

Faringotonsilites Agudas

Tania Sih

1. Introdução

Quando falamos de tonsilite, o correto é a denominação de faringotonsilite (FT), uma vez que na faringe existem os cordões laterais com o mesmo tipo de tecido que compõe o anel linfático de Waldeyer. Dificilmente o paciente terá uma tonsilite isolada, geralmente é o anel linfático como um todo que está comprometido, por tanto o correto é dizer faringotonsilite. A mesma analogia poderia ser feita com a sinusopatia, pois o tecido nasal também está comprometido no caso de alergia ou infecção, e o paciente será portador de uma rinosinusopatia.

2. Definição

A FT é uma infecção auto-limitada geralmente confinada às tonsilas, faringe posterior, úvula, palato mole posterior e aos linfonodos do anel linfático de Waldeyer que drenam a região cervical anterior.

A FT é uma das queixas mais comuns que leva uma criança a consultar os pediatras, otorrinos ou os médicos generalistas. Em um estudo feito em 429 consultórios de pediatras nos Estados Unidos, a FT, depois das infecções do trato respiratório superior e infecções do ouvido, foi o terceiro problema mais tratado: 17% das consultas, de acordo com a idade da criança³.

3- Etiologia

3.1- Fatores predisponentes

As FT são infecções transmitidas de pessoa a pessoa. A nasofaringe e a orofaringe são os principais focos de colonização de microorganismos. As secreções aerolisadas do trato respiratório superior servem como fonte primária de aquisição e disseminação dos agentes causais. Naturalmente, a disseminação requer a presença de um hospedeiro susceptível, sendo facilitada pelo contato muito próximo. Um número maior de crianças agrupadas, por exemplo, em creches e escolas, em contato próximo com pessoas potencialmente infectadas está associado com uma disseminação mais freqüente da doença.

O Streptococcus pyogenes do Grupo A (GAS) ou “Group A beta-hemolytic *Streptococcus*” (GABHS) é a bactéria mais comumente associada com a FT nas crianças. Nos últimos 50 anos, desde o surgimento dos antibióticos, a maioria das infecções faringotonsilares por GAS tem sido processos benignos, auto-limitantes e sem complicações. Não obstante, um pequeno número de indivíduos acometidos continuam desenvolvendo uma doença grave como a fasciíte necrosante e seqüelas,

como complicações renais e cardíacas pós infecção pelo GAS. Há evidências que o antibiótico administrado de forma precoce é útil no tratamento para o GAS. Como resultado, é imperativo um diagnóstico adequado e o tratamento oportuno destas infecções.

Acredita-se que a transmissão do GAS ocorra por disseminação de micro gotas de saliva. O risco de contágio é dependente da quantidade inoculada e também da virulência da cepa. Portanto, os indivíduos estão mais propensos a serem infectados no início da doença. O período de incubação é de um a quatro dias e como os antibióticos suprimem a infecção, a maioria dos médicos permite que as crianças retornem à escola em 48 a 72 horas após começarem o tratamento antimicrobiano.

3.2- Fatores desencadeantes

Uma grande variedade de microorganismos pode causar a inflamação das tonsilas, incluindo bactérias aeróbias e anaeróbias, vírus, *Mycoplasma*, *Toxoplasma* e *Candida* spp.

I- Bactérias

Aeróbias: *Streptococcus pyogenes* do Grupo A, B, C e G, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium hemolyticum*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Salmonella typhi*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium* spp.

Anaeróbias: *Peptococcus* spp, *Peptostreptococcus* spp, *Actinomyces* spp, *Bacteroides melaninigenicus*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides fragilis*.

II- Mycoplasmas

Mycoplasma pneumoniae e *Mycoplasma hominis*.

