

Avaliação do impacto da adenoamigdalectomia em idade pediátrica na função humoral em função do critério cirúrgico

Impact of adenotonsillectomy in humoral immunity according to surgical criteria

Nuno Ribeiro Costa • Clara Magalhães • Delfim Duarte • Gustavo Lopes

RESUMO

Objectivo: Avaliar as alterações nas imunoglobulinas séricas e níveis do sistema complemento em crianças submetidas a adenoamigdalectomia em função do critério cirúrgico.

Materiais e Métodos: Um total de 69 crianças programadas para adenoamigdalectomia foram incluídas neste estudo e posteriormente separadas em 3 grupos conforme o critério de indicação cirúrgica (infectioso, obstrutivo e misto). Os níveis de IgA, IgG, IgM, C3 e C4 foram determinados em amostras de sangue recolhidas destes doentes antes e 6 meses depois da cirurgia.

Resultados: Os níveis de IgG, IgA e IgM nas crianças submetidas a adenoamigdalectomia apresentaram uma diminuição significativa no período pós-operatório, enquanto os níveis de C3 foram significativamente maiores. Na divisão por critério cirúrgico observou-se uma diminuição significativa da IgA em todos os grupos, enquanto nas crianças operadas por critério obstrutivo registou-se ainda uma diminuição significativa da IgG e aumento de C4. Nas crianças com ambas indicações cirúrgicas foi também observada uma diminuição significativa da IgM.

Conclusão: O presente estudo demonstra que a adenoamigdalectomia apresenta um impacto significativo na função imune humoral e que este impacto é variável em função da indicação cirúrgica. No entanto, os valores de imunoglobulinas e de complemento permaneceram dentro dos valores de referência, o que evidencia que este procedimento não compromete a função imune das crianças a médio prazo.

Palavras-chave: adenoamigdalectomia, imunoglobulinas, complemento, função imune

Nuno Ribeiro Costa

Médico Interno do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano-E.P.E

Clara Magalhães

Médico Interno do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano-E.P.E

Delfim Duarte

Director de Serviço do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano-E.P.E

Gustavo Lopes

Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano-E.P.E

Correspondência:

Nuno Ribeiro Costa
Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano-E.P.E
Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Senhora da Hora
Telefone: 229391000
E-mail: nunodanielcosta@gmail.com

Artigo recebido a 19 de Abril de 2015. Aceite para publicação a 09 de Fevereiro de 2016.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the impact of adenotonsillectomy on the humoral immune system in children, according to its surgical criteria.

Methods: A total of 69 children scheduled for adenotonsillectomy were included in this study and subsequently separated into three groups according to the surgical criteria (infectious, hypertrophic and both). The levels of IgA, IgG, IgM, C3, and C4 were measured in blood samples collected in these patients before and 6 months after surgery.

Results: The levels of IgG, IgA and IgM in children undergoing adenotonsillectomy showed a significant decrease in the post-operative period, while levels of C3 were significantly higher. Regarding the division according to surgery criteria there was a significant reduction in IgA in all groups, while in children operated due to obstructive criteria there was still a significant increase in C4 and decrease in IgG. In children with both surgical indications were also observed a significant decrease in IgM.

Conclusion: The present study demonstrates that adenotonsillectomy has a significant impact on the serum levels of immunoglobulins and complement, and that this impact is variable depending on the surgical indication. However, immunoglobulins and complement values remained within the reference values for ages, showing that this procedure does not compromise immune function of children, regardless of age.

Keywords: adenotonsillectomy, immunoglobulins, complement, immune function

INTRODUÇÃO

As amígdalas e as vegetações adenóides são órgãos linfóides secundários que desempenham um importante papel no sistema de proteção das vias respiratórias superiores contra os agentes patogénicos invasores^{1,2}. São os principais constituintes do anel de Waldeyer e a sua atividade imunológica apresenta o seu auge na infância, entre os 4 e os 10 anos, envolvendo posteriormente na puberdade e idade adulta^{3,4}.

A organização histológica das amígdalas e adenóides está intimamente relacionada com a sua função imune. Assim encontram-se divididas em 4 compartimentos: epitélio reticular criptiforme, área extrafolicular e área folicular, subdividida em zona do manto e centro germinativo^{2,5}. As células apresentadoras de antígeno

e células M presente no epitélio reticular, os linfócitos T e macrófagos na área extrafolicular e os linfócitos B e plasmócitos, com a produção de imunoglobulinas (IgG: 65%, IgA: 20%, IgM, IgD e IgE) na área folicular, permitem a estes órgãos elaborar uma resposta imune humoral e celular local e sistémica em resposta a uma variedade de antigénios^{2,5,6}.

