

Impacto da Adenotonsilectomia no Sistema Imunológico

Javier Dibildox M. e Adriana Dibildox Bowen

O anel linfático de Waldeyer (ALW) está formado pelas: a) tonsilas nasofaríngeas (adenóides) localizadas superiormente na linha média da parede posterior da nasofaringe; b) tonsilas tubárias localizadas na camada submucosa da nasofaringe, posterior ao óstio faríngeo da tuba auditiva; c) as tonsilas palatinas localizadas entre os pilares tonsilares anterior e posterior na abertura lateral da orofaringe; d) as tonsilas linguais localizadas no terço posterior da língua; e) nódulos de tecido linfoide dispersos na mucosa faríngea atrás do pilar tonsilar posterior, na parede posterior da faringe.¹ (**Figura 1**)

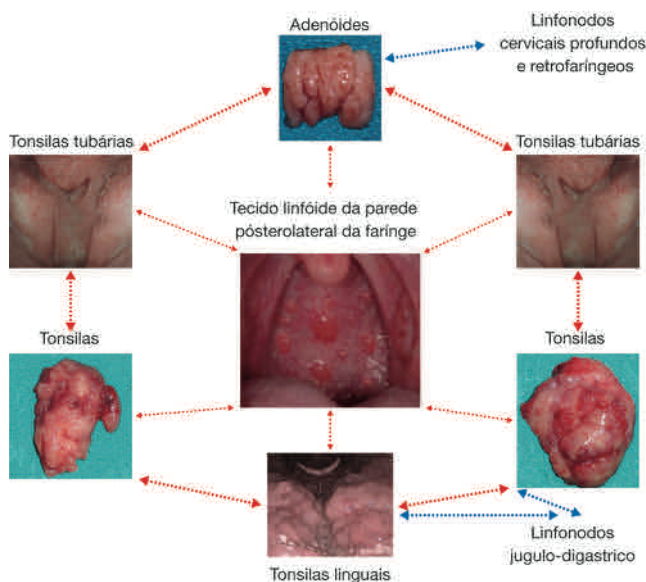


Figura 1. O anel de Waldeyer é formado pelas tonsilas nasofaríngeas (adenóides), tonsilas tubárias, tonsilas palatinas, tonsilas linguais, e pela coleção de nódulos submucosos de tecido linfoide, dispersos pela mucosa da faringe.

As tonsilas e as adenóides são consideradas como órgãos linfóides secundários que formam parte do tecido linfoide associados às mucosas (mucosa-associated lymphoid tissue - MALT), que exercem atividade immune, em especial entre 4 e 10 anos de idade.² As tonsilas palatinas contém linfócitos B (50%-65%), linfócitos T (40%) e mastócitos (3%). As tonsilas palatinas possuem características únicas: a) não estão totalmente encapsuladas; b) não possuem vasos linfáticos aferentes; c) são estruturas linforreticulares e linfoepiteliais; d) o epitélio tonsilar palatino é uma superfície protetora que cobre, invagina e atapeta as criptas ton-

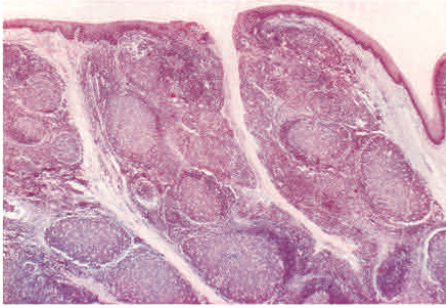


Figura 2. A tonsila palatina é formada por linfócitos difusos e nódulos linfoides situados abaixo de um epitélio escamoso estratificado. As criptas, com frequência, contêm células epiteliais mortas e células inflamatórias.

silares; e) as adenoides são revestidas principalmente por epitélio ciliado respiratório e as tonsilas palatinas estão revestidas por epitélio escamoso estratificado não queratinizado ou paraqueratinizado; f) as tonsilas tubárias são revestidas principalmente por epitélio ciliado respiratório.¹ (**Figura 2**)