III- Vírus e Chlamydia

Adenovírus, enterovírus (polio, ECHO, coxsackie), vírus da parainfluenza, vírus Epstein-Barr, vírus do herpes simples, vírus sincicial respiratório, vírus influenzae A e B, citomegalovírus, reovírus, vírus do Sarampo, vírus da rubéola, rinovírus e *Chlamydia trachomatis*.

IV- Fungos

Candida spp.

V- Parasitas

Toxoplasma gondii.

VI- Rickettsia

Coxiella burnetii.

4- Etiopatogenia

Estima-se que mais de 50% de todas as FT sejam causadas por vírus. Antes de dois anos de idade (ou segundo outros autores, três anos) as FT são essencialmente virais. A maioria das FT virais são moderadas, auto-limitadas e não requerem tratamento com antibióticos. A exceção é o vírus coxsackie A, cujo quadro clínico é caracterizado por vesículas (que depois se transformam em úlceras) em cima das tonsilas, pilares anteriores, palato e faringe posterior. As crianças infectadas por estes vírus, em geral, parecem mais doentes do que quando se infectam por outros vírus. Outro vírus importante é o Epstein-Barr, o agente da mononucleose

infecçiosa. As infecções por este agente (em geral ocorrem em pré-adolescentes e adolescentes) podem variar de leves, com sintomas somente no trato respiratório superior, até uma doença multissistêmica.

A tonsilite aguda tradicionalmente é considerada uma doença estreptocócica. Os estreptococos são microorganismos Gram-positivos, caracterizados por seu crescimento em culturas, por apresentarem cadeias longas ou pares. É importante saber que, pela classificação de Lancefield, existem 18 grupos de *Streptococcus pyogenes*, com base no componente antigênico de carboidratos de sua parede celular. Destes, têm possibilidade de causar FT aqueles dos grupos C, G e B; porém estas são diferentes das FT causadas pelo do grupo A ou GABHS, que podem estar associadas a seqüelas supurativas, enquanto os outros grupos de *Streptococcus pyogenes* não estão.

O pico de incidência de infecções causadas pelo GAS ocorre no inverno e na primavera, em crianças e adolescentes, em especial naquelas expostas ao contato muito próximo, como nas escolas. É infrequente em crianças abaixo de três anos de idade. No Brasil, os estudos realizados com crianças entre 3-12 anos de idade, demonstram a positividade da cultura do GAS em 24% das FT agudas¹¹. Alguns indivíduos “portadores” transportarão o GAS assintomaticamente, mesmo depois do tratamento, mas não parecem ser capazes de transmiti-lo a outros⁴.

5- Fisiopatologia

A infecção pelo GAS requer aderência do microorganismo ao epitélio faríngeo e tonsilar. A ligação é completada por fimbrias, que são projeções da parede celular do microorganismo, como se fossem “dedos”.

O *modus operandi* do GAS pode incluir mecanismos clássicos supurativos, mediados por toxinas, e/ou imuno-mediados. A patogenicidade determinante primária do GAS é uma proteína antigenicamente distinta, conhecida como proteína M, encontrada dentro das fimbrias. São conhecidos mais de 120 sorotipos M, quando analisados por técnicas genéticas seqüenciais. Muitos sorotipos circulam simultaneamente em populações selecionadas; na maioria das vezes, aquelas associadas com a faringite, são diferentes daquelas associadas com o impetigo ou com a piodermite. As cepas que causam faringite em um indivíduo, geralmente causam a doença invasiva quando são transmitidas para outros indivíduos. A proteína M do *Streptococcus pyogenes* permite que o microorganismo resista à fagocitose na ausência do anticorpo tipo-específico. No hospedeiro imunocompetente, a síntese do anticorpo tipo-específico anti-M, que pertence primeiramente à classe das imunoglobulinas IgG, fornece uma imunidade sorotipo-específica a longo prazo, para cada cepa, em particular.

