

# *Bactérias Anaeróbias na Tonsilite*

Itzhak Brook

## **Introdução**

A tonsilite é comum em crianças e adultos jovens. O diagnóstico de tonsilite bacteriana geralmente exige que se considere uma infecção pelo *Streptococcus pyogenes* do Grupo A (GAS) também conhecido como estreptococo beta-hemolítico do grupo A (GABHS). Contudo, numerosos outros microorganismos, isoladamente ou em associação, vírus e outras etiologias infecciosas e não infecciosas devem ser também considerados. O reconhecimento da etiologia microbiana pode afetar a escolha da terapia apropriada e é extremamente importante para assegurar a recuperação e a prevenção de complicações.

É difícil elucidar o papel das bactérias anaeróbias na tonsilite porque estes microorganismos são parte da flora normal da faringe, e estão presentes na superfície e na parte central das tonsilas e da adenóide. Os anaeróbios são capazes de interferir no crescimento *in vitro* de GABHS assim como no crescimento de outros potenciais patógenos<sup>1</sup>.

O potencial patogênico dos anaeróbios é percebido em inúmeras infecções próximas das tonsilas, que incluem: infecções dentárias, abscessos peritonsilares<sup>2</sup> e retrofaríngeos<sup>3</sup>, adenite cervical<sup>4</sup>, otite média crônica e sinusite<sup>5</sup> e mastoidite<sup>6</sup>.

Muitos bacilos anaeróbios Gram negativos (BAGN) que são recuperados na parte central das tonsilas podem produzir a enzima beta-lactamase. Cepas produtoras de beta-lactamase de *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Fusobacterium* spp., assim como *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* foram isoladas das tonsilas de 73% a 80% das crianças com tonsilite recorrente por GABHS<sup>7-11</sup> e de 40% das crianças com tonsilite não GABHS (*non streptococcal tonsillitis* -NST).<sup>12</sup> A produção de beta-lactamase tem importantes implicações para a terapia antimicrobiana. Estas bactérias podem degradar a penicilina na área da infecção, protegendo não só a si mesmas, mas também os patógenos sensíveis à penicilina a elas associados. Assim sendo, a terapia com penicilina direcionada contra um patógeno suscetível pode ser ineficaz devido à presença de bactérias produtoras de beta-lactamase (BPBL). Este fenômeno pode explicar a falha da penicilina no tratamento de tonsilite por GABHS<sup>13</sup>. A possibilidade de anaeróbios resistentes a penicilina poderem proteger microorganismos patogênicos tem sido amplamente estudada<sup>7-11</sup>.

As espécies anaeróbias que foram implicadas na tonsilite são a *Prevotella* e a *Porphyromonas pigmentadas*, além de *Fusobacterium* e *Actinomyces* spp. O possível papel dos anaeróbios no processo inflamatório nas tonsilas tem o suporte

de observações clínicas e experimentais: os anaeróbios têm sido recuperados da parte interna (*cuore*) de tonsilas de crianças e adultos com GABHS<sup>7</sup> e NST<sup>12,14</sup> recorrente e abscessos peritonsilares<sup>2</sup> e retrofaríngeos<sup>3</sup>, em muitos casos sem nenhuma bactéria aeróbia. Constata-se o isolamento como patógenos em infecções anaeróbias bem estabelecidas nas tonsilas (angina de Vincent)<sup>15</sup>, uma maior taxa de isolamento de *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. encapsulados pigmentados em tonsilas com inflamação aguda<sup>18</sup>, e uma resposta a antimicrobianos específicos para anaeróbios em pacientes com NST<sup>17-22</sup>.

Um suporte adicional para o papel dos anaeróbios na tonsilite é a demonstração de uma resposta imune contra *Prevotella intermedia* em pacientes com NST recidivante<sup>23</sup>, e uma resposta imune contra *P. intermedia* e *Fusobacterium nucleatum* em pacientes que se recuperaram de celulite ou abscessos peritonsilares<sup>24</sup> e mononucleose infecciosa<sup>25</sup> e NST aguda e tonsilite por GABHS<sup>26</sup>.

Esta revisão resume a informação que sustenta a importância potencial das bactérias anaeróbias na tonsilite.

### **Bactérias anaeróbias como microorganismos que interferem**

A interferência bacteriana pode desempenhar um importante papel na manutenção da flora normal das membranas mucosas, prevenindo a colonização e subsequente invasão por patógenos potenciais<sup>27</sup>. Este fenômeno é muito importante na prevenção de algumas infecções bacterianas. As bactérias anaeróbias com capacidade de interferir com o crescimento *in vitro* de GABHS fazem parte da flora orofaríngea.

Comparamos<sup>28</sup> a frequência de isolamento de bactérias com a capacidade de interferir com GABHS das tonsilas de crianças com e sem histórico de faringotonsilite recorrente por GABHS. As culturas de tonsilas foram coletadas de 20 crianças com e 20 sem histórico de faringotonsilite recorrente por GABHS. Foram obtidos onze cepas de aeróbios e anaeróbios com capacidade de interferir com GABHS de seis das 20 (30%) crianças com tonsilite recorrente por GABHS, e 40 destes microorganismos foram isolados de 17 das 20 (85%) crianças sem recorrências ( $p < 0,01$ ). Os microorganismos que interferem incluem aeróbios (estreptococos alfa e não hemolíticos) e anaeróbios (*Prevotella* e *Peptostreptococcus* spp.). O estudo ilustra que as tonsilas de crianças com histórico de infecção recorrente por GABHS albergam menos bactérias aeróbias e anaeróbias com capacidade de interferir no GABHS do que as crianças sem este histórico. Também sugere que a presença destas bactérias que interferem pode desempenhar um papel na prevenção da infecção por GABHS.

### **Recuperação de anaeróbios em abscessos peritonsilares (AP)**

Numerosos estudos com metodologia adequada enfatizam a natureza polimicrobiana aeróbia-anaeróbia e a importância das bactérias anaeróbias no AP. O uso de antimicrobianos eficazes contra bactérias anaeróbias e aeróbias é um importante componente no tratamento de AP.

A maioria dos APs são polimicrobianos, o número médio de cepas isoladas é de cinco (variando de um a 10)<sup>2,8,29-33</sup>. Os microorganismos anaeróbios predominantes são *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* spp.; os microorganismos aeróbios são GABHS (*Streptococcus pyogenes*), *S. aureus* e *H.*

*influenzae*. Os anaeróbios podem ser isolados na maioria dos abscessos sempre que técnicas apropriadas forem usadas em sua cultura<sup>29</sup>, enquanto que o GABHS é isolado em apenas um terço dos casos<sup>2,31</sup>.

