



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA LUÍSA MARQUES GOMES

***Anel de Waldeyer: sua Função e Impacto da
Adenoamigdalectomia***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA SOFIA MARGARIDA MARQUES DE PAIVA

DR. JOÃO ELÓI GONÇALVES PEREIRA DE MOURA

ABRIL/2019

Anel de Waldeyer: sua Função e Impacto da Adenoamigdalectomia

Maria Luísa Marques Gomes¹, Dr. João Elói Gonçalves Pereira de Moura^{2,3}, Doutora Sofia Margarida Marques De Paiva^{2,3}

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
3. Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal

Doutora Sofia Margarida Marques De Paiva

Rua Larga, 3004-504 Coimbra, Portugal

sofpaiva@gmail.com

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Lista de Abreviaturas	5
Introdução	6
Materiais e Métodos	8
Resultados	9
1. Anatomia e Histologia	9
1.1 Epitélio Superficial	12
1.2 Epitélio da Cripta.....	12
1.3 Foliculos Linfoides	14
1.4 Tecido Linfoide Interfolicular	14
2. Função Imune	15
2.1 Barreira Epitelial e Mecanismos Associados.....	16
2.2 Captação Epitelial de Antígenos e Ativação de Linfócitos T	18
2.3 Estimulação de Linfócitos B e Migração Linfocítica	20
2.4 Produção de Anticorpos.....	21
2.4.1 Expressão de Cadeia J	24
2.4.2 Regiões Secretoras Associadas.....	26
2.5 Resposta Imune Secundária	27
3. Indicações Cirúrgicas de Adenoidectomia e Amigdalectomia.....	28
3.1 Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono	31
3.1.1 Resultados Pós-cirúrgicos	34
3.2 Otite Média e Rinossinusite Recorrente	35
3.2.1 Resultados Pós-cirúrgicos.....	37
3.3 Amigdalite Recorrente	37
3.3.1 Resultados Pós-cirúrgicos.....	40

3.4 Suspeita de Malignidade.....	40
3.5 Outras Indicações.....	41
4. Impacto da Adenoamigdalectomia a Curto e Longo prazo	42
4.1 Alteração de Parâmetros Imunológicos.....	43
4.2 Risco de Doenças Atópicas	44
4.3 Evidência Recente Sobre o Impacto a Longo Prazo	44
Conclusão.....	47
Agradecimentos	49
Referências.....	50
Anexo	54

Resumo

O anel de Waldeyer é constituído pelas adenoides, amígdalas tubárias, amígdalas palatinas e amígdala lingual, além do tecido linfoide das bandas laterais da faringe. Localizadas na entrada do trato aerodigestivo superior, estas estruturas linfoides encontram-se divididas em compartimentos morfológicos especializados: epitélio superficial, epitélio da cripta, folículos linfoides e tecido linfoide interfolicular. Devido à sua localização, sujeita a exposição antigénica contínua, e como componente do MALT, as amígdalas agem como uma primeira linha de defesa física e imunológica.

A sua função abrange a iniciação de respostas imunes inatas e adaptativas. A captação epitelial de antígenos, ativação de linfócitos T e estimulação de linfócitos B resultam na produção e disseminação de células B de memória e de células plasmáticas secretoras de anticorpos.

A remoção das adenoides e amígdalas é um procedimento cirúrgico comumente realizado. A adenoidectomia e/ou amigdalectomia pode ter diversas indicações, sendo as mais validadas os distúrbios respiratórios do sono, a otite média com efusão, a amigdalite recorrente e suspeita de malignidade. As sequelas imunológicas pós-cirúrgicas têm sido fonte de debate, devido ao potencial impacto adverso associado. Grande parte da evidência disponível relata a ausência de um efeito negativo significativo, mas a variabilidade entre estudos é importante, persistindo trabalhos controversos que sugerem uma maior incidência de determinadas doenças a longo prazo.

Palavras-Chave: amígdala palatina, adenoides, imunidade mucosa, amigdalectomia, adenoidectomia.

Abstract

Waldeyer's ring consists of adenoids, tubal tonsils, palatine tonsils and lingual tonsil, as well as the lymphoid tissue of the lateral pharyngeal bands. Located at the entrance of the upper aerodigestive tract, these lymphoid structures are divided into specialized morphological compartments: superficial epithelium, crypt epithelium, lymphoid follicles and interfollicular lymphoid tissue. Because of its location, subject to continuous antigenic exposure, and as a component of MALT, the tonsils act as a first line of physical and immunological defense.

Its function encompasses the initiation of innate and adaptive immune responses. Epithelial uptake of antigens, T lymphocytes activation and B lymphocytes stimulation result in the production and dissemination of memory B cells and antibody secreting plasma cells.

Removal of the adenoids and tonsils is a commonly performed surgical procedure. Adenoidectomy and/or tonsillectomy may have several indications, the most valid being sleep disordered breathing, otitis media with effusion, recurrent tonsillitis and suspicion of malignancy. Post-surgical immunological sequelae have been a source of debate, due to the associated potential adverse impact. Much of the available evidence reports the absence of a significant negative effect, but the variability between studies is important, with controversial studies suggesting a higher incidence of certain diseases in the long term.

Keywords: palatine tonsil, adenoids, mucosal immunity, tonsillectomy, adenoidectomy.

Lista de Abreviaturas

AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
APC	célula apresentadora de antígeno (<i>antigen-presenting cell</i>)
BCR	recetor de célula B (<i>B-cell receptor</i>)
CD40L	CD40 ligando
DRoS	distúrbios respiratórios obstrutivos do sono
FDC	célula dendrítica folicular (<i>follicular dendritic cell</i>)
GABHS	estreptococo β hemolítico do grupo A (<i>group A beta-hemolytic streptococci</i>)
GC	centro germinativo (<i>germinal center</i>)
HEV	vénulas endoteliais altas (<i>high endothelial venules</i>)
IAH	índice de apneia-hipopneia
IDC	célula dendrítica interdigitante (<i>interdigitating dendritic cell</i>)
MALT	tecido linfoide associado à mucosa (<i>mucosa associated lymphoid tissue</i>)
MHC	complexo major de histocompatibilidade (<i>major histocompatibility complex</i>)
OME	otite média com efusão
PFAPA	síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (<i>periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis</i>)
plg	imunoglobulina polimérica (<i>polymeric immunoglobulin</i>)
plgR	recetor de imunoglobulinas poliméricas (<i>polymeric immunoglobulin receptor</i>)
PSG	polissonografia
SAOS	síndrome da apneia obstrutiva do sono
SC	componente secretor (<i>secretory component</i>)
TCR	recetor de célula T (<i>T-cell receptor</i>)
TH	T auxiliares (<i>T helper</i>), referente a linfócitos
TLR	recetores <i>toll-like</i> (<i>toll-like receptors</i>)

Introdução

Todos os dias respiramos, em condições basais, mais de 10 000 litros de ar, incluindo uma variedade de partículas, pólenes e vírus, que rapidamente atingem a cavidade nasal. Através da alimentação, muitos outros antigénios entram pela boca, verificando-se um número muito aumentado particularmente em crianças pequenas. Assim, a cada respiração ou deglutição, o nosso organismo entra em contacto com material antigénico inalado ou ingerido, através dos órgãos respiratórios e digestivos.^{1,2}

Embora grande parte dos antigénios seja inofensiva, uma significativa porção constitui um potencial perigo, sendo essencial a geração de respostas imunes protetoras rápidas e eficazes. Deste modo, as membranas mucosas desenvolveram um sistema imunológico especializado, conhecido como tecido linfoide associado à mucosa (MALT, *mucosa associated lymphoid tissue*).² Este tecido povoa as superfícies internas do corpo e desempenha um importante papel de primeira linha de defesa física e imunológica, que inclui a iniciação de respostas imunes específicas de antigénio. Destaca-se ainda a sua função de discriminação entre antigénios potencialmente infecciosos e inócuos, através de sinais reguladores positivos ou negativos para a indução de imunidade ou tolerância, respetivamente. Associadas ao MALT, existem também regiões secretoras exócrinas, como as glândulas salivares e lacrimais, que atuam como locais efetores.²⁻⁴

O MALT pertence ao sistema linfoide secundário, tal como o baço e os gânglios linfáticos, e partilha diversas características imunológicas com estes órgãos, como a estrutura linforreticular e a presença de células imunocompetentes necessárias para a geração de uma resposta imune (células B foliculares, células T extrafoliculares e células apresentadoras de antigénios).³⁻⁵ No entanto, possui também particularidades únicas que o distingue dos outros órgãos linfoides secundários: os órgãos do MALT não contêm linfáticos aferentes (apenas eferentes), pelo que não dependem da distribuição antigénica por vasos linfáticos, como o baço e os gânglios; contudo, são cobertos por um epitélio especializado, o linfoepitélio, que permite a captura de material estranho diretamente da superfície epitelial.^{2,4} O MALT é constituído por aglomerados de tecido linfoide presentes na mucosa de diversos locais no organismo, como os tratos gastrointestinal, respiratório e genitourinário.³

A presença de tecido linfoide na faringe foi primeiro relatada por Waldeyer,⁶ que descreveu as adenoides (ou amígdalas nasofaríngeas), as amígdalas tubárias, as amígdalas palatinas (comumente referenciadas simplesmente como amígdalas) e a amígdala lingual. Este aglomerado de estruturas linfoides, em conjunto com o tecido difuso disperso da mucosa faríngea, completa uma banda circular na entrada do trato aerodigestivo superior, que é

conhecida como anel de Waldeyer (Figura 1). Este anel integra o MALT e, à semelhança das placas de Peyer presentes no intestino, é um dos seus elementos mais importantes.^{3,5}

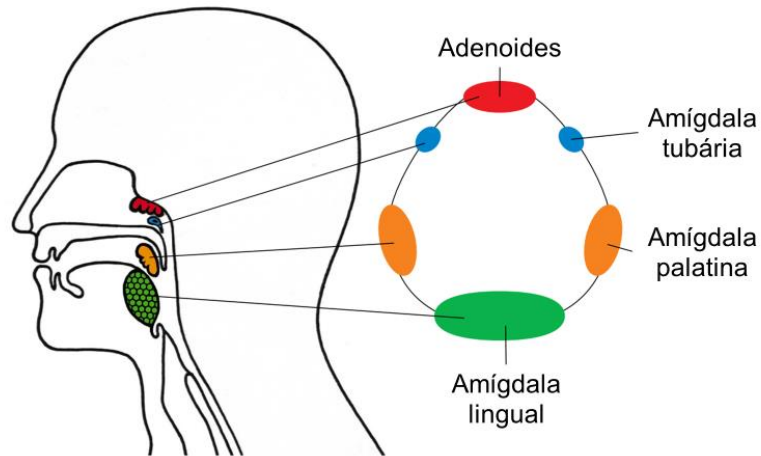


Figura 1. Anel de Waldeyer. Adaptada de Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*. 1998;19(9):414-421.⁵

Devido à sua localização estratégica, com exposição contínua a antígenos aéreos e alimentares, o anel de Waldeyer constitui o guardião imunológico do trato aerodigestivo superior.^{1,7} A sua atividade imunológica foi comprovada por vários estudos, destacando-se o trabalho de Quiding-Järbrink *et al.*,⁸ que demonstrou que a imunização direta da faringe, através de vacinação nasal e intramigdalina, deu origem a uma considerável resposta local pelas amígdalas e adenoides, com produção de anticorpos específicos da vacina por células B; verificou-se ainda uma resposta sistêmica, com células B circulantes específicas provenientes da mucosa faríngea. Deste modo, foi evidenciado que o anel de Waldeyer detém um papel imunoindutivo importante, tanto local como disseminado, que é independente do sistema imunológico sistêmico.

A remoção das adenoides e/ou das amígdalas, os dois componentes fundamentais do anel, é um dos procedimentos cirúrgicos pediátricos mais comumente realizados, sendo a infecção recorrente e a obstrução das vias aéreas (por hipertrofia) as indicações mais frequentes.^{9,10} No entanto, as sequelas imunológicas pós-cirúrgicas têm sido uma importante fonte de debate entre a comunidade médica, além de se apresentar como uma preocupação comum entre os pais das crianças submetidas ao procedimento.¹¹ Assim, este trabalho tem como objetivo explorar, além das características anatómicas e imunológicas do anel linfóide de Waldeyer, o potencial efeito da adenoamigdalectomia.

Materiais e Métodos

A revisão da literatura do presente artigo de revisão baseou-se na pesquisa em bases de dados na Internet (como a Pubmed e a ScienceDirect) e realizou-se no período de setembro a novembro de 2018, com posteriores atualizações.

A base de dados MeSH (*Medical Subject Headings*) foi usada, de modo a determinar a terminologia adequada relativamente aos conteúdos desenvolvidos. A pesquisa foi realizada usando palavras-chave na língua inglesa, tais como: *palatine tonsil*, *adenoids*, *mucosal immunity*, *tonsillectomy* e *adenoidectomy*.

Posteriormente, as referências bibliográficas foram seleccionadas, tendo preferencialmente sido incluídos trabalhos recentes e escritos em português e inglês. No entanto, alguma bibliografia mais antiga foi também incluída, caso se tratassem de referências de marcada relevância. A seleção dos artigos incluiu a leitura do título e resumo, tendo sido excluídos aqueles que abordavam conteúdos irrelevantes para o assunto pretendido.

Foram ainda seleccionados livros científicos de elevada relevância para o tema do presente trabalho.