Existe a possibilidade de que microorganismos habituais saprófitas como o *Streptococcus viridans* (alfa-hemolítico) possam competir com o GAS, inibindo o estabelecimento da infecção em algum grau. A preferência do GAS para acometer a faringe ou algum local particular do corpo humano ainda não tem explicação. A erradicação da flora normal da orofaringe em especial dos estreptococos alfa-hemolíticos pode aumentar a susceptibilidade dos pacientes para uma infecção subsequente pelo GAS; sua presença (dos alfa-estreptococos hemolíticos) está associada com resistência à infecção pelo GAS.

Os antibióticos podem erradicar ou suprimir a flora bacteriana própria do hospedeiro, com alterações do ecossistema da orofaringe. Um tratamento com penicilina, por exemplo, causa uma diminuição quantitativa e significativa dos estreptococos alfa-hemolíticos na garganta. Este efeito persiste geralmente por semanas após a terapêutica. A eliminação dos estreptococos alfa-hemolíticos da garganta anula sua habilidade de produzir bacteriocinas que são parte da resistência natural do hospedeiro para a colonização pelo GAS. Gargarejos ou *sprays* de estreptococos alfa-hemolíticos preparados das bactérias da garganta do próprio paciente foram sugeridos como uma estratégia terapêutica possível para a prevenção da infecção pelo GAS, em particular, para a prevenção ou reaparecimento da doença recorrente (FT recorrente)⁷.

6- Diagnóstico

6.1- Quadro clínico

Faringotonsilites virais

A predominância de infecções virais é muito grande nas crianças < 3 anos de idade, um grupo etário onde dificilmente acontece a FT causada por GAS⁸. A irritação da faringe/tonsilas acontece freqüentemente nas pessoas com rinovírus, adenovírus, influenza, parainfluenza, ou vírus sincicial respiratório e infecção pelo vírus Epstein-Barr.

Os sinais e os sintomas da FT nas infecções virais sobrepõem-se muito à FT pelo GAS; não obstante, também podem existir diferenças no quadro clínico. As crianças com infecções virais têm muitas vezes sinais e sintomas extra-faríngeos, como secreção nasal, conjuntivite, tosse, rouquidão, diarreia, ulcerações, ou outras manifestações clínicas altamente sugestivas de infecções virais.

A infecção pelo adenovírus, causa comum de faringotonsilite exudativa prolongada, por exemplo, pode ser acompanhada por conjuntivite (febre faringoconjuntival). Já, nas infecções pelo vírus Epstein-Barr podem acontecer uma linfadenopatia generalizada e esplenomegalia, caracterizando a mononucleose. O vírus coxsackie e o herpes simples, freqüentemente causam estomatite, assim como faringite e podem provocar lesões vesiculares ou ulcerativas.

Faringotonsilites bacterianas

Os sinais e sintomas da FT causada pelo GAS variam de uma dor de garganta e mal-estar moderados (30 a 50% dos casos), até febre elevada, náuseas, vômitos e desidratação (10% dos casos). O começo é súbito, agudo, caracterizado por odinofagia, febre elevada, cefaléia e dor abdominal. A mucosa faringotonsilar é apresenta-se com hiperemia, ocasionalmente com edema, e o exsudato está presente em 50-90% dos casos. A adenopatia cervical é muito comum (30-60% dos casos). O exantema escarlatiniforme, quando aparece na forma clássica, é bastante indicativo de infecção bacteriana, mas é pouco freqüente. De acordo com alguns estudos, petéquias no palato, exsudato tonsilar e gânglios dolorosos poderiam ser sinais e sintomas predominantes na FT pelo GAS, e em outras amostras, a odinofagia e o exantema escarlatiniforme têm significância estatística nos casos de FT associados ao GAS. Não obstante, também em amostras similares, os sinais e os sintomas variam de estudo para estudo.

Recentemente, foi identificada uma alteração (PANDAS - *pediatric autoimmune*

neuropsychiatric disorder) associada com infecções pelo GAS, onde distúrbios compulsivos/obsessivos (como a preocupação de lavar freqüentemente as mãos, com medo de contaminar-se por microorganismos, ou a necessidade de urinar a toda a hora, sem ter uma infecção urinária), são relevantes.

