

ASPECTOS GERAIS DAS SEPTICEMIAS E BACTERIEMIAS ESTAFILOCÓCICAS NO ADULTO*

Adrelirio J. R. Gonçalves (**), Francisco Duarte G. Neto (***), Maria Helena Silva Brasil (****), Vitorino Modesto dos Santos (*****), Sílvio Henrique (*****), Leopoldo F. Saldanha (*****), Albino J. Souza Filho (*****), e Lúcia Emi Suzuki (*****)

São apresentados 25 casos de infecções sistêmicas por estafilococos em pacientes adultos.

Foram incluídos somente os casos em que houve concordância entre os achados bacteriológicos e clínicos. O Staphylococcus aureus foi o mais encontrado em hemoculturas (17 casos). Dezoito casos comportaram-se verdadeiramente como septicemias caracterizadas por lesões metastáticas principalmente pulmonares, configurando os quadros clássicos de infartos pulmonares septicos múltiplos.

As principais complicações cardiovasculares foram a miocardite, endocardite, choque e o cor pulmonale agudo.

As complicações neurológicas mais frequentes foram meningite, coma e convulsões, todas seguidas de óbito.

A porta de entrada mais freqüente foi através de infecção cutânea presente em 48% dos casos, seguida do aparelho genital feminino em consequência do aborto provocado (20%).

É apresentado estudo anatomo-patológico de 4 casos.

Na discussão são apresentadas características biológicas do germe no sentido de facilitar o entendimento da fisiopatologia destas infecções sistêmicas assim como de esclarecer o quadro clínico exibido pelos pacientes.

Breves considerações são realizadas no que concerne a patogenia e o quadro clínico nestas infecções e aspectos gerais de conduta terapêutica são assinalados.

INTRODUÇÃO

Dentro do espectro das doenças estafilocócicas, as septicemias são, sem nenhuma dúvida, as de maior gravidade como atesta a alta mortalidade atingida, incluindo estatísticas recentes (12, 39, 32, 9). Dois tipos de germes preocupam a todos

que estudam o problema das infecções:

- 1) Estafilococos;
- 2) Gram negativos (28, 15, 3, 46, 6, 42, 35, 44, 1, 24, 45).

Estes tipos de germes podem produzir doenças graves e mortais, não só do ponto de vista primário, como podem acometer doentes hospitalizados por condições outras tais como: diabetes mellitus, cirrose.

(*) Trabalho do Serviço de Clínica Médica do Hospital dos Servidores do Estado.

(**) Do Hospital Isolamento Francisco de Castro e Médico Assistente do Serviço de Clínica Médica do H. S. E.

(***) Chefe de Clínica do Serviço de Anatomia Patológica.

(****) Residente Assistente do Serviço de Anatomia Patológica.

(*****) Ex-Residente do Serviço de Clínica Médica.

(******) Ex-Residente Chefe do Serviço de Clínica Médica.

(******) Ex-Residente do Serviço de Clínica Médica. Instrutor de Ensino da Cadeira de C.M. da Faculdade da U.F.S.C.

(******) Residente-Júnior do Serviço de Clínica Médica.

leucoses, linfomas, mieloma, aplasia de medula, agranulocitose, insuficiência renal, insuficiência cardíaca, arterioesclerose, politraumatizados; ou complicam freqüentemente intervenções cirúrgicas (1) e terapêutica imunossupressora.

Outro aspecto importante e temível é que ambos são resistentes aos antibióticos e com certa freqüência desafiam a terapêutica.

As septicemias, juntamente com as endocardites, meningites, pneumonias, osteomielites e abscessos viscerais profundos constituem-se nas mais graves doenças produzidas pelos estafilococos.

SELEÇÃO DOS CASOS

A presente revisão é baseada em 25 pacientes observados de 1961 a 1968. A quase totalidade deles foi internada e vista no H. S. E. (20 casos). 14 pacientes foram do sexo feminino. A idade mínima foi de 12 anos.

Sómente foram incluídos os casos em que houve concordância entre o quadro clínico e os achados bacteriológicos, na maioria das vezes hemoculturas positivas pelo menos em 2 ocasiões (em 19 pacientes). Em apenas 6 casos aqueles exames não foram positivos, no entanto o germe foi isolado de outros locais e o quadro clínico não deixava dúvida da correlação etiológica.

A maior parte apresentou quadro verdadeiramente septicêmico com lesões metastáticas disseminadas (18 casos). Foram incluídos alguns nos quais lesões metastáticas sépticas não foram observadas, o que evidentemente constituiu a minoria.

Em 4 casos a autópsia foi realizada confirmando amplamente o diagnóstico clínico e bacteriológico.

ANÁLISE DO MATERIAL

Dos pacientes estudados, 25 preencheram as condições estabelecidas. A maior incidência, em relação aos grupos etários (Fig. 1) foi verificada na 2.^a década, com quase 45% do total de casos. Saliente-se, entretanto, que o grupo etário de 1 a 11 anos não foi por nós estudado por pertencer à Clínica Pediátrica. Não houve diferenças significativas da incidência em relação ao sexo. A mortalidade global foi de 40%.

Nos 9 casos onde se pôde relacionar condições predisponentes ou associadas (Quadro 1), em vários houve associação de patologias, números idênticos de casos de lesões oro-valvulares aórticas, tuberculose e diabetes foram observados (3 de cada, respectivamente), além de cirrose hepática, neoplasia maligna, cirurgia pélvica, infecção urinária e uso prévio de antibióticos.

Em um só dos casos não foi possível determinar a porta de entrada ou o fator precipitante (Quadro 2) da infecção, tendo a pele (48%) e o aborço provocado e manipulado (20%) prevalecidos, correspondendo a dois terços do total de casos. Abscessos e ferimentos infectados foram as principais representantes das lesões cutâneas.

Complicações múltiplas ocorreram em quase todos os casos, como o demonstra o Quadro 3. As complicações pulmonares foram as mais freqüentes, sendo verificadas em 64%, predominando os infartos sépticos múltiplos e o pleuriz, que ocorreram em 13 e 9 casos, respectivamente.

Demonstração radiológica e/ou anátomo-patológica de escavação foi possível em 7 dos 13 casos de infartos. Dois outros, onde foi vista escavação, não foram aqui considerados pois foram tidos não como complicações, mas como os locais de origem da septicemia. Em dois o pleuriz se associou com pneumotórax. As lesões pulmonares foram de tal gravidade em 3 casos que ocasionaram grave insuficiência respiratória. Hemoptise fulminante, pela ruptura de um vaso de médio calibre foi responsável pela morte de um paciente.

Os aspectos radiológicos pulmonares foram os correspondentes às complicações verificadas, à exceção de um caso que se manifestou como um disseminado retículo nodular.

Complicações cárdio-vasculares ocorreram em pouco mais da metade dos casos (52%), salientando-se a miocardite em 10, o choque em 5 e a endocardite em 4. Cor pulmonale agudo, conseqüente à hipertensão pulmonar ocasionada pelas múltiplas embolias sépticas, ocorreu em 3 casos, tendo 1 deles falecido em quadro de choque por embolia pulmonar maciça. Pericardite, embolia séptica de artéria periférica e edema agudo de pulmão ocorreram com menos freqüência.

SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA

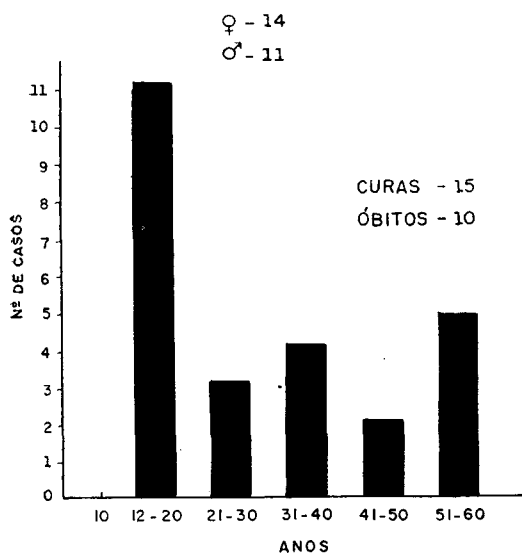


Fig. 1

As complicações neurológicas, vistas em 36%, manifestas através de meningite, convulsões e coma, significaram sempre um péssimo prognóstico. Um dos pacientes apresentou um quadro compatível com síndrome de Guillain-Barré.

Insuficiência renal aguda, secundária ao estado de choque, icterícia expressão da hemólise e do envolvimento hepático, e ceto-acidose diabética desencadeada pelo processo infeccioso, além de um caso de glomerulonefrite embólica, foram complicações menos comuns.

O estudo bacteriológico revelou que em 19 casos, ou seja, 76%, as hemoculturas foram positivas, no mínimo em duas amostras e em alguns casos em 4, 6 e 8 amostras diferentes. À exceção de duas, onde foi isolado o *S. albus*, as hemoculturas deram crescimento ao *S. aureus*, que em 6 casos foram coagulase positivo. Nos seis casos em que as hemoculturas foram negativas, em pelo menos duas amostras, o *S. aureus* foi isolado no escarro em 4 pacientes e no pericárdio e no osso em 2 outros. Saliente-se o fato de que alguns destes pacientes estavam em uso de antibióticos no momento da colheita de sangue. (Quadro 4).

ESTUDO ANATOMO-PATOLÓGICO DE QUATRO CASOS (QUADRO 5)

1) Autópsia 3277, registro 372.262, H. S. E.

Cadáver apresentando abscessos drenados ao nível do ombro, prega do coxelo e face externa da perna esquerda, e cicatriz cirúrgica de toracotomia. Edema do ombro inferior direito até a coxa.

A abertura da cavidade tóraco-abdominal revelou: aumento da área cardíaca e sangue coagulado no interior do saco pericárdico, medindo o diâmetro transverso do pericárdio 16 cm; derrame pleural hemorrágico bilateral (D = 50, E = 580 ml); margem inferior do fígado ultrapassando 8,5 cm a reborda costal direita ao nível da linha hemiclavicular. 580 ml de líquido citrino acumulava-se na cavidade peritoneal.

O exame das vísceras mostrou:

Pericárdio espessado recoberto por exsudato fibrinoso. Sutura recente de 1,5 cm na parede anterior do ventrículo esquerdo, próximo ao septo.

Pulmões exibindo áreas consolidadas extensas, deixando fluir material purulento à expressão.

Baço pesando 200 gr, congesto, com pontilhado linfóide bem marcado.

As demais vísceras sem alterações macroscópicas dignas de nota.

O exame histológico do coração evidenciou epicárdio intensamente espessado às custas da deposição de exsudato fibrinoso e tecido de granulação infiltrado por mono e polimorfonucleares.

Pulmões: infiltrado inflamatório agudo representado por polimorfonucleares neutrófilos ocupava totalmente os espaços alveolares e constituía múltiplos focos de supuração disseminados pelo parênquima (Fig. 2).

Microabscessos foram também encontrados ao nível do fígado (Fig. 3) e rins. Neste último órgão a presença de numerosos cilindros hemáticos e alterações degenerativas tubulares compunham o quadro da necrose tubular aguda.

Ao nível do fígado e mucosa do intestino delgado observamos granulomas de provável etiologia schistosomótica.

Encéfalo, medula e nervos periféricos sem alterações.

Conclusões diagnósticas:

Pericardite fibrinosa. Hemopericárdio. Broncopneumonia supurada.

QUADRO I

SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA
CONDIÇÕES PREDISPONETES OU ASSOCIADAS

	Nº DE CASOS
LESÕES ORO-VALVULARES AÓRTICAS	CONGENITAS _____ 2
	ADQUIRIDAS _____ 1
TUBERCULOSE	PULMONAR _____ 2
	GANGLIONAR _____ 1
DIABETES MELLITUS _____	3
DIVERSAS * _____	5

* CIRROSE HEPÁTICA, CIRURGIA PÉLVICA, NEOPLASIA MALIGNA,
INFECÇÃO URINÁRIA E USO PRÉVIO DE ANTIBIÓTICOS

Abscessos cutâneos, hepáticos e renais.
Congestão esplênica.

2) Autópsia 2083. Reg. H. S. E.: 293.569.

Cadáver apresentando lesões cutâneas pustulosas nos membros superiores e inferiores.

No exame do encéfalo notava-se acentuada congestão leptomeníngea e, aos cortes, pequena área de necrose hemorrágica, ao nível da região frontoparietal direita, próximo à capsula interna.

Os folhetos pericárdicos estavam acentuadamente espessados, recobertos por denso exsudato fibrinoso e aderentes entre si, exceto ao nível da parede anterior do coração onde cletava-se derrame sanguíneo de 130 ml. O coração pesava 400 gr e apresentava vegetações friáveis ao nível das valvas da mitral.

Ambos os pulmões exibiam numerosas lesões escavadas de conteúdo fibrino-purulento. Tinham consistência friável e à expressão deixavam fluir grande quantidade de líquido arejado sero-purulento. Derrame pleural citrino bilateral de 100 ml.

O baço pesava 250 gr apresentando no polo inferior zona amarelada necrótica.

A serosa intestinal mostrava pontilhado hemorrágico em toda a sua extensão.

Os rins eram sede de processo necrótico com áreas amareladas de contorno irregular.

O *exame histológico* veio mostrar:

Ao nível das lesões cerebrais focos hemorrágicos e necróticos com infiltrado histiocitário, com numerosos corpúsculos grânulo-adiposos e polimorfonucleares. O coração exibia pericárdio com infiltrado polimorfonuclear, fibrina e proliferação vascular (Fig. 4). Dissociação das fibras miocárdicas por edema; degeneração e substituição destas fibras em amplas zonas por infiltrado leucocitário predominantemente mononuclear (Fig. 5). Ao nível das valvas mitraes surpreendeu-se infiltrado de polimorfonucleares, deposição de fibrina e presença de colônias bacterianas, configurando vegetações.

Os pulmões eram sede de broncopneumonia exibindo líquido de edema coagulado no interior dos alvéolos, deposição moderada de fibrina e abundante infiltrado polimorfonuclear. Ambos exibiam também zonas nitidamente isquêmicas com hemorragia e infiltrado polimorfonuclear.

Encontramos mais congestão hepática e intensa congestão esplênica com compres-

QUADRO II

SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA, PORTAS DE ENTRADA
E FATÔRES PRECIPITANTES

	Nº DE CASOS	%
LESÕES CUTANEAS *	12	48
ABÔRTO PROVOCADO E MANIPULADO	5	20
APARÊLHO RESPIRATÓRIO	2	8
OSTEOMIELITE	1	4
OSTEOSSÍNTESE **	1	4
CIRURGIA GINECOLÓGICA ***	1	4
APARÊLHO URINÁRIO	1	4
FERIMENTO TÓRACO-ABDOMINAL PENETRANTE	1	4
IGNORADA	1	4

* ABSCESSOS E FERIDAS INFECTADAS

** FRATURA DO COLO DE FEMUR

*** PAN-HISTERECTOMIA

são dos folículos linfóides pela polpa vermelha, e ampla área de enfarte.

Os rins apresentavam várias zonas de enfartes infectados.

Conclusões diagnósticas:

Tromboembolias e enfartes sépticos cerebrais.

Pericardite.

Miocardite.

Endocardite bacteriana aguda.

Broncopneumonia.

