

Eficácia clínica e microbiológica da norfloxacina tópica 0,3% no tratamento de infecções oculares externas*

Clinical and microbiological effectiveness of topical norfloxacin 0,3% in the treatment of external ocular infections

Procópio Miguel dos Santos⁽¹⁾
Marinho Jorge Scarpi⁽²⁾
Tânia Guidugli⁽³⁾

RESUMO

Foi avaliada a eficácia clínica e microbiológica da norfloxacina a 0,3% contra 24 cepas de *Staphylococcus aureus* e 15 cepas de anaeróbios isolados de 27 pacientes portadores de infecção ocular superficial externa.

Comparou-se a eficácia microbiológica da norfloxacina com as da gentamicina, tobramicina, cloranfenicol, ciprofloxacina, ácido nalidíxico, ofloxacina, cefalotina e associação de antibióticos (oftrim), vancomicina e amicacina no pré e pós-tratamento com norfloxacina tópica 0,3%. Obteve-se eficácia clínica com o tratamento tópico em 83,3% dos pacientes portadores de infecção ocular superficial externa por *S. aureus*.

Nenhum microrganismo anaeróbio foi sensível à norfloxacina.

Palavras-chave: quinolona; norfloxacina; *Staphylococcus aureus*; anaeróbios; infecção ocular.

INTRODUÇÃO

Em 1962, Leshner e col. descreveram o ácido nalidíxico, precursor das 4-quinolonas. Na última década surgiram novas quinolonas, também chamadas fluorquinolonas, 4-quinolonas, carboxiquinolonas ou ácido carboxílico quinolônico, originando-se a norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, perfloxacina e outros, conhecidos como quinolonas de segunda geração (Adenis e col., 1989).

As novas quinolonas diferem estruturalmente dos análogos mais antigos como ácido nalidíxico, ácido oxolínico e cinoxacina por 2 padrões comuns: a presença de um átomo de flúor na posição 6 e um piperazínico ou pirrolidínico substituindo a posição

7 de um núcleo quinolônico. Estas novas quinolonas diferem entre si principalmente na natureza de substituição do nitrogênio na posição 1 e a presença de um carbono ou nitrogênio na posição 8 do núcleo quinolônico (Wolfson e col., 1987).

As quinolonas são bactericidas sem exceção, inibindo, seletivamente, a síntese de DNA bacteriano (Crumplin e col., 1984).

A DNA girase (topoisomerase II do DNA bacteriano) é o alvo primário dos agentes quinolônicos. Esta enzima atua na etapa de superespiralamento e em vários estágios da replicação do DNA bacteriano (Gellert e col., 1982).

A inibição da atividade da DNA girase e a conseqüente ruptura dos

* Trabalho realizado no Laboratório da Patologia Externa do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina e Laboratório Central - Setor de Bactérias Anaeróbias do Hospital São Paulo.

(1) Preceptor de Residência Médica do Hospital de Base de Brasília e Assistente Superior da F.H.D.F. Pós-graduando (Nível Mestrado) no Serviço de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

(2) Professor Adjunto e Chefe do Laboratório de Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

(3) Bióloga responsável - técnica pelo Laboratório de Doenças Externas do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Dr. Procópio Miguel dos Santos SHLS Qd - 716 - Sala 208 - Centro Clínico Oswaldo Cruz - CEP 70390 - Brasília - DF.

processos relacionados ao DNA, não apenas previnem a reprodução bacteriana como também interferem na função e na viabilidade celular (Crumplin e col., 1984).

As quinolonas não apresentam resistência aparentemente mediada por plasmídeo, como também não apresentam resistência cruzada com outras classes de antibióticos. As bactérias tornam-se resistentes às quinolonas por mutação cromossômial, possivelmente pela mutação do gene que codifica a subunidade A da DNA girase ou pela diminuição da penetração do medicamento (Smith e col., 1986).

A norfloxacina tem mostrado ser efetiva "in vitro" contra bactérias Gram-positivas tais como: *enterococci*, *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus* (Neu e col., 1982; Digranes e col., 1985).

Por outro lado, a atividade da norfloxacina é desapontadora contra bactérias anaeróbias (Auckenthaler e col., 1986; Bywater e col., 1988).

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) da norfloxacina contra patógenos implicados nas infecções superficiais do olho e anexos foram mais baixas do que 16 mcg/ml. A CIM₉₀ foi 2 mcg/ml para *S. aureus* (Goldstein e col., 1987).