Outras bactérias menos comuns que causam a FT são os *Streptococcus pyogenes* do grupo C e G que apresentam-se como uma infecção semelhante à causada pelo GAS, não obstante de evolução autolimitada e sem a seqüela da febre reumática. A faringotonsilite pela *Neisseria gonorrhoeae* é rara e acontece tipicamente nos adolescentes (ao exame há concomitantemente uma infecção genital com a FT). O papel do *Mycoplasma pneumoniae* e a *Chlamydia pneumoniae* como causas de FT é incerto; estas infecções são acompanhadas geralmente por outros sinais de infecção respiratória, especialmente tosse. A difteria é uma causa rara de FT, em especial devido à imunização, e pode ser reconhecida por uma membrana na faringe, de cor cinza e assimétrica, que se estende aos pilares tonsilares, palato mole e úvula. O *Arcanobacterium hemolyticum* é pouco freqüente e, se acontecer, será mais nos adolescentes, apresentando um exantema escarlatiniforme, associado à faringotonsilite.

6.2- Laboratório

Para o diagnóstico etiológico definitivo de uma FT causada pelo GAS a cultura das tonsilas, das criptas tonsilares ou da faringe é o teste padrão-ouro, com aproximadamente 95% de especificidade na identificação do GAS^{2, 9}. Existe também o exame diagnóstico de detecção rápida, para um grupo específico de hidratos de carbono, que incluem imunoensaios e aglutinação enzimática com látex¹⁰. Habitualmente, apesar da especificidade do teste rápido para detecção do GAS (Quick Vue +® Strep A Test[®])⁶ ser maior do que 90%, pode existir um índice de falsos positivos de 15%, e a sensibilidade pode variar entre 60 e 90% (dependendo do local onde o material para o exame foi obtido, como hospitais, clínicas, consultórios). Como resultado, muitos médicos preconizam a cultura de garganta para uma criança com suspeita de FT estreptocócica, quando o exame rápido para o GAS for negativo. Os exames sorológicos como a elevação da ASLO (anti-estreptolisina O) devem ser interpretados com cuidado, uma vez que a estreptolisina O é elaborada também pelo *Streptococcus* C e G, e estes títulos variam também com a idade e o uso de alguns antibióticos. A orientação da Academia Americana de Pediatria de 2003 é a de usar métodos microbiológicos, de preferência a cultura da orofaringe, para a detecção do GAS¹.

O tratamento está indicado para todos os pacientes com o exame rápido positivo para o antígeno do grupo A. Quando o exame rápido for negativo, enquanto se espera o resultado da cultura, alguns preconizam a introdução do antibiótico durante alguns dias (até chegar o resultado da cultura) e interromper o tratamento, se o resultado for negativo. Outros admitem que é possível esperar o resultado da cultura, usando somente medicamentos sintomáticos (para a febre, a dor ou uma

* Existe um kit comercial - QuickVue+® Strep A (Quidel Corporation, San Diego, California, USA)
www.quidel.com

eventual desidratação), sem antibióticos, e só administrá-los, quando o resultado da mesma for positivo.

6.3- Anatomia patológica

As infecções recorrentes do tecido faringotonsilar podem levar a uma hiperplasia tonsilar e/ou nodularidade. Microscopicamente, há uma expansão dos folículos linfóides com formação de centros germinativos proeminentes. Células polimorfonucleares podem ser visualizadas no epitélio, e agregados de células inflamatórias e bactérias podem ser vistos dentro das criptas tonsilares. Se houver um componente viral na infecção, células gigantes multinucleadas também podem ser visualizadas.