Enfartes sépticos pulmonares.

Congestão e enfarte esplênicos.

Enfartes renais.

3) A autópsia 2931, Reg. H.S.E.: 230.828, revelou à macroscopia ascite moderada e derrame pleural discreto, esplenomegalia (450 gr), hepatomegalia (2.400 gr). O útero pesava 230 gr e media 7x6x6 cm apresentando vasos do miométrio com trombose e zonas hemorrágicas, friáveis e necróticas medindo 4x3 cm ao nível do fundo. Nos pulmões assestavam-se embolias múltiplas, havia edema, congestão e áreas broncopneumônicas.

O exame histológico revelou:

Pulmões: amp'as zonas de enfarte hemorrágico. Trombose de vasos de diferentes calibres.

Fígado com congestão acentuada, infiltrado mononuclear periportal, hiperplasia de células de Kupffer, esteatose discreta.

Vasos do miométrio, anexiais e pélvicos trombosados em grande número, mostrando diversos estágios da formação do trombo, alguns recentes, outros organizados ou mesmo recanalizados.

Conclusões diagnósticas:

Embolias pulmonares múltiplas.

Broncopneumonia.

Metrite aguda.

Tromboflebite pélvica.

4) Autópsia 3038. Reg. H.S.E.: 99.473.

Encéfalo pesando 1.300 gr com leptomeninges congestas e apresentando acs cortes zona necrótica circunscrita medindo 4 cm de diâmetro, localizada na cortex e centro semioval do lobo frontal direito; zona hemorrágica cortical e subcortical no giro cingulo, medindo 1 cm; tumefação na

QUADRO III

SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA
COMPLICAÇÕES

	Nº DE CASOS	% *
PULMONARES		64
INFARTOS SEPTICOS (ESCAVADOS)	13 (7)	
PLEURIZ	7	
INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA	3	
PNEUMOTÓRAX + PLEURIZ	2	
HEMOPTISE FULMINANTE	1	
CÁRDIO-VASCULARES		52
MIOCARDITE	10	
CHOQUE	5	
ENDOCARDITE	4	
COR PULMONALE AGUDO	3	
ÊMBOLIAS SISTÊMICAS **	3	
PERICARDITE	2	
EMBOLIA SÉPTICA PERIFÉRICA	2	
EDEMA AGUDO DE PULMÃO	1	
NEUROLÓGICAS		36
MENINGITE	4	
CONVULSÕES	4	
COMA	4	
SINDROME DE GUILLAIN-BARRÉ	1	
DIVERSAS		—
INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA	2	
ICTERÍCIA	2	
CETO-ACIDOSE DIABÉTICA	1	
GLOMERULONEFRITE EMBÓLICA	1	

* EM RELAÇÃO AO Nº TOTAL DE 25 CASOS

** CASOS DE COMPROVAÇÃO NECROSCÓPICA

substância branca frontal direita com rechaço do ventrículo lateral direito (Fig. 6).

O coração pesava 300 gr. A valva direita da sigmóide aórtica apresentava vegetações ao nível do seu bordo livre e a 0,5 cm dêste uma fenestração, estando recoberta por material fibrinoso. Ao nível do seio de Valsalva correspondente havia uma escavação repleta de material fibrino-sanguinolento que se estendia pelo septo interventricular permeando para o ventrículo direito através pequeno orifício (2 mm) nas cercanias do pilar do cone da pulmonar, também recoberto por material fibrinoso (Fig. 7).

Pulmões: congestos, de consistência friável, crepitação diminuída, deixando fluir na superfície de corte, à compressão, material viscoso, amarelado. A semelhança dos grossos brônquios, os menores, quando abertos, mostraram-se dilatados, com estrias brancacentas longitudinais e conteúdo purulento.

Demais órgãos sem alterações macroscópicas dignas de nota.

O exame histológico dos diferentes tecidos provou a existência de:

Lesões encefálicas: infartos hemorrágicos e supurados; lesões anóxicas difusas tais como alterações regressivas neuronais e proliferação glial, e focos de infiltração de polimorfonucleares.

Endomiocardite com necrose supurativa ao nível do endocárdio valvular e presença de colônias bacterianas. Infiltrado inflamatório mono e polimorfonuclear no interstício edemaciado entre células miocárdicas degeneradas, acumulando-se frequentemente em grandes áreas formando verdadeiros abscessos, principalmente próximo ao endocárdio e à válvula. Pudemos perceber ainda raras zonas de fibrose estrelar centradas por grupo de elementos mononucleares que sugerem pàlidamente um nódulo de Aschow em regressão.

Os pulmões mostravam acentuada dilatação dos ramos brônquicos e bronquíolos com presença de secreção purulenta no lúmen, e intensa infiltração mononuclear peribrônquica (Fig. 8). Infiltrado inflamatório agudo estendia-se difusa e intensamente no restante do parênquima confluindo em focos de necrose supurativa. Colônias bacterianas estavam presentes também a este nível.

QUADRO IV

SEPTICEMIA ESTAFILOCOGICA ESTUDO BACTERIOLÓGICO

	Nº DE CASOS	%
HEMOCULTURAS POSITIVAS *	19	76
S. AUREUS	17	
S. ALBUS	2	
HEMOCULTURAS NEGATIVAS **	6	24

* NO MÍNIMO DUAS AMOSTRAS DIFERENTES

** INCLUIDOS PELAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PELO ISOLAMENTO DO GERME NO ESCARRO EM 4 CASOS E NO PERICÁRDIO E OSSO EM 1 CASO, RESPECTIVAMENTE.

QUADRO V

SEPTICEMIA ESTAFILOCÓCICA — ESTUDO NECROSCÓPICO

NECRÓPSIA Nº	CORAÇÃO	PULMÃO	ENCÉFALO	RIM	FÍGADO	BAÇO	VASOS	UTERO	TEC.CUTÂNEO
2083 Reg. HSE 293.569	Pericardite Miocardite Endocardite	Broncopneumonia. Infartos sépticos	Infartos sépticos	Infartos sépticos	—	Congestão Infartos sépticos	—	—	—
2931 Reg. HSE 230.828	—	Tromboembolias sépticas múltiplas. Broncopneumonia.	—	—	—	Congestão	Tromboflebite pélvica	Metrite Tromboflebite.	—
3038 Reg. HSE 99.473	Miocardite Endocardite bacteriana Endocardite reumática	Bronquiectasias infectadas Broncopneumonia.	Infartos sépticos	Glomerulonefrite embólica	—	Congestão	—	—	—
3277 Reg. HSE 372.262	Pericardite	Broncopneumonia. Abscessos	—	Abscessos	Abscessos Esquistossomose	Congestão	—	—	Abscessos

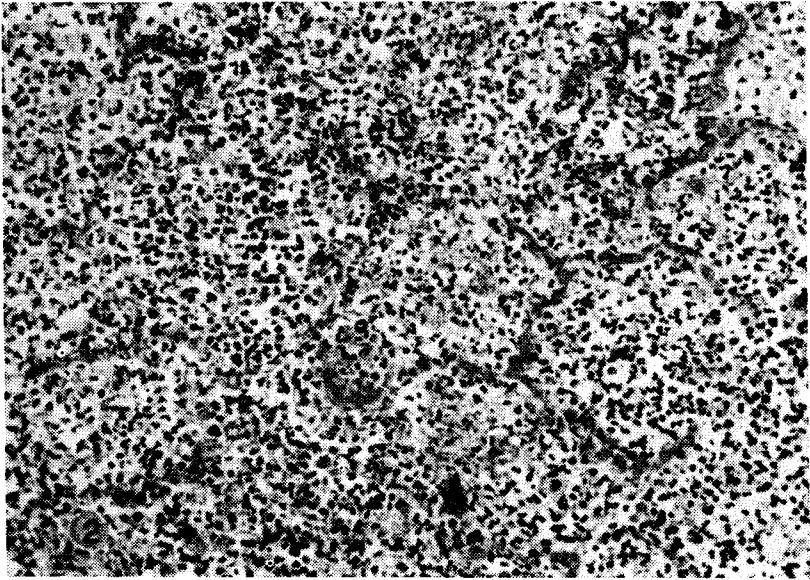


Fig. 2 — Pulmão: exsudação intensa de leucócitos polimorfonucleares no interior dos espaços alveolares. (H. E. médio aumento).