As adenoides e as tonsilas palatinas estão estrategicamente localizadas para funcionarem como órgãos linfoides secundários, iniciando assim as respostas imunes contra os antígenos que penetram no corpo, pela boca e pelo nariz. A maior atividade imunológica das tonsilas

palatinas ocorre entre os 3 e 10 anos de idade.³ As tonsilas palatinas são mais ativas durante este período da infância e, posteriormente, apresentam uma involução idade-dependente.⁴ As tonsilas palatinas e as adenoides contêm 4 compartimentos linfoides especializados, que participam na resposta imune destes órgãos:^{5,6} 1) o epitélio reticular das criptas contém um sistema de 10 a 30 criptas tonsilares; 2) a zona extrafolicular é onde as células dendríticas e os macrófagos processam os antígenos; 3) a zona do manto dos folículos linfoides com um anel exterior de linfócitos pequenos que rodeiam os centros germinativos; e 4) os centros germinativos foliculares, onde as células B estimuladas pelas células T auxiliaadoras (T *helper*-Th) e as citocinas proliferam e se convertem em mastócitos, que produzem as imunoglobulinas. Os folículos primários estão presentes nas tonsilas palatinas humanas, desde a 16ª semana de gestação.^{5,6}

As criptas tonsilares são um fundo de saco (cego), que muitas vezes se ramificam até um tecido linfoide submucoso, aumentando consideravelmente a superfície de estimulação antigênica direta. Nas tonsilas palatinas normais, a abertura das criptas é semelhante a fissuras, onde a parede das criptas está em aposição.¹ O epitélio das tonsilas palatinas é críptico e reticulado, contendo células M, numerosos linfócitos, macrófagos, células dendríticas e pode conter alguns granulócitos.⁵ Estas células captam os antígenos e os transportam para a região extrafolicular ou para os folículos linfoides. Na região extrafolicular se interdigitam células dendríticas, e os macrófagos processam os antígenos e os apresentam aos linfócitos T auxiliaadores (T *helper*-Th). Estes linfócitos estimulam a proliferação e o desenvolvimento de linfócitos foliculares B e seu desenvolvimento como células B de memória estimuladoras dos anticorpos, capaz de migrarem para a nasofaringe e outros sítios, ou como células plasmáticas produtoras de anticorpos, que são liberados na luz da cripta.⁵ Durante uma infecção crônica, o epitélio superficial pode ficar ulcerado e a superfície e o epitélio da cripta ficam infiltrados por granulócitos neutrófilos, causando uma criptite e abscessos nas criptas.

As tonsilas palatinas protegem o acesso tanto ao trato respiratório quanto ao trato digestivo, cuja função principal é discriminar entre os patógenos, potencialmente infecciosos, e entre os antígenos inócuos do ar e dos alimentos.^{7,8,9} As tonsilas palatinas são o primeiro sítio de contato com uma variedade de microorganismos e outras substâncias antigênicas, presentes nos alimentos e no ar inalado⁹ e, como órgãos linfáticos secundários, as tonsilas palatinas processam antígenos. Pequenas quantidades de antígenos são transportados, através do epitélio reticular, pelas células M e pelas células apresentadoras de antígenos.^{10,11}

O anel de Waldeyer desempenha um papel de indutor imunológico como componente do tecido linfoide associado às mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue* - MALT).¹² As tonsilas palatinas contém células B que, como resposta aos antígenos, se diferenciam em células plasmáticas que geram a IgA polimérica resultando em uma imunidade sistêmica das mucosas.¹² As IgG, IgA e a IgM são detectadas muito precocemente no material secretor da faringe e no tecido no teto da faringe, a partir da 5^a semana de gestação. As tonsilas palatinas produzem imunoglobulinas já a partir do estágio fetal, embora não adquiram níveis importantes, até o nascimento.¹³

