbios ou estafilococos e, nestes casos, pode ser associada a quinolonas ou cefalosporinas de terceira geração. Até o presente momento ainda não se recomenda uma profilaxia adicional para fungos, nem a descontaminação digestiva seletiva.



## SUMMARY

### THE ROLE OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

*The authors review, briefly, the occurrence and the diagnosis of pancreatic necrosis infection, as well as the role of antibiotic in prophylaxis of infections in acute pancreatitis.*

**KEY WORDS:** *Pancreatitis, necrosis, pancreatic infection, antibiotics.*

- 1 - ARAIDA, T; FREY,CF; RUEBNER, B et al. Therapeutic regimens in acute experimental pancreatitis in rats: effects of a protease inhibitor, a b- agonist, and antibiotics. *Pancreas*, 11:132, 1995.
- 2 - BANKS, P A. Acute pancreatitis: Mdicall and surgical management. *Am J Gastroenterol*, 89:578, 1994.
- 3 - BANKS, P A. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 92:377,1997.
- 4 - BANKS, P A; GERZOF, S G; LANGEVIN, R E et al. CT-guided aspiration of suspected pancreatic infection: Bacteriology and clinical outcome. *Int J Pancreatol*, 18:265, 1995.
- 5 - BARRIE, P.S. A critical review of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Am J Surg*, 172(suppl 6A):385, 1996.
- 6 - BASSI, C; FALCONI, M; TALAMINI, G et al. Results of a multicenter clinical trail of pefloxacin versus imipenem in a severe pancreatitis (abstract). *Gastroenterology*, 114:A1378, 1998.
- 7 - BASSI, C; PEDERZOLI, P; VESENTINI, S et al. Behavior of antibiotics during human necrotizing pancreatitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 38:830, 1994.
- 8 - BENVENISTE, G L; MORRIS, R G. Penetration of cefotaxime into pancreatic juice. *Lancet*, 1:588, 1985.
- 9 - BITTNER, R; BLOCK, S; BÜCHLER, M et al. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 32:1082, 1987.
- 10 - BRADLEY III, E L. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg*, 128:586, 1993.
- 11 - BRATTSTRÖM, C; MALMBORG, A S; TYDÉN, G. Penetration of clindamycin, cefoxitin, and piperacillin into pancreatic juice in man. *Surgery*, 103:563, 1988.
- 12 - BÜCHLER, M; MALFERTHEINER, P; FRIESS, H; ET AL. Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics. *Gastroenterology*, 103:1902, 1992.
- 13 - DELCENSERIE, R; YSET, T; DUCROIX, J P. Profilatic antibiotic in treatment of severe acute alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 13:198, 1996.
- 14 - DREWELow, B; KOCH, K; OTTO, C et al. Penetration of ceftazidime into human pancreas. *Infection*, 21:229, 1993.
- 15 - FEDORAK, IJ; KO, T C; DJURICIN, G et al. Secondary pancreatic infections: Are they distinct clinical entities? *Surgery*, 112:824, 1992.
- 16 - FOITIZIK, T; FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO, C; FERRARO, M J et al. Pathogenesis and prevention of early pancreatic infection in experimental acute necrotising pancreatitis. *Ann Surg*, 222:179, 1995.
- 17 - GERZOF, S G; BANKS, P A; ROBBINS, A H et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology*, 93:1315, 1987.
- 18 - GREGG, J A; MAHER, L; DEGIROLAMI, P C et al. Secretion of b-lactam antibiotics in pure human pancreatic juice. *Am J Surg*, 150:333, 1985.
- 19 - ISENMANN, R; BÜCHLER, M W. Infection and acute pancreatitis. *Br J Surg*, 81:1707, 1994.
- 20 - JOHNSON, C D. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 83:883, 1996.
- 21 - KOCH, K; DREWELow, B; BRINCKMANN, W. Die Pankreaspenetration von Ofloxacin – Eine Pilotstudie. *Z Gastroenterol*, 31:587, 1993.
- 22 - KOCH, K; DREWELow, B; LIEBE, S et al. Die Pan-kreasgängigkeit von Antibiotica. *Chirurg*, 62:317, 1991.
- 23 - LANGE, J F; VAN GOOL, J; TYTGAT G N J. The protective effect of reduction in intestinal flora on mortality of acute haemorrhagic pancreatitis in the rat *Hepatogastroenterology*, 34:28, 1987
- 23 - LANKISCH, P G; BANKS, P A. *Pancreatitis*. Berlin, 1998.
- 24 - LANKISCH, P G; KLESEL, N; SEEGER, K et al. Penetration of cefotaxime into the pancreas. *Z Gastroenterol*, 21:601, 1983.
- 25 - LUITEN, E J T, HOP, W C J, LANGE, J F, et al. Controlled clinical trail of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg*, 222:57, 1995.
- 26 - MARTINEZ, J F; PALAZÓN, J M, PÉREZ-MATEO, M. Antibioticoterapia profiláctica en pancreatitis aguda: Resultados de una conferencia de consenso. *Rev*

Esp Enf Digest, 89:781, 1997.

27 - MCFADDEN, D W; REBER, H A. Indications for surgery in severe acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 15:83, 1994.

28 - MITHÖEFER, F; FERNÁNDEZ-DEL CASTILLO, C; FERRARO, M J et al. Antibiotic treatment improves survival in experimental acute necrotising pancreatitis. *Gastroenterology*, 110:232, 1996.

29 - MOODY, F G; HALEY-RUSSELL, D; MUNCY, D M. Intestinal transit and bacterial translocation in obstructive pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 40:1798, 1995.

30 - PEDERZOLI, P; BASSI, C; VESENTINI, S et al. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute necrotising pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet*, 176:480, 1993.

31 - PEDERZOLI, P; FALCONI, M; BASSI, C et al. Ofloxacin penetration into bile and pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother*, 23:805, 1989.

32 - PEDERZOLI, P; FALCONI, M; BASSI, C et al. Ciprofloxacin penetration in pancreatic juice. *Chemotherapy*, 33:397, 1987.

33 - PEDERZOLI, P; ORCALLI, F; FALCONI, M et al. Penetration of mezlocillin into pancreatic juice. *J Antimicrob Chemother*, 17:397, 1986.

34 - PERSKY, L; SCHWEINBURG, FB; JACOB, S et al. Aureomycin in experimental acute pancreatitis of dogs. *Surgery*, 30:652, 1951.

35 - POWELL, J J; MILES, R; SIRIVARDENA, A K. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg*, 85:582, 1998.

36 - RATSCHKO, M; FENNER, T; LANKISTH, P G. The role of antibiotic prophylaxis in treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*, 28: 641-59, 1999

37 - ROBERTS, E A; WILLIAMS, R J. Ampicillin concentrations in pancreatic fluid be obtained at endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Scand J Gastroenterol*, 14:669, 1979.

38 - SAINIO, V; KEMPPAINEN, E; PUOLAKKAINEN, P et al. Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet*, 346:663, 1995.

39 - SCHWARZ, M; ISENMANN, R; MEYER, H et al: Antibiotika bei nekrotisierender Pankreatitis: Ergebnisse einer kontrollierten Studie. *Dtsch Med Wochenschr*, 122:356, 1997.

40 - WIDDISON, A L; KARANJIA, N D; REBER, H A. Antibiotic treatment of pancreatic infection in cats. *Br J Surg*, 81: 886, 1994.