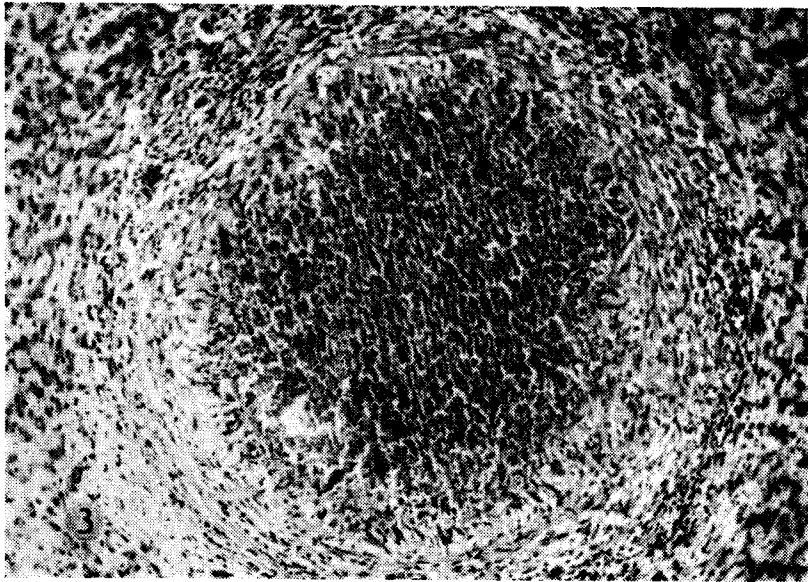


Fig. 3 — Fígado: foco de necrose supurativa circundado por halo de fibrose com infiltração linfocitária. (H. E. médio aumento).

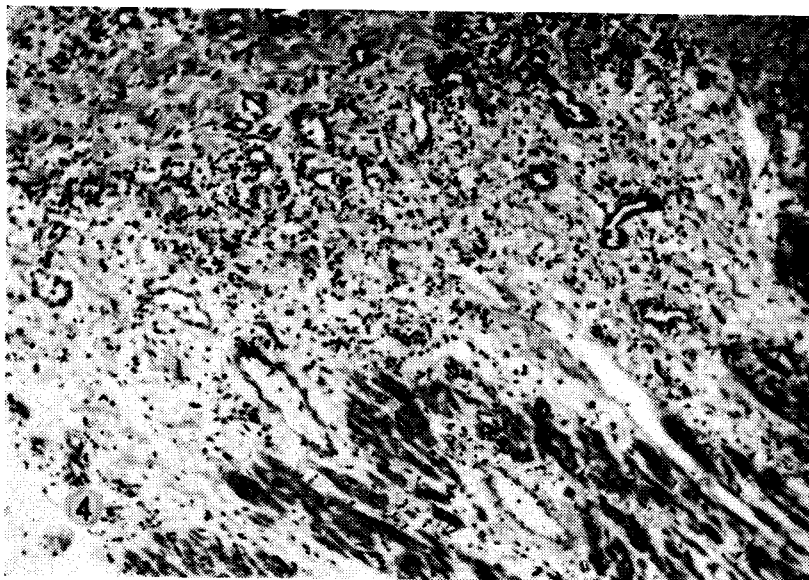


Fig. 4 — Espessamento pericárdico às custas de deposição de fibrina, infiltrado inflamatório e vasos neoformados. (H. E. pequeno aumento).

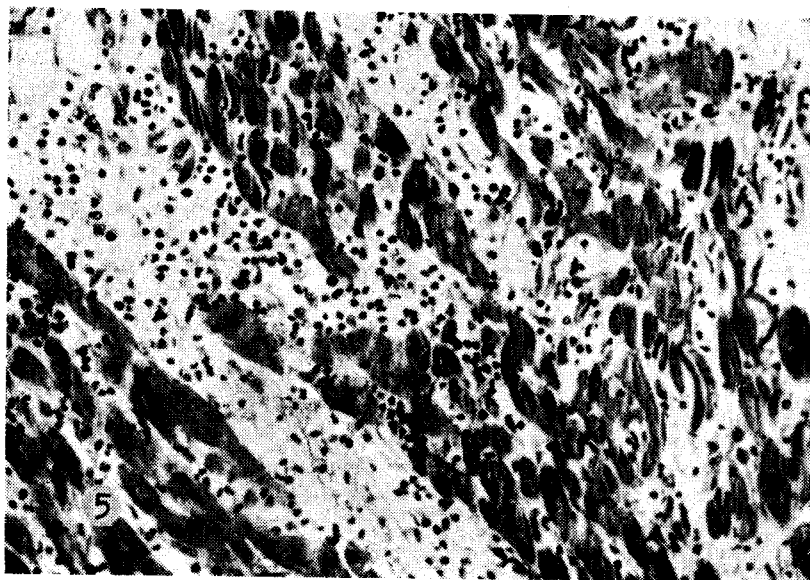


Fig. 5 — Edema e infiltração linfocitária do interstício com dissociação das fibras miocárdicas. (H. E. grande aumento).

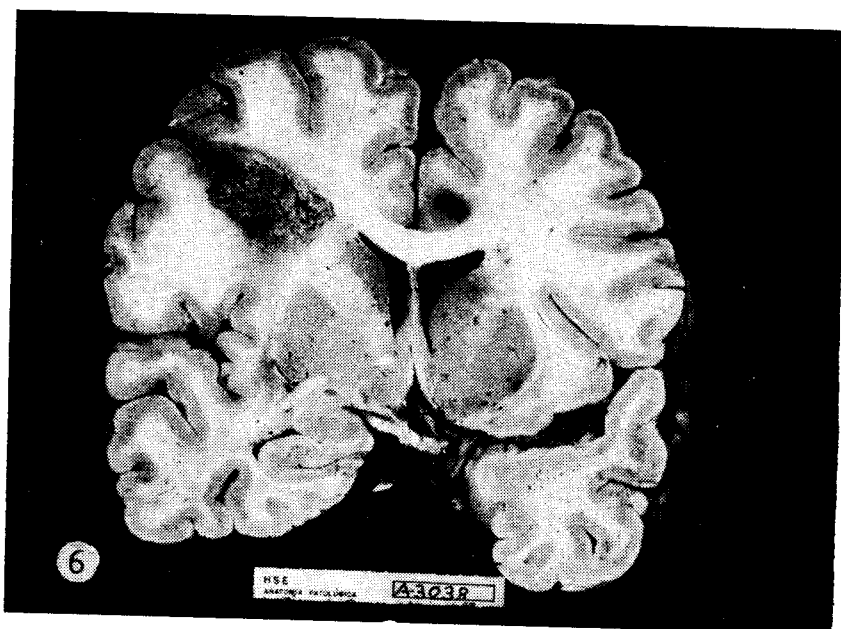


Fig. 6 — Zonas de enfarte hemorrágico localizadas na córtex e centro semi-oval do lobo frontal direito e no giro cíngulo à esquerda.

