

# *O Papel das Bactérias Anaeróbias nas Tonsilites*

---

*Itzhak Brook*

## **Introdução**

A tonsilite é uma doença freqüente e comum, em especial em crianças e adultos jovens. O diagnóstico de tonsilite geralmente requer a possibilidade de ser considerada a infecção pelo *Streptococcus pyogenes* do Grupo A (GAS), também conhecido como estreptococo beta-hemolítico. Entretanto, numerosas bactérias isoladamente ou em conjunto (incluindo o *Staphylococcus aureus* e o *Haemophilus influenzae*), vírus e outras causas infecciosas ou não infecciosas deverão ser consideradas. O reconhecimento de causa(s) microbiana(s) pode afetar a escolha da terapêutica apropriada, sendo de grande importância na promoção de uma recuperação rápida e na prevenção de possíveis complicações. O papel das bactérias anaeróbias na tonsilite é de difícil elucidação, uma vez que estes microorganismos são normalmente prevalentes na superfície das tonsilas, na faringe, bem como no *cuore* tonsilar e adenoideano, sendo pois os resultados da cultura obtida diretamente destas áreas, difíceis de serem interpretados. Bactérias anaeróbias são parte da flora normal da faringe e são capazes de interferir com o crescimento *in vitro* do GAS bem como de qualquer outro potencial patógeno microbiano.

O potencial patogênico dos anaeróbios é reconhecido em uma ampla variedade de infecções próximas às tonsilas, incluindo: abscessos dentários, peritonsilares e retrofaríngeo, adenite cervical, otite média crônica, sinusite e mastoidite.

Muitos dos bacilos anaeróbios Gram-negativos (Gram-negative anaerobic bacilli ou GNAB) que são isolados do *cuore* tonsilar podem produzir a enzima beta-lactamase. Cepas do grupo dos *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *H. influenzae* e *Staphylococcus aureus* produtores de beta-lactamase foram isoladas de tonsilas de crianças com tonsilite recorrente causadas pelo GAS, em 73%-80% dos casos, e em 40% de crianças com tonsilites não causadas pelo estreptococo do Grupo A (non streptococcus tonsillitis - NST). A produção de beta-lactamase tem importantes implicações na terapêutica antimicrobiana.

Estes microorganismos podem degradar a penicilina na área infectada protegendo não só a eles mesmos, mas também aos patógenos associados, penicilina-sensíveis. Entretanto, a terapêutica com penicilina, dirigida diretamente contra os patógenos susceptíveis, pode não ser eficaz contra bactérias produtoras de

beta-lactamase, ou *beta-lactamase-producing bacteria* (BLPB). A possibilidade pela qual bactérias anaeróbias penicilino-resistente possam proteger microorganismos patogênicos tem sido amplamente investigada.

Espécies de microorganismos anaeróbios que têm sido implicadas na tonsilite são os pigmentados *Prevotella* e *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e *Actinomyces* spp. O provável papel desempenhado pelos anaeróbios em processos inflamatórios agudos das tonsilas tem como suporte várias observações científicas de parâmetros clínicos: anaeróbios têm sido isolados do *cuore* tonsilar de crianças e adultos com GAS recorrente, NST e abscessos peritonsilares e retrofaringeos, em muitos casos quando não se encontram bactérias aeróbias. Vários fatos falam a favor de anaeróbios em algumas tonsilites: o isolamento destes patógenos anaeróbios em infecções anaeróbias bem estabelecidas das tonsilas (angina de Vincent), a detecção cada vez maior de pigmentados encapsulados *Prevotella* e *Porphyromonas* spp, em tonsilas inflamadas agudamente, bem como a resposta aos antibióticos em pacientes com tonsilite NST. Um dado adicional ao papel das bactérias anaeróbias nas tonsilites é a comprovação de uma resposta imunológica contra a *Prevotella intermedia* em pacientes com NST recorrente, bem como uma resposta imunológica contra a *P. intermedia* e o *Fusobacterium nucleatum*, em pacientes que tiveram o diagnóstico de abscesso peritonsilar, mononucleose, NST aguda e tonsilite pelo GAS.