Hansen<sup>34</sup> avaliou 153 aspirados de AP e isolou 151 cepas de BAGN, incluindo *Bacteroides funduliformis*, bacilos fusiformes e *B. fragilis*. Hallander et al<sup>35</sup> recuperaram bactérias anaeróbias de 26 dos 30 pacientes, incluindo *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., estreptococos microaerofílicos, veillonella e bifidobactérias. Sprinkle et al<sup>36</sup> isolaram anaeróbios de quatro dos seis pacientes com abscesso peritonsilar. Os anaeróbios só foram encontrados em um caso, e em outros havia uma flora mista, formada por aeróbios e anaeróbios. Lodenkämper e Stienen<sup>37</sup> isolaram *Bacteroides* spp. de seis pacientes com abscesso retrotonsilar, e Baba et al<sup>38</sup> recuperaram *Peptostreptococcus* spp de quatro pacientes. Ophir et al.<sup>39</sup> isolaram oito cepas de *Bacteroides* spp. em 62 pacientes.

A aspiração do AP realizada em 16 crianças foi relatada por Brook<sup>2</sup>. Houveram 91 cepas isoladas de anaeróbios e 32 de aeróbios (**Tabela 1**). Os microorganismos predominantes foram *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. pigmentados, cocos anaeróbios Gram positivos, *Fusobacterium* spp., estreptococos gama-hemolíticos, estreptococos alfa-hemolíticos, GABHS, *Haemophilus* spp., clostrídios e *S. aureus*. Treze BPBL foram recuperados em 11 pacientes (68%), incluindo as três cepas isoladas de *S. aureus*, oito (35%) das 23 *Prevotella melaninogenica*, e dois (40%) das cinco *Prevotella oralis*.

**Tabela 1.** Bactérias isoladas em 16 crianças com abscessos peritonsilares.<sup>2</sup>

Microorganismos aeróbios e facultativos	No. de cepas isoladas	Microorganismos anaeróbios	No. de cepas isoladas
Cocos Gram positivos (total)	27	Cocos anaeróbios	22
Estreptococo beta hemolítico do Grupo A	4	Bacilos Gram positivos (total)	12
		<i>Clostridium</i> spp.	3
<i>S. aureus</i>	3		
Bacilos Gram negativos (total)	5	Bacilos Gram negativos (total)	57
<i>H. influenzae</i>	4	<i>Fusobacterium</i> spp.	15
No. total de aeróbios	32	<i>Bacteroides</i> sp.	14
		<i>Prevotella</i> e <i>Porphyromonas</i> spp. pigmentados	23
		<i>P. oralis</i>	5
		No. total de anaeróbios	91

Nota: Os detalhes são apresentados apenas para os patógenos importantes. O número total dos grupos de microorganismos é apresentado.

Avaliamos 34 aspirados de pus obtidos de adultos e crianças com AP quanto à presença de bactérias aeróbias e anaeróbias<sup>40</sup>. Foi recuperado um total de 107 cepas isoladas (58 anaeróbios, 49 aeróbios e facultativos). As bactérias anaeróbias somente foram detectadas em 6 (18%) pacientes, aeróbias e facultativas em 2 (6%), e flora mista com aeróbios e anaeróbios em 26 (76%). Cepas únicas foram recuperadas em quatro infecções, duas das quais eram GABHS e duas eram bactérias anaeróbias. As cepas bacterianas isoladas predominantes foram o *S. aureus* (6 isolados), BAGN (21, incluindo 15 *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. pigmentadas), e *Peptostreptococcus* spp. (16) e GABHS (10). BPBL foram recuperados em 13 (52%) das 25 amostras testadas.

Jousimies-Somer et al. fizeram culturas quantitativas de bactérias aeróbias e anaeróbias com as amostras de pus aspiradas de 124 pacientes com AP<sup>41</sup>. Das 550 cepas obtidas (4,4 por paciente), 143 eram aeróbios (representando 16 espécies ou grupos) e 407 eram anaeróbios (representando 40 espécies ou grupos). Os aeróbios foram isolados em 86% dos pacientes - isoladamente em 20 casos e com anaeróbios em 87. Entre as cepas isoladas, os microorganismos aeróbios predominantes foram GABHS (isolados de 45% dos pacientes), microorganismos do grupo *Streptococcus milleri* (27%), *H influenzae* (11%) e *Streptococcus viridans* (11%). Os anaeróbios foram isolados em 82% das amostras e como achado único em 15. Tanto *Fusobacterium necrophorum* como *P. melaninogenica* foram isolados em 38% dos pacientes, *Prevotella intermedia* em 32%, *Peptostreptococcus micros* em 27%, *Fusobacterium nucleatum* em 26% e *Actinomyces odontolyticus* em 23%. A taxa de infecções tonsilares e peritonsilares prévias foi mais baixa (25%) entre os pacientes infectados por GABHS e mais alta (52%) entre os infectados por *F. necrophorum* ( $p < 0,01$ ). As recidivas e/ou tonsilectomias relacionadas foram mais comuns entre pacientes infectados por *F. necrophorum* do que entre os infectados por GABHS (57% e 19%;  $p < 0,0001$ ) ou pelo grupo *S. milleri* (43% e 19%;  $p < 0,05$ ). A beta-lactamase foi produzida por apenas 38% dos 73 cepas isoladas de *Prevotella* spp.. Contudo, 56% dos 36 pacientes estudados albergavam uma ou mais destas cepas.

Mitchelmore et al estudaram aspirados purulentos de 53 AP para determinar a presença de bactérias aeróbias e anaeróbias.<sup>42</sup> As culturas foram positivas em 45 casos (85%): 7 eram microorganismos aeróbios, principalmente GABHS, e 38 microorganismos anaeróbios. A maioria dos anaeróbios foi isolada juntamente com outros microorganismos, e *F. necrophorum* foi recuperado em cultura pura em apenas dois casos. *P. micros* e *S. milleri* foram os microorganismos que predominaram neste estudo. As BPBL foram recuperadas em dez pacientes (19%).

Segal et al. estudaram 126 crianças com AP<sup>32</sup>. Em 29 pacientes (45% de culturas positivas) o agente causador era GABHS. Culturas mistas estiveram presentes em 10 (15,6%) pacientes, nove culturas (14%) foram positivas para anaeróbios, isoladamente ou em associação com outros patógenos.

### **Recuperação de anaeróbios da parte central de tonsilas (*cuore tonsilar*) de pacientes com tonsilite recorrente por GABHS**

Usando métodos quantitativos, Brook e Foote<sup>43</sup> isolaram flora bacteriana polimicrobiana aeróbia e anaeróbia similar na parte central (*cuore tonsilar*) de

quatro tonsilas normais e de quatro tonsilas com inflamação recorrente. O número de diversas espécies de microorganismos e a concentração de bactérias, entretanto, foi maior nas tonsilas com inflamação recorrente ( $10^4$  a  $10^6$ /g) quando comparadas com as tonsilas normais ( $10^6$  a  $10^8$ /g). Isto foi particularmente verdadeiro para as cepas de *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. encapsuladas e pigmentadas.