Enquanto os 5 isotipos das imunoglobulinas são produzidos nas amígdalas palatinas, a IgA é o produto mais importante do sistema imunológico das tonsilas palatinas. A IgA, na sua forma dimérica, pode-se juntar ao componente secretor transmembrana, para formar a IgA secretora, que é um componente necessário do sistema imune das mucosas das vias aéreas superiores. Embora o componente secretor seja produzido somente no epitélio extra-tonsilar, as tonsilas palatinas produzem imunócitos com a cadeia dos carboidratos J.¹⁴ Este componente é necessário para a união dos monômeros da IgA entre si e também com o componente secretor, sendo um produto importante na atividade das células B nos folículos das tonsilas palatinas. As tonsilas palatinas da criança têm uma maior concentração de linfócitos que as dos adultos, e os linfócitos T auxiliares (T *helper*-Th) e os citotóxicos se incrementam nas tonsilas palatinas doentes, sendo que o nível alto das imunoglobulinas no período pré-tonsilectomia, é devido ao constante estímulo antigênico das tonsilas infectadas.^{15,16}

A tonsilectomia palatina indiscriminada foi uma prática comum nas primeiras décadas do século passado, quando a infecção das tonsilas foi implicada, como causa de muitas das doenças da infância. O impacto imunológico da tonsilectomia nas crianças foi durante muito tempo, um debate entre os Otorrinolaringologistas, os Pediatras, os Imunologistas e os Médicos de Família. Em muitos países da América Latina, alguns médicos bem como os pais, têm medo da tonsilectomia, porque estão preocupados que a remoção das tonsilas palatinas e das adenoides possa afetar o sistema imune e, como consequência, os pacientes sofrerão de um maior número de infecções recorrentes da garganta. Outros têm medo que a cirurgia possa causar esterilidade, obesidade e alterações permanentes da voz.

Atualmente as duas indicações mais comuns para a tonsilectomia são as infecções recorrentes da garganta e os transtornos obstrutivos do sono por hipertrofia acentuada do tecido adenotonsilar. Outras indicações para a cirurgia são os problemas ortodônticos, caseum, halitose e a tonsilite crônica.¹⁷ A tonsilectomia é o segundo procedimento cirúrgico ambulatorial pediátrico mais frequentemente

realizado nos Estados Unidos (o primeiro é a postectomia).¹⁸ As cifras da adenotonsilectomia (A&T) pediátrica e nos adolescentes variam consideravelmente em cada país, provavelmente como resultado da persistência das diferenças nas indicações das A&T e da terapia antibiótica.¹⁹

As publicações de 1978 a 1986 mostraram que as taxas de tonsilectomia para o tratamento das infecções de garganta diminuíram. Entretanto, a frequência das alterações obstrutivas do sono como principal indicação de tonsilectomia aumentou.²⁰ Um estudo recente mostrou que a taxa global da incidência da tonsilectomia aumentou nos últimos 35 anos, sendo os transtornos obstrutivos do sono, decorrentes da hipertrofia adenotonsilar, a indicação principal para a cirurgia.²¹

A tonsilectomia é um processo cirúrgico com uma morbidade associada significativa. Uma complicação comum da tonsilectomia é o sangramento, durante ou após a cirurgia.¹⁷ As taxas de mortalidade da tonsilectomia são estimadas entre 1 em 16.000 até 1 em 35.000, com base de dados de 1970.²² Existe uma controvérsia médica a respeito dos possíveis efeitos secundários relacionados com a remoção das tonsilas cronicamente infectadas e/ou hipertróficas, e os possíveis efeitos causados pela eliminação, no hospedeiro, da barreira de defesa do anel de Waldeyer.

Impacto da adenoidectomia, tonsilectomia e da adenotonsilectomia na imunidade

Com a tonsilite crônica ou recorrente, o processo de controle do transporte e da apresentação dos antígenos altera-se devido ao desprendimento das células M do epitélio tonsilar²³ e, em consequência, o influxo direto dos antígenos expande desproporcionalmente a população dos clones das células B maduras. Algumas células B de memória se transformam em imunócitos IgA na cadeia J+ de carboidratos. Se os linfócitos tonsilares estão sobrecarregados de trabalho, por uma estimulação antigênica persistente, podem ser incapazes de responder a outros antígenos e as tonsilas ficam sem a habilidade de funcionar adequadamente na proteção local e no fortalecimento do sistema imune secretor.¹⁷