Norfloxacina tem, geralmente, sido bem tolerada quando administrada em forma oral e após instilação de preparação tópica nos olhos de indivíduos normais (Jacobson e col., 1988).

Devido ao amplo espectro de atividade e ausência aparente de sérios efeitos colaterais, a norfloxacina parece ser uma droga bem aceita para o tratamento de infecções superficiais externas oculares (Goldstein e col., 1987).

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia clínica e microbiológica da norfloxacina tópica a 0,3% (Chibroxin*) no tratamento de infecções oculares externas.

* "Chibroxin" - Merck Sharp & Dohme-Chibret - São Paulo - SP.

MATERIAL E MÉTODO

Dos 30 pacientes envolvidos inicialmente no estudo, 2 foram excluídos por não retornarem para controle após o tratamento com norfloxacina tópica 0,3% e 1 foi excluído por apresentar reação de toxicidade conjuntival após o 2º dia de uso da medicação tópica.

Os pacientes escolhidos para inclusão neste estudo apresentavam o diagnóstico clínico de: blefarite (5 casos), blefaroconjuntivite (10 casos), conjuntivite bacteriana aguda (11 casos), cerato-conjuntivite (1 caso). Eles se queixavam de, pelo menos, um dos seguintes sintomas: fotofobia, lacrimajamento, sensação de corpo estranho, prurido. Ao exame oftalmológico sob lâmpada de fenda observava-se hiperemia conjuntival e no mínimo um dos sinais seguintes: secreção purulenta ou mucopurulenta, crostas nos cílios, ceratite punctata.

Todos os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico incluindo biomicroscopia e quando o quadro clínico era discreto ou moderado solicitava-se um período mínimo de 24 horas sem usar medicação tópica para a colheita das amostras a serem analisadas por bacterioscopia, cultura e antibiograma para microrganismos aeróbios e anaeróbios.

Utilizou-se zaragatoa para colheita de amostras da margem palpebral, conjuntiva tarsal e fórnice inferior. Nenhum anestésico foi instilado.

Realizou-se tratamento tópico destes pacientes com solução de norfloxacina a 0,3%, 1 gota, 5 vezes ao dia, por um período de 8 dias. Após 3 dias do término do tratamento foi realizado novo exame oftalmológico sob lâmpada de fenda e colheita de material para análise de bacterioscopia, cultura e antibiograma para microrganismos aeróbios e anaeróbios.

Todos os pacientes foram classificados de acordo com os resultados das culturas e exames clínicos pós-tratamento. Caracterizou-se como

"CURA" quando a cultura era negativa com ausência de sinais e sintomas; "MELHORA", cultura positiva e ausência de sinais e sintomas; "SEM ALTERAÇÃO", cultura positiva com presença de sinais e sintomas; "PIORRA", cultura negativa pré-tratamento que passou a positiva e presença de sinais e sintomas.

A técnica utilizada para cultura do *S. aureus* foi a descrita por Wilson (Barry e col., 1985). A identificação bacteriana e o teste de sensibilidade foram avaliados pelo método de Kirby & Bauer (Barry e col., 1985). Os antibióticos testados continham as seguintes concentrações dos discos (Cefar*): Norfloxacina 10 mcg; tobramicina 10 mcg; gentamicina 10 mcg; cefalotina 30 mcg; amicacina 30 mcg; associação de antibióticos (Oftrim**) contendo (frameticina 2 mcg, gramicidina 50 mcg e sulfato de polimixina B 300u); neomicina 30 mcg; vancomicina 30 mcg; cloranfenicol 30 mcg; ciprofloxacina 5 mcg; ofloxacina 5 mcg e ácido nalidíxico 30 mcg.

Os microrganismos sensíveis foram aqueles que apresentavam halo de inibição > 12 mm para vancomicina e para associação de antibióticos; > 16 mm para ofloxacina; > 17 mm para norfloxacina, neomicina e amicacina; > 18 mm para cefalotina e cloranfenicol; > 21 mm para norfloxacina (Barry e col., 1985).

Para colheita das amostras destinadas ao estudo de anaeróbios utilizou-se zaragatoas alginatadas, sem instilação prévia de colírio anestésico. Introduziu-se profundamente a zaragatoa contendo a amostra em tubo contendo BHI₅ (PRAS) inoculando neste meio de cultura asséptico. A seguir rolhou-se o tubo, evitando-se exposição ao ar ambiente (Holdeman e col., 1977).