7- Diagnóstico diferencial

As FT em até 50% das crianças e 60% dos adultos são de etiologia viral. Ao redor de 25-30% das crianças e em até 10% dos adultos, as FT são causadas por infecções pelo GAS. Em adolescentes e em adultos jovens, o diagnóstico diferencial de uma FA pelo GAS deverá incluir uma infecção pelo *Streptococcus* do Grupo C e G e pela *Neisseria gonorrhoeae*. Os anaeróbios estão envolvidos nas infecções mais profundas como abscessos peritonsilares e retrofaríngeos.

Algumas dores de garganta são muitas vezes “idiopáticas”. Não está claro ainda se estas são de etiologia viral, ainda não identificada ou conhecida, ou se estão relacionadas a outros fatores como o gotejamento nasal posterior, alergia, tabagismo ativo ou passivo, etc.

8- Complicações

A terapêutica antibiótica pode impedir complicações supurativas do GABHS que incluem o abscesso peritonsilar, a adenite cervical, a supraglotite, a celulite, a fasciíte a peritonite, a artrite, a osteomielite, a tiroidite, a pneumonia, a bacteremia e a meningite.

Das complicações não supurativas do GAS que são prevenidas pelo tratamento antibiótico, a febre reumática é bem estabelecida. Mas está em discussão se a antibiotocoterapia impede a glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica.

Muitas das complicações da FT incluem aquelas que são obstrutivas, infecciosas, mediadas por toxinas ou imunomediadas. Nos pacientes com hiperplasia das tonsilas, a dificuldade respiratória acontece geralmente quando a inflamação tonsilar aguda leva ao edema. Em determinadas infecções, como por exemplo, na infecção pelo vírus Epstein-Barr, o grau de edema pode ser tão intenso, que pode interferir com a respiração, apesar das tonsilas não serem obstrutivas.

Em alguns pacientes, a FT estreptocócica pode resultar em glomerulonefrite. A síndrome nefrítica aguda pode-se desenvolver 1-2 semanas após uma infecção estreptocócica aguda. A administração precoce de antibióticos não impede esta seqüela. O tipo mais freqüente de glomerulonefrite é a nefropatia mediada por IgA, associada com a tonsilite crônica.

A febre reumática aguda é a complicação infecciosa mais grave das infecções estreptocócicas agudas. Esta afecção é uma doença com três entidades clínicas distintas, mas relacionadas: artrite, cardite e coreia. Além disso, pode levar, em seqüência, a uma doença valvular cardíaca.

A escarlatina é uma forma clássica, mediada por toxina, da infecção pelo GAS.

Outras doenças mediadas por toxinas associadas ao GAS é a fasciíte necrosante e a Síndrome do Choque Tóxico.

Atualmente a complicação infecciosa mais comum é o abscesso peritonsilar, resultante da extensão de uma tonsilite exudativa aguda. Outra seqüela da FT aguda é o abscesso parafaríngeo ou retrofaríngeo.

É importante recordar que pacientes que foram expostos ao GAS podem continuar a ser portadores do microorganismo assintomaticamente, mesmo após uma terapêutica antimicrobiana apropriada. Os portadores são reconhecidos como indivíduos que demonstram uma cultura positiva para este microorganismo. Os portadores têm pouco risco de transmitir o GAS ou mesmo desenvolver as seqüelas da doença. As taxas dos portadores variam na literatura de 3 a 40%, dependendo da população estudada⁵.

9- Tratamento

O tratamento deverá ser dirigido ao alívio dos sintomas da doença aguda (antitérmicos e analgésicos), eliminação da transmissibilidade, e prevenção das seqüelas tanto supurativas quanto não supurativas.

Os princípios do uso racional de antibiótico nas faringotonsilites deverão:

- ter como base o diagnóstico realizado por exames microbiológicos e laboratoriais (cultura e/ou exame rápido), junto com os achados epidemiológicos e clínicos;
- tratar unicamente as infecções causadas pelo GAS ou por outras etiologias bacterianas específicas;
- selecionar a penicilina/amoxicilina, que ainda é o antibiótico de eleição.