Em 1954, o *Journal of Public Health* relatou que “*A ausência das amígdalas (tonsilas palatinas) coloca a pessoa em um risco maior para desenvolver pólio bulbar ou bulboespinhal. De 85 pacientes que apresentaram pólio bulbar, 85,9% fizeram a tonsilectomia. A taxa de poliomielite bulbar nos que todavia ainda tinham as suas amígdalas foi de 14,1%. Em 39 pacientes com paralisia bulbar, 35 haviam sido submetidos à tonsilectomia, numa proporção de 90%. Destes 35 pacientes com paralisia bulbar que foram tonsilectomizados, somente 4 foram submetidos à tonsilectomia nos últimos 12 meses e somente 1 nos 2 meses anteriores ao aparecimento da poliomielite.*”²⁴ No mesmo ano, Anderson e Rondeau em 1954 publicaram um artigo com base nas histórias epidemiológicas de 2.669 casos de poliomielite durante a epidemia de 1946. Em todos os grupos de idade, 71,4 % dos 535 casos de pólio bulbar tinham anteriormente realizado tonsilectomia, em comparação com 28,2 % dos 936 casos de pólio espinhal graves; 36,2% dos 908 casos de pólio espinhal moderada, 34,8% dos 299 casos de pólio da forma não paralítica. Os resultados destes estudos mostram que um antecedente de tonsilectomia é 2 a 3 vezes mais frequente nos pacientes com pólio bulbar, do que nos pacientes com pólio espinhal ou pólio da forma não paralítica.²⁵

Muitos relatos da década de 1940 sugeriam que a tonsilectomia pode predispor à pólio e deverá ser evitada durante a estação do verão quando a pólio tem maior ocorrência²⁶. Ogra²⁶⁻²⁸ mostrou que a resposta de anticorpos da mucosa, para a vacina da pólio nas secreções da nasofaringe ficou diminuída de maneira acentuada após a adenoidectomia/tonsilectomia (A & T) e compara com a resposta antes da cirurgia. Em 1971 o autor mostrou que as duas cirurgias combinadas (A & T) nas crianças reduz os níveis de anticorpos IgA para o vírus da pólio de 3 – 4 vezes, nas secreções da nasofaringe, retardando ou cancelando a resposta imune local à vacina da pólio oral subsequente.

Em 1971, foi relatado um aumento na incidência do linfoma de Hodgkin em crianças tonsilectomizadas, em Nova York.²⁷⁻²⁸ Entretanto, Langman e Kaplan²⁹ revisando a evidência da associação entre a tonsilectomia e o linfoma de Hodgkin, as duas situações podem compartilhar algumas características epidemiológicas, tais como o nível socioeconômico, mas não há evidência que a tonsilectomia cause o linfoma de Hodgkin. Scadding³⁰ considera que a associação da tonsilectomia e do linfoma de Hodgkin possa ser mais relacionada com a tonsilite crônica do que com a tonsilectomia. Vestergaard³¹ encontrou que a tonsilectomia estava associada com um risco maior para o linfoma de Hodgkin entre pessoas que eram < 15 anos de idade, enquanto que pessoas >15 anos tinham um risco significativamente maior para o linfoma de Hodgkin entre 1 a 4 anos após a tonsilite. Como as tonsilites geralmente precedem a tonsilectomia, não pode ser descartado que a tonsilite grave, em vez da extração das tonsilas palatinas, poderia estar associada com um risco aumentado para o linfoma de Hodgkin.³¹

Muitos estudos atribuem alterações nas concentrações das imunoglobulinas séricas, após a tonsilectomia³³. Veltri *et al.*³⁴ relataram uma diminuição estatisticamente significativa, ainda que dentro do parâmetro da normalidade, nos níveis de IgG, enquanto que as IgA, IgM, e IgD permaneciam inalteradas. Lal *et al.*³² também encontraram níveis reduzidos de IgG, embora não menores que os controles ($p < 0.01$). Kerr *et al.*³⁵ realizaram medidas dos níveis séricos das imunoglobulinas em 96 crianças que foram submetidas à tonsilectomia para episódios de dores de garganta recorrentes. Encontraram níveis de IgA, IgM e IgG semelhantes aos das crianças normais e 7-29% das crianças tinham níveis séricos ‘baixos’ de IgA. Jeschke e Stroder³⁶ realizaram tonsilectomia em crianças e encontraram que a IgG sérica e a IgA salivar diminuiu durante 3 anos. D’Amelio *et al.*³⁷ observaram que a IgA salivar não se reduziu, mas sim houve uma diminuição da IgA sérica em pacientes adultos previamente tonsilectomizados (16-24 anos de idade).