As bactérias anaeróbias foram identificadas através de exame bacterioscópico, observação colonial e pro-

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

** Oftrim - Laboratórios Frumstot S/A - São Paulo - SP

vas bioquímicas de acordo com as normas do Virgínia Polytechnia Institute Laboratory Manual (Holdeman & Moore, 1977): fermentação de açúcares, crescimento em presença de bile, produção de indol, H₂S, urease, lipase, lecitinase, protease e atividade catalítica de gelatina e amido, redução do nitrato.

O isolamento, identificação e estudo da sensibilidade aos antibióticos dos microrganismos aeróbios foram realizados no Laboratório de Doenças Externas Oculares do Departamento de Oftalmologia da Escola Paulista de Medicina.

Os estudos para os microrganismos anaeróbios foram executados no Setor de Bactérias Anaeróbias do Laboratório Central do Hospital São Paulo/Escola Paulista de Medicina.

RESULTADOS

Entre os 27 pacientes examinados, 24 tiveram *Staphylococcus aureus* isolados da conjuntiva e/ou pálpebra no pré-tratamento com norfloxacina tópica 0,3% (Tabela I). Após o tratamento, ainda, isolou-se *S. aureus* em 9 pacientes. Três espécimes foram negativas para microrganismos aeróbios antes e após o tratamento com a referida droga.

Das 27 espécimes estudadas também se isolou 15 microrganismos anaeróbios e 12 espécimes não apresentaram crescimento. *P. acnes* foi o patógeno anaeróbio mais freqüente, tendo sido isolado 12 vezes (44,45%), *Lactobacillus* sp, 2 vezes (7,40%) e *A. propiônica* 1 vez (3,70%) (Tabela I).

A Tabela II mostra a sensibilidade do *S. aureus* no pré e pós-tratamento aos diferentes antibióticos testados. A cefalotina foi o agente antibacteriano mais ativo, tendo inibido o crescimento de todas as cepas. Nenhuma cepa era sensível ao cloranfenicol no pré e pós tratamento com norfloxacina.

Observa-se na Tabela III a distribuição das culturas positivas antes e após o tratamento com norfloxacina tópica 0,3%.

TABELA I
Freqüência de microrganismos isolados nas várias patologias oculares externas de 27 pacientes.

Patologia Ocular	<i>S.aureus</i>	<i>P.acnes</i>	<i>Lactobacillus</i> sp	<i>A.propiônica</i>	Culturas negativas (Aeróbios)	Culturas negativas (Anaeróbios)
Conjuntivite	33,33%	18,51%	0,00%	0,00%	7,40%	22,22%
Blefarite	14,81%	7,40%	0,00%	0,00%	3,70%	7,40%
Blefar-conjuntivite	37,03%	14,81%	7,40%	3,70%	0,00%	14,81%
Cerato-conjuntivite	3,70%	3,70%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

TABELA II
Sensibilidade aos antibióticos pelo *S. aureus*, pré e pós- tratamentos com norfloxacina tópica 0,3%, isolado de 24 pacientes com patologia ocular externa.

Antibiótico	Pré N = 24	Pós N = 9 (*)
Norfloxacina	95,83%	77,78%
Gentamicina	75,00%	88,89%
Tobramicina	50,00%	66,67%
Cloranfenicol	0,00%	0,00%
Ciprofloxacina	79,17%	77,78%
Ácido nalidíxico	4,17%	0,00%
Ofloxacina	91,67%	88,89%
Cefalotina	100,00%	100,00%
Assoc. Ant. ("Oftrim")	37,50%	22,22%
Vancomicina	70,83%	66,67%
Amicacina	50,00%	22,22%

(*) pacientes que permaneceram com cultura positiva

Qui-quadrado (Pré-tratamento)

$$x^2 = 119,65 \quad x^2 (10 \text{ gl}; 5\%) = 18,30$$

Qui-quadrado (Pós-tratamento)

$$x^2 = 50,40 \quad x^2 (10 \text{ gl}; 5\%) = 18,30$$

TABELA III
Distribuição das culturas positivas para aeróbios antes e após o tratamento com norfloxacina tópica 0,3%.

Antes	Depois		Total
	Positivas	Negativas	
Positivas	9	15	24
Negativas	0	3	3
Total	9	18	27

Teste de McNemar
p = 0,0000

$$\text{Porcentagem de culturas positivas antes do tratamento} = \frac{24}{27} = 88,89\%$$

$$\text{Porcentagem de culturas positivas após o tratamento} = \frac{9}{27} = 33,33\%$$

TABELA IV
Sensibilidade do *S. aureus* às 4 diferentes quinolonas estudadas, antes e após o tratamento
norfloxacina tópica a 0,03% em 24 pacientes com infecção ocular externa.