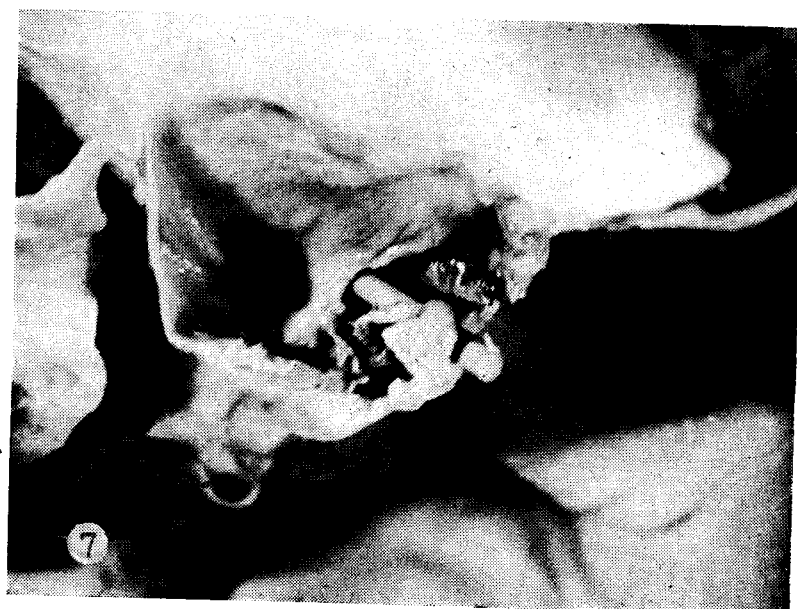


Fig. 7 — Detalhe de valva aórtica mostrando vegetações e ulceração e, indicado pelo estilete, pertuito da comunicação com o ventrículo direito.

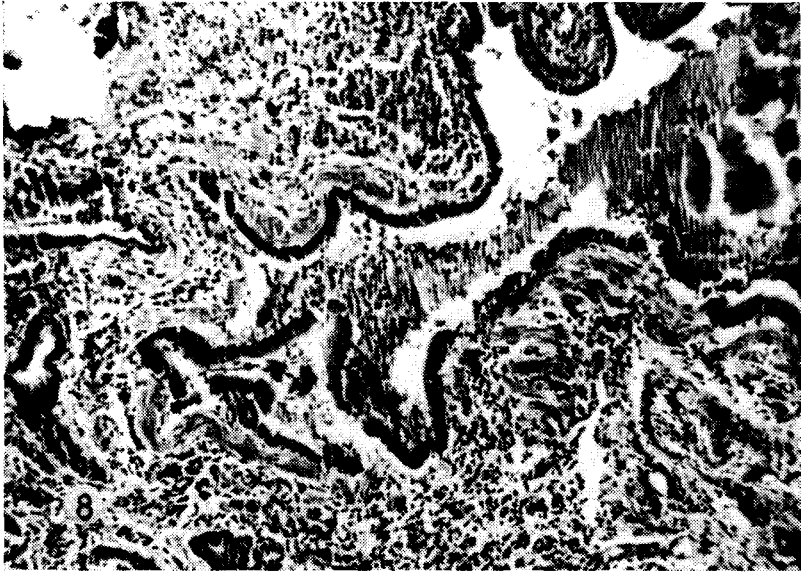


Fig. 8 — Bronquiolo dilatado com exsudato purulento no lumen; infiltração inflamatória do tecido peribrônquico. (H. E. médio aumento).

Os rins exibiam glomérulos hiper celulares com capilares engurgitados e por vêzes microêmbolos. O interstício apresentava congestão vascular intensa e marcada infiltração por células redondas.

Baço e fígado eram acentuadamente congestos apresentando, êste último, infiltrado mononuclear moderado nos espaços-porta.

Conclusões diagnósticas:

Bronquiectasias e bronquíolcectasias infectadas.

Broncopneumonia.

Miocardite e endocardite bacteriana aguda.

Lesões encefálicas isquêmicas difusas.

Infarto e abscesso cerebrais.

Glomerulonefrite embólica focal.

Pielonefrite crônica.

Congestão hepato-esplênica.

DISCUSSÃO

1. Considerações microbiológicas

Aspectos biológicos dos estafilococos são de importância fundamental para perfeito conhecimento da patogenia, quadro clínico, evolução, prognóstico e terapêutica das

doenças por êles ocasionadas: cocos pequenos, gram positivos, imóveis, que no pús ou, melhor ainda nas culturas em agar apresentam-se reunidos em agrupamentos com a forma de cachos de uva.

Os estafilococos saprófitas são relativamente grandes e desiguais, ao passo que os patogênicos (piococos) são constituídos de grânulos pequenos (0.8 a 1 μ) e todos do mesmo tamanho. Cresce bem nos meios de cultura, caldo de ágar simples, pH 7.4, temperatura 37°C (2). Em caldo, turvação difusa com depósito discreto, facilmente emulsionável. Em placa de ágar-sangue desenvolve-se freqüentemente um halo de hemólise extenso em tôrno das colônias dos estafilococos patogênicos, enquanto os saprófitas são em geral inertes. (2).

Possuem os estafilococos patogênicos, uma espécie única: *Micrococcus pyogenes* (Cowan 1938, cit O. Bier).

As principais características patogênicas dos estafilococos são:

a) Secreção de pigmento: quando se isola do pus um estafilococo amarelo é bem provável que seja patogênico.

No entanto está provado que a formação de pigmento é sujeita a variações e,

mais ainda, que se podem isolar de culturas aureas, colônias albus, que se mantêm como variantes perfeitamente estáveis (Bigger, Bcland e O'Meara, 1927, at O. Bier).*

Hoje sabemos que tanto um como outro podem produzir doenças graves e mortais, fato verificado em nossos casos.

b) Cepas patogênicas fermentam a manita no meio de Chapmann enriquecido com cloreto de sódio (2, 9).

c) Secreção de estafilocoagulase evidenciada através da prova de coagulação do sangue total ou plasma de coelho (19, 7, 8, 2, 9, 41). Sabemos também que amostras aureas cu albus coagulase negativas podem produzir doenças graves (4).

d) Poder hemolítico que se manifesta sob a dependência de dois antígenos, leucocidina que lisa os leucócitos e hemolisinas que destroem as hemácias (19, 37, 20, 21, 7, 8, 2, 9, 41, 29, 31).

Microorganismo ubíquo, cepas potencialmente patogênicas são encontradas em seres humanos normais principalmente na pele e nas fossas nasais (19, 4, 37). Germe extremamente resistente, tem demonstrado capacidade de adquirir resistência às drogas antimicrobianas à medida que estas vão surgindo.

Não conhecemos, por enquanto, as características biológicas de importância fundamental que determinam a virulência ou a natureza da doença estafilocócica, no entanto algumas destas propriedades merecem citação e comentários por desempenharem um possível papel (19, 37, 36, 33, 18, 17, 22, 14):

a) Estafilococo coagulase positivo é capaz de sobreviver dentro de fagócitos humanos e de animais; tal propriedade pode contribuir para a disseminação da infecção no interior do organismo e pode proteger este microorganismo das drogas antimicrobianas e de outras substâncias antibacterianas que aparecem no soro ou no interior dos tecidos (19, 37, 36, 34).

b) Observações recentes sugerem que estas cepas de estafilococos são relativamente resistentes à fagocitose no animal e *in vitro*. Esta propriedade aparentemente é produzida pela presença de antígenos capsulares similares aos verificados em estreptococos e pneumococos virulentos que retardam a fagocitose e são responsáveis pe-

la virulência em animais (19, 36, 18, 17, 27).

Pelo menos a maioria dos estafilococos associados com infecções humanas não parece possuir estes antígenos resistentes à fagocitose quando crescem *in vitro*; alguns fatos sugerem a possibilidade de que determinados estafilococos podem adquiri-la durante o crescimento tissular.

c) Estafilococos patogênicos elaboram uma variedade de produtos extracelulares, destes a coagulase e a alfa hemolisina têm recebido muita atenção e estudo (19, 37).