Resultados

1. Anatomia e Histologia

O anel de Waldeyer é constituído, tal como descrito, pelo conjunto das adenoides, das amígdalas tubárias, das amígdalas palatinas e da amígdala lingual, além das pequenas coleções de tecido linfóide subepitelial, nas bandas laterais da faringe (Figura 2). Contrastando com a maioria das estruturas pertencentes ao MALT, estas estruturas encontram-se numa posição fixa da faringe, ao invés de dispersas pela mucosa.¹²

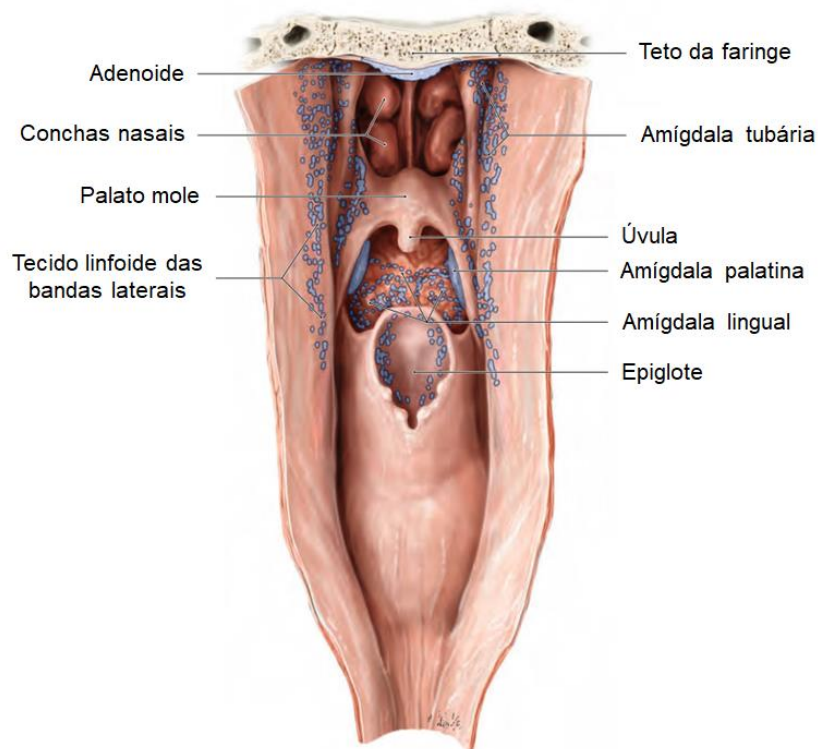


Figura 2. Tecido linfóide do anel de Waldeyer, vista posterior da faringe aberta. Adaptada de Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Atlas of Anatomy*. Thieme; 2012.¹³

As adenoides encontram-se aderentes ao teto e parede posterior da nasofaringe, posteriormente à cavidade nasal, e têm formato aproximadamente triangular, apontando o seu ápex para o septo nasal. Na vizinhança das aberturas faríngeas das trompas de Eustáquio, entre estas e as adenoides, fica a fossa de Rosenmüller, onde estão localizadas as duas amígdalas tubárias (Figura 3).^{1,12}

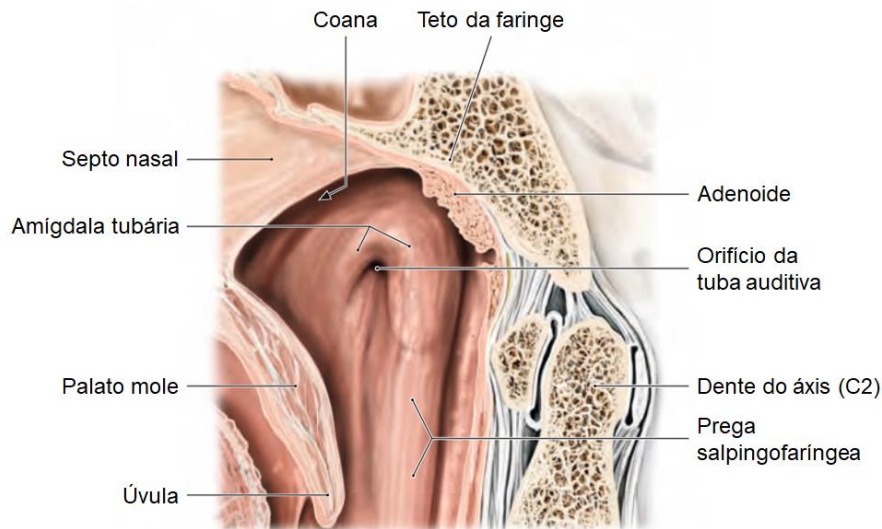


Figura 3. Adenoide e amígdala tubária, vista sagital. Adaptada de Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Atlas of Anatomy*. Thieme; 2012.¹³

As amígdalas palatinas situam-se na orofaringe, na transição da cavidade oral para a faringe, nas chamadas fossas amigdalinas; estas situam-se entre os dois arcos musculares divergentes palatoglosso ventral e palatofaríngeo dorsal (Figura 4), constituindo o músculo constritor superior da faringe a sua parede lateral. Já a amígdala lingual localiza-se no terço posterior da língua, estendendo-se até à porção ventral da epiglote. Em jovens adultos, uma prega mucosa denominada *plica triangularis* estende-se inferiormente desde o arco palatoglosso até a língua, podendo, nesta idade, considerar-se o tecido linfoide da amígdala palatina e da amígdala lingual contínuo.^{1,12,14}

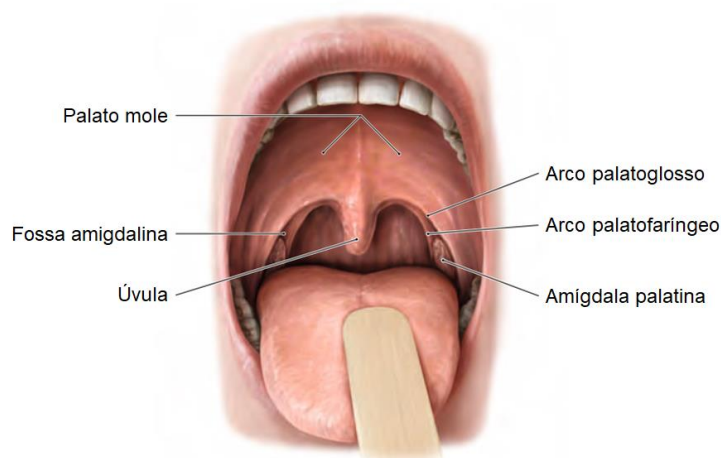


Figura 4. Amígdalas, vista anterior. Adaptada de Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Atlas of Anatomy*. Thieme; 2012.¹³

Todo o anel recebe o seu suprimento vascular a partir de ramos da artéria carótida externa. A adenoide é vascularizada pelas artérias faríngea ascendente e palatina ascendente, pelos ramos amigdalinos da artéria facial, pelo ramo faríngeo da artéria maxilar e pela artéria do canal pterigóideo. A amígdala recebe a sua vascularização maioritariamente através da artéria amigdalina (ramo da facial), mas também da palatina ascendente, faríngea ascendente, palatina descendente e ramos dorsais linguais da artéria lingual. A drenagem venosa dá-se através do plexo venoso faríngeo, que por sua vez drena para a veia jugular interna.^{1,12} A inervação é feita pelos ramos amigdalinos dos nervos maxilar e glossofaríngeo, nomeadamente os nervos palatinos menores. Embora não possuam vasos linfáticos aferentes, as amígdalas drenam eferentemente para os gânglios linfáticos cervicais retrofaríngeos, submandibulares e cervicais profundos superiores, principalmente os jugulodigástricos.^{1,12}

As amígdalas estão divididas em distintos compartimentos morfológicos especializados (Figura 5): o epitélio da superfície amigdalina, o epitélio da cripta, os folículos linfóides (áreas de células B) e o tecido linfóide interfolicular (áreas de células T, que circundam os folículos).^{5,15,16}

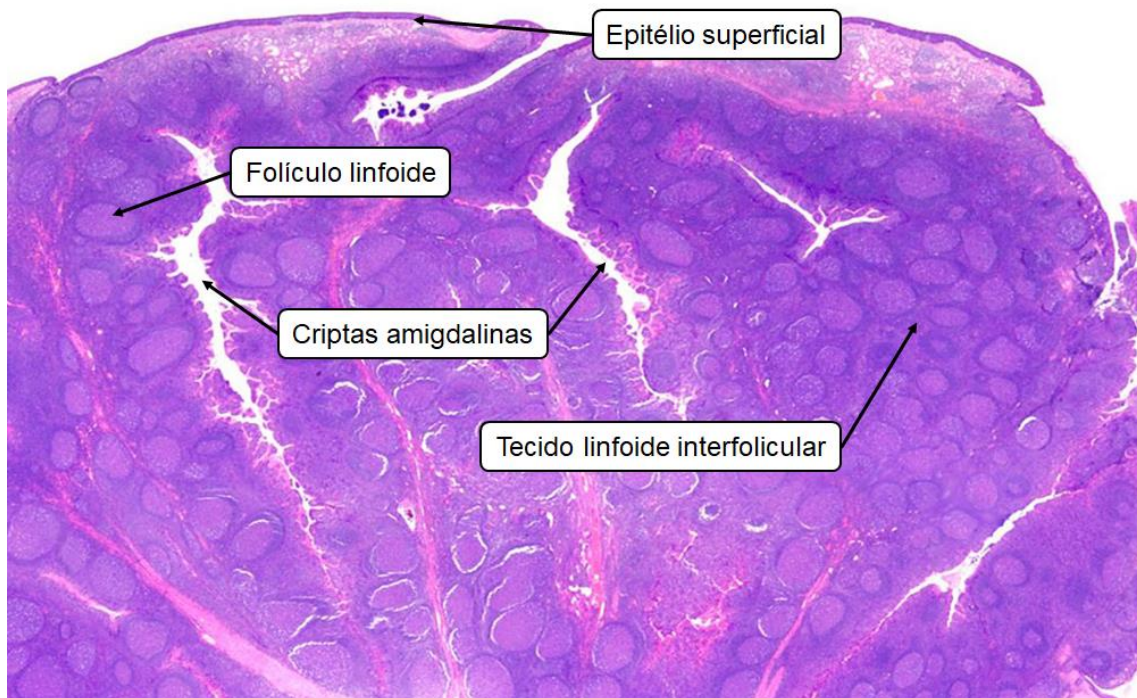


Figura 5. Compartimentos morfológicos da amígdala. Adaptada de Yale Histology Image Gallery.¹⁷

1.1 Epitélio Superficial

O epitélio amigdalino externo, na superfície faríngea, é mecânica e funcionalmente adaptado à sua vizinhança. As adenoides e as amígdalas tubárias, na passagem da via aérea, são protegidas principalmente por epitélio respiratório (pseudoestratificado colunar ciliado) alternado com algumas placas de epitélio estratificado escamoso; as adenoides têm também uma fina hemicápsula protetora na sua superfície superior. Como a orofaringe está sujeita à passagem dos alimentos, as amígdalas palatinas são recobertas, na sua superfície livre, por epitélio estratificado escamoso não-queratinizado e a lingual por epitélio estratificado escamoso paraqueratinizado; cada amígdala é ainda sustentada por uma hemicápsula lateral e profunda, que a separa da musculatura faríngea adjacente.^{1,12,14,18} Entre as células epiteliais superficiais encontram-se *tight junctions*, conferindo continuidade à superfície epitelial.¹⁵

As camadas epiteliais superficiais são avasculares; no entanto, subjacente ao epitélio da superfície da amígdala, encontra-se uma faixa de tecido conjuntivo rica em vasos sanguíneos e linfáticos e nervos.⁵

1.2 Epitélio da Cripta

O epitélio amigdalino não se trata de uma simples superfície protetora, pois também invagina e delinea as criptas amigdalinas. As criptas são divertículos epiteliais tubulares estreitos, que têm dimensões variáveis (entre 5 µm e 25 µm), e cujo conteúdo é composto principalmente por células degeneradas e detritos celulares. Estas aumentam consideravelmente a área de superfície disponível, sendo que na amígdala de um adulto a área superficial epitelial estimada das criptas é de 295 cm², além dos 45 cm² de epitélio que cobrem a superfície da orofaringe.^{5,14,15} A organização interna das criptas varia conforme a sua localização: a amígdala lingual tem uma estrutura monocriptica, as amígdalas são policripticas e ramificantes e as adenoides têm dobras epiteliais profundas e poucas criptas.^{1,5} Relativamente às amígdalas, a sua ramificação é muito acentuada no seu centro, com anastomoses frequentes, existindo um arranjo mais simples na sua periferia.¹⁹ Tanto as adenoides como a amígdala lingual têm na sua vizinhança ductos de glândulas mucosas que abrem na base das criptas.^{1,5}

As criptas amigdalinas têm a particularidade de possuir um epitélio reticular característico que, ao contrário do superficial, contém numerosas células não epiteliais, principalmente linfócitos intraepiteliais.¹ Uma maior ou menor infiltração do epitélio das criptas por células não epiteliais traduz-se em diferentes graus de reticulação: as tubárias e a lingual têm um grau diminuído, enquanto que nas amígdalas e nas adenoides a presença linfocítica é

pronunciada, evidenciando a marcada importância destas duas estruturas no anel.^{5,7} O epitélio reticulado é comumente referido na bibliografia como linfoepitélio ou epitélio associado a folículos. Os seus principais componentes são: as células epiteliais remodeladas, as células não epiteliais móveis infiltrantes e a vascularização intraepitelial.⁵

O epitélio das criptas não é tão uniforme como o da superfície da amígdala, contendo aglomerados de células epiteliais remodeladas unidas por desmossomas e uma membrana basal descontínua subjacente. Os delgados processos citoplasmáticos das células epiteliais criam entre si um compartimento contínuo de espaços intercelulares, pelo que este epitélio se assemelha a uma estrutura esponjosa infiltrada por células não epiteliais (Figura 6). As células não epiteliais circulantes são na sua maioria linfócitos B, mas incluem também linfócitos T, macrófagos e células dendríticas interdigitantes, existindo um importante equilíbrio numérico entre células epiteliais e não epiteliais.^{5,15} Estão ainda presentes neste epitélio células epiteliais especializadas, com microvilosidades na sua superfície luminal, análogas às células M intestinais características das placas de Peyer.^{5,14}

A vascularização do linfoepitélio amigdalino compreende uma rede de capilares intra e subepiteliais, frequentemente fenestrados, disposta em ansas perpendiculares à superfície da cripta. Este rico fluxo sanguíneo fornece as elevadas necessidades metabólicas regionais.^{5,15}

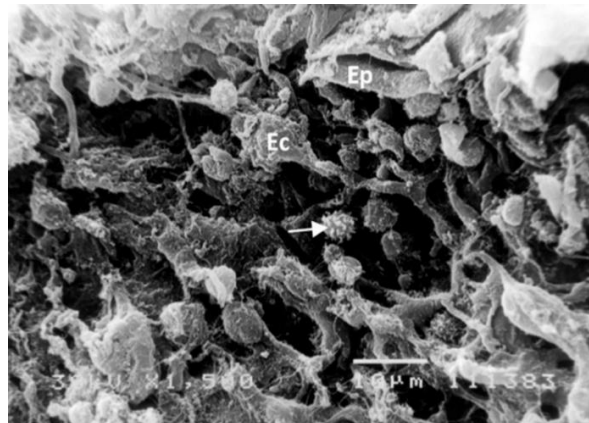


Figura 6. Epitélio da cripta amigdalina. Retirada de Jović M, Avramović V, Vlahović P, Savić V, Veličkov A, Petrović V. Ultrastructure of the human palatine tonsil and its functional significance. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(2):371-377.¹⁵ Observa-se a estrutura reticular do epitélio da cripta, com células epiteliais (Ec) em contacto com as células adjacentes através de processos citoplasmáticos, formando espaços intercelulares preenchidos por linfócitos (seta); verificam-se ainda células escamosas superficiais (Ep), dispostas em duas camadas horizontais.