Diversos estudos<sup>7-11,28,44-47</sup> determinaram a flora de aeróbios e anaeróbios na parte central (*cuore*) das tonsilas de crianças com tonsilite recorrente. Como os anaeróbios são habitantes normais da orofaringe, bem como da superfície das tonsilas, as culturas coletadas diretamente da superfície são difíceis de interpretar. Para evitar este problema, as amostras foram obtidas do *cuore* de tonsilas excisadas cirurgicamente.

Reilly et al<sup>8</sup> recuperaram bactérias anaeróbias de todas as 41 tonsilas; 76% das amostras apresentaram crescimento de moderado a intenso e 80% continha mais do que uma espécie de anaeróbio. Esta taxa de isolamento caiu para 56% depois de um tratamento de 10 dias com metronidazol antes da tonsilectomia. Uma comparação entre a flora de tonsilas com inflamação aguda e tonsilas “saudáveis” mostrou que mais de 90% dos dois grupos eram bactérias anaeróbias, mas estavam presentes em números significativos em 56% das culturas coletadas de tonsilas com inflamação aguda e em 24% das culturas obtidas de crianças “saudáveis”. *P. melaninogenica* foi o anaeróbio mais prevalente, presente em todas as amostras com flora anaeróbia e em 60% dos casos estava presente em número elevado. Outros BAGR foram isolados de sete das 16 amostras, e uma única cepa de *Fusobacterium* spp. foi recuperado de cinco.

Brook, et al<sup>11</sup> avaliaram os estudos microbiológicos da parte central (*cuore*) de tonsilas removidas de crianças com tonsilite recorrente causada por GABHS. Os estudos foram conduzidos em três períodos, com 50 pacientes em cada período: 1977-1978 (período 1), 1984-1985 (período 2) e 1992-1993 (período 3) (**Tabelas 2 e 3**). Todas as tonsilas apresentavam floras mistas, com 8,1 microorganismos por tonsila (3,8 aeróbios e 4,3 anaeróbios). As cepas predominantes em cada período foram *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentadas, e as espécies de *Fusobacterium*. Não houve alteração na recuperação de qualquer espécie bacteriana, com exceção de *H. influenzae*. A taxa de recuperação do *H. influenzae* tipo b aumentou de 24% no período 1 para 76% no período 2 ( $p < 0,001$ ). Uma diminuição para 12% no período 3 estava relacionada com um aumento concomitante na frequência de recuperação de cepas do *H. influenzae* não do tipo b de 4% e 10% nos períodos 1 e 2, respectivamente, para 64% no período 3 ( $p < 0,001$ ). Com o tempo, houve um aumento tanto a taxa de recuperação de BPBL como no número destes microorganismos por tonsila. Especificamente, BPBL foram detectadas em 37 tonsilas (74%) durante o período 1, em 46 tonsilas (92%) durante o período 2 e em 47 tonsilas (94%) durante o período 3. O número destas cepas por tonsila aumentou de 1,1 no período 1 para 2,9 e 3,3 nos períodos 2 e 3, respectivamente. Estes achados indicam a natureza polimicrobiana aeróbia e anaeróbia da flora tonsilar profunda (*cuore* da tonsila) em crianças com tonsilite recorrente.

**Tabela 2.** Microorganismos aeróbios e facultativos predominantes, isolados da parte central (*cuore*) de tonsilas excisadas de crianças durante três períodos<sup>11</sup>

	No. de cepas isoladas (no. de BPBL*) no período indicado		
	1977–1978	1984–1985	1992–1993
Microorganismos Aeróbios	(período 1)	(período 2)	(período 3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	4	3
<i>Streptococcus a-Hemolítico</i>	41	38	34
<i>Streptococcus g-Hemolítico</i>	17	19	22
<i>Streptococcus b-Hemolítico</i>			
Grupo A	11	8	10
Outros	8	9	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	24 (24)	21 (21)	23 (23)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	25 (0)	22 (16 <sup>†</sup> )	24 (20 <sup>†</sup> )
Bacilos Gram positivos			
<i>Haemophilus influenzae</i>			
Tipo b	12 (2)	38 <sup>†‡</sup> (21 <sup>†‡</sup> )	6 (3)
Não tipo b	2 (0)	5 (3)	32 <sup>†§</sup> (25 <sup>†§</sup> )
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	5 (0)	4 (0)	6 (2)
<i>Eikenella corrodens</i>	4 (0)	6 (0)	5 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0)	0 (. . .)	1 (0)
<i>Escherichia coli</i>	1 (0)	2 (0)	2 (0)
Leveduras			
<i>Candida albicans</i>	6	3	2
Total	185 (26)	195 (63 <sup>  </sup> )	196 (74 <sup>†</sup> )

Observação. Em cada período, foram estudadas as tonsilas de 50 crianças. Todas as comparações foram submetidas à análise estatística. Os resultados significativos são identificados por nota de rodapé.

\*BPBL: bactérias produtoras de beta-lactamase

†  $P < 0,001$  vs. 1977–1978.‡  $P < 0,001$  vs. 1992–1993.§  $P < 0,001$  vs. 1984–1985.||  $P < 0,005$  vs. 1977–1978.

**Tabela 3.** Bactérias anaeróbias predominantes, isoladas da parte central (*cuore*) de tonsilas excisadas de crianças durante três períodos<sup>11</sup>.

Microorganismos Anaeróbios	No. de cepas isoladas (no. de BPBL*) no período indicado		
	1977–1978 (período 1)	1984–1985 (período 2)	1992–1993 (período 3)
<i>Peptostreptococcus</i> sp	34 (0)	44 (0)	45 (0)
<i>Veillonella parvula</i>	16 (0)	12 (0)	15 (0)
<i>Eubacterium</i> sp	9 (0)	10 (0)	8 (0)
<i>Propionibacterium acnes</i>	2 (0)	3 (0)	2 (0)
<i>Actinomyces</i> sp	2 (0)	2 (0)	1 (0)
<i>Fusobacterium</i> sp	13 (0)	9 (3)	6 (4)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	26 (0)	33 (19 <sup>†</sup> )	36 (32 <sup>†</sup> )
<i>Bacteroides</i> sp	18 (0)	15 (2)	12 (1)
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	7 (1)	6 (5)	5 (3)
<i>Prevotella melaninogenica</i>	21 (7)	20 (15 <sup>†</sup> )	24 (20 <sup>†</sup> )
<i>Prevotella intermedia</i>	19 (7)	16 (12 <sup>†</sup> )	15 (12 <sup>†</sup> )
<i>Prevotella oralis</i>	12 (5)	14 (8)	12 (6)
<i>Prevotella oris</i>	5 (0)	7 (2)	3 (1)
Grupo <i>Bacteroides fragilis</i>	12 (12)	17 (17)	10 (10)
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	7 (0)	10 (0)	11 (3)
Total	207 (32)	218 (82 <sup>†</sup> )	210 (93 <sup>†</sup> )
Observação. Em cada período, foram estudadas as tonsilas de 50 crianças. Todas as comparações foram submetidas a análise estatística. Os resultados significativos são identificados por nota de rodapé.			