O GAS é altamente sensível às penicilinas e às cefalosporinas. Também é sensível aos macrolídeos. A resistência do GAS aos macrolídeos acontece e pode se desenvolver em uma comunidade ou em um país em consequência de uma pressão seletiva devida o seu uso abusivo.

As injeções de penicilina benzatina dão um nível bactericida contra o GAS por 21 a 28 dias.

A administração por via oral de amoxicilina é equivalente, mas não superior à penicilina, para a erradicação bacteriológica do GAS. A amoxicilina é bactericida contra o GAS. A amoxicilina é muito mais eficaz para os patógenos que causam otite média. As infecções da orelha média acontecem concomitantemente com FT pelo GAS em 15% dos pacientes pediátricos

A azitromicina, quando administrada, deverá ser usada por cinco dias, porque o antibiótico persiste no tecido faringotonsilar e seu nível bacteriostático é mantido por 10 dias após ter sido interrompido o medicamento. Para pacientes alérgicos à penicilina, os macrolídeos estão indicados.

As cefalosporinas são muito eficazes na FT pelo GAS. Mas há certas preocupações acerca de seu uso como terapêutica de primeira linha no tratamento da FT pelo GAS. Seu espectro antimicrobiano é maior do que o necessário, sendo também maiores seus efeitos colaterais potenciais e o custo. É importante saber que o portador assintomático do GAS pode persistir apesar de um tratamento adequado com antibióticos. A erradicação do estado de portador do GAS é raramente obtida com penicilina.

10- Resumo e conclusão

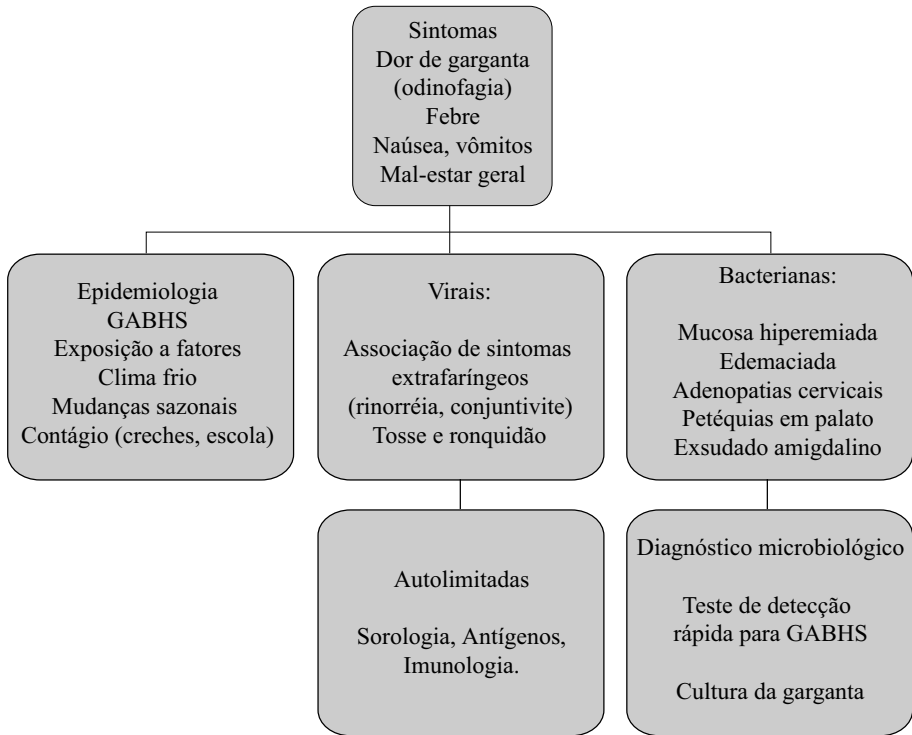
Em virtude da maioria dos episódios de FT não se dever ao GAS, a terapêutica antibiótica empírica consistiria em um tratamento excessivo com antibióticos, causando alterações negativas no ecossistema da garganta.