1.3 Folículos Linfóides

A organização linforreticular interna assemelha-se à de outros órgãos linfáticos secundários, com folículos linfóides tipicamente redondos ou elípticos embebidos num estroma do tecido conectivo, do qual emergem os vasos linfáticos eferentes. Os folículos são geralmente encontrados imediatamente subjacentes ao epitélio, embora alguns possam ser encontrados em profundidade.^{1,15,19} Os centros germinativos foliculares contêm células dendríticas foliculares, linfócitos T auxiliares e células B em proliferação.¹⁴

1.4 Tecido Linfóide Interfolicular

O tecido extrafolicular é rico em linfócitos T, células dendríticas interdigitantes e macrófagos. Existem também células reticulares estromais, que produzem fibras de colagénio e formam uma malha delicada, suportando o parênquima da amígdala. Além de arteríolas, existem vénulas especializadas, chamadas vénulas endoteliais altas (HEV, *high endothelial venules*), localizadas na proximidade de manchas reticulares.^{5,15} Internamente, o parênquima das adenóides e das amígdalas é subdividido por septos de tecido conjuntivo, provenientes das hemicápsulas ou das faixas subepiteliais de tecido conjuntivo.¹²

2. Função Imune

O anel de Waldeyer, localizado na faringe, encontra-se num local de elevada exposição a microrganismos, pelo que desempenha um papel imunológico importante. Como componente do MALT, as amígdalas são capazes de manter a homeostase entre hospedeiro e flora comensal e de fornecer respostas imunes a agentes patogénicos, impedindo a sua invasão através da mucosa.^{3,20} As respostas imunes geradas são quer inatas quer adaptativas e incluem sistemas específicos de reconhecimento de antígenos: recetores *toll-like*, na imunidade inata, e recetores de células T e de células B, na imunidade adquirida.²¹

O sistema imune inato serve como primeira linha de defesa contra bactérias, vírus e fungos invasores e inclui fatores mecânicos e bioquímicos inespecíficos, atuando rapidamente e sem necessidade de exposição antigénica prévia. A resposta adaptativa, por outro lado, surge em resposta ao contacto com antígenos, resultando na produção e disseminação de células B de memória e células plasmáticas secretoras de anticorpos específicos (principalmente IgA com cadeia J). A interação ativa entre imunidade inata e adaptativa contribuem para a prevenção da invasão de microrganismos.^{2,7,16,21} Além disso, as amígdalas são ainda capazes de gerar respostas imunes primárias e secundárias.^{2,7}

A atividade imunológica é muito intensa durante a infância e início da adolescência, verificando-se um crescimento rápido das estruturas do anel nos primeiros anos de vida, que é proporcional à carga bacteriana e linfocítica presente.^{1,14} As adenóides e as amígdalas tubárias aumentam de tamanho logo durante os primeiros anos de vida, atingindo um volume máximo por volta dos 5 anos de idade. Já as amígdalas crescem mais aceleradamente aos 5-6 anos e atingem um volume máximo na adolescência, período em que medem em média 20-25 mm vertical e 10-15 mm transversalmente. O crescimento das amígdalas, até aos 11 anos, é geralmente proporcional ao crescimento do esqueleto facial inferior.¹² Mais tarde, é observada a involução amigdalina, uma redução da dimensão dependente da idade.¹⁴ A involução dá-se segundo um padrão craniocaudal: as adenóides atrofiam por volta dos 8-10 anos, as amígdalas a partir dos 14 anos e a amígdala lingual muito mais tarde, podendo permanecer ativa até à quarta década de vida.^{1,12} Nas amígdalas palatinas, com a atrofia do tecido linfóide reativo, o leito amigdalino torna-se achatado e, em idades avançadas, apenas uma pequena percentagem de tecido linfóide permanece.¹²

Os diferentes compartimentos morfológicos do tecido linfóide da amígdala são especializados em funções imunes características:^{15,16} o epitélio da superfície amigdalina na função de barreira física e imunológica; o epitélio da cripta na captação de antígenos

exógenos e ativação de células T; o tecido linfóide interfolicular na estimulação de células B e migração linfocítica; e os folículos linfóides na produção de anticorpos por células B.

2.1 Barreira Epitelial e Mecanismos Associados

O epitélio da superfície amigdalina, com as respectivas *tight junctions*, constitui a primeira linha de defesa contra invasores patogênicos, funcionando como uma barreira física à sua entrada.^{15,20} As junções celulares (*tight junctions* e desmossomas) encontradas no epitélio das amígdalas nasofaríngeas são mais estáveis do que as presentes nas amígdalas, sendo a barreira adenoide considerada mais forte relativamente à palatina. As junções estão também presentes no epitélio das criptas, entre células epiteliais, células M e células dendríticas (Figura 7), o que permite que os antigénios sejam amostrados e transportados até aos linfócitos sem que a integridade da barreira epitelial seja comprometida.²⁰

Além de representar uma barreira física, a camada epitelial constitui também uma barreira imunológica, pois é reforçada por respostas imunes inatas e adaptativas.^{21,22} Associados ao epitélio, encontram-se diversos mecanismos que interagem no combate à infeção, que vão desde a *clearance* mucociliar até à secreção de substâncias antimicrobianas.^{16,23}

A superfície epitelial das amígdalas é enriquecida por células do sistema imunológico, que participam na defesa celular ativa da mucosa. O influxo de células para as secreções faríngeas é um processo ativo, que surge em resposta à estimulação imune. As células presentes são principalmente linfócitos T e B e células NK (*natural killer*), destacando-se a atividade citotóxica das células T de fenótipo CD8⁺, com capacidade de ativação de citólise e produção de citocinas e moléculas microbicidas.^{21,24} A defesa epitelial inclui também a secreção de imunoglobulinas, que suprimem a colonização e invasão por agentes patogênicos.²⁵

Para a indução de uma resposta imune adequada, são necessários mecanismos celulares identificadores de ameaças potencialmente prejudiciais. Um dos mecanismos conhecidos é a ação dos recetores *toll-like* (TLR, *toll-like receptors*), expressos no epitélio das superfícies amigdalinas. Ao reconhecer um grande número de padrões moleculares associados a agentes patogênicos, como DNA ou proteínas bacterianas, os TLR permitem ao hospedeiro detetar estes agentes e determinados compostos por eles secretados.^{20,21,23} Após ligação, estes recetores são ativados, o que desencadeia respostas imunitárias inatas que previnem ou contrariam a infeção. Por outro lado, a expressão de TLR pode ser regulada pelas células epiteliais, de modo a evitar uma estimulação imunológica desnecessária, mantendo o equilíbrio comensal da mucosa.²¹ A resposta imunitária gerada inclui a depuração mucociliar, a produção e secreção de compostos antimicrobianos e a ativação de cascatas

de citocinas.^{20,23} Deste modo, os recetores *toll-like* desempenham, através da sua sinalização, um papel crucial na resposta imune inata da faringe.¹⁶

A depuração mucociliar (ou *clearance* mucociliar) é o mecanismo que permite ao epitélio das vias aéreas a remoção de detritos e microrganismos luminais, que demonstra particular importância no epitélio ciliado da nasofaringe. Esta consiste não só na produção de muco pelas células caliciformes epiteliais e glândulas submucosas, mas também no seu transporte.²³ A camada mais superficial do muco é viscosa e rica em antimicrobianos, o que leva ao aprisionamento de antígenos inalados. Já a camada subjacente é mais fluída e submerge os cílios das células epiteliais que, com o seu movimento, transportam a camada viscosa, em conjunto com o material aprisionado; após atingir a orofaringe, o muco é então deglutido ou expetorado. A camada de muco assegura ainda uma apropriada concentração de anticorpos na superfície mucosa, evitando que estes sejam levados.²¹ A importância da *clearance* mucociliar é evidenciada em doentes com fibrose quística, nos quais a sua disfunção (devido a desidratação do muco) resulta em infeções recorrentes das vias aéreas superiores e inflamação local.²³ Em locais indutivos, como as amígdalas, a barreira mucosa é fina, permitindo o fácil acesso aos antígenos presentes no lúmen.²¹

As células epiteliais da faringe possuem a capacidade de produzir e secretar peptídeos antimicrobianos que neutralizam diretamente os agentes patogénicos, tais como lisozimas, lactoferrinas, defensinas, catelicidinas e espécies reativas de oxigénio e azoto. Estes compostos são elementos efetores de respostas imunes inatas e têm efeitos antibacterianos, antifúngicos e antivirais.^{16,23} Apesar de serem secretados em tecidos saudáveis, têm a sua expressão aumentada durante infeções ativas.²³ Na imunidade da mucosa faríngea, destaca-se a ação das defensinas, produzidas pelas células epiteliais amigdalinas e por células imunes (neutrófilos, macrófagos e células dendríticas). Este peptídeo é dotado de uma ampla gama de propriedades antimicrobianas, incluindo a desregulação da permeabilização de membranas bacterianas e fúngicas e inibição da replicação viral; possui também atividade imunomoduladora, capaz de induzir respostas imunitárias adaptativas (específicas de antígeno) através da potenciação das interações entre células T e B.^{16,21,23}

Com a estimulação dos TLR, é desencadeada a produção e secreção local de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, envolvidas na regulação de processos imunológicos e frequentemente produzidas em locais de estimulação antigénica. Deste modo, a ação destes peptídeos, como TNF- α e IL-12, resulta na ativação da resposta inflamatória e recrutamento de células imunologicamente ativas para as secreções faríngeas.^{14,21,23}

2.2 Captação Epitelial de Antígenos e Ativação de Linfócitos T

O linfoepitélio presente nas criptas amigdalinas é fundamental para o início da resposta imune. Após a entrada de antígenos na cavidade orofaríngea, estes são aprisionados nas criptas e captados por células epiteliais especializadas, conhecidas como células M (*microfold*). Antígenos luminais são endocitados na membrana apical da célula M e transportados através de vesículas micropinocíticas citoplasmáticas, que têm elevada capacidade de transporte sem significativa degradação antigénica (Figura 7).^{2,5,14} Uma vez atingida a membrana basolateral, as células exocitam o conteúdo vesicular para os espaços intra e subepitelial, onde os antígenos entram em contacto com as células linfoides, presentes em grande número.¹⁴ Além das células M, os antígenos podem ser captados diretamente por células dendríticas interdigitantes (IDC, *interdigitating dendritic cell*), que estendem as suas dendrites para fora do epitélio e os recolhem do lúmen da cripta, como ilustrado na Figura 7.²⁰ Os antígenos podem ainda ser incorporados diretamente por folículos linfoides subepiteliais, que invadem a superfície da cripta.¹

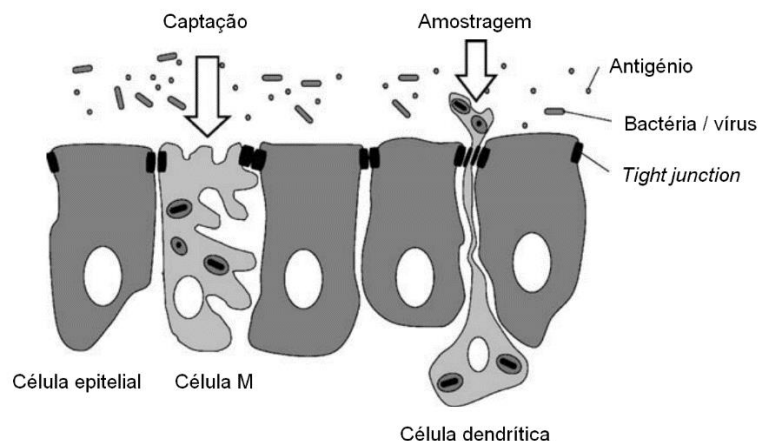


Figura 7. Captação antigénica. Adaptada de Ogasawara N, Kojima T, Go M, *et al.* Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(2):116-123.²⁰

A translocação de antígenos através da barreira epitelial permite uma amostragem contínua e controlada para o tecido linfóide subjacente, mas serve também como porta de entrada para infeções da mucosa ou imunizações. Na primeira fase da resposta imune adquirida, é deste modo criado um microcompartimento específico junto ao epitélio, reunindo elevadas concentrações de antígenos estranhos, linfócitos e células apresentadoras de antígenos.¹⁴

Uma vez ultrapassado o epitélio reticular, os antígenos atingem o tecido linfóide.¹⁴ De modo a induzir uma resposta imunitária primária eficaz, os antígenos têm de ser processados e apresentados no contexto de moléculas do complexo major de histocompatibilidade (MHC,

major histocompatibility complex) de classe II. Uma vez que as células M epiteliais não possuem capacidade de processamento e expressam fraco MHC, o seguinte passo da resposta imune fica a cargo de células apresentadoras de antígenos (APC, *antigen-presenting cell*), especializadas na captação, processamento e apresentação de material antigénico.^{2,7,20} As APCs incluem células dendríticas, macrófagos e linfócitos B e estão presentes na região interfolicular. Destas, destacam-se as células dendríticas interdigitantes, que possuem uma morfologia única com numerosas projeções de superfície, são altamente móveis e expressam consideravelmente mais MHC, além de moléculas coestimulatórias. As IDCs são abundantes na área extrafolicular e encontram-se cercadas por linfócitos T *naive* (que ainda não sofreram ativação).^{2,7}

Após o processamento dos antígenos em peptídeos imunogénicos, as IDCs podem, ou não, apresentá-los aos linfócitos T circundantes, induzindo ou suprimindo a resposta imune, respetivamente. A indução ocorre se o antígeno for reconhecido como potencialmente perigoso, através de sinais como a presença de componentes bacterianos (reconhecidos por TLR expresso pelas APCs, por exemplo) ou citocinas inflamatórias (como IL-1). Na presença dos chamados sinais de perigo, dá-se um aumento da capacidade estimuladora pelas IDCs, com regulação das suas moléculas de superfície celular e secreção de citocinas imunoestimuladoras (IL-12, por exemplo).^{2,21,26} Por outro lado, a apresentação de antígenos na ausência destes sinais resulta na falta de resposta e anergia. Assim, as células dendríticas interdigitantes direcionam respostas imunes específicas de antígeno, contribuindo para o equilíbrio entre estimulação imune e tolerância da mucosa.²⁶

A apresentação antigénica pelas IDCs resulta na ativação primária das células T *naive*. A apresentação consiste no reconhecimento do antígeno peptídico, exibido pela IDC, pelos recetores da célula T (TCR, *T-cell receptor*); a este, juntam-se ainda sinais coestimulatórios, através da ligação de pares recetor/correcetor expressos nas superfícies de ambas as células (como ICAM-1 e LFA-1). Consequentemente, esta interação celular provoca a expressão de CD40 ligando coestimulatório (CD40L) na superfície das células T. O CD40L, ao ligar-se ao CD40 presente nas IDCs, aumenta a atividade coestimulatória e estimula a libertação de citocinas pelas IDCs, fortalecendo o contacto celular (Figura 8).² Em seguida, as células T tornam-se ativadas, proliferando e diferenciando-se em subtipos distintos. Grande parte da população T gerada são linfócitos T auxiliares (TH, *T helper*), com fenótipo CD4⁺, mas inclui também células citotóxicas (CD8⁺) e de memória, que podem abandonar o tecido interfolicular.²

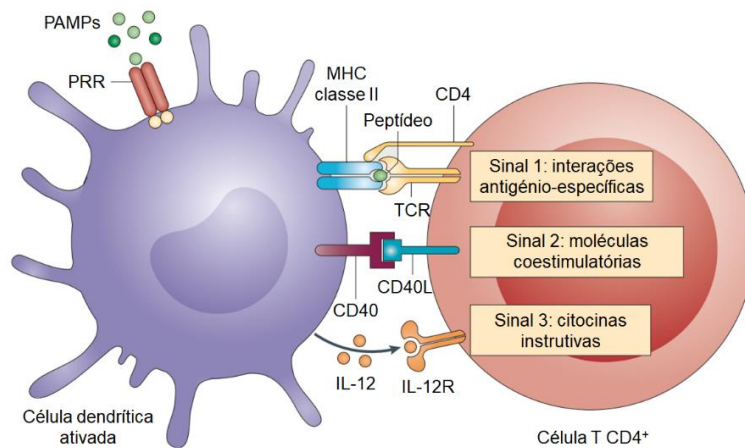


Figura 8. Interação entre IDC e célula T. Adaptada de Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol.* 2014;14(11):719-730.²⁷ PAMP, padrão molecular associado a patógenos (*pathogen-associated molecular pattern*); PRR, receptor de reconhecimento de padrões (*pattern recognition receptor*); CD40L, CD40 ligando; IL-12, interleucina-12; IL-12R, receptor de IL-12.