Esta revisão faz um sumário com informações que dão suporte à importância potencial das bactérias anaeróbias nas tonsilites.

#### **Anaeróbios como bactérias com capacidade de interferência**

A interferência bacteriana pode desempenhar um papel importante na manutenção da flora normal nas mucosas, prevenindo a colonização e a invasão subsequente por uma bactéria potencialmente patogênica. Este fenômeno é muito importante para prevenir certos tipos de infecção bacteriana. Bactérias anaeróbias, que possuem habilidade de interferência com o crescimento *in vitro* do GAS, são parte da flora normal da orofaringe.

As tonsilas de crianças, com história de infecções recorrentes pelo GAS, contêm menos bactérias aeróbias e anaeróbias com capacidade de interferência para o GAS, do que crianças sem esta história clínica. Este fato também sugere que a presença destas bactérias que possuem capacidade de interferência possa desempenhar um papel na prevenção de infecção pelo GAS.

#### **Isolamento de anaeróbios em abscessos peritonsilares**

A maioria dos abscessos peritonsilares - *peritonsillar abscesses* (PA) são polimicrobianos; a média de microorganismos isolados é de cinco (limites de 1-10). Os microorganismos anaeróbios predominantemente isolados nos PA são *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* spp; entre os microorganismos aeróbios temos o GAS, o *S. aureus* e o *H. influenzae*. Os anaeróbios podem ser isolados da maioria dos abscessos, desde que técnicas apropriadas para seu cultivo tenham sido utilizadas, enquanto que o GAS é isolado em somente um terço dos casos. Hansen estudou 153 aspirados de PA e identificou 151 cepas de GNAB, incluindo, *Bacteroides funduliformis*, bacilos fusiformes, e *B. fragilis*. Hallander et al. isolaram bactérias anaeróbias de 26 entre

30 pacientes.

Nós (Brook, Frazier e Thompson) avaliamos 34 aspirados de pús obtidos de adultos e crianças com PA, tanto para bactérias aeróbias quanto para anaeróbias. Um total de 107 cepas (58 anaeróbios e 49 aeróbios e facultativos) foram identificadas. Bactérias anaeróbias foram isoladas em somente 6 (18%) pacientes, aeróbias e facultativas em 2 (6%), e flora mista aeróbias e anaeróbias em 26 (76%). Isolados únicos (como único microorganismo) foram detectados em quatro casos, dois dos quais eram GAS e dois bactérias anaeróbias. As bactérias predominantes foram o *S. aureus* (6 isolados), GNAB (21, incluindo 15 pigmentados *Prevotella* e *Porphyromonas* spp.), e *Peptostreptococcus* spp. (16) e GAS (10). BLPB foram detectadas em 13 (52%) de 25 amostras testadas.

Numerosos estudos que utilizaram metodologia adequada demonstraram a existência de uma flora polimicrobiana aeróbia-anaeróbia nos PAs. O uso de antimicrobianos eficazes, tanto para bactérias aeróbias quanto para anaeróbias, é um componente importante na abordagem do PA.

### **Isolamento de anaeróbios do *cuore* tonsilar de pacientes com tonsilite recorrente pelo GAS**

Usando métodos quantitativos, Brook e Foote encontraram uma flora similar polimicrobiana aeróbia e anaeróbia no *cuore* de quatro tonsilas normais quando comparadas com quatro tonsilas recorrentemente inflamadas. Entretanto, o número de várias espécies de microorganismos e a concentração de bactérias foi maior em crianças com tonsilas recorrentemente inflamadas ( $10^4$ - $10^6$ /gram). Este fato foi particularmente verdadeiro para pigmentados capsulados *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. (previamente denominados de *Bacteroides melaninogenicus*).