A adenoamigdalectomia é uma das cirurgias mais praticadas durante a infância mas o seu impacto na função imune permanece controverso^{5,7}. As indicações cirúrgicas estão relacionadas com a patologia infecciosa recorrente destes órgãos ou com a sua hipertrofia obstrutiva da via aérea⁸. Vários estudos levantaram a hipótese que a remoção destes órgãos na infância pode levar a um atraso no desenvolvimento e menor diferenciação da resposta imune, que por sua vez aumenta a suscetibilidade das crianças a infeções respiratórias no futuro^{4,9}. Por outro lado, o impacto desde procedimento no sistema imune humoral é controverso, com vários estudos a apresentarem resultados contraditórios^{2,4,10-14}.

Desta forma, este estudo teve como propósito avaliar as alterações nas imunoglobulinas séricas e níveis do sistema complemento em crianças submetidas a adenoamigdalectomia em função do seu critério cirúrgico.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado com um total de 69 crianças (23 do sexo masculino e 46 do sexo feminino, com uma idade média de $5,4 \pm 2,7$ anos) seguidas em consulta externa do Hospital Pedro Hispano-EPE, Matosinhos e com indicação para cirurgia de adenoamigdalectomia. Todas as crianças foram submetidas a adenoamigdalectomia, sob anestesia geral e intubação orotraqueal. A amigdalectomia foi realizada com o uso da técnica de dissecação clássica e a adenoidectomia através de curetagem, com curetas de Beckman.

De acordo com o critério cirúrgico (tabela 1) as crianças foram divididas em 3 grupos: grupo 1 (critério infeccioso), grupo 2 (critério obstrutivo) e grupo 3 (critério misto). Todas as crianças realizaram avaliação laboratorial dos marcadores séricos de imunidade humoral - níveis séricos das imunoglobulinas A, G e M e dos fatores do sistema complemento, C3 e C4. Os valores foram ajustados aos valores padrão para a idade. Estes exames foram realizados em 2 tempos: pré-operatoriamente e no 6º mês após a intervenção cirúrgica.

A análise estatística foi realizada com recurso ao software IBM SPSS Statistics 19.0. Os resultados foram expressos como média mais ou menos desvio padrão para as variáveis contínuas e como percentagens para variáveis categóricas. A comparação dos valores pré e pós-operatórios foi realizada com o teste t-Student para amostras emparelhadas. Para a comparação entre os grupos no pré e pós-operatório foi utilizado o t-Student

TABELA 1

Grupo	Critérios
1 - Infeccioso	Mais de 7 infeções por ano no ano anterior 5 Infeções por ano nos 2 anos anteriores 3 Infeções por ano nos 3 anos anteriores
2 - Obstrutivo	Obstrução da nasofaringe e/ou orofaringe por vegetações adenóides e/ou amígdala, com presença de desconforto respiratório ou apneia do sono.
3 - Misto	Presença de ambos os critérios infeccioso e obstrutivo

para amostras não-emparelhadas. As amostras foram submetidas ao teste de Kolmogorov-Smirnoff para comprovação de distribuição normal. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Das 69 crianças incluídas, 22 crianças (32%) pertencem ao grupo 1, 16 (23%) pertencem ao grupo 2 e as restantes ao grupo 3 (45%). A idade média dos grupos foi semelhante (tabela 2).

O doseamento das imunoglobulinas séricas e dos fatores de complemento foram registados na tabela 3. No conjunto das 69 crianças não foram observados défices de imunoglobulinas ou do sistema complemento.

Os níveis de IgG, IgA e IgM nas crianças submetidas a adenoamigdalectomia apresentaram uma diminuição significativa ($p < 0,05$) no período pós-operatório, enquanto os níveis de C3 foram significativamente maiores ($p < 0,05$). Não foram observadas alterações significativas nos valores séricos de C4 no pós-operatório.

Quando considerado o critério cirúrgico observou-se

TABELA 2

	Idade (média \pm desvio padrão) em anos
Total (n=69)	$5,4 \pm 2,7$
1 (n=22)	$5,7 \pm 2,4$
2 (n=16)	$5,3 \pm 2,9$
3 (n=31)	$5,2 \pm 2,8$

uma diminuição significativa da IgA em todos os grupos ($p < 0,05$). Nas crianças do grupo 2 registou-se ainda uma diminuição significativa dos valores séricos de IgG e aumento de C4 ($p < 0,05$), enquanto nas crianças do grupo 3 foi também observada uma diminuição significativa da IgM ($p < 0,05$). Observou-se um aumento dos valores séricos de C3 em todos os grupos, principalmente nos grupos 1 e 2, mas sem significância estatística.