2.3 Estimulação de Linfócitos B e Migração Linfocítica

Após ativação, as células T auxiliares irão agrupar-se junto a linfócitos B *naive*, estimulando-os e induzindo a sua diferenciação em células efetoras.^{7,14} Na estimulação estão envolvidos vários mecanismos, como a produção de citocinas pela célula T, mas a ligação de CD40/CD40L entre linfócitos B e T, respetivamente, adquire marcada relevância. Esta ligação recetor/correcetor é crucial para promover a proliferação e diferenciação de linfócitos B, além da interação entre IDC e linfócitos T na apresentação antigénica, discutida anteriormente.²

Conhecendo os mecanismos de ativação primária de células T e de estimulação de células B, torna-se evidente que a competência imunológica das amígdalas só é conseguida com um marcado extravasamento de linfócitos *naive* do sangue para estes órgãos.^{5,14} O enriquecimento linfocítico dos compartimentos linfoides é conseguido pela presença das vénulas endoteliais altas (HEV) nas regiões extrafoliculares, que permite uma migração contínua de células T e B. As HEV expressam um padrão específico de moléculas de adesão vascular (como VCAM-1, VAP-1 e L-selectina), que possibilitam a adesão dos linfócitos às células endoteliais e sua migração para o tecido folicular.^{5,14} A produção de citocinas nas criptas amigdalinas e tecido interfolicular desempenha também um importante papel na migração linfocítica, pois estas têm a capacidade de atrair e reter células imunes nas criptas.¹⁴

Deste modo, após a ativação T e estimulação B, é estabelecido o ambiente ideal para a proliferação e diferenciação das células do centro germinativo.

2.4 Produção de Anticorpos

A maturação e diferenciação dos linfócitos B ocorre nos centros germinativos (GC, *germinal center*) dos folículos linfoides, que surgem como resultado da resposta de células B dependente de células T. As células B estimuladas colonizam os folículos linfoides primários (que não possuem GCs), ricos em células B com fenótipo *naive*, e agem como células fundadoras dos centros germinativos.⁷

O crescimento exponencial induzido resulta na formação do centro germinativo, desenvolvendo-se assim os folículos linfoides secundários.^{7,14} Os GCs gerados fornecem um microambiente especializado, crucial para a proliferação e mutação somática de linfócitos B, maturação por afinidade de recetores B e troca de isótipos de imunoglobulinas. Ao contrário das células B *naive*, as células B do GC expressam a molécula pro-apoptótica Fas, o que sugere que a interação entre células T e B sensibiliza as últimas para a apoptose.² Nos folículos linfoides secundários, são visíveis áreas morfológicas distintas: a zona do manto, periférica ao GC, com células B *naive*; a zona escura do GC, com grande número de centroblastos, onde se dá a diferenciação; e a zona clara do GC, contendo centrócitos, onde ocorre a seleção de células maduras (específicas de antigénio).¹ No final, a chamada reação do centro germinativo, representada na Figura 10, resulta na produção de células plasmáticas e células B de memória.²

As células B do GC encontram-se em contacto íntimo com as células dendríticas foliculares presentes (FDC, *follicular dendritic cell*), que formam uma rede celular, com alta capacidade de reter grandes quantidades de imunocomplexos na sua superfície.^{7,14} Ao contactar com o antigénio apresentado pelo imunocomplexo, os blastos B *naive* da zona escura são induzidos a proliferar e iniciam a sua diferenciação, migrando desde a zona escura até à clara. Uma vez estimulados, os centroblastos sofrem rápida proliferação clonal e hipermutação somática dos genes da região variável IgV, dando origem a centrócitos.^{1,7} No entanto, os centrócitos resultantes exibem afinidade e especificidade de recetores de células B (BCR, *B-cell receptor*) diversas, incluindo clones de baixa afinidade e autorreativos. De modo a evitar que estes clones entrem no *pool* celular, é necessário um processo de seleção positiva de linfócitos B maduros específicos de um determinado antigénio, que ocorre na zona clara.^{1,2} Assim, apenas sobrevivem à migração linfocítica células B foliculares que sintetizam imunoglobulinas apropriadas, sendo resgatadas da sua morte celular programada.¹⁵

Durante a seleção, as diversas populações clonais de centrócitos irão competir pela ligação aos antigénios apresentados pelas células dendríticas foliculares. No entanto, apenas as células que exibirem uma maior afinidade de BCR para aquele antigénio específico serão

bem-sucedidas, sendo então selecionadas. Por outro lado, linfócitos de baixa afinidade, ao falharem na ligação às FDCs, irão sofrer apoptose. Os centrócitos de alta afinidade resultantes retêm e processam parte do antígeno do complexo imune das FDCs, continuando a sua maturação na parte apical da zona clara.² Em seguida, ocorre um segundo processo de seleção, em que os centrócitos apresentam o antígeno a células T auxiliares foliculares (específicas para o antígeno inicial), no contexto de moléculas MHC II. Nesta interação, se a célula T reconhecer o antígeno, ocorre a ligação entre CD40 e CD40L, de forma análoga à interação B e T na estimulação de células B *naive*.^{2,7} O complexo CD40/CD40L regula negativamente a expressão da molécula pro-apoptótica Fas presente nos centrócitos, pelo que estes blastos de células B de alta afinidade são resgatados da sua morte celular previamente programada.² Em contrapartida, centrócitos que não são reconhecidos pela respetiva célula T morrerão por apoptose, sendo os seus fragmentos destruídos pelos macrófagos foliculares (Figura 9).^{14,15} Além disso, na zona clara do centro germinativo é ainda induzida a libertação de citocinas derivadas de células T (como IL-4 e IL-10), que, juntamente com a sinalização de CD40L, representa elementos-chave para a proliferação de centrócitos de alta afinidade e para a troca de isótipos de imunoglobulina.²

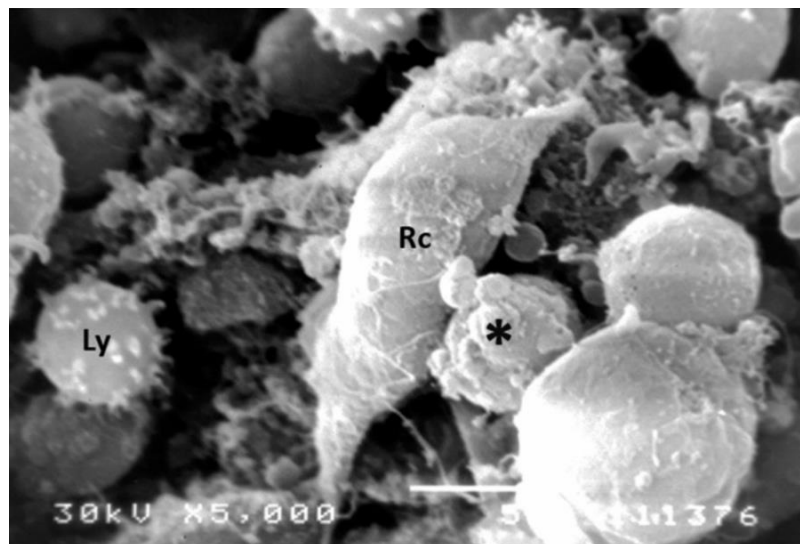


Figura 9. Linfócito apoptótico. Retirada de Jović M, Avramović V, Vlahović P, Savić V, Veličkov A, Petrović V. Ultrastructure of the human palatine tonsil and its functional significance. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(2):371-377.¹⁵ Alguns dos linfócitos (Ly) do folículo linfóide são apoptóticos, apresentando bolhas na sua superfície celular (*); observa-se também uma célula reticular (Rc).

Após o processo de seleção, é desencadeada a mudança do isótopo de imunoglobulina, na qual ocorre a troca dos genes da região constante da cadeia pesada, alterando a classe de imunoglobulina (de IgM para IgG, por exemplo), sem que a especificidade de ligação a antígenos seja alterada.^{2,7} Deste modo, os eventos do centro germinativo resultam na produção de plasmablastos e plasmócitos produtores de diferentes classes de anticorpos, que exibem alta afinidade. Os plasmócitos das amígdalas têm a capacidade de produzir todas as classes de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE), sendo as mais abundantes a IgG (aproximadamente 65%) e IgA (cerca de 20%).^{7,14} A resposta imune resulta também na produção de células B de memória, que migram para a região interfolicular ou para o epitélio da cripta, onde desempenharão o papel de células apresentadoras de antígeno em respostas secundárias.^{2,7,14} Deste modo, verifica-se que as interações do centro germinativo entre células B, TH e FDCs são determinantes na seleção de células B de alta afinidade e sua maturação para células plasmáticas ou linfócitos B de memória (Figura 10).

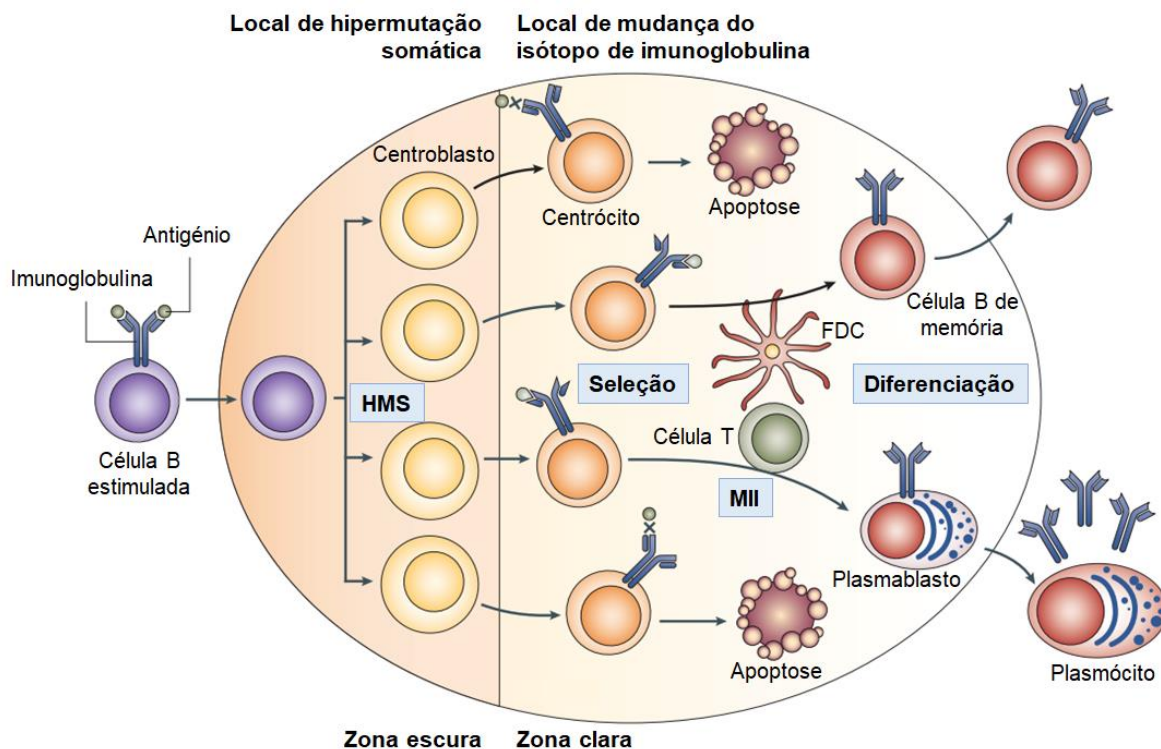


Figura 10. Reação do centro germinativo. Retirada de Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(1):22-33.²⁸ HMS, hipermutação somática; MII, mudança do isótopo de imunoglobulina.

2.4.1 Expressão de Cadeia J

Alguns dos plasmócitos produzidos pelas amígdalas possuem uma importante particularidade: a alta capacidade de expressão de cadeia J (*joining*), essencial à produção de imunoglobulinas poliméricas (pIg, *polymeric immunoglobulin*), especificamente IgA dimérica e IgM polimérica. A indução do gene da cadeia J pode ocorrer em todos os isótipos de blastos plasmáticos, mas este peptídeo apenas é incorporado nas imunoglobulinas dos tipos A e M.^{2,7} A expressão da cadeia J ocorre em cerca de 13-80% dos plasmócitos produzidos pelas amígdalas, uma proporção superior à verificada nos gânglios linfáticos periféricos, embora ligeiramente menor do que nos gânglios mesentéricos.⁷

A cadeia J, além da estabilização e inibição da degradação do anticorpo, permite a adesão das pIgs ao recetor de imunoglobulinas poliméricas (pIgR, *polymeric immunoglobulin receptor*), expresso na membrana basolateral de epitélios secretores.¹ Este recetor tem como função o transporte de pIgs para superfícies mucosas, através da barreira epitelial, tal como ilustrado na Figura 11. A pIgA ou pIgM, por intermédio da cadeia J, ligam-se ao domínio extracelular de pIgR, criando o complexo pIg/pIgR que é posteriormente endocitado pela célula epitelial. Assim que o complexo atinge a região apical do epitélio, uma porção do pIgR conhecida como componente secretor transmembranar (SC, *secretory component*) sofre clivagem proteolítica. A Ig associada ao SC é então libertada para a superfície luminal e difundida no muco, passando a ser chamada imunoglobulina secretora.²²

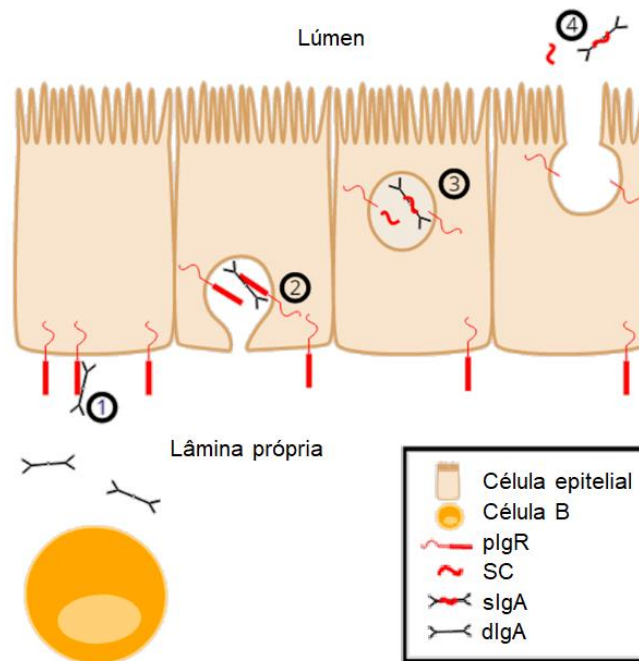


Figura 11. Transporte epitelial de imunoglobulinas poliméricas. Adaptado de de Turula H, Wobus CE. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and immunity. *Viruses*. 2018;10(5).²² (1) IgA dimérica (dIgA), produzida na lâmina própria, liga-se ao receptor de imunoglobulina polimérica (pIgR). (2) Endocitose e transcitose do complexo dIgA/pIgR, do lado basolateral para o lado apical do epitélio. (3) Clivagem proteolítica intracelular de pIgR e formação de componente secretor (SC) e IgA secretora (SIgA). (4) Libertação de SC e SIgA para a superfície da mucosa.