Reilly et al isolaram bactérias anaeróbias de todas as 41 tonsilas estudadas; 80% continham mais de uma espécie de anaeróbios. Este índice de culturas positivas para anaeróbios caiu para 56% após um tratamento por 10 dias com metronidazol, antes da tonsilectomia. Foi feita uma comparação entre a flora de tonsilas agudamente inflamadas e tonsilas “saudáveis”: mais de 90% de ambos os grupos albergavam bactérias anaeróbias, porém foram presentes em um número significativo de 56% de culturas obtidas de tonsilas agudamente inflamadas comparadas com 24% de culturas positivas obtidas de crianças “saudáveis”. *P. melaninogenica* foi o microorganismo anaeróbio mais prevalente, presente em 60% de todos os espécimes que albergavam uma flora bacteriana anaeróbia.

Apresentaremos a seguir, um resumo dos estudos microbiológicos realizados por Brook, Yocum e Foote, realizados no *cuore* de tonsilas removidas de crianças com diagnóstico de tonsilite recorrente pelo GAS. Estes estudos foram conduzidos durante três períodos, com 50 pacientes em cada período: 1977-1978 (período 1), 1984-1985 (período 2), e 1992-1993 (período 3). Flora mista estava presente em todas as tonsilas, com 8.1 microorganismos por tonsila (3.8 aeróbios e 4.3 anaeróbios). Os microorganismos isolados predominantemente, em cada período foram *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Peptostreptococcus*, pigmentados *Prevotella* e *Porphyromonas*, e espécies de *Fusobacterium*. Nenhuma mudança ocorreu no isolamento de nenhuma espécie bacteriana, com algumas exceções, como o *H. influenzae* tipo b que aumentou de 24% no período 1 para 76% no

período 2 ( $p<0.001$ ), e logo após um declínio para 12% no período 3. Este fato foi associado com um aumento concomitante na frequência do isolamento de cepas de *H. influenzae* não do tipo b de 4% e 10% nos períodos 1 e 2, respectivamente, para 64% no período 3 ( $p<0.0001$ ). O número de isolamentos e identificação de microorganismos BLPB também aumentou no decorrer do tempo. Especificando: bactérias produtoras de beta-lactamase (BLPBs) foram detectadas em 37 tonsilas (74%) durante o período 1, em 46 tonsilas (92%) no período 2, e em 47 tonsilas (94%) no período 3. Estes achados indicam a natureza polimicrobiana aeróbia e anaeróbia da flora profunda tonsilar em crianças com tonsilite recorrente.

O isolamento de flora polimicrobiana aeróbia-anaeróbia no *cuore* tonsilar, incluindo anaeróbios produtores de beta-lactamase foi confirmado por Reilly et al. A microbiologia da tonsilite recorrente de crianças é diferente quando comparada aos adultos. A flora microbiana de tonsilas recorrentemente inflamadas, tonsilas estas removidas de 25 crianças com episódios recorrentes de tonsilites, foi comparada com a flora de tonsilas removidas de 23 adultos com o mesmo diagnóstico. Mais cepas bacterianas por tonsila foram identificadas em adultos (10.2 por tonsila) do que nas crianças (8.4 por tonsila). A diferença entre estes dois grupos foi relacionada a um maior índice de isolamento em adultos, de pigmentados *Prevotella* e *Porphyromonas* (1.6 / adulto, 0.8 / criança). Por outro lado, o GAS foi isolado em sete (28%) crianças, enquanto que em somente um (4%) adulto. Maior número de microorganismos bacterianos produtores de beta-lactamase (BPLB) por tonsila foram isolados de adultos.

As diferenças na flora tonsilar podem ser associadas com o efeito de número de anos que os adultos receberam antibióticos. Microorganismos semelhantes, aeróbios-anaeróbios foram isolados em 22 jovens adultos (média de idade 23 anos) que sofriam de tonsilite crônica.