Segundo S. Kumar e R. K. Lindcrfer a alfa hemolisina, a enzima necrotizante e a atividade letal da enzima estafilocócica são expressões diferentes de uma única unidade (36, 20, 21).

Se a alfa hemolisina desempenha papel na patogenia da infecção estafilocócica humana é uma questão ainda discutida.

Em alguns pacientes com doença estafilocócica fulminante o quadro clínico muito se assemelha àquele observado em animais nos quais injeta-se a alfa hemolisina estafilocócica. Parece improvável que a alfa hemolisina tenha papel no início ou no progresso da infecção estafilocócica, no entanto ela pode ser importante fator na determinação do quadro tóxico exibido por muitos pacientes no decurso de doença estafilocócica severa (19).

Secretam ainda uma potente enzima necrotizante responsável pela necrose tissular muito observada no decurso das septicemias estafilocócicas, principalmente em visceras tais como pulmões, cérebros, na pele e tecido celular subcutâneo e nos ossos.

O papel desempenhado pela coagulase é também discutido na patogenia da doença. Estudos realizados apciam a produção de coagulase como determinante de virulência e têm de uma forma variável sugerido que aquele enzima age evitando ou retardando a fagocitose, criando bloqueio linfático e trombose em torno do local inicial da invasão (5, 7, 8).

Por outro lado, temos fatos contraditórios em relação à coagulase tais como: cepas patogênicas produzem infecção em animais carentes de plasma coagulável (19).

Outro fato evidente é que cepa coagulase positiva é rapidamente fagocitada em sistemas nos quais a coagulase atua (19).

Finalmente, certas mutantes coagulase-negativas descendentes de cepas coagulase-positivas podem produzir infecções idênticas às destas últimas (19).

Outros produtos extracelulares elaborados pelos estafilococos patogênicos são leucocidinas, hialuronidase, fibrinolisinase, lipase, gelatinase, desoxiribonuclease e uma hemolisina humana denominada delta hemolisina; o papel destes enzimas na iniciação, manutenção e patogenia da doença estafilocócica não é bem conhecido (19, 37).

d) Cerca de 60% dos estafilococos patogênicos, secretam penicilinase que destrói a atividade antibacteriana da penicilina sendo responsável em parte pela resistência à penicilina demonstrada por estes microorganismos.

Através da produção de beta lactamase o estafilococo inativa a penicilina G, bactericida poderoso e o melhor antibiótico para este tipo de germe quando o mesmo é sensível àquele antibiótico. Esta inativação faz-se pela transformação do ácido penicilânico ativo em penicilóico inativo.

2. Patogenia da doença estafilocócica

Quando o estafilococo penetra no interior do organismo, principalmente através de processos supurativos localizados na pele, provoca imediatamente um processo de flebite com trombose venosa e linfática naquele local (19, 5, 4, 11, 9, 31, 40).

Estes fenômenos de trombose venosa e linfática, são conseqüentes à secreção de enzimas tipo coagulase, em seguida entram em ação enzimas fibrinolíticas que destroem a rede de fibrina formada, permitindo a disseminação dos estafilococos, que alcançarão em prioridade os pulmões onde através de verdadeiros micro-embolos sépticos se desenvolvem ao nível dos capilares pulmonares que se constituem na primeira barreira ou seja 1.º filtro fechado que se interpõe ao processo invasor exercido por este micro-organismo (9, 31). As lesões pulmonares conseqüentes à disseminação hematogênica são em geral múltiplas, difusas e em ambos os pulmões e acometem, sem distinção, tanto um pulmão quanto um previamente lesado (11, 9, 31, 40, 10).

Este aspecto de disseminado pulmonar é muito sugestivo das formas septicêmicas e é fundamental junto com a análise clínica e a porta de entrada; são, sem nenhuma

dúvida, elementos de inestimável valor diagnóstico nestas graves e traiçoeiras entidades.

Com a chegada dos estafilococos aos pulmões, estabelecem-se lesões nestes órgãos, freqüentemente observadas nas formas septicêmicas. Aí chegando, os estafilococos forçam a barreira capilar pulmonar, formam novos focos sépticos que seguirão a evolução dos infartos sépticos pulmonares e a seguir há disseminação do processo através do organismo, surgindo as lesões viscerais graves tão encontradas na realização de autópsias nestes processos.

Assim, freqüentemente são assinaladas lesões endocárdicas, focos de osteomielite, lesões esplênicas, hepáticas, renais, lesões neurológicas, abscessos subcutâneos, etc., focos metastáticos estes que agravam de muito o prognóstico e a evolução da doença.

A patologia da doença estafilocócica grave dependerá essencialmente do maior ou menor grau de invasão exercido por este terrível germe, que, ao difundir-se através do organismo pelas vias hematogênicas e linfáticas, não encontra em sua trajetória nenhum tecido imune ao seu processo devastador.

3. Quadro clínico

O quadro clínico muitas vezes é função da porta de entrada, que na maioria das vezes é representada pela pele, vias respiratórias, aparelho gênito-urinário e ossos.

As queixas principais, dependendo como assinalamos da porta de entrada que deverá ser bem explorada através de perfeita anamnese e exame físico, são:

Febre e calafrios quase que em 100% dos casos. Manifestações tóxicas e comprometimento grave do estado geral.

As principais manifestações clínicas relacionadas ao aparelho respiratório são a dor torácica, seguida de dispnéia com taquipnéia e tosse com expectoração hemoptóica nos dias iniciais. Posteriormente o escarro torna-se purulento, por fim mucoso, significando que os abscessos pulmonares encontram-se praticamente livres de exsudato.

A dor torácica freqüentemente é intensa, piora com a tosse e com a respiração profunda, francamente do tipo pleural, facilmente explicada em decorrência da natureza da doença, que produz infartos pul-

monares múltiplos de natureza séptica; não raramente a dor é de situação variável e às vezes insuportável. São freqüentes os atritos pleurais.

Freqüentemente existe pleuriz uni ou bilateral de caráter hemorrágico, às vezes amarelo-citrino e em outras ocasiões purulento.

O exame do aparelho respiratório é rico, desde as manobras simples tais como a de inspecção, palpação, percussão e ausculta, assim como os aspectos radiológicos que variam às vezes em questão de horas.

O comprometimento cardiovascular é variável, algumas vezes bastante rico como por exemplo nas endocardites.

Não raramente, as manifestações cardiovasculares dominam a cena clínica e ameaçam a vida do paciente.

Se estudos eletrocardiográficos são feitos em série, freqüentemente encontraremos alterações sugestivas de miocardite, sem no entanto terem correspondência clínica.

Outras vezes, a miocardite poderá expressar-se por aumento rápido no tamanho da área cardíaca, abafamento de bulhas, sôpros e quadro grave de insuficiência cardíaca.

Hipotensão arterial e quadros de choque podem ser observados (43, 44). Os distúrbios hemodinâmicos nestes casos assemelham-se aqueles por micro-organismos gram negativos (43, 44).

Quando existe lesão endocárdica o trombo-embolismo pode ser exuberante e freqüentemente produz lesões destrutivas metastáticas incompatíveis com a vida.

Com freqüência relativamente grande nas septicemias estafilocócicas, são observadas embolias pulmonares sépticas que podem conduzir os pacientes a cor pulmonale agudo, choque e morte algumas vezes. Em outras ocasiões, ocorrem manifestações graves de cor pulmonale agudo com sinais clínicos evidentes de hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca direita ostensiva, porém com recuperação gradual do quadro tóxico e das manifestações cardio-respiratórias.

Nestes casos, no local de entrada do germe são observados nitidamente fenômenos de flebite e trombose, no entanto lesões endocárdicas direitas poderão ser responsáveis pelos mesmos quadros.

