

Norfloxacino a 0,3%* no tratamento de conjuntivites e blefaroconjuntivites agudas

Norfloxacin 0,3%* in the treatment of acute conjunctivitis and blepharoconjunctivitis

Milton Ruiz Alves⁽¹⁾
Fernando Oréfice⁽²⁾
Paiva Gonçalves Neto⁽³⁾
Marciano Filgueira da Vila⁽⁴⁾

RESUMO

Foram estudadas a eficácia e a tolerabilidade do colírio de norfloxacino a 0,3% em 103 pacientes com diagnóstico de conjuntivite ou blefaroconjuntivite aguda de etiologia presumivelmente bacteriana. Observou-se melhora acentuada do quadro clínico já nas 24 a 48 horas após o início da medicação e em 91,3% dos casos não ocorreram reações adversas. Os agentes etiológicos mais freqüentes foram *S. epidermidis* e *S. aureus* e a sensibilidade *in vitro* de norfloxacino a essas bactérias foi respectivamente de 91,2% e 91,3%. Os resultados confirmam na clínica a potencialidade demonstrada nos estudos *in vitro* do uso oftalmológico do norfloxacino para o tratamento de infecções superficiais do olho e anexos.

Palavras-chave: conjuntivites; blefaroconjuntivites; quinolonas; norfloxacino; antibiograma.

As conjuntivites e blefaroconjuntivites agudas de etiologia presumivelmente bacteriana constituem parte significativa do atendimento de qualquer serviço oftalmológico. Como essas infecções podem ser desencadeadas por inúmeros microorganismos (*Staphylococcus sp*, *Streptococcus sp*, *Pseudomonas sp*, *Proteus sp*, *Haemophilus sp*), também uma grande variedade de antibióticos tem sido empregada no seu tratamento (sulfonamida, bacitracina, cloranfenicol, neomicina, polimixina B, gentamicina, tobramicina, etc.). Embora a grande maioria desses casos seja presumivelmente autolimitada, estudos controlados com placebo têm demonstrado que a terapia antibiótica encurta significativamente a duração dos sintomas e aumenta a taxa de erradicação das bactérias^(3,5). Quando o esquema terapêutico adotado falha, esses quadros podem se tornar crônicos e pro-

longados, tanto pela não erradicação efetiva das bactérias como pelos efeitos iatrogênicos droga-induzidos. De fato, polimixina B e bacitracina podem desencadear toxicidade epitelial⁽²⁾, neomicina e sulfonamida podem ser alergizantes⁽²⁾, o uso tópico de cloranfenicol tem sido implicado no desencadeamento de anemia aplástica⁽¹⁾ e o emprego indiscriminado de aminoglicosídeos tem resultado no aparecimento de inúmeras cepas resistentes de bactérias^(1,2).

A busca contínua por novos agentes antibacterianos de amplo espectro de atividade e com baixa toxicidade quando usados localmente tem apontado, recentemente, para o norfloxacino como um antibiótico potencialmente ideal para o tratamento de infecções oculares superficiais. De fato, estudos *in vitro* demonstraram que o norfloxacino, em comparação com os antibióticos atualmente disponíveis, é

*CHIBROXIN (norfloxacino, MSD) – Cedido por Merck Sharp & Dohme.

- (1) Médico-assistente Doutor da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – São Paulo
- (2) Professor Titular de Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte
- (3) Chefe do Departamento de Córnea e Doenças Externas da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro – Rio de Janeiro
- (4) Médico Voluntário da Disciplina de Oftalmologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo

Endereço para correspondência:
Milton Ruiz Alves – Rua Luiz Coelho, 308 – conj. 15/
16 – 01309 – São Paulo – SP.

o mais potente e apresenta o espectro de ação mais amplo contra os agentes comumente implicados nas infecções oculares^(4,9,10).

A inexistência, em nosso meio, de estudos clínicos, motivou-nos a realizar este trabalho, onde pretendemos avaliar a eficácia e a tolerabilidade do norfloxacino quando empregado na forma de colírio a 0,3% no tratamento de conjuntivites e blefarconjuntivites agudas.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico*, compreendendo 103 pacientes, entre junho e outubro de 1990.