Antibióticos	Pré N = 24	Pós N = 9 (*)
Norfloxacina	95,83%	77,78%
Ciprofloxacina	79,17%	77,78%
Ofloxacina	91,67%	88,89%
Ácido nalidíxico	4,17%	0,00%

(*) 9 pacientes que permaneceram com culturas positivas

Qui-quadrado (Pré-tratamento)
 $\chi^2 = 60,74$ χ^2 (3 gl; 5%) = 7,81

Qui-quadrado (Pós-tratamento)
 $\chi^2 = 19,16$ χ^2 (3 gl; 5%) = 7,81

TABELA V
Presença e ausência de sintomas em 27 pacientes com culturas positivas e negativas após
o tratamento com norfloxacina tópica 0,3%.

Sinais/ Sintomas	Cultura		Total	% de Presença de Sintomas
	Positiva	Negativa		
Presente	5	3	8	55,55%
Ausente	4	15	19	16,66%
Total	9	18	27	29,62%

Teste exato de Fisher
 $p = 0,052397$

A sensibilidade do *S. aureus* às 4 diferentes quinolonas testadas é observada na Tabela IV.

A Tabela V mostra a distribuição dos sinais e sintomas dos casos com culturas positivas e negativas após o tratamento com a droga estudada. Cinco pacientes, os quais persistiram com culturas positivas, não apresentaram sinais e sintomas. Quatro persistiram com culturas positivas com sinais e sintomas de infecção ocular.

Todos os microrganismos anaeróbios isolados foram resistentes aos antibióticos testados no pré e pós-tratamento com norfloxacina tópica 0,3%.

DISCUSSÃO

As 24 cepas de *S. aureus* isoladas de infecções oculares no pré-trata-

mento com norfloxacina tópica 0,3% mostraram-se sensíveis à cefalotina (100%), norfloxacina (95,83%), ofloxacina (91,67%), sendo estes antibióticos estatisticamente superiores aos demais antibióticos testados e não diferindo entre si (Tabela II).

Após o tratamento com norfloxacina tópica 0,3%, as cepas de *S. aureus* ainda isoladas também mostraram-se sensíveis à norfloxacina (77,78%), gentamicina (88,89%), tobramicina (66,67%), ciprofloxacina (77,78%), ofloxacina (88,89%) e cefalotina (100%), cujas atividades não tiveram diferença estatisticamente significativa (Tabela II).

Os resultados desta investigação (Tabela III) mostraram, significativamente, que *S. aureus* foi menos sensível ao ácido nalidíxico do que os ou-

tros derivados quinolônicos testados, cujas atividades não diferiram entre si no estudo realizado antes e após o tratamento com norfloxacina tópica 0,3%. Isto confirma o amplo espectro de atividade dos 3 compostos quinolônicos quando comparados ao ácido nalidíxico. Estudos prévios realizado por Bow e col. (1988) também concluíram que o ácido nalidíxico possui atividade baixa contra *S. aureus* e que os derivados quinolônicos são bastante ativos contra os mesmos.

Dados deste estudo (Tabela III) confirmam a similaridade de atividade antibacteriana contra *S. aureus* para os 3 compostos quinolônicos testados como outros autores (Barry e col., 1985; Chin e col., 1984; Auckenthaler e col., 1986).

Apenas Borrmann e col. (1988) encontraram que a ofloxacina foi mais ativa do que a norfloxacina contra *S. aureus*, contrapondo-se aos resultados desta investigação clínica e dos outros autores acima.

Houve diminuição estatisticamente significativa entre as porcentagens de culturas positivas observadas antes e após o tratamento (Tabela III), que passou de 88,89% para 33,33% o que mostra que o tratamento promoveu melhora significativa da infecção ocular externa.

Sendo o *S. aureus* componente da microbiota normal da conjuntiva ocular é difícil avaliar a eficácia clínica apoiada apenas nos achados microbiológicos. Fez-se, então, uma correlação entre resultados microbiológicos e clínicos para avaliar a cura da infecção ocular para os casos nos quais a cultura persistiu positiva para *S. aureus*. Desta forma os pacientes que persistiram com cultura positiva após o tratamento e não apresentavam sinais e sintomas de infecção foram considerados "curados", podendo-se concluir que a norfloxacina tópica 0,3% foi eficaz em 83,33% dos portadores de infecção ocular externa submetidos ao tratamento com a referida droga. Não houve caso de piora clínica

ca da infecção ocular após o uso do medicamento. Só em um caso foi necessário suspensão do colírio em virtude da reação tóxica local.