Aumentos súbitos da área cardíaca, às vezes com atrito pericárdico, abafamento

de bulhas, imobilidade da área cardíaca, são consequência de piopericárdio que pode conduzir à síndrome de tamponamento cardíaco. Em algumas ocasiões é difícil o diagnóstico diferencial entre miocardite e pericardite com derrame, já que ambas condições dão aumento rápido da área cardíaca, abafamento de bulhas, ausculta com ritmo triplice e pouca mobilidade da área cardíaca ao exame fluoroscópico.

O comprometimento do sistema nervoso não é raro, fenômenos alucinatorios, delírios, agitação e torpor, podem ser observados.

Quando existe flutuação do nível de consciência, coma, convulsões ou sinais meníngeos, é provável que o comprometimento do S.N.C. seja grave e deve corresponder a alterações tais como abscessos cerebrais, trombo-flebites cerebrais, metástases sépticas das meninges ou presença de trombo-embolismo cerebral que é freqüente nas septicemias ou bacteremias estafilocócicas complicadas de endocardite.

O comprometimento cutâneo é variável, palidez cutânea geralmente está presente ou far-se-á.

Reações urticariformes, eritema polimorfo e nodoso podem ser observados.

Petéquias, hemorragias em fenda no leito ungueal e nódulos de Osler indicam com grande possibilidade presença de endocardite como doença básica ou complicação.

Presença de pústulas, abscessos subcutâneos ou cutâneos, devem ser procurados sistematicamente porque não só freqüentemente constituem-se na lesão primária que deu origem ao quadro sistêmico, como podem ainda surgir secundariamente, fazendo parte de uma doença grave e geral.

Icterícia é outra alteração que pode ser verificada na pele, escleróticas e mucosas.

O comprometimento osteo-articular é relativamente freqüente, às vezes a porta de entrada é um foco de osteomielite, em outras ocasiões a osteomielite ou os quadros de artrites sépticas são secundários à disseminação hematogênica do estafilococo.

Hepato e/ou esplenomegalia pode ser observada.

Anemia progressiva e leucocitose com desvio para a esquerda, presença de vocúolos e granulações tóxicas nos neutrófilos estão quase sempre presentes. Mani-

feições urinárias tais como albuminúria, cilindrúria, hematuria podem ou não estar presentes. A dor lombar com hematuria na grande maioria das vezes é expressão de embolia renal.

CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS GERAIS

O reconhecimento precoce da infecção estafilocócica é condição básica para um melhor prognóstico.

O diagnóstico tardio e o esquema de antibióticos inadequado foram em nossa série os elementos mais importantes no que concerne ao fracasso terapêutico.

Sendo o estafilococo um germe altamente destrutivo e que produz metástases sépticas com muita facilidade, a terapêutica deve ser essencialmente precoce, intensa e eficaz.

Quanto aos princípios gerais da terapêutica que devem ser conhecidos de cor, repetiremos o que foi escrito por Glenn Koenig (19):

1. Início precoce é condição *sine qua non* para obtenção de um bom resultado.
2. Os antibióticos a serem usados devem ser sempre bactericidas. Dêstes a preferência recai sempre no uso associado de penicilina cristalina e penicilina semi-sintética, consagradamente excelentes no controle desta infecção. Quando a amostra é sensível a penicilina G, a semi-sintética é retirada. Caso contrário aquela é suspensa e o tratamento far-se-á à base da semi-sintética (19, 4, 30, 38, 13, 25).

As doses iniciais devem ser administradas sempre por via parenteral. Penicilina G na dose de 20.000.000 u em *drip* nas 24 hs e a penicilina semi-sintética, também por via parenteral, na dose mínima de 6 grs diários, sendo a principal entre nós a oxacilina (Staficillin N).

Alguns associam ainda a este esquema a estreptomycin, na dose de 2 grs diários por 2 semanas pelo menos, no sentido da obtenção de sinergismo medicamentoso.

Quando o paciente for alérgico à penicilina deve sê-lo também considerado às pe-

nicilinas semi-sintéticas. Deverão ser usados nestes casos de preferência os derivados da cefalosporina c (cefaloridina ou cefalotina), a lincamicina ou a vancomicina. Este último é um excelente bactericida e tem demonstrado uma capacidade espetacular no domínio rápido de septicemias severas, no entanto é o que tem também exibido efeitos colaterais mais danosos (febre, rash, flebite, lesão do 8.º par e agressão renal). (26, 47, 16, 23, 25).

O uso de bacteriostáticos tais como tetraciclina, novobiocina, eritromicina ou cloranfenicol deve ser restrito aos casos de infecções banais e de curto prazo.

3. Todas as coleções purulentas (abscessos) devem ser sistematicamente drenadas e a falta de conhecimento desta regra pode ser responsável pela total falha terapêutica. É sabido que a esterilização no interior dos abscessos é difícil.

Tal medida terapêutica é às vezes o passo mais importante a ser tomado.

4. A resposta terapêutica lenta nos casos de infecções estafilocócicas profundamente situadas é comumente observada, e deve ser guardada em mente na avaliação terapêutica. Nestes casos hipertermia pode ocorrer por prazo de 3 a 4 semanas.

A ausência de alterações na curva térmica nos primeiros dias, ou um agravamento acentuado do quadro clínico requer sempre uma reavaliação no esquema terapêutico.

Febre muito prolongada e leucocitose em face de esquema terapêutico correto faz suspeitar a presença de abscesso não drenado. Em outras ocasiões pode significar superinfecção.

5. A terapêutica nestes casos verdadeiramente septicêmicos deve ser prolongada, particularmente quando a doença básica é a endocardite bacteriana ou quando esta passa a fazer parte do quadro infeccioso. Nestas eventualidades o prazo deve ser de 4 a 8 semanas, em algumas ocasiões menos, em outras mais, dependendo da evolução clínica.

Summary

Systemic infections by staphylococcus in 25 adult patients is reviewed. In all cases observed the germ identified bacteriologically as Staphylococcus aureus was isolated in blood culture in 17 cases. Clinical picture of septicemia with metastatic lesions mainly to the lungs and presenting the classical clinical findings of multiple septic pulmonary infarcts was observed in 18 cases.

The most frequent cardiovascular complications were: myocarditis, endocarditis, shock and acute cor pulmonale. Meningitis, convulsions and coma were the outstanding neurological complications.

The most frequent portal of entry was through skin infection (48% of our cases). In 20% of the cases criminal abortion was responsible for inception of the systemic infection.

Pathological study in 4 cases is presented.

The biological characteristics of the germ are paramount in the understanding of physiopathology of the systemic infection and in the understanding of the clinical picture as is discussed at length.