Prusek *et al.*³⁸ encontraram valores normais de linfócitos T e B em crianças 4-10 meses após a tonsilectomia realizada para casos de tonsilite crônica. Lal *et al.*³² relataram que o nível pré-operatório médio da IgA e da IgG foi significativamente maior nos pacientes com tonsilite crônica, que no grupo controle; os valores diminuíram significativamente, um mês após a tonsilectomia, e os valores pós-operatórios foram comparáveis aos do grupo controle. Cantani *et al.*³⁹ encontraram que a IgA salivar, bem como a IgA sérica, reduziram-se significativamente 4 meses após a A&T realizada em crianças. Sainz *et al.*⁴⁰ dosaram os níveis de IgG, IgM e IgA em pacientes com tonsilite crônica, e relataram que o aumento dos níveis

das imunoglobulinas no pré-operatório, que se reduziu significativamente após a cirurgia e não houve nenhuma alteração nos níveis das frações do complemento C3 e C4 nem antes e nem depois da tonsilectomia.

Friday *et al.*⁴¹ estudando 268 crianças com idades entre 1-16 anos avaliaram antes e depois da tonsilectomia, da adenoidectomia ou da combinação das duas (A & T) os níveis séricos da IgA, da IgG e da IgM. Encontraram um nível menor de IgG no grupo da A & T do que no grupo controle, mas sem relação entre as mudanças nos níveis das imunoglobulinas, com a frequência das infecções de garganta, durante um seguimento de 16-30 meses.

Vários investigadores relataram um nível mais alto de IgG e IgA em pacientes com tonsilite crônica. Sennaroglu *et al.*⁴² relataram que a tonsilectomia melhorou a quimiotaxia anormal dos neutrófilos e mostrou um efeito positivo no sistema imunológico dos pacientes com tonsilite crônica. El-Ashmawy *et al.*⁴³ relataram aumentos nos níveis de IgG e IgA no soro dos pacientes com tonsilite crônica, enquanto que os níveis de IgM não se alteram de modo significativo e que 2 meses após a tonsilectomia, os níveis de IgG e IgA do soro se reduziram significativamente. Kaygusuz *et al.*⁴⁴ mostraram que os níveis de IgA, IgG e IgM, frações do complemento (C3, C4), linfócitos T citotóxicos e linfócitos B ativados, aumentaram nos pacientes com tonsilite crônica como uma resposta ao estímulo bacteriano crônico. A tonsilectomia restaura estes parâmetros à normalidade removendo os estímulos bacterianos sem afetar negativamente as funções imunológicas dos pacientes.

Popp *et al.*⁴⁵ relataram que a remoção das tonsilas não inibiu o desenvolvimento do sistema imune de 160 crianças com idade entre 0,5-11 anos após a tonsilectomia, e compararam com 302 crianças pareadas pela idade e que não haviam sido submetidas ao procedimento. Nas crianças tonsilectomizadas a incidência das infecções no trato respiratório superior não aumentou, quando comparada com o grupo controle. Os níveis das imunoglobulinas encontravam-se dentro da normalidade, entretanto os níveis da IgA nas crianças tonsilectomizadas ficou menor, enquanto a IgM e a IgG não se alteraram de modo significativo. Zielnik-Jurkiewicz *et al.*⁴⁶ observaram níveis séricos elevados, estatisticamente significantes, da IgA, da IgM e a IgA em pacientes com hipertrofia das adenoide e das tonsilas comparadas com aqueles do grupo controle antes da cirurgia. Um mês após a A & T, os níveis séricos das imunoglobulinas diminuíram de maneira significativa.