A disponibilidade de exames microbiológicos específicos (exame rápido para o *Streptococcus* do Grupo A - GAS - e/ou cultura de garganta) para o diagnóstico das infecções causadas pelo GAS, torna eficaz a estratégia diagnóstica, com boa relação custo-benefício, representando a abordagem correta para evitar o uso excessivo de antibióticos.

Infelizmente muitos médicos baseiam-se em razões que realmente não justificam o uso do antibiótico, talvez até cedam porque os pais querem que um antibiótico seja prescrito, embora o microorganismo não seja o GAS. Esta abordagem, com o uso de antibiótico nas FT leva à seguinte situação: nos Estados Unidos, ao redor 70% das FT são tratadas com antibióticos, embora somente 15-25% de todas as FT sejam causadas pelo GAS. Um uso menor dos antimicrobianos reduz a seleção das bactérias resistentes aos mesmos, tanto para os agentes presentes na via aérea - o *Streptococcus pneumoniae* e o *Hemophilus influenzae* - como para os presentes na pele e no sistema digestivo.

Os sintomas e/ou os sinais que caracterizam as FT não servem como diagnóstico diferencial entre as virais e as bacterianas. Como a combinação dos sinais e/ou sintomas não possa certamente diferenciar as FT virais das bacterianas, o diagnóstico da FT estreptocócica, em pacientes com suspeita clínica e epidemiológica, deverá ser estabelecida por meio de exames microbiológicos.

A atenção à criança com FT deverá ser mais precisa. Na avaliação inicial o teste rápido ou a cultura, se for possível, devem ser feitos. A vantagem para a saúde pública é clara: a menor utilização dos antibióticos e a redução na velocidade do desenvolvimento da resistência das diversas bactérias. Em presença de todas as evidências, a obrigatoriedade e/ou normatização da investigação do *Streptococcus pyogenes* do Grupo A (GAS) nas FT agudas, antes da prescrição antibiótica, parecem ser somente uma questão de tempo.

Algoritmo para FT**Referências bibliográficas**

1. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; p. 573-584. 2003.
2. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 35:113-125. 2002.
3. Hoekelman RA, Starfield B, McCormick M et al. A profile of pediatric practice in United States. Am J Dis Child. 137;1057-1060. 1983.
4. Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. J Pediatr. 97:337-345. 1980.
5. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML et al. Incidence of streptococcal carriers in private practice carriers. Arch Pediatr Adolesc med 153:624-628. 1999.
6. QUIDEL Corporation [homepage on the Internet]. San Diego: c2003 Quidel Corporation [cited Jan 17] Procedure manual QuickVue+Strep A test for use

- by health care professionals; [about 54 screens] Available from: <http://www.guidel.com/libraries/pkginserts/RD/QuickVuePlus StrepA.pdf>.
7. Roos K, Holm SE, Grahn E et al. Alpha-streptococci as supplementary treatment of recurrent streptococcal tonsillitis: A randomized placebo-controlled study. *Scand J Infect Dis* 25:31-35. 1993.
 8. Schwartz B. Tonsilite viral ou bacteriana? In: Sih T. *Infectologia em Otorrinopediatria*. Revinter, Rio de Janeiro, 2002.
 9. Schwartz RH. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 35:113-125. 2002.
 10. Spadetto CC, Camara SM, Ingles MJA, Escuriet JM, Barcelo IC, Sanchez FR. Rational use of antibiotics in pediatrics: impact of a rapid test for detection of beta-haemolytic group A streptococci in acute pharyngotonsillitis. *Ann Esp Pediatr.* 52: 212-219. 2000.
 11. Zuquim SL. Diagnóstico clínico e laboratorial das faringotonsilites estreptocócicas na infância [dissertação]. São Paulo (SP); Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 1997.