\* BPBL: bactérias produtoras de beta-lactamase.

†  $P < .001$  vs. 1977–1978.

O isolamento de flora polimicrobiana aeróbia-anaeróbia na parte central (*cuore*) das tonsilas, incluindo anaeróbios produtores de beta-lactamase, foi confirmado por Reilly et al<sup>8</sup> que encontraram resistência a penicilina em 78% dos BAGN isolados de tonsilas; por Chagollan et al.<sup>10</sup>, que recuperaram BPBL em oito dos 10 pacientes, e por Tuner e Nord<sup>9</sup> que encontraram BPBL aeróbios e anaeróbios em 122 de 167 (73%) de seus pacientes (**Tabela 4**). Entre os 202 BAGN produtores de beta lactamase recuperados por Tunér e Nord<sup>9</sup>, 98 eram *Prevotella oris-buccae*, e os autores também recuperaram cepas de *F. nucleatum* produtoras de beta-lactamase das tonsilas infectadas. Kielmovitch et al<sup>48</sup> recuperaram BPBL em todos os 25 pacientes de sua série, e Michelmor et al<sup>47</sup> encontraram estes microorganismos em 82%.

**Tabela 4.** Microbiologia das tonsilas removidas (268 pacientes)

Pesquisadores	No. de pacientes	% BPBL	BPBL isoladas	Referência
Brook, et al.	50	74	Prevotella e Porphyromonas pigmentados	7
Estados Unidos, 1980			<i>B. fragilis</i>	
			<i>S. aureus</i>	
Reilly, et al.	41	78	Prevotella e Porphyromonas pigmentados	12
Reino Unido, 1981				
Tunér & Nord	167	73	<i>P. oris-buccae</i>	9
Suécia, 1983			Prevotella e Porphyromonas pigmentados, <i>S. aureus</i>	
Chagollan, et al.	10	80	<i>S. aureus</i>	10
México, 1984			<i>P. oralis</i>	
			<i>B. fragilis</i>	
Kielmovitch et al. EUA, 1989	25	100	Prevotella & Porphyromonas pigmentados	48
Mitchelmore et al., Reino Unido	50	82	Prevotella & Porphyromonas pigmentados	47
Brook et al, EUA 1995	50	94	Prevotella & Porphyromonas pigmentados	11
BPBL = bactérias produtoras de beta-lactamase				

Em relação aos adultos, a microbiologia da tonsilite recorrente é diferente em crianças. A flora microbiana de tonsilas com inflamação recorrente isolada de 25 crianças com episódios recorrentes de tonsilite foi comparada com a flora de tonsilas retiradas de 23 adultos acometidos de doença similar<sup>49</sup>. Houve mais cepas bacterianas por tonsila recuperadas em adultos (10,2 por tonsila) do que em crianças (8,4 por tonsila). A diferença entre estes grupos estava relacionada a uma taxa de recuperação mais elevada, em adultos, de *Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentadas (1,6 / adulto, 0,8 / criança) e do grupo *B. fragilis* (0,4 / adulto, 0,2 / criança) (**Tabela 5**). De forma inversa, o GABHS foi isolado em sete (28%) crianças e em apenas um (4%) adulto. Foram recuperadas mais cepas de BPLB por tonsila em adultos. Quarenta e três BPBL foram detectados em 21 (91%) das 23 tonsilas retiradas de adultos (1,9 / paciente), ao passo que nas crianças foram 31 isolados em 16 (64%) das 25 tonsilas retiradas das crianças (1,2 / paciente) ( $p = 0,04$ ). As diferenças na flora tonsilar podem estar associadas ao efeito de um número muito maior de esquemas de antimicrobianos, administrados aos adultos ao longo dos anos, e as alterações no tecido tonsilar que ocorrem neste grupo etário.



**Tabela 5.** Microorganismos predominantes isolados em 48 tonsilas retiradas de 25 crianças e 23 adultos com tonsilite recorrente \* 49

Microorganismos	No. de cepas isoladas	
	Crianças	Adultos
<b>AERÓBIOS E FACULTATIVOS</b>		
<i>S. pneumoniae</i>	2	—
<i>Streptococcus</i> beta-hemolítico grupo A	7	1
<i>Streptococcus</i> beta-hemolítico grupo B	2	5
<i>Streptococcus</i> beta-hemolítico grupo C	2	1
<i>S. aureus</i>	11 (11)	10 (10)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	13 (2)	16 (3)
<i>H. influenzae</i> tipo B	6 (2)	4 (2)
<i>H. parainfluenzae</i>	3 (1)	1
Total	101 (16)	87 (15)
<b>ANAERÓBIOS</b>		
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	18	21
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	24
<i>Bacteroides</i> sp.	15	13
<i>Prevotella</i> e <i>Porphyromonas</i> sp. pigmentados	21 (9)	37 (16)
<i>Prevotella oralis</i>	2 (1)	5 (2)
<i>Prevotella oris-buccae</i>	3	4
Grupo <i>B. fragilis</i>	5 (5)	10 (10)
<i>B. ureolyticus</i>	4	6
Total	110 (15)	148 (28)
* Entre parêntesis: número de microorganismos produtores de beta-lactamase.		

Os microorganismos aeróbios e anaeróbios similares foram encontrados em 22 adultos jovens (idade média 23 anos) com tonsilite crônica<sup>14</sup>. Uma flora mista, aeróbios e anaeróbios, foi obtida nas culturas da parte central (*cuore*) das tonsilas de todos os pacientes, com uma média de 9,0 cepas isoladas (5,3 anaeróbios e 3,7 aeróbios) por amostra. As cepas isoladas predominantes de anaeróbios foram BAGN, *Fusobacterium* spp. e Cocos Gram positivos. Os aeróbios predominantes foram *Streptococcus* alfa-hemolíticos, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, GABHS e *Haemophilus* spp. Trinta e duas BLBP foram recuperadas de 18 tonsilas (82%), incluindo os oito cepas isoladas de *S. aureus*, cinco *B. fragilis* e 11 dos 24 *Prevotella* e *Porphyromonas* (46%) pigmentadas. Como conhecido patógeno da tonsilite, o GABHS, foi raramente recuperado (apenas em 9% dos pacientes), é

possível que outros microorganismos, incluindo anaeróbios, tenham um papel patogênico na infecção das tonsilas e contribuam para a inflamação.

Estes estudos ilustram que os anaeróbios predominam na parte central (*cuore*) das tonsilas de crianças e adultos com tonsilite recorrente por GABHS, sendo que em muitos casos foram encontrados sem nenhuma bactéria aeróbica.