Neste estudo foi isolado apenas *S. aureus*, isto se deu provavelmente pelo fato deste microrganismo ser o agente etiológico mais freqüentemente isolado de infecções oculares e o tamanho da amostra.

O microrganismo anaeróbio predominantemente isolado antes e após o tratamento com norfloxacina tópica 0,3% foi o *P. acnes* um participante de flora normal da pele, podendo ser considerado um contaminante. Jones e col. (1977) sugeriram que tal agente tem sido responsável por infecções oculares que envolvam vários patógenos. Outros pesquisadores isolaram este agente em 25,3% de amostras estudadas da conjuntiva humana normal (Campos e col., 1989; McNatt e col., 1978).

Lactobacillus sp foi isolado em 2 culturas. O referido agente bacteriano também pertence a flora normal da pele e em alguns casos pode ser responsável por infecções pleuropulmonares (Holdman e col., 1977).

Neste estudo só um caso de *A. propiônica* foi identificado. Segundo Jones e col. (1977), este microrganismo já foi isolado em infecções do canal lacrimal.

Todos os patógenos anaeróbios isolados foram resistentes à norfloxacina e aos outros antibióticos testados. Estes resultados são concordantes com a análise de outros estudos prévios quanto à limitação da atividade da norfloxacina contra microrganismos anaeróbios (Auckenthaler e col., 1986; Bywater e col., 1988; Golsteins e col., 1987; Amin e col., 1988; Barry e col., 1985).

No presente estudo, em decorrência do tamanho da amostra, não foi possível detectar discordância significativa entre culturas negativas para aeróbios, apresentando sinais e sintomas com cultura positiva para anaeróbios.

Em 3 pacientes, mesmo tendo apresentado as culturas negativas no pré e pós-tratamento, obteve-se melhora do quadro clínico. Talvez o agente da infecção era mais exigente para ser identificado com relação aos meios de cultura utilizados, porém apresentou sensibilidade ao antibiótico estudado.

Norfloxacina mostrou ser eficaz clinicamente em 83,33% dos portadores de infecção ocular superficial externa causada por *S. aureus*, sendo mais uma droga disponível para o tratamento deste tipo de infecção ocular.

AGRADECIMENTOS

À Merck Sharp & Dohme-Chibret por ceder os colírios de norfloxacina 0,3% ("Chibroxin").

À Professora Adjunta Maria Regina Fernandes de Toledo, da Disciplina de Microbiologia da Escola Paulista de Medicina, pelas valiosas sugestões na elaboração deste trabalho.

À Dra. Lícia de Queiroz Campos Deveza e Silva, Chefe do Setor de Bactérias Anaeróbias do Hospital São Paulo, por tornar possível a realização da investigação com os anaeróbios.

SUMMARY

Clinical and microbiological effectiveness of topical norfloxacin 0,3% were evaluated against 23 strains of Staphylococcus aureus and 15 strains of anaerobic bacteria from 27 outpatients with infectious external superficial ocular diseases.

The microbiological effectiveness of norfloxacin was compared with gentamicin, tobramycin, cloranfenicol, cyprofloxacin, nalidixic acid, ofloxacin, cefalotin, antimicrobial association (oftrim), vancomycin and amycacin, before and after the course of topical norfloxacin 0,3%. The clinical effectiveness was achieved in 83,3% of the outpatients with infectious external superficial ocular disease caused by S. aureus.

None of the anaerobic microorganisms was sensitive to norfloxacin.