Uma vez que o GAS não é um microorganismo assim tão freqüente, é possível que outros microorganismos, incluindo anaeróbios, desempenhem um papel de patógeno na infecção tonsilar, contribuindo para a inflamação.

Estes estudos ilustram muito bem o fato pelo qual bactérias anaeróbias predominam no *cuore* das tonsilas de crianças e adultos com tonsilite recorrente causada pelo GAS, em muitos casos sem a presença de nenhuma outra bactéria aeróbia.

#### **Isolamento de anaeróbios do cuore tonsilar de pacientes com tonsilite recorrente não causada pelo estreptococo do Grupo A**

Nós (Brook e Yocum) estudamos a microbiologia de tonsilas que se tornaram hipertróficas após tonsilite não estreptocócica - NST. Foi avaliada a flora microbiana de tonsilas removidas de 20 crianças que sofriam de tonsilite recorrente provocada pelo GAS, e 20 crianças que apresentavam hipertrofia tonsilar, após NST. Uma flora similar polimicrobiana aeróbia-anaeróbia foi isolada do *cuore* de tonsilas em cada grupo: uma média de 9.4 isolados por tonsila (3.7 aeróbias e 5.6 anaeróbias) no grupo de pacientes com tonsilite recorrente pelo GAS e 8.8 isolados por tonsila (3.4 aeróbias e 5.4 anaeróbias) no grupo NST.

Bactérias produtoras de beta-lactamase (BLPB) foram isoladas mais freqüentemente no grupo de crianças com tonsilite recorrente pelo GAS - 32 isolados de 17 (85%) tonsilas (1.6/paciente) quando comparado com 17 isolados de 8 (40%) tonsilas de

crianças com NST (0.85 / paciente) ( $p < 0.005$ ). Estas diferenças foram principalmente relacionadas com a menor incidência de cepas de *M. catarrhalis* produtoras de beta-lactamase e bacilos anaeróbios Gram negativos em tonsilas hipertróficas na seqüência de tonsilite não causada pelo GAS. Estes achados demonstram que embora BLPBs sejam isoladas e identificadas mais freqüentemente em tonsilas recorrentemente inflamadas, na seqüência de uma infecção tonsilar por GAS, elas também podem ser encontradas em tonsilas hipertróficas, na seqüência de tonsilite não estreptocócica. Uma vez que muitos dos microorganismos aeróbios e anaeróbios são potenciais patógenos, eles podem ter seu papel nos processos inflamatórios nas tonsilites não estreptocócicas.

Kuhn et al realizaram culturas quantitativas para aeróbios e anaeróbios no *cuore* tonsilar de crianças que foram para tonsilectomia eletiva: seis pacientes com tonsilite recorrente, nove com tonsilite recorrente com hipertrofia, e oito com hipertrofia tonsilar obstrutiva (*kissig tonsils*). Flora mixta estava presente em todas as tonsilas. O maior isolamento de microorganismos por tonsila foi em pacientes com hipertrofia tonsilar obstrutiva (7.7 por tonsila), comparado com 6.3 por tonsila nos casos de tonsilite recorrente e 5.9 por tonsila em casos de tonsilite recorrente com hipertrofia. Os microorganismos predominantes aeróbios e facultativos foram *H. influenzae* (22 isolados), *Neisseria* spp. (16), *S. aureus* (14), e *Eikenella corrodens* (14), e as bactérias anaeróbias predominantes foram *Fusobacterium* spp. (8), *Bacteroides* spp. (7), e *P. melaninogenica* (5).