Na seleção desses indivíduos obedeceu-se os seguintes critérios:

- a - Presença de infecção aguda superficial do olho ou de anexos, presumivelmente de etiologia bacteriana.
- b - Ausência de outras afecções oculares concomitantes.
- c - Não utilização de antibioticoterapia tópica ou sistêmica nos 15 dias que antecederam a avaliação inicial e durante o decorrer do estudo.
- d - Concordância com o objetivo do trabalho e disponibilidade para o cumprimento do seguimento.
- e - Exclusão de pacientes grávidas ou lactantes.
- f - Exclusão de pacientes com história de possível hipersensibilidade a qualquer componente da droga a ser administrada.

Uma vez incluídos no estudo, os pacientes tiveram registrados idade, sexo, raça, diagnóstico clínico, qualquer medicação em uso e a presença ou ausência dos seguintes sinais e sintomas: prurido, sensação de corpo estranho, queimação, fotofobia, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, exsudação, reação papilar, folículos e pseudoptose. Os pacientes foram exa-

minados antes do início do tratamento, 24 a 48 horas depois e no final do estudo, 24 a 72 horas após a descontinuação do colírio. Na avaliação inicial e na final foi colhido material para a realização de cultura e antibiograma. A colheita foi feita com zaragatoas estéreis, obtendo-se o material do fundo de saco conjuntival inferior nos casos de conjuntivites e também das margens palpebrais nos casos de blefarconjuntivites.

O inóculo contido na zaragota previamente umedecida em soro fisiológico estéril era transferido para a placa sólida de ágar-sangue e Mac Conkey. As placas ficaram incubadas a 37°C em atmosfera normal. O tempo de incubação variou de 24 a 72 horas. O antibiograma foi realizado nas culturas positivas, pelo método de disco.

Os antibióticos testados continham as seguintes concentrações nos discos (CEFAR*): norfloxacino, gentamicina e tobramicina - 10 mcg; amicacina, cefalotina, cloranfenicol, neomicina, polimixina B e tetraciclina - 30 mcg; bacitracina - 10 u; carbenicilina - 100 mcg; e eritromicina - 15 mcg. Os microorganismos sensíveis foram aqueles que apresentaram halo de inibição maior que 15 mm para neomicina e gentamicina; maior que 16 mm para bacitracina, polimixina B e tobramicina; maior que 17 mm para norfloxacino e amicacina; maior que 18 mm para cefalotina e cloranfenicol; maior que 19 mm para tetraciclina e maior que 23 mm para eritromicina e carbenicilina, sendo considerado sensível também halo maior que 17 mm para a carbenicilina frente a *Pseudomonas sp.*

No final da primeira avaliação, cada paciente recebeu um frasco de colírio de norfloxacino a 0,3% e foi orientado para instilar uma gota no fundo de saco conjuntival inferior quatro a seis vezes no primeiro dia e prosseguir com quatro instalações diá-

rias até o final do tratamento, previsto para sete dias.

Para análise posterior foi anotada a presença de cada um dos sinais e sintomas em todas as avaliações. A soma dos sinais e sintomas presentes foi utilizada para caracterizar a intensidade do quadro clínico em cada momento. Na análise estatística desses resultados empregou-se o teste do X para tabelas de contingência, considerando-se como nível de significância $P < 0,001$.

RESULTADOS

Dos 103 pacientes incluídos neste estudo, 63 (61,2%) eram do sexo masculino e 40 (38,8%) do sexo feminino, 86 (83,5%) de raça branca, 8 (7,8%) de raça negra e 9 (8,7%) de outras raças. A distribuição dos mesmos, segundo os grupos etários considerados foi: de 0 a 15 anos - 15 (14,6%); de 16 a 30 anos - 13 (12,6%); de 31 a 45 anos - 24 (23,3%); de 46 a 60 anos - 38 (36,9%); acima de 60 anos - 13 (12,7%).

Os diagnósticos clínicos iniciais foram: conjuntivite aguda (94 pacientes ou 91,3%) e blefarconjuntivite aguda (9 pacientes ou 8,7%). Em 90 pacientes (87,4%), ambos os olhos foram acometidos, em 8 (7,8%) o olho direito e nos outros 5 (4,8%) o olho esquerdo.