### **Recuperação de anaeróbios da parte central (*cuore*) de tonsilas de pacientes com tonsilite recorrente não causada por GABHS**

Brook et al. pesquisaram a microbiologia de tonsilas hipertróficas que se desenvolveram depois de NST<sup>12</sup>. Avaliaram a flora microbiana de tonsilas retiradas de 20 crianças com tonsilite recorrente por GABHS e 20 que tinham hipertrofia tonsilar, depois de NST recorrente. Da parte central (*cuore*) das tonsilas de cada grupo foi recuperada uma flora polimicrobiana similar com aeróbios e anaeróbios: em média 9,4 cepas isoladas por tonsila (3,75 aeróbios e 5,65 anaeróbios) no grupo com tonsilite recorrente por GABHS e 8,8 cepas isoladas por tonsila (3,4 aeróbios e 5,4 anaeróbios) no grupo NST.

BPBL foram isoladas com mais frequência no grupo com tonsilite recorrente por GABHS - 32 cepas isoladas de 17 (85%) tonsilas (1,6 / paciente) em relação a 17 cepas isoladas de 8 (40%) tonsilas de crianças com NST (0,85 / paciente) ( $p < 0,005$ ). Estas diferenças estavam relacionadas, sobretudo a uma menor incidência de cepas de *M. catarrhalis* produtoras beta-lactamase e BAGN nas tonsilas hipertróficas depois de tonsilite GABHS. *S. aureus* produtor de beta-lactamase foi encontrado com a mesma frequência nos dois grupos. Estes achados mostram que, ainda que BPBL sejam recuperados com maior frequência em tonsilas com inflamação recorrente depois de uma infecção por GABHS, elas também podem ser encontradas em tonsilas hipertróficas depois de NST. Como muitos microorganismos aeróbios e anaeróbios são patógenos em potencial, eles podem desempenhar um papel no processo inflamatório na NST.

Kuhn et al.<sup>50</sup> realizaram culturas quantitativas para aeróbios e anaeróbios da parte central (*cuore*) da tonsila de crianças de crianças submetidas a tonsilectomia: 6 pacientes com tonsilite recorrente (TR), 9 com tonsilite recorrente com hipertrofia (TRH) e 8 com hipertrofia tonsilar obstrutiva (HTO). Todas as tonsilas apresentavam flora mista, com uma média de 6,7 cepas isoladas. A taxa mais alta de recuperação de microorganismos por tonsila foi em HTO (7,7 por tonsila), seguida por 6,3 por tonsila em TR e 5,9 por tonsila em TRH. Os microorganismos aeróbios e facultativos predominantes foram *H influenzae* (22 cepas isoladas), *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). O número de bactérias por grama de tecido tonsilar variou entre  $10^4$  e  $10^8$ . Uma concentração mais alta de *S. aureus* e *H influenzae* foi encontrada em tonsilas hipertróficas (TRH e HTO) quando comparadas àquelas com TR. Estes achados sugerem a presença de uma carga bacteriana maior em tonsilas hipertróficas com e sem inflamação (TRH e HTO). Novos estudos para elucidar o efeito da terapia antimicrobiana seletiva, direcionada contra estes microorganismos podem oferecer uma abordagem alternativa para as tonsilas hipertróficas.

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego, controlado por placebo com 167 crianças, Sclafani et al<sup>51</sup> avaliaram os efeitos de curto e de longo prazo do tratamento da hipertrofia adenotonsilar sintomática crônica com um esquema de 30 dias de amoxicilina-clavulanato. Os pacientes foram tratados aleatoriamente com esquemas de 30 dias de placebo (81 pacientes) ou amoxicilina-clavulanato (86 pacientes) 40 mg/kg, divididos em três doses diárias. No acompanhamento após um mês, o grupo tratado mostrou uma redução significativa na necessidade de cirurgia no curto prazo em relação ao grupo placebo (37,5% vs 63%, respectivamente). Esta redução na necessidade de cirurgia no grupo tratado persistiu com 3 meses e 24 meses em relação ao grupo placebo (54,5% vs 85,7%, respectivamente, com 3 meses; 83,3% vs 98,0%, respectivamente, com 24 meses). O efeito da amoxicilina-clavulanato pode ser devido à eficácia contra BPBL aeróbios e anaeróbios, incluindo *H influenzae* e *S aureus*, que podem ser recuperados em números elevados da parte central (*cuore*) de tonsilas hipertróficas quando comparadas com as tonsilas não hipertróficas.

Outros anaeróbios que podem desempenhar um papel na infecção tonsilar são os *Actinomyces* spp. Os actinomicetos são parte da flora oral normal e, para que se tornem infectantes, é necessário que a mucosa não esteja íntegra<sup>52</sup>. A apresentação clínica mais comum da infecção actinomicótica cervicofacial é a presença de massa com consistência endurecida, crônica, de progressão lenta, geralmente envolvendo a glândula submaxilar, ocorrendo com frequência após uma extração ou trauma dentário<sup>53</sup>. Diversos estudos reconheceram a presença de actinomicetos no tecido da tonsila<sup>53</sup>.

Estes estudos ilustram que os anaeróbios predominam na parte central (*cuore*) de tonsilas de pacientes com NST recorrente e hipertrofia tonsilar, e que podem responder a terapia direcionada contra eles.

### **Maior taxa de isolamento de *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. pigmentadas e encapsuladas em tonsilas inflamadas**

O encapsulamento é um dos mecanismos de virulência de BAGN. Dois estudos sustentam a importância de anaeróbios encapsulados nas infecções tonsilares e outras infecções respiratórias<sup>16,54</sup>. A presença de *Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentadas e encapsuladas e formadoras de abscesso foi pesquisada em 25 crianças com tonsilite aguda e em 23 crianças sem tonsilar inflamação (controles)<sup>16</sup>. *Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentadas e encapsuladas foram encontrados em 23 das 25 crianças com tonsilite aguda e em apenas cinco dos 23 controles ( $p < 0,0001$ ). A inoculação subcutânea em camundongos de cepas de *Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentados, cepas isoladas de pacientes com tonsilite, produziu abscessos em 17 de 25 casos e em nove de 23 controles ( $p < 0,05$ ).

Estes achados sugerem o possível papel patogênico de *Prevotella* e *Porphyromonas* pigmentadas na infecção tonsilar aguda, indicando a importância do encapsulamento na patogênese da infecção.

Em outro estudo<sup>54</sup>, a presença de BAGN e cocos anaeróbios Gram positivos encapsulados foi pesquisada em 182 pacientes com infecções orofaciais crônicas, incluindo 16 com abscessos peritonsilares, e na faringe de 26 indivíduos sem inflamação. Cento e setenta dos 216 (79%) cepas isoladas de BAGN e cocos

anaeróbios de pacientes com infecções crônicas estavam encapsulados, e apenas 34 dos 96 (35%) cepas isoladas dos controles ( $p < 0,001$ ).