Deste modo, a cadeia J permite a interação pIg/pIgR, envolvida no transporte epitelial seletivo e secreção mucosa de anticorpos secretores, por sua vez responsáveis por diversas atividades antimicrobianas locais que atuam em conjunto com mecanismos de defesa inatos.^{5,14,22} No entanto, este sistema imunológico secretor local, ao nível da faringe, apenas se verifica nas adenoides, cujo epitélio é capaz de expressar pIgR. No epitélio da amígdala palatina, a expressão de pIgR não se verifica, pelo que a secreção de imunoglobulinas é meramente passiva, através do epitélio da cripta reticular.^{7,18}

Esta particularidade evidencia a contribuição do anel de Waldeyer para a imunidade secretora não só do trato aerodigestivo superior, mas também de outros locais efetores regionais.¹

2.4.2 Regiões Secretoras Associadas

A mucosa nasal e as glândulas salivares e lacrimais possuem uma distribuição de linfócitos semelhante à observada nas amígdalas e adenoides, o que sugere que estes locais efetores secretores são sedeados principalmente por blastos plasmáticos gerados no anel de Waldeyer.⁷

Após a reação do centro germinativo, alguns precursores de células plasmáticas terminam a sua diferenciação em regiões extrafoliculares. No entanto, grande parte dos blastos irá migrar para gânglios linfáticos cervicais, através dos linfáticos eferentes.^{3,14} Em seguida, através da circulação sanguínea ou a partir do ducto torácico, poderão juntar-se ao sistema imune sistêmico ou migrar para locais efetores secretores regionais. Aí, na presença de citocinas produzidas por células TH (como IL-5 e IL-6), os plasmablastos irão terminar a sua diferenciação e produzir imunoglobulinas (Figura 12).^{3,5,7}

Esta migração linfocítica é estritamente regulada pela expressão de múltiplas moléculas de adesão específicas e receptores de quimiocinas, que interagem com os ligantes correspondentes presentes nas células endoteliais e estromais.⁷

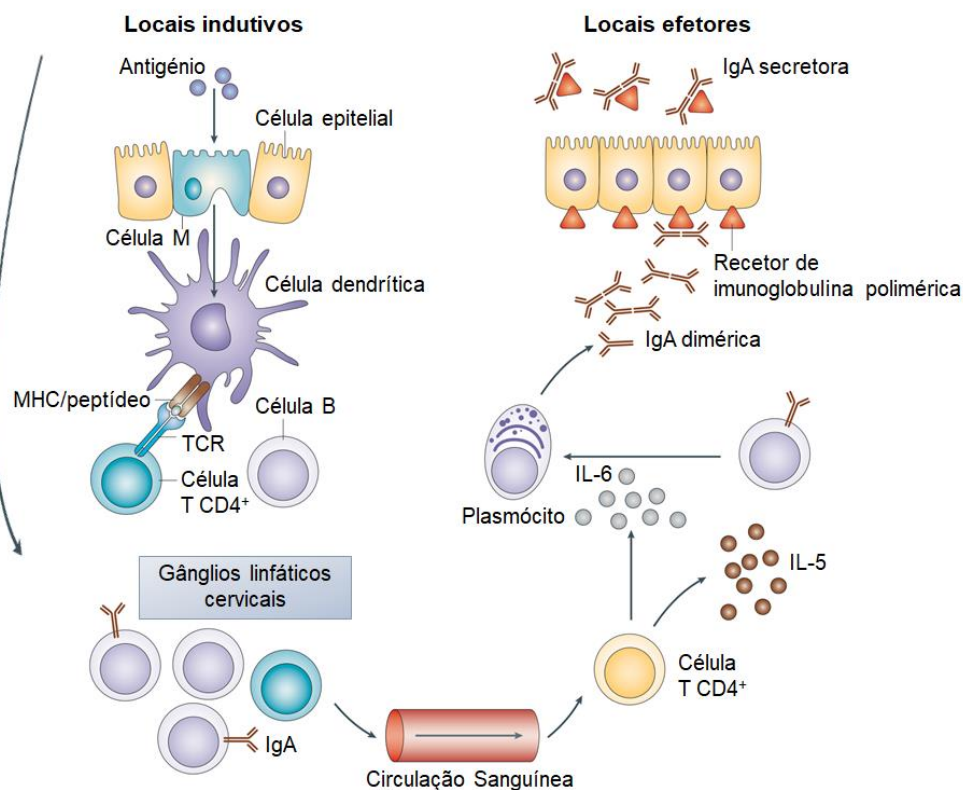


Figura 12. Regiões indutivas e efetoras. Adaptada de Kiyono H, Fukuyama S. NALT- versus PEYER'S-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(9):699-710.³

2.5 Resposta Imune Secundária

Além da resposta imune primária descrita, as amígdalas são também um local de iniciação de respostas secundárias.^{2,7} Enquanto que a ativação de células T *naive* é essencialmente realizada por células dendríticas interdigitantes, na resposta secundária as restantes células apresentadoras de antígeno adquirem maior importância. Os linfócitos B de memória constituem uma significativa proporção da população linfocítica intraepitelial e possuem elevado potencial de apresentação de antígenos e ativação de linfócitos T de memória. No entanto, contrariamente ao que acontece na resposta primária, a resposta secundária é caracterizada por uma intensa reação de células plasmáticas extrafoliculares e menor desenvolvimento de centros germinativos.^{2,14}

Após re-estimulação e contacto com o seu antígeno específico, este subtipo de células B rapidamente se diferenciam em células efetoras ou ativam células T de memória, que requerem um menor nível de estimulação para iniciar a sua proliferação.² As células B de memória amigdalinas têm a particularidade de ser adaptadas a uma vigorosa resposta local, produzindo mais imunoglobulinas e citocinas, embora esta não seja sustentada no tempo.²⁹

3. Indicações Cirúrgicas de Adenoidectomia e Amigdalectomia

A amigdalectomia, realizada concomitantemente ou não com adenoidectomia, é definida como o procedimento cirúrgico que remove a amígdala palatina. A cirurgia pode ser completa, sendo removida a cápsula amigdalina através da disseção do espaço periamigdalino entre esta e a parede muscular, ou parcial, na qual tecido intra ou subcapsular é removido sem violação da cápsula.^{9,10,30} A amigdalectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais comumente realizados na população pediátrica por todo o mundo, atingindo uma prevalência de 289 000 cirurgias anuais nos USA (frequência apenas ultrapassada pela miringotomia).¹⁰

As indicações para amigdalectomia são múltiplas, mas as mais comuns e geralmente aceites são referentes a causas obstrutivas e infecciosas.^{10,30} As causas obstrutivas integram o espectro dos distúrbios respiratórios obstrutivos do sono (DRoS), no qual a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) representa a entidade mais grave e a associação cirúrgica com adenoidectomia é comum.^{10,31} Crianças com patologia das amígdalas, quer por etiologia obstrutiva quer infecciosa, demonstram, comparativamente a crianças saudáveis, scores significativamente mais baixos em escalas avaliadoras da qualidade de vida, incluindo saúde geral, capacidade funcional, comportamento, dor e impacto no cuidador.¹⁰ Assim, visto que estas doenças podem afetar substancialmente o estado de saúde da criança e a qualidade de vida, o êxito pós-cirúrgico deve ser determinado não só pela baixa recorrência da doença, mas também pela melhoria de indicadores de bem-estar.³⁰

Tradicionalmente, a amigdalectomia era realizada para tratamento de amigdalites recorrentes e suas sequelas, mas as indicações cirúrgicas têm-se alterado significativamente ao longo dos anos. As indicações iniciais eram, fundamentalmente, para patologia infecciosa, em virtude da ausência de antibioterapia e elevado potencial para complicações associadas a risco de vida verificados na época. No entanto, devido ao surgimento dos antibióticos e ao crescente reconhecimento da relação entre hipertrofia adenoamigdalina e obstrução das vias aéreas, verificou-se um aumento da frequência de cirurgia para causas obstrutivas, representando os distúrbios respiratórios do sono, hoje em dia, a principal indicação para remoção cirúrgica de adenoides e amígdalas.^{9,31}

Um estudo de B. Erickson *et al.* evidenciou que, globalmente, as taxas de incidência de amigdalectomia aumentaram significativamente, sendo a SAOS atualmente a principal indicação para a cirurgia na população pediátrica e em adultos jovens. De facto, as taxas cirúrgicas duplicaram nos últimos 35 anos, principalmente devido a um aumento de adenoamigdalectomias, em crianças de idade muito jovem. A incidência cirúrgica

demonstrou uma distribuição etária bimodal, com um primeiro pico entre os 5-8 anos e um segundo pico entre os 17-21 anos. A SAOS tem uma maior incidência durante a primeira infância e afeta uma percentagem substancial de crianças, o que é consistente com o primeiro pico e a alteração nas indicações observadas neste estudo.³²

Apesar de serem procedimentos comuns, a adenoidectomia e a tonsilectomia têm associadas algum grau de morbidade: após cirurgia, cerca de 1,3% dos doentes têm alta hospitalar tardia e 3,9% necessitam readmissão. As complicações possíveis são diversas, estando algumas das mais importantes evidenciadas na Tabela I, mas a dor orofaríngea e a hemorragia pós-operatórias são as mais comuns. A dor orofaríngea é significativa e pode resultar em diminuição da ingestão oral, desidratação, disfagia, perda de peso e fala hipernasal, podendo estar indicada readmissão para controlo da dor e administração intravenosa de fluidos. A hemorragia é comum e pode classificar-se como primária (<24 horas após cirurgia) ou secundária (>24 horas); tratando-se de um evento potencialmente fatal, pode exigir cirurgia adicional para hemostase. Embora raras, as mortes são atribuídas a hemorragia, aspiração, paragem cardiopulmonar, desequilíbrio eletrolítico ou complicações anestésicas. A adenoamigdalectomia é, no geral, um procedimento bem tolerado na maioria dos doentes; contudo, o risco de complicações respiratórias e hemorrágicas potencialmente graves deve sempre ser considerado na decisão cirúrgica.^{9,10,31}

Tabela I. Complicações de adenoamigdalectomia	
Complicações operatórias	Trauma dos dentes, laringe, parede faríngea ou palato mole
	Intubação difícil
	Laringoespasma
	Edema laríngeo
	Aspiração
	Comprometimento respiratório
	Ignição do tubo endotraqueal
	Paragem cardíaca
Lesão de estruturas adjacentes	Lesão da artéria carótida
	Edema da língua
	Alteração do paladar
	Queimadura labial
	Lesão ocular
	Fratura do côndilo mandibular
Complicações pós-operatórias	Náuseas e vômitos
	Dor
	Desidratação
	Otalgia referida
	Edema pulmonar por pressão negativa (pós-obstrutivo)
	Insuficiência velofaríngea
	Estenose nasofaríngea

A diretriz (ou *guideline*) da *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation*, atualmente usada na identificação de crianças candidatas a remoção das amígdalas palatinas (amigdalectomia), destaca duas indicações: os distúrbios respiratórios obstrutivos do sono e as amigdalites recorrentes. O algoritmo de decisão cirúrgica para amigdalectomia é apresentado no Anexo I.¹⁰ Outra indicação cirúrgica importante trata-se da otite média recorrente, em contexto de hipertrofia adenoide. Nos distúrbios respiratórios obstrutivos do sono, a amigdalectomia pode ser realizada em conjunto com adenoidectomia; já nas indicações infecciosas, a amigdalectomia e adenoidectomia são geralmente realizadas isoladamente, para amigdalites recorrentes e otite média recorrente, respetivamente.⁹

3.1 Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono

Os distúrbios respiratórios do sono são uma condição comum na infância e são caracterizados por anormalidades do padrão respiratório, oxigenação ou ventilação durante o sono.^{10,31} O termo distúrbios respiratórios obstrutivos do sono é usado para distinguir as causas obstrutivas destes distúrbios de outras causas, como a apneia central. O espectro contínuo dos distúrbios respiratórios obstrutivos aumenta progressivamente de gravidade e vai desde o ronco primário até à síndrome da apneia obstrutiva do sono. A SAOS é caracterizada pela obstrução das vias aéreas superiores, parcial prolongada e/ou completa intermitente, que perturba a ventilação e padrões de sono normais. Cerca de 10% das crianças sofrem de ronco primário, enquanto que a prevalência da SAOS é de 1,2-5,7%.¹⁰

Até 40% das crianças têm, associados aos DRS, diversos sinais e sintomas, enunciados na Tabela II.^{9,10} O défice de memória e atenção, associados à sonolência diurna, podem levar a baixo desempenho escolar. Os problemas comportamentais, comprometimento cognitivo e cardiorrespiratório e atraso de crescimento podem resultar numa marcada diminuição da qualidade de vida dos doentes e maior utilização dos serviços de saúde. De facto, estudos demonstraram que a qualidade de vida de crianças com SAOS é comparável à de crianças com condições crónicas, como asma e artrite reumatoide juvenil.^{9,10,31} Assim, torna-se importante ver os DRS como uma condição com elevado potencial de afetar drasticamente o bem-estar não só da criança, mas também da sua família.

Tabela II. Sinais e sintomas associados a DRoS

Atraso de crescimento

Enurese

Sonolência diurna excessiva

Défice de atenção/memória

Hiperatividade

Comportamento agressivo

Ansiedade

Depressão

Cefaleias matinais

Distúrbio da deglutição

Congestão nasal

Respiração bucal

Os DRoS têm uma etiologia multifatorial,³⁰ mas a hipertrofia amigdalina (palatina e adenoide) é reconhecida como a causa mais comum em crianças (Figura 13).¹⁰ Por sua vez, a hipertrofia pode surgir como resposta à constante exposição antigénica ou à persistência de vírus e/ou bactérias em reservatórios das criptas amigdalinas; além disso, a exposição a tabagismo passivo e a coexistência de doenças alérgicas estão associadas a inflamação das vias aéreas superiores, contribuindo para a hipertrofia.²⁵ O tamanho das amígdalas pode ser avaliado usando escalas de classificação, como a escala de Brodsky,³³ para a amígdala palatina, e a de Parikh,³⁴ para a adenoide, cujas graduações podem ser consultadas nas Tabelas III e IV, respetivamente. A escala de Brodsky é baseada na percentagem da via aérea ocupada pelas amígdalas, sendo a hipertrofia definida como 3+ ou 4+; já a classificação de Parikh avalia o grau de obstrução do tecido adenoide sobre as coanas posteriores na nasofaringe. No entanto, o volume da hipertrofia, por si só, não se correlaciona com a gravidade clínica dos distúrbios respiratórios. A gravidade dos DRS é provavelmente melhor avaliada pelo conjunto de: volume total combinado da amígdala palatina e adenoide relativamente ao volume da orofaringe, anatomia craniofacial e tónus neuromuscular.^{10,30} Assim, o exame físico deve incluir avaliação da anatomia faríngea, não só do volume das amígdalas e adenoides, mas também a sua relação com a posição e dimensão do palato, língua e queixo.³⁰

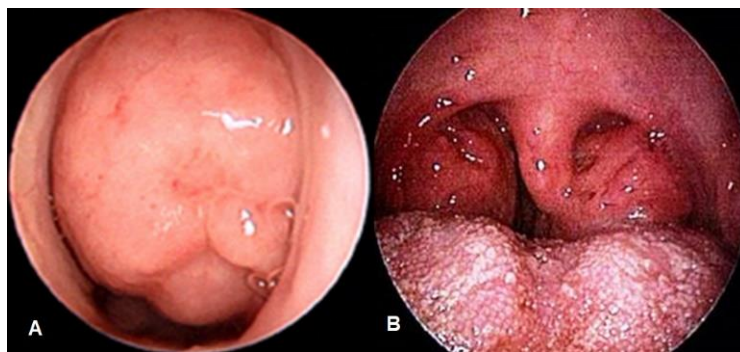


Figura 13. Hipertrofia adenoamigdalina. Retirado de Pagella F, De Amici M, Pusateri A, *et al.* Adenoids and clinical symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2137-2141.³⁵ A. Adenoide (endoscopia endonasal) B. Amígdalas palatinas (transoral).