Key words: quinolone, norfloxacin, *Staphylococcus aureus*, anaerobic organisms, ocular infections, anti-biogram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADENIS, J.P. - DENIS, F.; BRON, A.; COLIN, J.; FRANCO, J.L.; MOUNIER, M. - Infections et inflammations du segment antérieur de l'oeil. In: Bron, A. - *Apport des Quinolones en Ophtalmologie*. Paris, MERCK SHARP & DOHME-CRIBRET, 1989. p. 115.
- AMIN, N.M. - New antibiotics: Carbapenems monobactams and quinolones. *Am. Acad. Farm. Physician.*, 38: 125-34, 1988.
- AUCKENTHALER, R.; MICHEA - HAMZEHPOUR, M.; PECHERE, J.C. - In vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.*, 17 (Suppl. B): 29-39, 1986.
- BARRY, A.L. & THORNSBERRY, C. - Susceptibility testing: diffusion test procedures. In: Lennette, E.; Ballows, A.; Hauler Jr, W.J.; Truant, J.P. - *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, American Society for Microbiology, 1985. p. 978-87.
- BORRMANN, L.R.; LEOPOLD, I.H. - The potential use of Quinolones in future ocular antimicrobial therapy. *Am. J. Ophthalmol.*, 106: 227-9, 1988.
- BOW, E.J.; RAYNER, E.; LOUIE, T.J. - Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The trade-off for reduce gram-negative sepsis. *Am. J. Med.*, 84: 847-54, 1988.
- BYWATER, M.J.; HOLT, H.A.; REEVES, D.S. - In Vitro Activity of Norfloxacin in comparison with all topical antimicrobial agents against 142 Potential ocular pathogens. *Rev. Infect. Dis.*, 10 (Suppl.1): 248-50, 1988.
- CAMPOS, M.S.Q.; SATO, E.H.; NOSÉ, W.; MÓS, E.N.; SANTOS, M.A.A. - Microbiota anaeróbica do saco conjuntival humano normal. *Arq. Bras. Oftalmol.*, 52(6): 193-5, 1989.
- CHIN, N.X.; NEU, H.C. - Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 25: 319-26, 1984.
- CHIN, N.X.; NEU, H.C. - Post-antibiotic suppressive effect of ciprofloxacin against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Am. J. Med.* 82 (Suppl. 4A): 58-62, 1987.
- CRUMLIN, G.C.; KENWRIGHT, M.; HIRST, T. - Investigation into the mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 13 (Suppl. B): 9-23, 1984.
- DIGRANES, A.; DIBB, W.L.; BENONISEN, E. - In vitro activities of ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, and rosoxacin compared with cinoxacin and trimethoprim. *Chemotherapy.* 31: 466-71, 1985.

*Eficácia clínica e microbiológica da
norfloxacina tópica 0,3% no tratamento de
infecções oculares externas*

13. GOLDSTEINS, E.J.C.; CITRON, D.M.; BENDON, L.; VAGVOLGYI, A.E.; TROUSDALE, M.D.; APPLEMAN, M.D. - Potential of topical norfloxacin therapy. Comparative in vitro activity against clinical ocular bacterial isolates. *Arch. Ophthalmol.* 105: 991-4, 1987.
14. GELLERT, M.; MENZEL, R.; MIZUUCHI, K.; O'DEA, M.H.; FRIEDMAN, D.I. - Regulation of DNA super coiling in *Escherichia coli*. *Colds Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 47: 763-7, 1982.
15. HOLDEMANN, L.V. & MOORE, W.E.C. - *Anaerobe Laboratory Manual*, 4^a ed. Virginia, Polytechnic Institute, 1977. 152 p.
16. JACOBSON, J.A.; CALL, N.B.; KASWORM, E.M.; DIRKS, M.S.; TURNER, R.B. - Safety and Efficacy of topical norfloxacin versus tobramycin in the treatment of External Ocular Infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 1820-4, 1988.
17. JONES, D.B. & ROBINSON, N.M. - Anaerobe Ocular infection. *Trans. Am. Ophthalmol.* 83: 309-29, 1977.
18. LESHER, G.Y.; FROELICH, E.D.; CRUET, M.D.; BAILEY, J.H.; BRUNDAGE, R.P. - 1,8-Naphthyridene derivatives. A New class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Pharm. Chem.* 5: 1063-8, 1962.
19. McNATT, I.; ALLEN, S.D.; WILSON, L.A.; DOWELL JR, V.R. Anaerobic flora of the normal human conjunctival sac. *Arch. Ophthalmol.* 96: 1448-50, 1978.
20. NEU, H.C.; LABTHAVIKUL, P. - In vitro activity of norfloxacin, a quinolone carboxylic acid, compared with that of betalactams, aminoglycosides, and trimethoprim. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 23-7, 1982.
21. SHUNGU, D.L.; TUTLANE, V.K.; WEINBERG, E.; GADEBUSCH, A.H. - In vitro antibacterial activity of norfloxacin and other agents against ocular pathogens. *Chemotherapy.* 31: 112-8, 1985.
22. SMITH, J.T. - Frequency and expression of mutational resistance to the 4-quinolone antibacterials. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, 49: 115-123, 1986.
23. WOLFSON, J.S.; HOOPER, D.C. - Norfloxacin: a new target fluorquinolone antimicrobial agent. *Ann. Intern. Med.* 82: 238-51, 1987.