Os resultados obtidos das culturas realizadas antes e após o tratamento estão na Tabela I. Os dados de avaliação de sensibilidade dos vários agentes etiológicos aos antibióticos testados estão nas Tabelas IIA e IIB. Dentre os microorganismos detectados, o *S.epidermidis* foi o mais encontrado (46 cepas), seguido o *S.aureus* (33), *S.pneumoniae* (6), *E.coli* (5), *Streptococcus sp* (3), *H.influenzae* (3), *Enterobacter sp* (2), *Pseudomonas sp* (1), *Alcaligenes sp* (1), *Diplococcus gram positivos* (1), *N.gonorrhoeae* (1), *P.mirabilis* (1), *S.viridans* (2) e *Haemophilus sp* (1).

Entre os pacientes onde o agente etiológico isolado foi o *S.epidermidis*,

* Alves MR (35 casos), Oréfice F (20 casos), Gonçalves Neto P (20 casos) e Vila MF (28 casos).

* CEFAR - Fármaco Diagnóstico Ltda. - São Paulo - SP

TABELA I
Frequência e percentual de agentes etiológicos de infecções agudas superficiais do olho e anexos, pré e pós-tratamento tópico com norfloxacino a 0,3%, em 103 pacientes.

AGENTES ETIOLÓGICOS	N	%
Pré-tratamento		
<i>S. epidermidis</i>	39	37,9
<i>S. aureus</i>	26	25,2
<i>S. pneumoniae</i>	4	3,9
<i>S. aureus/S. epidermidis</i>	4	3,9
<i>E. coli</i>	3	2,9
<i>Streptococcus sp</i>	3	2,9
<i>Enterobacter</i>	2	1,9
<i>E. coli/S. epidermidis</i>	2	1,9
<i>Alcaligenes sp</i>	1	0,9
<i>Diplococcus G(+)/H. influenzae</i>	1	0,9
<i>Haemophilus sp</i>	1	0,9
<i>H. influenzae/S. epidermidis</i>	1	0,9
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	0,9
<i>P. mirabilis</i>	1	0,9
<i>Pseudomonas sp</i>	1	0,9
<i>S. aureus/H. influenzae/S. pneumoniae</i>	1	0,9
<i>S. aureus/S. pneumoniae</i>	1	0,9
<i>S. aureus/S. viridans</i>	1	0,9
<i>S. epidermidis/E. coli</i>	1	0,9
<i>S. viridans</i>	1	0,9
Cultura estéril	9	8,7
TOTAL	103	100,0
Pós-tratamento		
<i>S. aureus</i>	3	2,9
<i>S. epidermidis</i>	3	2,9
Cultura estéril	65	68,9
Sem informação (cultura não realizada)	23	25,2
TOTAL	94*	100,0

*Entre os 9 casos inicialmente com culturas estéreis, 6 continuaram estéreis e 3 sem observação.

TABELA IIA
Sensibilidade aos antibióticos pelo *S. epidermidis* (46 cepas) e pelo *S. aureus* (33 cepas), isolados de pacientes com patologia ocular externa, pré-tratamento tópico com norfloxacino a 0,3%.

AGENTE ETIOLÓGICO	<i>S. epidermidis</i>				<i>S. aureus</i>			
	sensível		resistente		sensível		resistente	
	N	%	N	%	N	%	N	%
NORFLOXACINO	31	91,2	3	8,8	29	93,6	2	6,4
Amicacina	14	63,3	11	36,7	16	72,7	6	27,3
Bacitracina	7	87,5	1	12,5	11	78,6	3	21,4
Carbenicilina	5	50,0	5	50,0	7	70,0	3	30,0
Cefalotina	14	56,0	11	44,0	7	53,8	6	46,2
Cloranfenicol	23	69,7	10	30,3	15	62,5	9	37,4
Eritromicina	30	73,2	11	26,8	18	60,0	12	40,0
Gentamicina	30	83,3	6	16,7	25	86,2	4	13,8
Neomicina	14	60,9	10	39,1	14	58,3	10	41,7
Polimixina B	1	14,3	6	85,7	4	28,6	10	71,4
Tetraciclina	22	56,4	17	43,6	19	59,4	13	40,6
Tobramicina	26	72,2	10	27,8	23	76,7	7	23,3

os antibiogramas demonstraram 91,2% de cepas sensíveis ao norfloxacino, 83,3% à gentamicina, 73,0% à tobramicina e 67,6% ao cloranfenicol.

Nos casos onde houve crescimento de *S. aureus*, 91,3% das cepas foram sensíveis ao norfloxacino, 85,7% à gentamicina, 75,9% à tobramicina e 60,9% ao cloranfenicol. Cumpre registrar que nos demais casos onde foram identificados outros microrganismos, todos eles apresentaram 100% de sensibilidade ao norfloxacino.