Tabela III. Escala de classificação de Brodsky

Grau	Descrição
0	Amígdalas dentro da fossa amigdalina
1	Amígdalas fora da fossa amigdalina, ocupando 25% da largura da orofaringe
2	Amígdalas ocupam 26% a 50% da largura da orofaringe
3	Amígdalas ocupam 51% a 75% da largura da orofaringe
4	Amígdalas ocupam mais de 75% da largura da orofaringe

Tabela IV. Escala de classificação de Parikh

Grau	Descrição
1	Tecido adenoide sem contacto com estruturas adjacentes
2	Tecido adenoide em contacto com o <i>torus tubarius</i>
3	Tecido adenoide em contacto com o vómer
4	Tecido adenoide em contacto com o palato mole (em repouso)

Infelizmente, nem a história clínica nem o exame físico conseguem prever, com segurança, a presença ou a gravidade dos DRS.³⁰ Atualmente, a polissonografia (PSG), comumente referida como estudo do sono, é o *gold standard* para o diagnóstico e quantificação objetiva dos distúrbios respiratórios do sono e sua gravidade. A polissonografia é o registro elétrico das variáveis fisiológicas durante o sono, que inclui trocas gasosas, esforço respiratório, fluxo aéreo, presença de ronco, fase do sono, posição do corpo, movimento dos membros e ritmo cardíaco.^{9,30} A PSG documenta apneias e esforços hipoventilatórios e diferencia a apneia obstrutiva do sono do ronco primário, embora não exista consenso geral na interpretação e definição da gravidade da SAOS em crianças. Apesar de não existirem critérios de interpretação padronizados para a infância, a maioria dos especialistas em sono considera a PSG na criança alterada caso exista um índice de apneia-hipopneia (IAH) igual ou superior a 1 ou níveis de oximetria de pulso inferiores a 92%.^{9,10} A SAOS é então diagnosticada quando o quadro clínico de DRS é acompanhado por polissonografia anormal, com um índice de apneia-hipopneia igual ou superior a 1; o diagnóstico pode ser subdividido em leve (IAH de 1-4,9 episódios/hora), moderado (IAH de 5-9,9) e grave (IAH ≥ 10 e/ou saturação de O₂ <80%).¹⁰ Assim, em casos de crianças com apneia obstrutiva do sono documentada por PSG, a amigdalectomia (com ou sem adenoidectomia) deverá ser recomendada pelo médico.¹⁰ Além de identificar a presença e gravidade de DRS, a PSG auxilia no planeamento perioperatório e na avaliação do risco de complicações pós-operatórias.³⁰

No entanto, apesar de a PSG ser o *gold standard* diagnóstico, esta não é necessária em todos os casos, não estando recomendada rotineiramente em crianças com suspeita de DRS ou hipertrofia das amígdalas.^{10,30} O diagnóstico pode basear-se unicamente na história clínica e exame físico, podendo ainda ser complementado com oximetria e gravação noturna de áudio ou vídeo. Numa criança com suspeita de DRS, a abordagem deverá incluir a pesquisa de sinais e sintomas associados (ver Tabela I); aos cuidadores, deve ser inquirida a existência de eventos testemunhados durante o sono, como apneias, dificuldade respiratória, roncos, agitação e despertares frequentes.^{10,31} Deste modo, a combinação de história clínica completa, exame objetivo focado e oximetria noturna positiva, resultaram num elevado valor diagnóstico.³¹ A presença de sintomatologia marcada, incluindo problemas comportamentais, atraso de crescimento, enurese ou baixo desempenho escolar, contribui para a decisão de proceder a amigdalectomia, pois estas são passíveis de melhoria pós-cirúrgica.¹⁰ A tomada de decisão deve ser discutida com o doente e/ou cuidadores, pesando também a potencial resolução sintomática espontânea.³¹

Por outro lado, a polissonografia prévia à amigdalectomia é recomendada no caso de crianças com DRS com idade inferior a 2 anos ou com comorbilidades específicas associadas, devido ao risco aumentado de complicações cirúrgicas ou anestésicas.^{10,30} As comorbilidades evidenciadas pelas *guidelines* atuais são: obesidade, síndrome de Down, anormalidades craniofaciais, distúrbios neuromusculares, doença falciforme e mucopolissacaridoses.¹⁰ Nestas crianças, a PSG auxilia na apreciação da necessidade de oximetria de pulso e admissão pós-operatória.³⁰ Se existirem dúvidas relativamente à necessidade cirúrgica ou discordância entre o exame objetivo e a gravidade clínica relatada do DRS, mesmo em crianças sem comorbilidades, deve ser realizada polissonografia pré-operatória.^{10,30}

3.1.1 Resultados Pós-cirúrgicos

Uma revisão sistemática de Friedman *et al.*³⁶ concluiu que a amigdalectomia é um tratamento eficaz para DRS. Vários outros estudos, incluindo uma revisão sistemática da AHRQ (*Agency for Healthcare Research and Quality*),³⁷ apresentaram evidências de melhoria significativa ou até resolução sintomática em crianças após amigdalectomia. Os benefícios cirúrgicos incluem aspetos de qualidade de vida, peso e altura, comportamento, função neurocognitiva, desempenho escolar e utilização de serviços de saúde; a hipertensão pulmonar, por vezes associada a SAOS, sofreu também melhoria, com base em avaliação ecocardiográfica. A normalização dos parâmetros de sono foi relatada em 60-80% dos casos, sendo a adenoamigdalectomia eficaz na diminuição do número de eventos

apneicos/hipopneicos noturnos registados por polissonografia.^{10,31,32} Deste modo, a melhoria da qualidade de vida é evidente, tendo sido sugerido que se mantém até 2 anos após a cirurgia.¹⁰ Dado o crescente impacto da SAOS na qualidade de vida e favorável evidência da eficácia clínica da amigdalectomia nesta entidade, deve ser considerado o encaminhamento precoce dos doentes para consideração da cirurgia.³¹

No entanto, apesar da melhoria documentada, algumas crianças permanecem com sintomatologia residual e PSG alterada após amigdalectomia. Como os DRS são multifatoriais, os doentes podem manter-se sintomáticos ou apresentarem recorrência da doença, principalmente se exibirem comorbilidades associadas, como a obesidade.^{9,10} Segundo Friedman *et al.*,³⁶ a resolução dos DRS verifica-se em 60-70% dos doentes, mas esta estatística depende da proporção de crianças com excesso de peso ou obesas. Em crianças com peso normal, a amigdalectomia é curativa em cerca de 80% dos casos, existindo um contraste evidente com a taxa de apenas 20-30% de resolução pós-cirúrgica verificada em crianças obesas (apesar de poder existir algum grau de redução de gravidade da SAOS).^{9,10} Além da obesidade, diversos fatores de risco estão também associados a doença persistente ou recorrente, como: SAOS pré-operatória grave, idade superior a 7 anos, presença de asma e etnia afroamericana.^{10,31} Consequentemente, os médicos devem aconselhar os doentes e suas famílias, explicando que os distúrbios respiratórios obstrutivos do sono podem persistir ou recorrer após amigdalectomia e podem requerer intervenção adicional.¹⁰ Além disso, após a cirurgia, os doentes devem ser acompanhados, de modo a garantir a avaliação dos resultados cirúrgicos e potenciais DRS residuais.^{30,31}

3.2 Otite Média e Rinossinusite Recorrente

Além da obstrução, a hipertrofia adenoide está relacionada com uma maior predisposição para o desenvolvimento de otite média com efusão (OME), caracterizada pela presença de líquido no ouvido médio, na ausência de infeção aguda.^{25,38} Inicialmente, acreditava-se que o volume adenoide aumentado condicionava uma obstrução puramente mecânica do orifício da tuba auditiva (ou trompa de Eustáquio), levando à efusão do ouvido médio. No entanto, vários estudos vieram elucidar o mecanismo que relaciona a hipertrofia adenoide com otite média. Bactérias presentes no tecido adenoide produzem biofilmes, levando a inflamação e edema da mucosa circundante e consequente disfunção da tuba auditiva. Assim, devido à obstrução funcional e mecânica da tuba, ocorre estase de secreções do ouvido médio, desenvolvendo-se a OME (Figura 14).^{9,25,35}

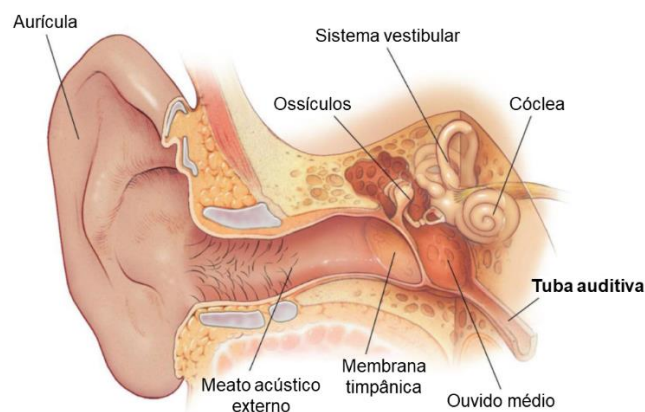


Figura 14. Tuba auditiva e ouvido médio. Adaptada de Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, *et al.* Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Neck Surg.* 2016;154(1_suppl):S1-S41.³⁸

A presença persistente de líquido no ouvido médio resulta frequentemente na diminuição da mobilidade da membrana timpânica, atuando como uma barreira à condução sonora. De facto, a OME é a causa mais comum de défice auditivo infantil em países desenvolvidos. Além da perda auditiva, a otite está associada a distúrbios do equilíbrio, dificuldades da fala e linguagem, otalgia e problemas comportamentais, condicionando baixo rendimento escolar e redução da qualidade de vida. Embora raras, podem ainda surgir sequelas, que incluem retração/atelectasia da membrana timpânica, erosão ossicular, formação de colesteatoma e perfuração da membrana timpânica.³⁸

A recomendação para intervenção cirúrgica na OME é feita com base na avaliação da audição, sintomas associados e potencial resolução espontânea. Quando a intervenção está indicada, em crianças com 4 ou mais anos de idade, podem ser sugeridas: colocação isolada de tubos transtimpânicos, adenoidectomia isolada ou ambos os procedimentos concomitantes. A decisão entre os diferentes procedimentos deve ter em conta a situação clínica e ser realizada de modo partilhado com o doente e/ou seus cuidadores. Contudo, em crianças com idade inferior a 4 anos, a adenoidectomia não deve ser realizada, a não ser que exista uma indicação adicional (como obstrução nasal).³⁸

Quer pelo fenómeno de reservatório bacteriano, quer pela obstrução causada, frequentemente a hipertrofia adenoide leva também ao desenvolvimento de infeções das vias aéreas superiores, como a rinosinusite.^{9,25} Doentes com sinusite e/ou rinite recorrente, secundária a hipertrofia, podem então beneficiar de adenoidectomia, após ineficácia do tratamento médico.⁹

3.2.1 Resultados Pós-cirúrgicos

A adenoidectomia foi considerada eficaz no tratamento da OME em crianças com 4 ou mais anos de idade, reduzindo a taxa de insucesso cirúrgico e a necessidade de recolocação de arejador transtimpânico; no entanto, em crianças mais novas, o efeito verificado não foi significativo. A remoção da adenoide resulta na melhoria da microflora local, o que diminui o período de efusão e leva à melhoria dos sintomas associados. Os benefícios verificados são independentes do volume da hipertrofia, mas poderão estar relacionados com o grau de contacto entre a adenoide e o *torus tubarius*.³⁸

3.3 Amigdalite Recorrente

A amigdalite é uma inflamação aguda das amígdalas palatinas, causada por infeção viral ou bacteriana, que se pode apresentar com febre, odinofagia, disfagia, mal-estar geral, cefaleias, otalgia, mialgias e adenopatias cervicais.^{9,10} A etiologia viral é a mais comum, podendo ser causada por adenovírus, rinovírus e vírus Epstein-Barr, entre outros; as causas bacterianas são fundamentalmente devidas ao estreptococo β hemolítico do grupo A (GABHS, *group A beta-hemolytic streptococci*), mas podem dever-se também a *Moraxella catarrhalis* ou *Haemophilus influenzae*, por exemplo.⁹

Episódios de amigdalite são dos mais comumente avaliados por médicos de cuidados primários e podem constituir uma importante causa de detioração de qualidade de vida. De modo a limitar a morbilidade associada às infeções das amígdalas, a amigdalectomia é frequentemente considerada indicada para o tratamento da patologia recorrente.³¹ No entanto, a seleção de doentes com indicação cirúrgica nem sempre é fácil e tem sido alvo de controvérsia ao longo dos anos.³⁰ As atuais *guidelines* orientam os médicos de modo a considerar recomendação de amigdalectomia para amigdalites recorrentes nas quais se verificam critérios de inclusão baseados no trabalho de Paradise *et al.*,³⁹ enunciados na Tabela V. Estes, conhecidos como critérios *Paradise*, consideram um episódio de amigdalite na presença de dor de garganta com pelo menos uma característica adicional (temperatura $>38,3^{\circ}\text{C}$, adenopatia cervical, exsudato amigdalino ou cultura positiva para GABHS); a frequência mínima dos episódios deverá ser de pelo menos 7 no ano anterior, 5 por ano durante 2 anos, ou 3 por ano durante 3 anos.^{10,39}