Uma concentração maior de *S. aureus* e *H. influenzae* foi encontrada em tonsilas hipertróficas (tanto nas puramente obstrutivas quanto nas tonsilites recorrentes obstrutivas) quando comparadas com a tonsilite recorrente, sem hipertrofia. Estes achados sugerem a presença de uma concentração bacteriana maior em tonsilas hipertróficas puras e em tonsilas hipertróficas com infecções recorrentes. São necessários mais estudos para elucidar o efeito da terapêutica seletiva antimicrobiana que, dirigida para estes microorganismos, possa oferecer uma abordagem alternativa de tratamento nos casos de tonsilas hipertróficas.

Outros anaeróbios que desempenham um papel na infecção tonsilar são os *Actinomyces* sp. Os actinomicetos têm sido obtidos em culturas em exame da orofaringe de rotina e fazem parte da flora normal da orofaringe. Alterações da mucosa oral são pré-requisitos para que esta bactéria tenha capacidade de provocar infecção. A apresentação clínica mais comum da infecção actinomicótica cervicofacial é a de massa dura, com evolução crônica, lento crescimento, geralmente envolvendo a glândula submaxilar e, com freqüência, ocorrendo após extração ou trauma dentário. Várias publicações demonstram a presença de *Actinomyces* sp. no tecido tonsilar.

Estes estudos ilustram a presença das bactérias anaeróbias predominantes no *cuore* das tonsilas de pacientes com tonsilite recorrente não estreptocócica e nos que apresentam hipertrofia tonsilar e que poderiam estar respondendo a uma terapêutica específica direcionada contra os mesmos.

**Aumento do índice de isolamento de pigmentados capsulados *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. em tonsilas inflamadas**

A formação de cápsulas é um dos mecanismos de virulência dos anaeróbios Gram negativos - GNAB. Dois estudos dão suporte à importância de microorganismos encapsulados anaeróbios nas tonsilas e em outras infecções respiratórias. A presença de encapsulados e formadores de abscessos pigmentados *Prevotella* e *Porphyromonas* foi investigada em 25 crianças com tonsilite aguda e, em 23 crianças sem inflamação tonsilar (pacientes do grupo controle).

Os pigmentados capsulados *Prevotella* e *Porphyromonas* foram encontrados em 23 de 25 crianças com tonsilite aguda, comparados com cinco encontrados nos 23 pacientes do grupo controle ( $p < 0.0001$ ).

Estes achados sugerem um possível papel patogênico para os pigmentados *Prevotella* e *Porphyromonas* na infecção tonsilar aguda, indicando a importância da cápsula na patogênese da infecção. O isolamento e identificação de um maior número de microorganismos anaeróbios capsulados em pacientes com infecção orofacial aguda e crônica dá um suporte adicional para o potencial papel patogênico destes microorganismos.

### **Sinergismo entre anaeróbios e GAS**

Em um modelo animal foi estudado o potencial para sinergismo entre o GAS e 11 microorganismos aeróbios/anaeróbios, comumente associados, frequentemente isolados na infecção tonsilar. O sinergismo foi acessado, medindo o aumento relativo em unidades formadoras de colônias (colony-forming units - CFU) do GAS, e cada um dos 11 microorganismos induziu um abscesso subcutâneo em camundongo. Das 11 combinações de GAS e aeróbio ou anaeróbio, o GAS esteve aumentado em 10 casos. Os outros microorganismos que também aumentaram foram o *S. aureus*, *H. influenzae* tipo b, *Klebsiella pneumoniae*, *P. melaninogenica* e o *B. fragilis*.

Estes achados confirmam o aumento simbiótico mútuo do crescimento do GAS na presença de outras bactérias aeróbias e anaeróbias. É possível que tal sinergismo exista também em pacientes com tonsilite, onde os mesmos microorganismos são isolados no *cuore* tonsilar.