Das 103 culturas iniciais, 94 foram positivas. Após a terapia, 65 delas se negativaram, seis continuaram positivas e dos outros 23 casos não se obteve informação (cultura de controle não realizada). Dos nove casos inicialmente negativos, seis assim continuaram após o tratamento e dos outros três casos não se obteve informação (cultura de controle não realizada).

A duração média do tratamento foi de 7,6 dias.

Os dados das avaliações oftalmológicas realizadas nos pacientes antes (103 casos), durante (69 casos) e depois (99 casos) da terapia estão na Tabela III. Os resultados dessas avaliações expressas através da soma dos sinais e sintomas presentes estão na Tabela IV.

Dos 103 pacientes, 99 (96,1%) completaram o estudo. Foram excluídos quatro pacientes (3,9%) por não completarem o seguimento, sendo que dois destes (1,9%) por terem apresentado reações clínicas à medicação (edema palpebral e hiperemia conjuntival). Outros sete casos, incluídos entre os que completaram o estudo, referiram como reações adversas: ardor à instilação (5), hiperemia e ceratite (1) e ceratite (1).

DISCUSSÃO

Diferentes etiologias de infecções conjuntivais têm sido relatadas por diferentes autores, variando com a estação do ano e com a região geográ-

Maxitrol®

Imprescindível para o controle da inflamação e infecção



Na clínica diária



no pré e pós-operatório

- **MÁXIMA PROTEÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA**
graças à dexametasona “Alcon” micronizada e bifásica
- **MÁXIMA PROTEÇÃO ANTIINFECCIOSA**
graças ao amplo espectro antibacteriano da combinação Neomicina e Polimixina B
- **MÁXIMO BENEFÍCIO DO VEÍCULO APROPRIADO**
graças ao veículo ISOPTO que proporciona maiores concentrações das substâncias ativas nos tecidos oculares

Dura Soft Colors



AS LENTES DE CONTATO COLORIDAS MAIS NATURAIS DO MUNDO

Lentes Durasoft Color nas oito cores conhecidas. E o lançamento do ano "Durasoft Complements" nas cores azul, verde, cinza, violeta e marrom.



S.D.G. VISION COM. IMP. E EXP.
DE PRODUTOS ÓTICOS LTDA.



Wesley Jessen



Av: Ceci,1321 - Planalto Paulista - Fones: (011) 578-9223 - 579-1282 - Cep: 04065 - São Paulo - SP. Brasil.

TABELA IIB

Sensibilidade aos antibióticos pelo *S. pneumoniae* (6 cepas), *E. coli* (5 cepas), *Streptococcus* e *H. influenzae* (3 cepas cada) e outros* (10 cepas), isolados de pacientes com patologia ocular externa, pré-tratamento tópico com norfloxacino a 0,3%.

ANTIBIÓTICOS	AGENTE ETIOLÓGICO	<i>S. pneumoniae</i> (N=6)		<i>E. coli</i> (N=5)		<i>Streptococcus</i> (N=3)		<i>H. influenzae</i> (N=3)		Outros* (N=10)	
		S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R	S/R		
NORFLOXACINO		4/0		3/0		3/0		3/0		9/0	
Amicacina		1/0		2/0		1/1		1/0		3/2	
Bacitracina		3/1		0/3		0/1		1/0		1/3	
Carbenicilina		2/0		1/0		2/0		-/-		2/0	
Cefalotina		-/-		-/-		2/0		-/-		0/1	
Cloranfenicol		2/2		3/1		2/1		3/0		2/4	
Eritromicina		2/2		0/3		2/1		3/0		4/3	
Gentamicina		1/3		3/1		1/2		3/0		5/2	
Neomicina		2/2		2/1		1/1		1/0		4/1	
Polimixina B		2/2		2/1		1/0		1/0		1/2	
Tetraciclina		3/1		1/3		1/2		2/1		4/3	
Tobramicina		3/1		4/0		1/2		1/2		6/1	

* *Enterobacter* sp, *Pseudomonas* sp, *Alcaligenes* sp, *Diplococcus* gram-positivos, *N. gonorrhoeae*, *P. mirabilis*, *S. viridans*, *Haemophilus* sp

S = sensível R = resistente

TABELA III

Resultados das avaliações oftalmológicas realizadas antes, durante e após o tratamento tópico de infecções agudas superficiais do olho e anexos, com norfloxacino a 0,3%.