No pré-operatório, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores séricos das imunoglobulinas (IgA, IgM, IgG) e de C3, enquanto

TABELA 3

	Pré-operatório	Pós-operatório	p
Total			
IgG	1006,4 ± 226,6	948,7 ± 232,4	0,003
IgA	125,0 ± 54,5	110,2 ± 57,1	<0,001
IgM	112,3 ± 42,2	103,2 ± 40,5	0,003
C3	123,5 ± 23,2	130,1 ± 22,0	0,006
C4	25,0 ± 8,8	25,8 ± 10,6	0,520
Grupo 1			
IgG	1051,7 ± 227,3	1019,0 ± 246,3	0,184
IgA	139,7,0 ± 71,9	125,0 ± 67,3	0,002
IgM	106,7 ± 26,6	102,4 ± 26,1	0,179
C3	127,5 ± 20,7	136,0 ± 19,9	0,062
C4	26,2 ± 7,4	27,0 ± 8,5	0,677
Grupo 2			
IgG	963,3 ± 248,7	839,6 ± 184,0	0,006
IgA	113,9 ± 33,5	94,56 ± 30,3	<0,001
IgM	126,7 ± 45,2	115,6 ± 47,1	0,180
C3	116,6 ± 23,4	126,9 ± 19,8	0,073
C4	20,5 ± 6,5	26,6 ± 14,6	0,036
Grupo 3			
IgG	996,5 ± 216,2	961,5 ± 231,9	0,228
IgA	120,2 ± 55,3	107,9 ± 58,8	0,005
IgM	108,9 ± 48,7	97,4 ± 44,9	0,026
C3	124,3 ± 24,7	127,6 ± 24,3	0,308
C4	26,5 ± 10,1	24,5 ± 9,7	0,255

os valores de C4 foram mais baixos no grupo 2 quando comparado com o grupo 1 ($p=0,018$).

Na comparação pós-operatória, os valores de IgA, IgM, C3 e C4 foram semelhantes entre os 3 grupos. No entanto, foi observado que os valores de IgG são significativamente menores no grupo 2 quando comparado com o grupo 1 ($p=0,026$). Esta tendência foi também observada quando comparado o grupo 2 com o grupo 3, mas sem significância estatística ($p=0,075$).

DISCUSSÃO

As amígdalas e as vegetações adenóides encontram-se na entrada da via aerodigestiva e constituem o primeiro local de contacto com uma variedade de microrganismos e outros antígenos presentes na comida e no ar inalado¹⁵. Como órgãos linfóides secundários, as amígdalas e adenóides são responsáveis pelo processamento antígeno^{2,6}. Pequenas quantidades de antígeno são transportadas no epitélio reticular pelas células M e células apresentadoras de antígeno. Estes antígenos são apresentados às células dendríticas na área extrafolicular que por sua vez irão transportar o antígeno ao centro germinativo, desencadeando uma

resposta das células B2. Esta ação poderá desencadear a produção de imunoglobulinas quer local quer à distância através das vénulas pós-capilares². Para além da sua função no processamento antígeno, estes órgãos são responsáveis pela produção de IgA secretora, que desempenha uma parte importante na imunidade das vias respiratórias superiores¹⁶.

A relação entre a adenoamigdalectomia e o seu impacto na função imunológica das crianças tem sido alvo de vários estudos nas últimas décadas. No entanto, resultados divergentes tem sido apresentados em relação às alterações dos níveis de imunoglobulinas a curto e médio prazo.

Os resultados do nosso estudo demonstram que a adenoamigdalectomia têm um impacto significativo, a médio prazo, na distribuição das imunoglobulinas e no sistema complemento, e que este impacto varia consoante o critério cirúrgico utilizado. Os estudos de Kaygusuz et al.⁶ e Cantini et al.¹⁴ apresentaram observações semelhantes, com reduções significativas dos níveis séricos de IgA, IgM e IgG aos 1 e 4 meses de pós-operatório. Por outro lado, Zielnik-Jurkiewicz et al.² registou apenas uma queda transitória de IgA, IgM e

IgM no 1º mês, com recuperação para valores normais ao 6º mês. Ao contrário dos estudos anteriores, não foram encontradas alterações significativas nas imunoglobulinas séricas nos estudos de Gogoi et al.¹⁶, Redondo et al.¹² e Ikinciogullari et al.¹¹.