A recuperação de um número maior de microorganismos anaeróbios encapsulados em pacientes com infecções orofaciais agudas e crônicas apoia o potencial papel patogênico destes microorganismos.

### **Sinergia entre anaeróbios e GABHS**

O potencial para haver uma sinergia entre GABHS e 11 microorganismos aeróbios e anaeróbios comumente associados, frequentemente cepas isoladas em infecções das tonsilas, foi avaliado em um modelo animal<sup>55</sup>. A sinergia foi avaliada medindo-se o aumento relativo no número de unidades formadoras de colônias (UFC) de GABHS e de cada um dos 11 microorganismos que induzem abscesso subcutâneo em camundongos. Das 11 combinações de GABHS e aeróbios ou anaeróbios, o GABHS estava aumentado em 10 casos. Os outros microorganismos que também estavam aumentados foram os *S. aureus*, *H. influenzae* tipo b, *Klebsiella pneumoniae*, *P. melaninogenica* e *B. fragilis*.

Estes achados confirmam a existência de uma intensificação simbiótica mútua do crescimento de GABHS na presença de outras bactérias aeróbias e anaeróbias. É possível que esta sinergia exista também em pacientes com tonsilite, onde os mesmos microorganismos são recuperados na parte central da tonsila.

### **A resposta a antibióticos eficazes contra anaeróbios em pacientes com mononucleose infecciosa e tonsilite não GABHS**

Diversos estudos nos quais o metronidazol foi administrado a pacientes com mononucleose apoiam o papel dos anaeróbios na tonsilite<sup>17,18</sup>. O metronidazol aliviou os sintomas clínicos da hipertrofia tonsilar e reduziu a duração da febre nestas condições. **O metronidazol não tem atividade antimicrobiana contra bactérias aeróbias e é eficaz apenas contra anaeróbios.** Um possível mecanismo de sua ação poderia ser a supressão da flora oral de anaeróbios, que poderia ter contribuído para o processo inflamatório induzido pelo vírus Epstein-Barr<sup>17,18</sup>. Esta explicação é apoiada pela maior recuperação de *P. intermedia* e *F. nucleatum* durante as fases agudas da mononucleose infecciosa<sup>56</sup>.

McDonald et al.<sup>19</sup> demonstraram uma redução na gravidade de sintomas de adultos com NST após a administração de eritromicina. Merenstein e Rogers<sup>20</sup> mostraram uma melhora nos sintomas de pacientes com NST aguda após tratamento com penicilina em relação ao placebo. Putto<sup>21</sup> mostrou uma redução mais precoce da febre após terapia com penicilina em crianças com NST quando comparadas a pacientes com viral tonsilite. Brook<sup>22</sup> ilustrou a eficácia maior da clindamicina sobre a penicilina no tratamento de 40 pacientes com NST recorrente. A partir do segundo dia de terapia, um número significativamente menor de pacientes tratados com clindamicina apresentou febre, infecção faríngea e dor de garganta. Em um ano após a tonsilite recorrente, foi observada infecção em 13 dos pacientes que receberam penicilina e em dois pacientes que foram tratados com clindamicina ( $p < 0,001$ ).

Brook & Gober<sup>57</sup> avaliaram a eficácia da terapia antimicrobiana com metronidazol na abordagem de episódios agudos de NST. Quarenta crianças com NST foram incluídas na análise retrospectiva, 20 tratadas com metronidazol

durante 10 dias, e 20 que não receberam tratamento. A eficácia da terapia foi avaliada pelo alívio dos sintomas de infecção aguda. Em comparação com o grupo não tratado, o grupo que recebeu metronidazol teve uma redução significativa da febre e da dor de garganta um dia após o início do tratamento, uma redução significativa da presença de febre, infecção faríngea e dor de garganta dentro de 2 dias, e redução da infecção faríngea e tamanho das tonsilas no terceiro dia. Este estudo ilustra que a terapia com metronidazol foi mais eficaz do que o não tratamento no alívio de sinais e sintomas de episódios agudos de NST. Entretanto, como este estudo não foi desenhado como estudo randomizado ou duplo cego, a conclusão de que a terapia com metronidazol pode ser mais eficaz do que o não tratamento não está baseada em evidência, e não deve mudar as políticas de tratamento de NST. Estes achados devem estimular novos estudos que sejam prospectivos e cegos, necessários para avaliar o uso de antimicrobianos eficazes contra bactérias anaeróbias no tratamento de NST.

A melhora clínica mencionada acima em pacientes com mononucleose e NST apóia o papel potencial de anaeróbios nestas formas de tonsilite.

### **Resposta imune contra os anaeróbios**

Vários estudos demonstraram uma resposta imune contra *F. nucleatum* e *P. intermedia* seis a sete semanas após a tonsilite aguda em pacientes com doença tonsilar<sup>23-26</sup>.

O papel de três microorganismos da flora oral (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) foi estudado em 31 crianças com NST recorrente<sup>23</sup>. Os títulos de anticorpos contra os três microorganismos foram dosados por testes de imunoabsorção enzimática (ELISA) nos 31 pacientes, bem como nos 32 pacientes controle que não tinham tido tonsilite recorrente. Nenhum paciente dos dois grupos sofria de doença dental ou periodontal. Títulos de anticorpos significativamente mais altos contra *P. intermedia* foram encontrados no grupo do estudo em relação aos controles (mediana 91,0 vs. 72,5;  $p = 0,02$ ). Por outro lado, os títulos de anticorpos contra os dois outros microorganismos foram geralmente baixos (inferiores a 0,30), e não foi encontrada nenhuma diferença entre os dois grupos estudados. Os elevados títulos de anticorpos contra *P. intermedia*, um patógeno oral conhecido que é isolado também da maioria das tonsilas com inflamação recorrente, sugerem um papel patogênico para este microorganismo na tonsilite recorrente.

O papel potencial dos anaeróbios na tonsilite aguda foi pesquisado determinando o número de bactérias aeróbias e anaeróbias na saliva de 20 crianças com faringotonsilite aguda por GABHS e de 20 crianças com NST aguda. Também foram medidos os títulos de anticorpos contra quatro BAGN que residem na orofaringe (*F. nucleatum*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* e *A. actinomycetemcomitans*) nestes pacientes e em mais 20 controles<sup>26</sup> (**Tabela 6**). Em média, 8,8 aeróbios e anaeróbios foram as cepas isoladas por paciente, na amostra de saliva, durante o estágio de tonsilite aguda nos dois grupos, e 6,9 (tonsilite por GABHS) e 5,6 (em NST) 5-6 semanas mais tarde. Houve 10 a 1000 vezes mais bactérias nos estágios agudos da inflamação, tanto no grupo GABHS como no NST. Estas bactérias foram *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*,

*Peptostreptococcus* spp., *F. nucleatum*, *Prevotella* spp. e *Porphyromonas* spp. Títulos significativamente mais elevados de anticorpos contra *F. nucleatum* e *P. intermedia* foram encontrados na segunda amostra de soro dos pacientes com faringotonsilite não GABHS ( $p < 0,001$ ) e tonsilite por GABHS ( $p < 0,05$ ) em comparação com sua primeira amostra ou os níveis de anticorpos dos controles. O aumento no número de diversas bactérias aeróbias e anaeróbias durante a tonsilite aguda e o aumento nos níveis de anticorpos contra *F. nucleatum* e *P. intermedia*, conhecidos patógenos orais, podem sugerir um possível papel patogênico para estes microorganismos na NST aguda e na tonsilite por GABHS.