Sinais e sintomas	Antes (N = 103)				Durante (N = 69)				Após (N = 99)				Análise estatística	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	X	P
Prurido	30	29,1	73	70,8	20	29,0	49	71,0	8	8,1	91	91,9	16,45	<0,0010
Sens. corpo estranho	45	43,7	58	56,3	22	31,9	47	68,1	4	4,0	95	96,0	42,59	<0,0010
Queimação	38	36,9	65	63,1	22	31,9	47	68,1	5	5,1	94	94,9	31,24	<0,0010
Fotofobia	50	48,5	53	51,5	23	33,4	46	66,7	36	36,4	63	63,4	4,98	0,0845
Hiperemia	101	98,1	2	1,9	53	76,8	16	23,2	37	37,4	42	42,4	48,05	<0,0010
Lacrimejamento	58	56,3	45	43,7	25	36,2	44	63,8	3	3,0	96	97,0	67,01	<0,0010
Exsudação	100	97,1	3	2,9	27	39,1	42	60,9	6	6,1	93	93,9	171,03	<0,0010
Pseudoptose	19	18,4	84	81,2	5	7,2	64	92,8	1	1,0	98	99,0	18,76	<0,0010
Reação papilar	91	88,3	12	11,7	43	62,3	26	37,7	48	48,5	51	51,5	37,35	<0,0010
Reação folicular	26	25,2	71	74,8	19	27,5	50	72,5	24	24,2	75	75,8	0,23	0,8884

fica em que é realizado o estudo. Entre as bactérias mais frequentemente encontradas estão: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *D. pneumoniae*, *H. influenzae*, *H. aegyptius* e *P. aeruginosa*^(6,7,8). Nesta pesquisa multicêntrica, os agentes etiológicos identificados refletiram basicamente os achados de literatura.

Embora a literatura ressalte em geral uma correlação pobre entre o diagnóstico clínico presumido e os resultados de investigações laboratoriais^(6,8), neste trabalho destaca-se a alta positividade das culturas (91,3%). Isto se deve provavelmente ao fato deste ser

um estudo prospectivo que excluiu pacientes que faziam uso indiscriminado de colírios e de antibióticos sistêmicos e que selecionou portadores de infecções agudas. Em relação à baixa frequência de *Haemophilus* observada, Molinari et al⁽⁸⁾ lembram que em parte isto pode ocorrer, falseado por dificuldades técnicas na produção dos meios de cultura, uma vez que ao invés do uso de sangue de carneiro, em nosso meio tem-se empregado sangue humano na elaboração de placas de ágar-sangue. A existência de anticorpos neste último se traduziria

em menor positividade.

As conjuntivites e blefarconjuntivites agudas geralmente evoluem espontaneamente para cura. A terapia adequada, entretanto, encurta significativamente a duração dos sintomas^(3,5). Para tal, um antibiótico de amplo espectro ou uma combinação como bacitracina-polimixina B podem ser usados. A opção por gentamicina ou tobramicina tem sido freqüente quando se pretende tratar com um único antibiótico⁽¹⁰⁾.

Com este estudo pode-se avaliar o norfloxacino como opção de medica-

TABELA IV
Resultados das avaliações oftalmológicas realizadas antes, durante e após o tratamento tópico de infecções agudas superficiais do olho e anexos, com norfloxacino a 0,3%, expressos através da soma de sinais e sintomas presentes.

Sinais e sintomas (soma)	Antes		Durante		Após	
	N	%	N	%	N	%
Ausentes (0)	0	0,0	2	2,9	15	15,2
Leves (1 a 3)	9	8,7	30	43,5	74	74,7
Moderados (4 a 6)	43	41,8	25	36,2	9	9,1
Severos (7 a 10)	51	49,5	12	17,4	1	1,0
Total	103	100,0	69	100,0	99	100,0

X = 145,72 P < 0,0010

ção única inicial para o tratamento de infecções superficiais do olho e anexos.

De fato, analisando a sensibilidade de cepas de bactérias aos antibióticos testados *in vitro*, destaca-se que o norfloxacino teve desempenho igual ou melhor que os demais antibióticos testados (Tabelas IIA e IIB).