A redução do tecido linfóide e da carga antigénica com a adenoamigdalectomia estão provavelmente relacionados com a diminuição observada das imunoglobulinas séricas no pós-operatório.

Propomos ainda que a provável menor carga antigénica pré-operatória nas crianças submetidas a adenoamigdalectomia por critério hipertrófico, esteja na origem da diminuição mais significativa de IgG observada neste grupo no pós-operatório.

Outras observações na literatura apontam para níveis aumentados de imunoglobulinas no período pré-operatório devido ao estímulo antigénico crónico nas amígdalas⁵. Alguns autores consideram que estas alterações podem mesmo funcionar com um marcador importante de doença, auxiliando assim a decisão terapêutica⁵. No presente estudo não foram encontradas diferenças significativas no pré-operatório nos valores das imunoglobulinas entre os diferentes grupos, o que poderá questionar a utilidade destes marcadores na atividade clínica. No entanto, a inclusão de um grupo controlo em trabalhos futuros seria importante para esclarecer a relevância destes marcadores.

Atualmente, a literatura sobre o impacto da adenoamigdalectomia no sistema complemento é bastante limitada. Kaygusuz et al.⁶ registou uma diminuição dos valores séricos de C3 e C4 no pós-operatório de 1 mês. Em contraste no nosso estudo observamos, de uma forma global, um aumento dos valores séricos de C3 e C4 no pós-operatório, o que poderá traduzir a recuperação do sistema complemento após a remoção do estímulo antigénico crónico.

Os nossos resultados vêm reforçar a ideia que a adenoamigdalectomia não compromete a função imunológica das crianças, uma vez que apesar das alterações observadas nos níveis dos marcadores séricos, estes mantiveram-se dentro dos limites da normalidade.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que a adenoamigdalectomia apresenta um impacto significativo nos valores séricos das imunoglobulinas e do sistema complemento e que este impacto é variável em função da indicação cirúrgica. No entanto, os valores de imunoglobulinas e de complemento permaneceram dentro dos valores de referência, o que evidencia que este procedimento não compromete a função imune humoral e o sistema complemento das crianças a médio prazo.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos

pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas:

1. Brodsky L, Moore L, Stanievich JF, Ogra PL. The immunology of tonsils in children: the effect of bacterial load on the presence of B- and T-cell subsets. *The Laryngoscope* 1988; 98(1): 93-8.
2. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D. Implication of immunological abnormalities after adenotonsillectomy. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2002; 64(2): 127-32.
3. Yamanaka N, Matsuyama H, Harabuchi Y, Kataura A. Distribution of lymphoid cells in tonsillar compartments in relation to infection and age. A quantitative study using image analysis. *Acta oto-laryngologica* 1992; 112(1): 128-37.
4. van den Akker EH, Sanders EA, van Staaik BK, et al. Long-term effects of pediatric adenotonsillectomy on serum immunoglobulin levels: results of a randomized controlled trial. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2006; 97(2): 251-6.
5. Santos FP, Weber R, Fortes BC, Pignatari SS. Short and long term impact of adenotonsillectomy on the immune system. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 2013; 79(1): 28-34.
6. Kaygusuz I, Godekmerdan A, Karlidag T, et al. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2003; 67(12): 1311-5.
7. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, Bernard BS, et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): 7-15.
8. Davoodreza S. Correlation of tonsillectomy with palatine tonsil size. *Acta medica Iranica* 2011; 49(5): 305-6.
9. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2003; 67 Suppl 1: S69-76.
10. Ikinciogullari A, Ikinciogullari A, Dogu F, Babacan E. Tonsillectomy and the immune system. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2006; 70(1): 175-6; author reply 7.
11. Ikinciogullari A, Dogu F, Ikinciogullari A, Egin Y, et al. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2002; 66(3): 251-7.
12. Redondo Ventura F, Guerrero Gilabert D, Reina Garcia P, Lopez Aguado D. [Serum immunoglobulin levels in tonsillectomized patients. An unsolved mystery]. *Acta otorrinolaringologica espanola* 2000; 51(5): 403-6.
13. Bock A, Popp W, Herkner KR. Tonsillectomy and the immune system: a long-term follow up comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized children. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* 1994; 251(7): 423-7.
14. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Busino L. Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Annals of allergy* 1986; 57(6): 413-6.
15. Richtsmeier WJ, Shikhani AH. The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue. *Otolaryngologic clinics of North America* 1987; 20(2): 219-28.
16. Gogoi D, Gupta OP, Agarwal MK, Gupta RM. Immunological evaluation of children undergoing tonsillectomy. *The Journal of otolaryngology* 1979; 8(6): 508-14.