Van den Akker *et al.*⁴⁷ avaliaram 300 crianças com idades entre 2 e 8 anos, com sintomas de infecções tonsilares recorrentes ou hipertrofia tonsilar, que foram aleatoriamente colocadas em dois braços do estudo: ou para A&T ou para esperar observando (espera vigilante). Amostras do soro foram obtidas no início do estudo e com 1 ano de seguimento. Os níveis de IgG1 e IgG2 diminuíram mas permaneceram dentro dos parâmetros para a idade, nos 2 braços do estudo. Os níveis de IgM e IgA diminuíram um pouco, mas mesmo assim permaneceram elevados. O nível de IgA no grupo A&T diminuiu em um grau significativamente maior, em comparação com o grupo da espera vigilante, mas esta diferença desapareceu nos casos em que as crianças apresentaram infecções frequentes das vias aéreas superiores. Em geral, não se encontrou uma relação entre os níveis das imunoglobulinas e o número das infecções

de garganta ou das infecções das vias aéreas superiores, com 1 ano de seguimento. Este achado indica que a mucosa com o tecido linfoide remanescente pode compensar a perda das tonsilas palatinas e das adenoides.

Amintehran *et al*⁴⁸ estudando 25 crianças programadas para a A&T não encontraram uma diferença significativa nos valores séricos no pré e no pós-operatório das IgM, IgA, IgG e IgA. Houve uma pequena elevação no pós-operatório das subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Santos *et al*⁴⁹ estudaram o impacto, em curto e em longo prazo, da tonsilectomia na imunidade celular e na humoral. Neste estudo prospectivo, longitudinal, foram incluídas 29 crianças referidas para a A&T, devido à hipertrofia tonsilar. Amostras séricas de IgA, IgM, e IgG e a contagem de linfócitos foram analisadas em 3 momentos distintos: antes da cirurgia, 1-2 meses após a cirurgia, e 12-14 meses após a cirurgia. As contagens de células TCD4+ aumentaram significativamente logo após a cirurgia, e os valores da IgA e da IgG se reduziram significativamente em longo prazo, porém dentro dos limites normais para este grupo etário.

Bitar *et al*⁵⁰ em um artigo de revisão, dos artigos publicados entre os anos de 1971 e 2009, e os dados não publicados pelo autor em 2010, incluíram um total de 1665 pacientes, com idades entre 1,5 anos e 30 anos. Foram revisados vinte e um estudos que incluíram 943 pacientes e foi encontrado que a A&T não mostra um efeito negativo sobre o sistema imune, enquanto que seis estudos que incluíram 722 pacientes mostraram que a A&T tinha um efeito negativo no sistema imunológico. Todos os estudos que mostraram um efeito negativo foram levados a cabo antes de 1997.

Conclusão

A maioria dos primeiros trabalhos publicados sobre o assunto não avaliou o sistema imunológico ANTES da cirurgia, e não incluiu um grupo controle não cirúrgico. A maioria relatou uma diminuição da secreção de IgA, IgG e IgM após a adenotonsilectomia. As publicações mais recentes relataram que a produção de anticorpos mostra uma redução transitória, ainda que dentro dos níveis da normalidade, e sem um aumento das infecções das vias aéreas superiores. Até hoje não existem estudos que demonstrem um impacto clínico significante da tonsilectomia no sistema imunológico.

Referências bibliográficas

1. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. *Immunology Today* 1998;19(9):414-421.
2. Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol (Berl)*. 2001;204(5):367-73.
3. Richardson MA. Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am*. 1999;83:75-83.
4. Jung KY, Lim HH, Choi G, et al. Age-related changes of IgA immunocytes and serum and salivary IgA after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;523:115-119.
5. Brandtzaeg P. Immune functions and immunopathology of palatine and nasopharyngeal tonsils. In: Bernstein JM, Ogra PL (Eds.), *Immunology of the Ear*, Raven Press, New York, 1987, pp. 63-106
6. Brandtzaeg P. Immunological functions of adenoids. In: van Cauwenberge P, Wang DY, K. Ingels K, Bachert C (Eds.), *The Nose*, Kugler Publications, The Hague, 1998, pp. 233-246.
7. Koch RJ, Brodsky L. Qualitative and quantitative Immunoglobulin production by specific bacteria in chronic tonsillar disease. *Laryngoscope* 1995;105:42-48.
8. Macaubas C, DeKruyff RH, Umetsu DT. Respiratory tolerance in the protection against asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003, 2:175-186.