The pathogenesis, clinical aspects and fundamentals of the therapeutic approach are briefly considered.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BARNES, B. A. ; BEHRINGER, G. E. ; WHEELOCK, F. C. ; WILKINS, E. W. — Postoperative sepsis: trends and factors influencing sepsis over a 20-year period reviewed in 20.000 cases. *Ann. Surg.* — 154: 585, 1961.
- 2) BIER, O. — XVIII — Germes piogênicos — Estafilococo *Bacteriologia e Imonologia*, 12ª edição, pg. 1347 Ed. Melhoramentos, São Paulo, 1964.
- 3) BORDEN, C. W. — Fundamental and therapeutic concepts in hypovolemic and bacteremic shock. *Med. Clin. North Am.* 46: 395, 1962.
- 4) CLUFF, L. E. ; REYNOLDS, R. J. — Management of staphylococcal infection. *Amer. J. Med.* — 39: 812, 1965.
- 5) DE ARAGÃO, R. M. ; DE CASTRO, H. ; ROSEMBERG, J. A. — Estudos sobre o estafilococo penicilina resistente. *O Hospital*, 66: 473, 1964.
- 6) DOWLING, H. F. — Present status of therapy with combinations of antibiotics. *Amer. J. Med.* — 39: 796, 1965.
- 7) EKSTEDT, R. D. ; NUNGESTER, W. J. — Coagulase in reversing antibacterial activity of normal human serum of *Micrococcus pyogenes*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* — 89: 90, 1955.
- 8) EKSTEDT, R. D. ; YOTIS, W. W. — Studies on staphylococci. II — effect of coagulase on the virulence of coagulase negative strains. *J. Bact.* — 80: 496, 1960.
- 9) FRÉOUR, P. ; KANE, P. A. ; GERMOUTY, J. — Le staphylococque dans la pathologie pleuro-pulmonaire de l'adulte. *Le Poumon et le Coeur* — 9: 977, 1964.
- 10) HALL, W. H. — The specific diagnosis and treatment of pneumonias. *Med. Clin. North America*, 43: 191, 1959.
- 11) HAY, D. R. — Pulmonary manifestations of staphylococcal pyaemia. *Thorax* — 15: 82, 1960.
- 12) HASSAL, J. E. ; ROUNTREE, P. M. — Staphylococcal septicaemia. *Lancet* — I: 213, 1959.
- 13) JENSEN, K. ; LASSEN, H. C. A. — Fulminating Staphylococcal infections treated with Fucidin and Penicillin or Semisynthetic Penicillin. *Ann. Intern. Med.* 60: 790, 1964.
- 14) KAPRAL, F. A. ; LI, I. W. — Virulence and coagulases of *Staphylococcus aureus*. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* — 104: 151, 1960.
- 15) KATZ, S. — Infectious disease emergencies. *Med. Clin. North America* — 46: 473, 1962.
- 16) KIRBY, W. M. M., PENY, D. M. and BAUER, A. W. — Treatment of staphylococcal septicemia with vancomycin. *New Engl. J. of Med.* 262: 49-55, 1960.
- 17) KOENIG, M. G. ; MELLY, M. A. ROGERS, D. E. — Factors relating to the virulence of staphylococci. II — observations on four mouse pathogenic strains. *J. Exp. Med.* — 116: 589, 1962.
- 18) KOENIG, M. G. ; MELLY, M. A. ; ROGERS, D. E. — Factors relating to the virulence of staphylococci. *J. Exp. Med.* — 116: 601, 1962.
- 19) KOENIG, M. G. — The treatment of staphylococcal infections. *Med. Clin. North America* — 47: 1231, 1963.
- 20) KUMAR, S. ; LINDORFER, R. K. — The characterization of staphylococcal toxins. I — The electrophoretical migration of the alfa hemolytic, dermonecrotic, lethal and leucocidal activities of crude toxins. *J. Exp. Med.* — 115: 1095, 1962.
- 21) KUMAR, S. et al — The characterization of staphylococcal toxins. II — the isolation and characterization of a homogeneous staphylococcal protein possessing alfa hemolytic, dermonecrotic, lethal and leucocidal activities. *J. Exp. Med.* — 115: 1107, 1962.
- 22) LI, I. W. ; KAPRAL, F. A. — Virulence and coagulases of *Staphylococcus aureus*. II — survival of certain coagulase negative mutants in the organs of intravenously infected rabbits. *J. Infect. Dis.* — 111: 204, 1962.
- 23) LOURIA, D. B. ; KAMINSKI, T. and BUCHMAN, J. — Vancomycin in severe

- re staphylococcal infections. *Arch. Intern. Med.* 107: 225-240, 1961.
- 24) MARTIN, W. J. ; MC HENRY M; C; — Bacteremia due to Gram-negative bacilli. Resume of experiences in 303 cases. *Lancet* — 84: 385, 1964.
- 25) MARTIN, W. J. ; WELLMAN, W. E. — Clinically useful antimicrobial agents. *Postgraduate Medicine.* 42: 350, 1967.
- 26) MERRIL, S. L.; DAVIS, A.; SMOLENS, B. and FINEGOLD, S. M. — Cephalothin in serious bacterial infection. *Ann. Intern. Med.* 64: 1-12, 1966.
- 27) MORSE, S. I. — Isolation and properties of a surface antigen of staphylococcus aureus. *J. Exp. Med.* — 115: 295, 1962.
- 28) MORTIMER JR., E. A. — Hospital staphylococcal infections. *Med. Clin. North America* — 47: 1247, 1963.
- 29) RAMMELKAMP JR. C. H. — Staphylococcal disease. Cecil-Loeb Textbook of Medicine, pg. 190 Edited by Beeson and Mc Dermott, W. B. Saunders Co. Philadelphia and London, 1963.
- 30) RIBEIRO, T. M.; BARBOSA, T. J. — Estafilococcia pleuropulmonar. *Pediatrics Moderna*, Dezembro de 1967.
- 31) ROBBINS, S. L. — Staphylococcal infections. Textbook of Pathology pg. 243. Edited by W. B. Saunders Co. Philadelphia and London, 1963.
- 32) RODMAN W. ; HAMBURGER, M. — Fifteen years' experience with staphylococcus septicemia in a large city hospital. *Amer. J. Med.* — 22: 437, 1957.
- 33) ROGERS, D. E. — The phagocytosis of staphylococci Recent Progress in Microbiology VIII — University of Toronto Press, pg. 575.
- 34) ROGERS, D. E. ; TOMPSETT, R. — The survival of staphylococci within human leucocytes. *J. Exp. Med.* — 95: 209, 1952.
- 35) ROGERS, D. E. — Current problem of staphylococcal infections. *Ann. Intern. Med.* — 45: 748, 1956.
- 36) ROGERS, D. E. ; MELLY, M. A. — The dynamics and immunology of the phagocytosis of staphylococci. *Transactions of the Assoc. of Amer. Physicians* — 74: 216, 1961.
- 37) ROGERS, D. E. — Staphylococci and man *J. A. M. A.* — 181: 38, 1962.
- 38) SABATH, L. D. ; STEINHAEUER, B. W. and FINLAND, M. - Combined action of penicillin G with methicillin or oxacillin against *Staphylococcus aureus*. *New Engl. J. of Med.* 268: 284-286, 1963.
- 39) SCHIRGER, A. ; MARTIN, W. J., ; NICHOLS, D. E. — Micrococcal bacteremia without endocarditis. Clinical data and therapeutic considerations in 109 cases. *Ann. Intern. Med.* — 47: 39, 1957.
- 40) SERRA, A.; VIEIRA, R. R.; ATTÍE, F. — Septicemia estafilocócica pós-aborto. *Jornal Brasileiro de Medicina*, 4: 109, 1961.
- 41) SMITH, J. M. — Staphylococcal infections. The year Book Pub., inc. 1st Ed., Chicago, 1958.
- 42) SPINK, W. W. Staphylococcal infections and the problem of antibiotic-resistant staphylococci. *Arch. Intern. Med.* — 94: 167, 1954.
- 43) THAL, A. P. ; EGNER, W. — The mechanism of shock produced by means of staphylococcal toxin. *A. M. A. Arch. Path.* — 61: 488, 1956.
- 44) WEINSTEIN, L. ; KLAINER, A. S. — Management of emergencies. Septic shock. Pathogenesis and treatment. *New Engl. J. of Med.* — 274: 950, 1966.
- 45) WILSON, L. M. — Etiology of bacterial endocarditis before and since the introduction of antibiotics. *Ann. Intern. Med.* 58: 946, 1963.
- 46) WISE, R. I. — The staphylococcus — approach to therapy. *Med. Clin. North America* — 49: 1403, 1965.
- 47) WOODLEY, D. W. and WENDELL, H. H. — The treatment of severe staphylococcal infections with vancomycin. *Ann. Intern. Med.* 55: 235, 1961.