A efetividade do norfloxacino foi estatisticamente avaliada pelo desparecimento dos sinais e sintomas através da análise dos dados das avaliações oftalmológicas realizadas antes, durante e depois do tratamento (Tabelas 3 e 4). Estes dados corroboraram a observação clínica de que a melhora ocorreu de forma acentuada já nas 24 a 48 horas após o início do tratamento. De fato, pela análise estatística, foi significativa a redução dos sinais e sintomas observados desde a avaliação intermediária.

O papel do norfloxacino em erradicar bactérias da superfície do olho e anexos ficou expressado pelo fato de que, das 71 culturas de controle realizadas, 65 foram negativas e somente 6 continuaram positivas.

O norfloxacino foi bem tolerado, já que em 94 pacientes (91,3%) não hou-

ve ocorrência de reações adversas. Esses resultados são concordantes com os de outro estudo, onde em 91,5% de 729 pacientes não houve ocorrência de reações adversas⁽¹¹⁾.

Esta pesquisa ressalta tanto a eficácia como a tolerabilidade do uso tópico de norfloxacino a 0,3% no tratamento de infecções bacterianas superficiais do olho e anexos. Estes dados confirmam na clínica a potencialidade demonstrada nos estudos *in vitro* do uso oftalmológico de norfloxacino.

SUMMARY

Tolerability and efficacy of norfloxacino 0,3% ophthalmic solution were evaluated in 103 patients with acute conjunctivitis or blepharconjunctivitis of presumed bacterial etiology. Symptoms improved clearly 24 to 48 hours after starting therapy. In 91,3% of patients no adverse reaction was detected. The most frequent causative agents were S.epidermidis and S.aureus, and the in vitro sensibility of these bacteria to norfloxacino was respectively 91,2% and 91,3%. These results confirm

the potencial shown in in vitro studies for the use of norfloxacino in the treatment of superficial infections of the eye and adnexae.

Key words: Conjunctivitis, blepharconjunctivitis, quinolones, norfloxacino, susceptibility test.

REFERÊNCIAS

1. COSTER D.J. Bacterial conjunctivitis. In Fraunfelder F.T. & Roy F.H. (ed). *Current Ocular Therapy 3*. Philadelphia, Saunders Co., 1990. p.402-3.
2. FRAUNFELDER F.T., BAGBY G.C., KELLY D.J. Fatal aplastic anemia following topical administration of ophthalmic chloramphenicol. *Am. J. Ophthalmol.*, 93: 356-60, 1982.
3. GICLIOTTI F., HENDLEY J.O., MORGAN J. Efficacy of topical antibiotic therapy in acute conjunctivitis in children. *J. Pediatr.*, 104: 623-6, 1984.
4. GOLDSTEIN J.G., DIANE M.C., BENDON L. et al. Potential of topical Norfloxacino therapy. Comparative in vitro activity against clinical ocular bacterial isolates. *Arch. Ophthalmol.*, 105: 991-4, 1987.
5. JARUDI N., GOLDEN B., HOYME J. et al. Comparison of antibiotic therapy in presumptive bacterial conjunctivitis. *Am. J. Ophthalmol.*, 79: 790-4, 1975.
6. LEIBOWITZ H.M., PRATT M.V.; FLAGSTAD I.J., et al. Human Conjunctivitis. I - Diagnostic Evaluation. *Arch. Ophthalmol.*, 94: 1747-9, 1976.
7. LOCATCHER-CHORAZO D. & SEEGAR B.C. Microbiology of the eye: the bacterial flora of the healthy eye. St. Louis, The C.V. Mosby Co., 1972. p.13-5
8. MOLINARI H., BELFORT JR.R., ALMEIDA A.T., SILVA V.L.P. Análise clínico-laboratorial de 247 pacientes portadores de conjuntivite, úlcera de córnea e endoftalmite. *Rev. Bras. Oftal.*, 37: 63-73, 1978.
9. SHUNGUD L., TUTLANEV K., WEINGERG E., GADEBUSCH A.H. In vitro antibacterial activity of norfloxacino, another agent against ocular pathogens, *Chemotherapy 31*: 112-8, 1985.
10. WILHELMUS K.R., GILBERT M.L., OSATO M.S. Tobramycin in Ophthalmology. *Sov. Ophthalmol.* 32: 111-22, 1987.
11. Dados de arquivo dos Laboratórios de Pesquisa de MERCK SHARP & DOHME. In: Monografia - Chibroxin. Uma nova solução oftálmica antibacteriana de amplo espectro, membro das fluoroquinolonas. 1989.