### **Resposta a antibióticos eficazes contra anaeróbios em pacientes com mononucleose infecciosa e tonsilite não causada pelo estreptococo do Grupo A**

Vários estudos, nos quais o metronidazol foi administrado para pacientes com mononucleose, dão suporte ao papel dos anaeróbios nas tonsilites. O metronidazol alivia os sintomas clínicos da hipertrofia tonsilar e diminui a duração da febre. O metronidazol não tem atividade antimicrobiana contra bactérias aeróbias e somente é eficaz contra anaeróbios. Um possível mecanismo de sua ação poderia ser a supressão da flora anaeróbia oral, a qual poderia contribuir para o processo inflamatório induzido pelo vírus Epstein-Barr. O metronidazol não tem atividade antiviral ou contra bactérias aeróbias. Portanto, a supressão da flora anaeróbia por este fármaco, poderia estar contribuindo para diminuir a inflamação induzida pelo vírus Epstein-Barr. Esta explicação é corroborada pela incidência elevada de isolamento da *P. intermedia* e do *F. nucleatum* durante a fase aguda da mononucleose infecciosa.

Brook e Gober avaliaram a eficácia da terapêutica antimicrobiana com o metronidazol para o tratamento de episódios agudos de tonsilite não estreptocócica - NST.

Quarenta crianças com tonsilite não estreptocócica foram incluídas em uma análise retrospectiva: 20 foram tratadas com metronidazol por 10 dias, e 20 não receberam medicamento algum, com exceção do antitérmico. A eficácia da terapêutica foi avaliada pela habilidade de aliviar os sintomas da infecção aguda. Quando comparado com o grupo não tratado, o grupo que recebeu metronidazol apresentou uma redução significativa na febre e na dor de garganta, um dia após o início da terapêutica; uma redução significativa na febre, na dor de garganta e na hiperemia da faringe e da tonsila, no segundo dia; redução da hiperemia faringotonsilar e do tamanho da tonsila, no terceiro dia. Este estudo, portanto, mostra que a terapêutica com o metronidazol foi mais eficaz do que sem terapêutica qualquer, no sentido de aliviar os sinais e sintomas de episódios agudos de tonsilite não estreptocócica. Entretanto, este estudo tem suas limitações, uma vez que não foi um estudo randomizado ou duplo cego. Portanto a conclusão na qual o metronidazol possa ser mais eficaz do que sem qualquer outra terapêutica não é com base em evidências e não deve alterar a conduta habitual para o tratamento de NST. Estes achados, sim, devem encorajar outros estudos que sejam prospectivos, cegos, a fim de avaliar o uso de antimicrobianos eficazes contra bactérias anaeróbias no tratamento de NST.

A melhoria das condições clínicas de pacientes com mononucleose e NST dá suporte ao papel potencial desempenhado pelos anaeróbios nestas formas de tonsilites.

### **Resposta immune contra os anaeróbios**

Uma série de estudos demonstrou uma resposta immune 6-7 semanas após episódio de tonsilite aguda, para o *F. nucleatum* e para a *P. intermedia*.

O papel dos três microorganismos da flora oral (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) foi investigado em 31 crianças com NST recorrente. Títulos de anticorpos foram medidos para os três microorganismos, pelo teste de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou ensaio imuno enzimático ligado à enzima, em 31 pacientes, bem como em 32 pacientes controle os quais não sofriam de tonsilite recorrente. Nenhum dos indivíduos, em ambos os grupos, sofria de doença periodôntica ou dentária. Foi detectado um nível significativamente mais alto de anticorpos, para a *P. intermedia* no grupo estudado, quando comparado aos controles (média 91.0 versus 72.5;  $p = 0.02$ ). A titulação de anticorpos elevada para a *P. intermedia*, um conhecido patógeno oral, também isolado da maioria das tonsilas recorrentemente inflamadas, sugere uma patogenicidade para este microorganismo em casos de tonsilite recorrente. O número aumentado de várias bactérias aeróbias e anaeróbias durante a tonsilite aguda, e o aumento dos níveis de anticorpos para *F. nucleatum* e *P. intermedia*, conhecidos patógenos orais, pode sugerir um possível papel patogênico para estes microorganismos em casos de NST recorrente, celulite ou abscesso peritonsilar, mononucleose e NST aguda e tonsilite pelo GAS.