Os episódios de amigdalite aguda não documentados têm, geralmente, um prognóstico mais benigno, pelo que a elegibilidade cirúrgica requer documentação. Assim, cada episódio de amigdalite aguda deve ser devidamente documentado, com registo da gravidade da doença e achados do exame físico, tais como: temperatura corporal, volume da amígdala, presença de eritema ou exsudato amigdalino ou adenopatia cervical (presença, tamanho e

sensibilidade) e potenciais resultados microbiológicos (como culturas ou teste de diagnóstico rápido de GAHBS).^{9,10} Os critérios de *Paradise* preveem ainda a inclusão de crianças sem documentação apropriada, desde que todos os outros critérios sejam preenchidos e que o padrão de doença relatada seja documentado prospectivamente em dois episódios subsequentes. Por exemplo, numa história relatada de 5 episódios por ano nos últimos 2 anos, teriam que ser observados 2 episódios dentro de $\frac{2}{5}$ anos, ou seja, dentro de 146 dias. Assim, doentes com história de amigdalite recorrente grave não documentada podem ser indicados para cirurgia, desde que exibam episódios com frequência semelhante à dos critérios previstos, após um período adicional de observação e documentação.^{10,39}

Tabela V. Critérios *Paradise* para amigdalectomia

Critério	Definição
Frequência mínima de episódios de amigdalite	7 ou mais episódios no ano anterior, OU 5 ou mais episódios em cada um dos 2 anos anteriores, OU 3 ou mais episódios em cada um dos 3 anos anteriores
Características clínicas (dor de garganta mais a presença de uma ou mais característica equivalem a um episódio)	Temperatura >38,3°C, OU adenopatia cervical (gânglios linfáticos sensíveis ou >2 cm), OU exsudato amigdalino, OU cultura positiva para GABHS
Tratamento	Antibióticos foram administrados, em doses convencionais, para episódios de estreptococos (provados ou suspeitos)
Documentação	Cada episódio e suas características foram substanciados por notação contemporânea num registro clínico, OU, se não totalmente documentado, a observação subsequente pelo clínico de 2 episódios com padrões de frequência e características clínicas consistentes com a história inicial

Vários estudos relataram altas taxas de resolução espontânea da doença recorrente em crianças, incluindo casos que deixaram de verificar os critérios necessários enquanto em lista de espera para cirurgia. Deste modo, é recomendado um período de observação de 12 meses antes de considerar amigdalectomia, durante o qual os episódios de amigdalite devem ser documentados apropriadamente de modo a averiguar elegibilidade cirúrgica.¹⁰ No entanto, a indicação cirúrgica não deve ser restringida pelo não preenchimento dos critérios antes do período de um ano, caso estejam presentes fatores modificadores individuais (como história pessoal de complicações ou infeções graves, que requerem hospitalização, ou antecedente familiar de doença cardíaca reumática).^{10,31} Devido ao

modesto benefício verificado e à tendência de melhoria clínica com o tempo, deve ser feita uma avaliação individualizada da gravidade e impacto dos episódios de amigdalite. A decisão cirúrgica deve ser partilhada, pesando os seus benefícios e potenciais riscos; caso se proceda com a amigdalectomia, deve ser reforçada a modéstia dos benefícios esperados junto da família.^{10,31}

O trabalho de *Paradise et al.*³⁹ mostrou uma redução na frequência e gravidade das infeções, em crianças severamente afetadas com amigdalites recorrentes, ou seja, que cumpriam os critérios de inclusão apresentados. O benefício, em doentes apropriadamente selecionados, foi considerado modesto, embora estatisticamente significativo, e verificou-se por 2 anos após amigdalectomia.³⁹ Num segundo estudo subsequente, o mesmo grupo de autores estudou crianças moderadamente afetadas, usando critérios de seleção menos rígidos relativamente à frequência, características clínicas e documentação dos episódios. Embora alguns benefícios tenham sido observados, estes foram considerados insuficientes, não compensando os potenciais riscos, morbidade e custos da cirurgia.⁴⁰ Consequentemente, as diretrizes recomendam uma atitude expectante relativamente a crianças que não cumprem os critérios de *Paradise*, ou seja, com menor número de episódios de amigdalite anuais: <7 episódios no ano anterior, <5 episódios por ano nos últimos 2 anos ou <3 episódios por ano nos últimos 3 anos.¹⁰ Contudo, a ausência de recomendação de cirurgia para estes casos não implica ausência de vigilância: os doentes devem ser monitorizados e os episódios descritos com precisão, de modo a avaliar o impacto da doença na criança e seus cuidadores.¹⁰

No entanto, a amigdalectomia pode ser recomendada em crianças que não cumprem os critérios *Paradise*, caso estas apresentem fatores modificadores da doença. Em situações específicas em que os benefícios e riscos cirúrgicos são comparáveis, características individuais com significativa morbidade podem então justificar a indicação para amigdalectomia.¹⁰ Os principais fatores modificadores podem constituir características individuais da doença, como episódios de amigdalite severos ou mal tolerados e alergias ou intolerâncias múltiplas a antibióticos (que dificultam a escolha terapêutica dos episódios infecciosos). Além destas, síndromes clínicas específicas, como PFAPA e abscesso periamigdalino podem também constituir exceções aos critérios. A síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite (PFAPA, *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*) é caracterizada pelo início repentino de febre e faringite, com adenopatia cervical dolorosa ou úlceras aftosas e é mais frequente em crianças menores de 5 anos de idade, sendo comum a recorrência da doença.¹⁰ O abscesso periamigdalino é a complicação mais comum da amigdalite aguda, com uma taxa de recorrência de cerca de 10-20%; a amigdalectomia poderá estar indicada em casos de abscessos agudos

recorrentes, extensão da infecção além do espaço periamigdalino ou na incapacidade de tolerar drenagem sob anestesia local (não estando indicada após episódio único, exceto na presença de história significativa de amigdalite recorrente).^{10,31} Assim sendo, os médicos devem avaliar a criança com amigdalite recorrente que não cumpre os critérios *Paradise* para os fatores modificadores apresentados, que poderão beneficiar de amigdalectomia.¹⁰

3.3.1 Resultados Pós-cirúrgicos

Os benefícios da amigdalectomia para amigdalites recorrentes, comparativamente à observação e ao tratamento médico, permanecem controversos.¹⁰ Embora se tenha verificado uma redução significativa (embora modesta) na frequência e gravidade das infecções em crianças severamente afetadas, o mesmo não foi demonstrado após 2 anos depois da cirurgia nem em casos mais leves, apresentando estes uma menor probabilidade de benefício com o procedimento.^{39,40} Na revisão sistemática da AHRQ, verificaram-se alguns benefícios no primeiro ano pós-cirúrgico: redução da taxa de recorrência de amigdalite, de utilização de cuidados de saúde e de ausências escolares; contudo, estes não persistiram, pelo que os resultados a longo prazo foram considerados insuficientes.³⁷ No entanto, o resultado pós-cirúrgico deve equacionar também o impacto na qualidade de vida do doente, frequentemente alterada em casos de amigdalite recorrente. Diversos estudos relataram uma melhoria pós-cirúrgica na qualidade de vida, quer global quer específica de doença, verificando-se um elevado grau de satisfação entre doentes e cuidadores (até 92%).¹⁰

3.4 Suspeita de Malignidade

A amigdalectomia é também realizada em casos de suspeita de neoplasia maligna. A suspeita de malignidade subjacente, especificamente de linfoma extraganglionar (mais comum na população pediátrica), surge frequentemente na presença de assimetria amigdalina. Geralmente, a amigdalectomia assume neste contexto um papel diagnóstico, em doentes nos quais se verificam: aumento rápido e unilateral das amígdalas, sintomas sistémicos associados, adenopatia significativa, hepatoesplenomegalia ou antecedente pessoal de malignidade. Na ausência de sintomas ou achados físicos preocupantes, a malignidade é rara, não estando indicada a amigdalectomia, mas sim a observação clínica detalhada. Deste modo, a avaliação de doentes com assimetria amigdalina deve ser cuidadosa e incluir história clínica e exame físico completos e, eventualmente, exames laboratoriais apropriados.^{10,31}

3.5 Outras Indicações

Além das indicações apresentadas, existem outras condições cuja terapêutica poderá incluir amigdalectomia e/ou adenoidectomia, algumas das quais são apresentadas na Tabela VI. No entanto, estas não se encontram devidamente validadas, pois não existem evidências substanciais de benefício. Assim, a tomada de decisão partilhada assume um papel essencial, resultando numa decisão individualizada com ponderação sobre a gravidade da doença, qualidade de vida associada e potenciais benefícios e riscos cirúrgicos.^{10,30}

Tabela VI. Indicações clínicas pobremente validadas

Amigdalite crónica

Convulsões febris

Disfonia

Halitose

Má oclusão dos dentes

Caseum amigdalino

Hipertrofia amigdalina

Amígdalas crípticas

Colonização faríngea crónica por GABHS

4. Impacto da Adenoamigdalectomia a Curto e Longo prazo

A remoção cirúrgica das amígdalas e/ou adenoides, no contexto das indicações evidenciadas, constitui um procedimento comum na população pediátrica. No entanto, o potencial impacto da cirurgia e suas consequências na saúde a longo prazo permanecem controversos.^{41,42}

Como referido anteriormente, as amígdalas e adenoides, como órgãos linfáticos integrantes do anel de Waldeyer, desempenham um importante papel de defesa das vias aéreas superiores, contribuindo para o sistema imune local e sistémico.^{7,42} O facto de as amígdalas involuïrem com a idade, estando frequentemente ausentes em adultos, sugere que a sua ausência poderá não afetar a saúde futura; no entanto, a sua atividade no início da vida poderá ser crítica para o desenvolvimento normal do sistema imune. Com efeito, a amigdalectomia e adenoïdectomia são geralmente realizadas em idades muito jovens, nas quais o desenvolvimento do sistema imunológico é ainda sensível.⁴¹ Assim, tendo também em conta a forma de certo modo imprudente como a adenoamigdalectomia foi realizada durante vários anos,³² torna-se importante compreender o potencial impacto adverso imunológico associado a esta cirurgia.⁴² Um grande número de estudos tentou esclarecer este efeito, o que resultou num conjunto de informações muito heterogéneo, por vezes até contraditório, perpetuando o debate entre a comunidade médica.¹¹

Em torno desta discussão, um elemento a considerar trata-se da comparação entre a remoção de tecido linfoide não saudável (infetado ou hipertrofiado) e remoção de uma importante barreira de defesa.⁴² Quando afetadas, as amígdalas exibem uma função alterada e conseqüente comprometimento imunológico. A inflamação recorrente das amígdalas (e hipertrofia, em menor grau) resulta numa diminuição da expressão da cadeia J pelas células B. Além disso, a amigdalite acelera a involução irreversível das amígdalas, com aumento da perda (*shedding*) de células M e redução da diferenciação de células B em células plasmáticas, comprometendo a proteção local e o reforço sistémico do sistema imune. Por outro lado, o estímulo antigénico persistente verificado nas amígdalas infetadas pode resultar tanto em níveis elevados de imunoglobulinas séricas, como na incapacidade de resposta a estímulos devida à sobrecarga dos linfócitos.^{7,42,43} No entanto, um nível considerável de atividade imunológica persiste mesmo em amígdalas e adenoides doentes.⁷

Deste modo, visto que existe comprometimento da normal função imune em amígdalas e adenoides recorrentemente doentes, seria expectável uma vantagem terapêutica clara da sua remoção nestes casos. No entanto, alguns estudos demonstraram alterações de parâmetros imunológicos após adenoamigdalectomia, como as concentrações séricas de imunoglobulinas.¹¹ Além destes, outro aspeto estudado na avaliação das consequências

pós-cirúrgicas da adenoamigdalectomia é o risco futuro de doenças atópicas, como a asma.⁴⁴

4.1 Alteração de Parâmetros Imunológicos

Um estudo pioneiro de Ogra *et al.*⁴⁵ demonstrou que a adenoamigdalectomia realizada em crianças estava associada à redução acentuada de anticorpos IgA (específicos de antigénio para poliovírus) em secreções nasofaríngeas, além do atraso ou mesmo abolição da resposta imune local à vacina viva subsequente. Vários estudos foram realizados desde então, nomeadamente por Kaygusuz *et al.*⁴³ e por Pires Santos *et al.*,⁴² nos quais foram analisados valores séricos de marcadores de imunidade humoral e celular. Apesar de os resultados apresentados serem por vezes divergentes, alterações frequentemente observadas incluíam diminuição dos níveis de imunoglobulinas e aumento da proporção de linfócitos T CD4⁺/CD8⁺. Estas alterações não se encontram bem fundamentadas pela evidência, mas foi sugerido que se podem dever à diminuição da quantidade de tecido linfoide produtor de Igs, à redução da carga antigénica ou ao *stress* cirúrgico. De um modo geral, as variações dos parâmetros eram frequentemente transitórias e dentro de valores considerados normais, o que sugere que a amigdalectomia restaura os padrões imunes normais, sem afetar negativamente as funções imunológicas do doente.^{42,43}

De modo a clarificar as conclusões referidas pelos diversos autores dos estudos realizados, Bitar *et al.*¹¹ elaboraram um revisão sistemática. A metanálise avaliou vários parâmetros imunológicos, tanto humorais como celulares, tais como Igs séricas totais e específicas de antigénio, IgA secretora e imunidade celular. A conclusão retirada foi que existem significativamente mais evidências que sugerem que a amigdalectomia não condiciona prejuízo do sistema imune, clínicas ou imunológicas. Apenas quatro dos estudos analisados (20,3% dos doentes) relataram um impacto negativo associado à cirurgia.¹¹

De facto, cerca de metade dos doentes revistos apresentaram diminuição significativa dos níveis de imunoglobulina no período pós-operatório, mas não foi demonstrada tradução em sequelas clínicas (como o aumento de infeções subsequentes), sendo o efeito da amigdalectomia considerado insignificante. Além disso, foi sugerido que a diminuição dos parâmetros imunológicos no pós-operatório nem sempre implica uma queda na imunidade, tendo em conta os níveis pré-operatórios potencialmente alterados. Relativamente à imunidade celular, todos os estudos evidenciaram normalização pós-operatória, pelo que foi demonstrada não só a ausência de sequelas, mas também a presença de um efeito positivo após amigdalectomia. Deste modo, embora os estudos revistos apresentem variabilidade em diversos aspetos, os autores consideraram razoável afirmar que as evidências são

suficientes para concluir que a amigdalectomia não está associada a um efeito negativo clinicamente significativo sobre o sistema imunológico.¹¹

4.2 Risco de Doenças Atópicas

O desenvolvimento de doenças atópicas tem sido relacionado com perturbações do sistema imune na infância. De acordo com a teoria da higiene, uma diminuição na exposição precoce a agentes patogénicos resulta numa deficiente maturação do sistema imune, o que pode levar à resposta desregulada verificada nas doenças atópicas. Assim, como as infeções das vias aéreas superiores poderiam reduzir o risco destas patologias, foi colocada a hipótese de existir aumento da sua incidência com a remoção de tecido imunológico.⁴⁴

Um estudo de Van Hattum *et al.*⁴⁴ investigou a associação entre adenoidectomia e/ou amigdalectomia na infância e aumento de risco de asma, rinite alérgica e eczema na adolescência; os seus resultados mostraram que a remoção cirúrgica das amígdalas não leva ao desenvolvimento de doença atópica mais tarde na vida. Estas conclusões são corroboradas pela revisão sistemática realizada por Kohli *et al.*,⁴⁶ que avaliou a modulação da gravidade da asma após adenoamigdalectomia específica para tratar apneia obstrutiva do sono. Reduções clinicamente significativas nos marcadores de gravidade da doença foram verificadas, incluindo um declínio no uso de medicamentos, na frequência de exacerbações e nos sintomas de asma. Assim, segundo os autores, quando devidamente indicada, a adenoamigdalectomia tem não só um efeito benéfico na patologia das vias aéreas superiores, mas também nos sintomas da asma.⁴⁶

No entanto, a evidência relativamente a este tópico também não é clara, tendo alguns estudos apresentado resultados distintos.^{41,44} Num estudo coorte realizado por Ji *et al.*,⁴⁷ foi relatada uma maior incidência de doenças autoimunes em doentes submetidos a amigdalectomia, independentemente do sexo, idade e indicações cirúrgicas subjacentes. A patologia autoimune surge como consequência de uma resposta imune inapropriada, pelo que as conclusões destes autores acrescentam ao conceito de que a remoção do tecido amigdalino desempenha um papel na disfunção do sistema imunitário.⁴⁷

4.3 Evidência Recente Sobre o Impacto a Longo Prazo

Apesar de o consenso geral ser que, até à data, não existem evidências suficientes que demonstrem um impacto clínico significativo de adenoamigdalectomia no sistema imune, este continua a ser posto em causa nos dias de hoje.¹⁰ Um trabalho recente de Byars *et al.*⁴¹ analisou a associação entre amigdalectomia e adenoidectomia precoces e o risco de uma

ampla gama de doenças a longo prazo. Este estudo coorte populacional acompanhou quase 1,2 milhões de sujeitos, desde a infância até aos 30 anos de idade, concluindo que crianças submetidas a adenoidectomia e/ou amigdalectomia nos primeiros 9 anos de vida apresentam um risco aumentado de doenças respiratórias, infecciosas e alérgicas.