A resposta imune aos anaeróbios da flora oral foi pesquisada em 22 pacientes com mononucleose infecciosa,<sup>25</sup> no primeiro dia e 42–56 dias mais tarde. Títulos significativamente mais elevados de anticorpos contra *F. nucleatum* e *P. intermedia* foram encontrados na segunda amostra de soro dos pacientes em comparação com sua primeira amostra. Títulos significativamente mais elevados de anticorpos contra *F. nucleatum* e *P. intermedia* foram encontrados na segunda amostra de soro de 17 pacientes com celulite peritonsilar e 20 pacientes com abscesso em comparação com sua primeira amostra ou os níveis de anticorpos dos controles<sup>24</sup>.

O aumento no número de diversas bactérias aeróbias e anaeróbias durante a tonsilite aguda e o aumento nos níveis de anticorpos contra *F. nucleatum* e *P. intermedia*, conhecidos patógenos orais, podem sugerir um possível papel patogênico para estes microorganismos na NST recorrente, celulite ou abscesso peritonsilar, mononucleose infecciosa e tonsilite aguda NST e por GABHS.

**Tabela 6.** Mediana ( $\pm$  EP) dos níveis séricos de anticorpos IgG contra quatro microorganismos em 20 crianças faringotonsilite aguda não GABHS, 20 com faringotonsilite aguda GABHS e 20 controles<sup>26</sup>.

Microorganismos	Faringotonsilite não GABHS		Faringotonsilite GABHS		Controles
	Dia 1	Dias 42-49	Dia 1	Dias 42-49	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	46,5 ( $\pm$ 4,1)	131,6 ( $\pm$ 10,3)	47,1 ( $\pm$ 3,7)	116,8 ( $\pm$ 10,6)	43,2 ( $\pm$ 5,3)
<i>Prevotella intermedia</i>	51,5 ( $\pm$ 3,4)	136,4 ( $\pm$ 8,7)	49,7 ( $\pm$ 4,6)	101,0 ( $\pm$ 12,8)	48,3 ( $\pm$ 3,9)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	26,3 ( $\pm$ 2,5)	25,7 ( $\pm$ 4,1)	22,6 ( $\pm$ 4,5)	24,1 ( $\pm$ 5,2)	24,5 ( $\pm$ 4,1)
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	18,4 ( $\pm$ 2,1)	19,8 ( $\pm$ 3,0)	17,5 ( $\pm$ 1,8)	18,3 ( $\pm$ 2,6)	20,4 ( $\pm$ 2,8)

## Conclusões

Os dados que sustentam o potencial patogênico dos anaeróbios na tonsilite incluem a predominância de bactérias anaeróbias em abscessos tonsilares e retrofaringeos, a parte central das tonsilas de crianças com GABHS e NST recorrentes e a crescente taxa de recuperação de *Prevotella* e *Porphyromonas* spp. pigmentadas e encapsuladas em tonsilas inflamadas. Outro achado que corrobora

esta conclusão é a sinergia *in vivo* entre anaeróbios e GABHS, a resposta com antibióticos eficazes contra anaeróbios em pacientes com mononucleose infecciosa e NST, e também a resposta imune contra anaeróbios em pacientes com NST e tonsilite por GABHS. Outros estudos também são necessários para avaliar o uso de antimicrobianos eficazes contra bactérias anaeróbias no tratamento de NST.

### Referências bibliográficas

1. Brook I. The role of bacterial interference in otitis, sinusitis and tonsillitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:139-46.
2. Brook, I.: Aerobic and anaerobic bacteriology of peritonsillar abscess in children. *Acta. Pediatr. Scand.* 70:831-8, 1981.
3. Brook, I.: Microbiology of retropharyngeal abscesses in children. *Am. J. Dis. Child.* 141:202-4, 1987.
4. Brook, I.: Aerobic and anaerobic bacteriology of cervical adenitis in children. *Clin. Pediatr.* 19:693-6, 1980.
5. Brook, I., Finegold, S.M.: Bacteriology of chronic otitis media. *JAMA* 241:487-8, 1979.
6. Brook, I.: Aerobic and anaerobic bacteriology of chronic mastoiditis in children. *Am. J. Dis. Child.* 135:478, 1981.
7. Brook, I., Yocum, P., Friedman, E.M.: Aerobic and anaerobic flora recovered from tonsils of children with recurrent tonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 90:261-3, 1981.
8. Reilly, S. Timmis P, Beeden AG, Willis AT.: Possible role of the anaerobe in tonsillitis. *J. Clin. Pathol.* 34:542-7, 1981.
9. Tunér, K., Nord, C.E.: Beta-lactamase-producing microorganisms in recurrent tonsillitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 39(suppl.):83-5, 1983.
10. Chagollan, J.J., Ramirez, M.J., Gil, J.S.: Flora indigena de las amígdalas. *Investigacion Medica Internacional* 11:343-54, 1984.
11. Brook I. Yocum P, Foote PA.: Changes in the core tonsillitis bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977-1980. *Clin Infect Dis.* 21:171-176, 1995.
12. Brook, I., Yocum, P.: Comparison of the microbiology of Group A streptococcal and non-Group A streptococcal tonsillitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 97:243-6, 1988.
13. Brook I. The role of beta-lactamase-producing-bacteria in mixed infections. *Bio Medical Central Infect Diseases.* ;9:202. 2009.
14. Brook, I., Yocum, P.: Bacteriology of chronic tonsillitis in young adults. *Arch. Otolaryngol.* 110:803-5, 1984.
15. Stammers, A.F.: Vincent's infection: observation and conclusions regarding the aetiology and treatment of 1017 civilian cases. *Br. Dent. J.* 76:147-52, 1944.
16. Brook, I., Gober, A.E.: *Bacteroides melaninogenicus*: its recovery from tonsils of children with acute tonsillitis. *Arch. Otolaryngol.* 109:818-20, 1983.
17. Davidson, S., Kaplinsky C, Frand M, Rotem J. Treatment of infectious mononucleosis with metronidazole in the pediatric age group. *Scand. J. Infect. Dis.* 14:103-4, 1982.