### **Conclusão**

Estes estudos dão suporte ao potencial patogênico dos anaeróbios nas tonsilites, incluindo a predominância de bactérias anaeróbias em abscessos tonsilares e retrofaríngeos, bem como no *cuore* das tonsilas de crianças com tonsilite recorrente

pelo GAS e em tonsilites não estreptocócicas - NST, como também o aumento da identificação de pigmentados capsulados *Prevotella* e *Porphyromonas spp*, em tonsilas inflamadas. Outros achados sugestivos são: a) o sinergismo *in vivo* entre anaeróbios e o GAS, b) a resposta eficaz a antibióticos contra os anaeróbios em pacientes com mononucleose infecciosa e NST, e c) a resposta imune contra os anaeróbios tanto em pacientes com NST, quanto em pacientes com tonsilite causada pelo GAS.

Embora mais estudos sejam necessários, estes achados dão suporte à possível patogenicidade dos anaeróbios Gram-negativos nas tonsilites. Mais estudos são também necessários para avaliar o uso de antimicrobianos eficazes para tratar a tonsilite cuja etiologia não seja o estreptococo do Grupo A.

**Glossário:** GAS ou GABHS (Group A *Streptococcus* ou *Streptococcus pyogenes* do Grupo A também conhecido como estreptococo beta-hemolítico ou Group A beta-hemolytic *Streptococcus*); GNAB (anaeróbios Gram-negativos ou Gram-negative anaerobic bacilli); NST (tonsilite não causada pelo estreptococo do Grupo A ou non *Streptococcus* tonsillitis); PA (abscesso peritonsilar - peritonsillar abscess); BLPB (bactérias produtoras de beta-lactamase ou beta-lactamase-producing bacteria).

### Leitura recomendada

1. Hansen A. Nogle undersogelser over gram-negative aerobe ikke-spore-dannende bacterier isolerede fra peritonsillere abscesser hos mennesker. Copenhagen, Ejnar Munksgaard, 1950.
2. Hallander HO, Floodstrom A, Holmberg K. Influence of the collection and transport of specimens on the recovery of bacteria from peritonsillar abscesses. J. Clin. Microbiol. 2 (1975) 504-509.
3. Brook I, Frazier EH, Thompson DH. Aerobic and anaerobic microbiology of peritonsillar abscess. Laryngoscope 101 (1991) 289-292.
4. Brook I, Foote PA Jr. Microbiology of "normal" tonsils. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 99 (1990) 980-983.
5. Reilly S, Timmis P, Beeden AG, Willis AT. Possible role of the anaerobe in tonsillitis. J. Clin. Pathol. 34 (1981) 542-547.
6. Brook I, Yocum P, Foote PA. Changes in the core tonsillitis bacteriology of recurrent tonsillitis. Clin. Infect. Dis. 21 (1995) 171-176.
7. Brook I, Foote PA. Comparison of the microbiology of recurrent tonsillitis between children and adults. Laryngoscope 93 (1986) 1385-1388.
8. Brook I, Yocum P. Comparison of the microbiology of group a streptococcal and non-Group a streptococcal tonsillitis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 97

- (1988) 243-246.
9. Kuhn JJ, Brook I, Waters CL, Church LW, Bianchi DA, Thompson DH. Quantitative bacteriology of tonsils removed from children with tonsillitis hypertrophy and recurrent tonsillitis with and without hypertrophy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 104 (1995) 646-652.
  10. Brook I, Gober AE. Treatment of non-streptococcus tonsillitis with metronidazole. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 69 (2005)65-68.
  11. Brook I. The role of anaerobic bacteria in tonsillitis. *Int. J. Pediatr. Othorhinolaryngology* 69 (2005) 9-19.