A adenoidectomia e a amigdalectomia foram associadas a um aumento de 2 a 3 vezes na incidência de doenças das vias aéreas superiores. O número necessário para causar dano (NNT, *number needed to harm*) calculado, para a amigdalectomia, foi de 5, sugerindo que apenas cerca de 5 crianças teriam de ser submetidas a cirurgia para que uma doença respiratória adicional ocorresse. Deste modo, o grau de associação da remoção das amígdalas com esta patologia, mais tarde na vida, é considerável. O aumento do risco para doenças infecciosas e alérgicas, embora menor, foi também relatado. Em contrapartida, alguns riscos a longo prazo para as patologias que a cirurgia pretendia tratar não diferiam significativamente, ou seja, os benefícios cirúrgicos podem ser apenas de curto prazo e não perdurar após os 30 anos de idade. O risco de amigdalite (após adenoidectomia e amigdalectomia) e distúrbios do sono (após adenoidectomia), foi considerado consistentemente reduzido a longo prazo; no entanto, para outras indicações, como sinusite e otite média, o risco de doença após os 30 anos não eram significativamente diferentes.⁴¹

As conclusões deste estudo foram debatidas por outros autores, que evidenciaram potenciais vieses e limitações a ter em consideração.^{48,49} Uma das críticas apresentadas é a provável e importante diferença entre o grupo de intervenção (submetido a cirurgia) e o grupo controlo. Apesar de as características de saúde basais de cada grupo terem sido avaliadas e comparadas no estudo, de modo a assegurar que estes não diferiam antes do procedimento, é provável que ambos os grupos apresentem exposições prévias e características individuais distintas. Visto que distúrbios respiratórios do sono e doenças das vias aéreas superiores podem partilhar aspetos da sua etiologia, o braço cirúrgico do estudo poderá ter associado uma predisposição subjacente para doenças respiratórias, questionando-se a causalidade dos efeitos a longo prazo. Assim, a potencial diferença de fatores de risco, entre ambos os grupos, dificulta a separação dos efeitos atribuíveis à cirurgia dos resultantes de outras influências.^{48,49} Por outro lado, a informação sobre as indicações das crianças submetidas a adenoidectomia e/ou amigdalectomia é limitada, não tendo sido esclarecidas as indicações cirúrgicas, a carga de doença associada e os critérios ou *guidelines* usados para seleção de doentes para cirurgia, o que impossibilita a generalização dos resultados para além da amostra do estudo.⁴⁸

Apesar das suas potenciais limitações, este estudo de Byars *et al.*⁴¹ poderá ter algum peso na evidência atual, não só pelo seu substancial tamanho, mas também por estar de acordo com estudos anteriores considerados controversos. Deste modo, poderá ser útil reconsiderar os riscos a longo prazo da remoção cirúrgica de órgãos imunológicos, cuja importância funcional tem significativa fundamentação.^{48,49}

Conclusão

O anel de Waldeyer, cujos constituintes mais importantes são as adenoides e amígdalas palatinas, está localizado na faringe, na transição das cavidades nasal e oral, pelo que se encontra continuamente exposto a antígenos inalados e ingeridos. Como integrante do MALT, é um local de indução de resposta imune a esses antígenos, que resulta na produção e disseminação de células imunologicamente ativas. No entanto, as adenoides e amígdalas têm por vezes associada patologia, que justifica a sua remoção. A amigdalectomia e/ou adenoidectomia são frequentemente realizadas no contexto de distúrbios respiratórios do sono, otite média, amigdalite recorrente e suspeita de malignidade, além de algumas indicações com pobre validação.

O crescente entendimento sobre a função das amígdalas levanta algumas questões sobre o impacto da cirurgia no desenvolvimento normal do sistema imune, principalmente quando o procedimento é realizado precocemente, na infância. Apesar da evidência relativamente a este efeito apresentar variabilidade em diversos aspetos, a conclusão atual comumente aceite é a que a amigdalectomia não condiciona prejuízo clinicamente significativo do sistema imune, podendo até restaurar os padrões imunes normais. Contudo, existem referências que relatam um efeito negativo associado à cirurgia; embora relativamente escassas e com potenciais limitações, estas poderão ter peso na decisão de recomendação cirúrgica, com a reconsideração dos riscos a longo prazo da remoção cirúrgica de órgãos com função imune comprovada.

Assim, o potencial impacto da adenoamigdalectomia deve ser mais estudado, de modo a clarificar o impacto clínico e a associação com determinadas doenças a longo prazo, além dos mecanismos subjacentes. Contrariamente à extensa bibliografia do assunto, que exhibe marcada heterogeneidade, os novos trabalhos devem usar métodos uniformes. Futuros estudos, preferencialmente longitudinais, prospetivos e de grandes dimensões, devem analisar devidamente, entre outros, os seguintes aspetos: exames laboratoriais pré e pós-operatórios, indicações cirúrgicas, marcadores de gravidade, períodos de acompanhamento de curto e longo prazo e faixa etária dos doentes. A comparação apropriada com controlos será também importante, devendo surgir não só em relação à população saudável, mas também em relação à população com potenciais critérios cirúrgicos em que foram adotadas medidas conservadoras.

Além da questão sobre os efeitos adversos a longo prazo, deve também ser ponderada a eficácia cirúrgica a longo prazo. Mesmo que o impacto seja, afinal de contas, insignificante, se os benefícios não são evidentes, uma atitude mais conservadora talvez seja indicada. De

facto, apesar do elevado número de procedimentos realizados, estes nem sempre têm indicações devidamente validadas, pelo que a investigação de resultados pós-cirúrgicos, a curto e longo prazo, é fundamental. Além disso, os critérios usados para a amigdalite recorrente não sofreram alterações desde 1984, pelo que novos trabalhos para avaliação da sua eficácia em seleccionar doentes para amigdalectomia, face ao conhecimento atual e alternativas terapêuticas disponíveis, talvez pudessem ser interessantes.

Caso não exista, após o devido estudo, uma vantagem evidente de proceder com adenoidectomia e/ou amigdalectomia, a recomendação cirúrgica poderá constituir um mau uso de recursos médicos e uma prática eticamente questionável. Deste modo, se se verificar um desequilíbrio entre os benefícios e malefícios associados à cirurgia, uma atitude conservadora parece ser desejável. Particularmente em idade precoce, a terapêutica deve ser repensada e devem ser avaliadas alternativas à opção cirúrgica.

Em casos com indicações claras para remoção das adenoides e/ou amígdalas, o procedimento deve, de facto, ser recomendado, devido à vasta evidência de melhoria de variados aspetos da qualidade de vida dos doentes e sua família. No entanto, os médicos devem ter presente a controvérsia que permanece relativamente ao risco de desenvolvimento de determinadas patologias, permanecendo alerta para novos trabalhos e pesquisas que venham elucidar estas associações.

Agradecimentos

Ao Dr. João Elói Moura e à Doutora Sofia Paiva, pela sua disponibilidade e orientação na elaboração deste trabalho.

Aos meus amigos, pelo incentivo e presença constante em todos os momentos.

Ao Miguel, pela generosidade e paciência inabaláveis de todos os dias.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional que sempre me ofereceram.

Referências

1. Chaker A. Anatomy and microanatomy of tonsils. *Encycl Immunobiol*. January 2016;420-426.
2. van Kempen MJP, Rijkers GT, van Cauwenberge PB. The immune response in adenoids and tonsils. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;122(1):8-19.
3. Kiyono H, Fukuyama S. NALT- versus PEYER'S-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(9):699-710.
4. Kunisawa J, Nochi T, Kiyono H. Immunological commonalities and distinctions between airway and digestive immunity. *Trends Immunol*. 2008;29(11):505-513.
5. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunol Today*. 1998;19(9):414-421.
6. Waldeyer W. Über denlymphatischen apparat des Pharynx. *Dtsch Med Wochenschr*. 1884;10:313.
7. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67 Suppl 1:S69-76.
8. Quiding-Jarbrink M, Granstrom G, Nordstrom I, Holmgren J, Czerkinsky C. Induction of compartmentalized B-cell responses in human tonsils. *Infect Immun*. 1995;63(3):853-857.
9. Ramos SD, Mukerji S, Pine HS. Tonsillectomy and adenoidectomy. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(4):793-807.
10. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Neck Surg*. 2019;160(1_suppl):S1-S42.
11. Bitar MA, Dowli A, Mourad M. The effect of tonsillectomy on the immune system: A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1184-1191.
12. Standring S. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*.
13. Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Atlas of Anatomy*. Thieme; 2012.
14. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204(5):367-373.

15. Jović M, Avramović V, Vlahović P, Savić V, Veličkov A, Petrović V. Ultrastructure of the human palatine tonsil and its functional significance. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(2):371-377.
16. Kamekura R, Imai R, Takano K, et al. Expression and localization of human defensins in palatine tonsils. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016;77:112-118.
17. Yale Histology Image Gallery. http://medcell.med.yale.edu/image_gallery/home.php.
18. Alves AL, Scala WAR, Barros MD, Dolci JEL. Análise histológica de 24 tonsilas faríngeas de pacientes submetidos à adenoidectomia ou à adenoamigdalectomia. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68(5):615-618.
19. Abbey K, Kawabata I. Computerized three-dimensional reconstruction of the crypt system of the palatine tonsil. *Acta Otolaryngol.* 1988;105(S454):39-42.
20. Ogasawara N, Kojima T, Go M, et al. Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(2):116-123.
21. Nochi T, Kiyono H. Innate immunity in the mucosal immune system. *Curr Pharm Des.* 2006;12(32):4203-4213.
22. Turula H, Wobus CE. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and immunity. *Viruses.* 2018;10(5).
23. Hariri BM, Cohen NA. New Insights into Upper Airway Innate Immunity. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(5):319-323.
24. Bauer I, Hassmann-Poznańska E, Wysocka J, Kasprzycka E, Ratomski K. Adenoid as a source of lymphocytes in the surface secretions of nasopharynx. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(3):321-326.
25. Brambilla I, Pusateri A, Pagella F, et al. Adenoids in children: Advances in immunology, diagnosis, and surgery. *Clin Anat.* 2014;27(3):346-352.
26. Polak ME, Borthwick NJ, Gabriel FG, Jager MJ, Cree IA. Activation of tonsil dendritic cells with immuno-adjuvants. *BMC Immunol.* 2008;9:10.
27. Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol.* 2014;14(11):719-730.
28. Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(1):22-33.
29. Pérez ME, Billordo LA, Baz P, Fainboim L, Arana E. Human memory B cells isolated

- from blood and tonsils are functionally distinctive. *Immunol Cell Biol.* 2014;92(10):882-887.
30. Maresh A, Modi VK, Stewart MG. Evidence-Based Practice: Pediatric Tonsillectomy. In: *Evidence-Based Clinical Practice in Otolaryngology.* ; 2018.
 31. Greig SR. Current perspectives on the role of tonsillectomy. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(11):1065-1070.
 32. Erickson BK, Larson DR, St. Sauver JL, Meverden RA, Orvidas LJ. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngol Neck Surg.* 2009;140(6):894-901.
 33. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36(6):1551-1569.
 34. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngol Neck Surg.* 2006;135(5):684-687.
 35. Pagella F, De Amici M, Pusateri A, et al. Adenoids and clinical symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2137-2141.
 36. Friedman M, Wilson M, Lin H-C, Chang H-W. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Otolaryngol Neck Surg.* 2009;140(6):800-808.
 37. Francis DO, Chinnadurai S, Sathe NA, et al. *Tonsillectomy for Obstructive Sleep-Disordered Breathing or Recurrent Throat Infection in Children.* Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
 38. Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Neck Surg.* 2016;154(1_suppl):S1-S41.
 39. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of Tonsillectomy for Recurrent Throat Infection in Severely Affected Children. *N Engl J Med.* 1984;310(11):674-683.
 40. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Kurs-Lasky M. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):7-15.
 41. Byars SG, Stearns SC, Boomsma JJ. Association of Long-Term Risk of Respiratory,

- Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2018;144(7):594.
42. Pires Santos F, Weber R, Callegaro Fortes B, Nagata Pignatari SS. Short and long term impact of adenotonsillectomy on the immune system. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(1):28-34.
 43. Kaygusuz I, Gödekmerdan A, Karlidag T, et al. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(12):1311-1315.
 44. Van Hattum ES, Balemans WAF, Rovers MM, Zielhuis GA, Schilder AGM, Van Der Ent CK. Adenoidectomy and/or tonsillectomy in childhood is not associated with atopic disease later in life. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(1):40-43.
 45. Ogra PL. Effect of Tonsillectomy and Adenoidectomy on Nasopharyngeal Antibody Response to Poliovirus. *N Engl J Med.* 1971;284(2):59-64.
 46. Kohli N, DeCarlo D, Goldstein NA, Silverman J. Asthma outcomes after adenotonsillectomy: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:107-112.
 47. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study. *J Autoimmun.* 2016;72(2016):1-7.
 48. Rosenfeld RM. Old barbers, young doctors, and tonsillectomy. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2018;144(7):603.
 49. Kitipornchai L, Mackay SG. Limitations to the Association of Risk of Airway Disease With Removal of Adenoids and Tonsils in Children. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2018;144(12):1187.

Anexo

Anexo I. Algoritmo de decisão cirúrgica para amigdalectomia. Adaptado de Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, *et al.* Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). Otolaryngol Neck Surg. 2019;160(1_suppl):S1-S42.¹⁰