18. Helstrom, S.A., Mandl, P.A., Ripa, T.: Treatment of anginose mononucleosis with metronidazole Scand. J. Infect. Dis. 10:7-9, 1978.
19. McDonald, C.J., Tierney, W.M., Hui, S.L.: A controlled trial of erythromycin in adults with non streptococcal pharyngitis. J. Infect. Dis. 152:1093-4, 1985.
20. Merenstein, J.H., Rogers, K.D.: Streptococcal pharyngitis: early treatment and management by nurse practitioners. JAMA 227:1278-82, 1974.
21. Putto, A.: Febrile exudative tonsillitis: viral or streptococcal. Pediatrics 80:6-12, 1987.
22. Brook, I.: Medical treatment of non-streptococcal recurrent tonsillitis, Am J Otolaryngol 10:227-33, 1989.
23. Brook I, Foote PA, Jr., Slots J, Jackson W. Immune response to *Prevotella intermedia* in patients with recurrent non-streptococcal tonsillitis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 102:113-116, 1993.
24. Brook I, Foote PA, Slots J. Immune response to *Fusobacterium nucleatum* and *Prevotella intermedia* in patients with peritonsillar cellulitis and abscess. Clin infect Dis. 20:S220-S221, 1995.
25. Brook I, de Leyva F. immune response to *Fusobacterium nucleatum* and *Prevotella intermedia* in patients with infectious mononucleosis. J Med Microbiol. 44:131-134, 1996.
26. Brook I, Foote PA, Slots J Immune response to *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* and other anaerobes in children with acute tonsillitis. J Antimicrob Chemother. 1997 39:763-9.
27. Wannamaker L.W. (1980) Bacterial interference and competition. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. Suppl 24:82-85.
28. Brook, I. Gober, A. E.: Interference by aerobic and anaerobic bacteria in children with recurrent group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 125: 225-554, 1999.
29. Finegold, S.M.: Anaerobic bacteria in human disease. New York, Academic Press. 1977
30. Brook, I.: Microbiology of abscesses of the head and neck in children. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 96:429-33, 1987.
31. Jokipii, A.M.M, Jokipii L., Sipila P., Jokinen K.: Semiquantitative culture results and pathogenic significance of obligate anaerobes in peritonsillar abscesses. J Clin Microbiol 26:957-61, 1988.
32. Segal N, El-Saied S, Puterman M. Peritonsillar abscess in children in the southern district of Israel. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73:1148-50
33. Dodds, B., Maniglia, A.J.: Peritonsillar and neck abscesses in the pediatric age group. Laryngoscope 98:956-9,1988.
34. Hansen, A.: Nogle undersøgelser over gram-negative aerobe ikke-spore-dannende bakterier isolerede fra peritonsillære abscesser hos mennesker. Copenhagen, Ejnar Munksgaard, 1950.
35. Hallander, H.O., Floodstrom, A., Holmberg, K.: Influence of the collection and transport of specimens on the recovery of bacteria from peritonsillar abscesses. J. Clin. Microbiol. 2:504-9, 1975.



36. Sprinkel, P.M., Veltri, R.W., Kantor, L.M.: Abscesses of the head and neck. *Laryngoscope* 84:1143-8, 1974.
37. Lodenkämper, H., Stienen, G.: Importance and therapy of anaerobic infections. *Antibiotic Medicine* 1:653-9, 1955.
38. Baba, S., Mamiya, K., Suzuki, A.: Anaerobic bacteria isolated from otolaryngologic infections. *Jpn. J. Clin. Pathol.* 19 (suppl.):35-6, 1971.
39. Ophir, D., Bawnik J, Poria Y, Porat M, Marshak G.: Peritonsillar abscess. A prospective evaluation of outpatient management by needle aspiration. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 114:661-3, 1988.
40. Brook, I., Frazier, E.H., Thompson, D.H.: Aerobic and anaerobic microbiology of peritonsillar abscess. *Laryngoscope* 101:289-92, 1991.
41. Jousimies-Somer, H., Savolainen, S., Makitie, A., Ylikoski, J.: Bacteriologic findings in peritonsillar abscesses in young adults. *Clin Infect Dis Suppl* 4:S292-8, 1993.
42. Mitchelmore, I.J., Prior, A.J., Montgomery, P.Q., Tabaqchali, S.: Microbiological features and pathogenesis of peritonsillar abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14:870-7, 1995.
43. Brook I, Foote PA Jr Microbiology of "normal" tonsils. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 99:980-3, 1990.
44. Rosen, G., Samuel, J., Vered, I.: Surface tonsillar microflora versus deep tonsillar microflora in recurrent tonsillitis. *J. Laryngol. Otol.* 91:911, 1977.
45. Veltri, R.W. Sprinkle PM, Keller SA, Chicklo JM. Ecological alternatives of oral microflora subsequent to tonsilectomy and adenoidectomy. *J. Laryngol. Otol.* 86:893-903, 1972.
46. Brook, I., Yocum, P., Shah, K.: Surface vs core-tonsillar aerobic and anaerobic flora in recurrent tonsillitis. *JAMA* 244:1696-8, 1980.
47. Mitchelmore IJ, Reilly PG, Hay AJ, Tabaqchali S.: Tonsil surface and core cultures in recurrent tonsillitis: prevalence of anaerobes and beta-lactamase producing organisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 13:542-8, 1994.
48. Kielmovitech IH, Keltel G, Bluestone C, et al.: Microbiology of obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 115:721-725, 1989.
49. Brook, I., Foote, P.A.: Comparison of the microbiology of recurrent tonsillitis between children and adults. *Laryngoscope.* 93:1385-8, 1986.
50. 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* 104:646-52, 1995.
51. Sclafani AP, Ginsburg J, Shah MK, Dolisky JN: Treatment of symptomatic chronic adenotonsillar hypertrophy with amoxicillin/clavulanate potassium: short- and long-term results. *Pediatrics.* 101:675-681, 1998.
52. Bartlett, J.G., Gorbach, S.: Anaerobic infection of the head and nose. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 9:655, 1976.

53. Pransky SM, Feldman JI, Kearns DB, Seid AB, Billman GF. Actinomycosis in obstructive tonsillar hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 117:883–5, 1991.
54. Brook I. Recovery of encapsulated anaerobic bacteria from orofacial abscesses. *J. Med. Microb.* 22:171-4, 1986.
55. Brook I, Gillmore JD. Enhancement of growth of group A beta-hemolytic streptococci in mixed infections with aerobic and anaerobic bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 1:179-182, 1996.
56. Brook I, de Leyva F. Microbiology of tonsillar surfaces in infectious mononucleosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 148:171–173, 1994.
57. Brook I, Gober AE. Treatment of non-streptococcal tonsillitis with metronidazole. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69: 65-68.