9. Richtsmeier WJ, Shikhani AH, The physiology and immunology of the pharyngeal lymphoid tissue, *Otolaryngol. Clin. North Am.* 20 (1987) 219-229.
10. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D, Implication of immunological abnormalities after adenotonsillectomy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 64 (2002) 127—132.,
11. Paulussen C, Claes G, Jorissen M. Adenoids and tonsils, indications for surgery and immunological consequences of surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54:403-408.
12. Brandtzaeg P. The B-cell development in tonsillar lymphoid follicles. *Acta Otolaryngol.* 1996;523(suppl):55-59
13. Redondo Ventura F, Guerrero Gilabert D, Reina García P, López Aguado D. Niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes adenoamigdalectomizados. Un misterio sin resolver. *Acta Otorrinolaring Esp* 2000;51(5): 403-406.
14. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:S69-S76.
15. Lopez-Gonzalez MA, Sanchez B, Mata F, Delgado F, Tonsillar lymphocyte subsets in recurrent acute tonsillitis and tonsillar hypertrophy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 43 (1998) 33-39.
16. El-Ashmawy S, Taha A, Fatt-hi A, Basyouni A, Zaher S. Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis, *J. Laryngol. Otol.* 94 (1980) 1037-1045.
17. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, JJ, MD6, Darrow DH, Giordano T, Litman RS, Li KK, Mannix ME, Schwartz RH, Setzen G, Wald ER, Wall W, Sandberg G, Patel. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 2011;144:S1.
18. Cullen KA, Hall MJ, Golosinskiy A. Ambulatory Surgery in the United States, 2006. National Health Statistics reports no. 11, revised. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009.
19. Faramarzi A, Kadivar MR , Tavasoli M. Assessment of the consensus about tonsillectomy and/or adenoidectomy among pediatricians and otolaryngologists. *Internat J Ped Otorhinolaryng* 74 (2010) 133–136
20. Rosenfeld RM, Green RP. Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99:187-191.
21. Erickson BK, Larson DR, St Sauver JL, et al. Changes in incidence and indications of tonsillectomy and adenotonsillectomy, 1970-2005. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:894-901.
22. Pratt LW, Gallagher RA. Tonsillectomy and adenoidectomy: incidence and mortality, 1968–1972. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1979;87:159-166.
23. Ikinciogullari A, Dogu F, Ikinciogullari A. Is immune system influenced by adenotonsillectomy in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;66(3):251-7.
24. Absence of tonsils, adenoids linked to polio susceptibility. *Ellensburg Daily Record.* April 5, 1954.
25. Anderson GW, Rondeau JL. Absence of Tonsils as a Factor in the Development of Bulbar Poliomyelitis, *The Journal of the American Medical Association,* 1954, 155 (13) 1123-1130
26. Ogra PL, Karzon DT Distribution of poliovirus antibody in serum, nasopharynx and alimentary tract following segmental immunization of lower alimentary tract with poliovaccine. *J Immunol* 1969;102:1423–1430.
27. Vianna NJ, Greenwald P, Davies JNP. Tonsillectomy and Hodgkin's disease. *Lancet* 1971;2:168-9
27. Ogra PL, Effect of tonsillectomy and adenoidectomy on nasopharyngeal antibody response to poliovirus, *N. Engl. J. Med.* 284 (1971) 59—64.
28. Vianna NJ, Greenwald P, Davies JNP. Tonsillectomy and Hodgkin's disease. *Lancet* 1971;2:168-169
29. Langman AW, Kaplan MJ. Hodgkin's disease and tonsillectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 1987;20:399-404
30. Scadding GK. Immunology of the tonsil: a review. *J Royal Soc Medicine* 1990;83:104-107
31. Vestergaard H, Westergaard T, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Melbye M. Tonsillitis, tonsillectomy and Hodgkin's lymphoma. *Int. J. Cancer* 2010;127:633–637.
32. Lal H, Sachdeva OP, Mehta HR. Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis. *J Laryngol Otol.* 1984;98(12):1213-1216.
33. Yadav RS, Yadav SP, Lal H. Serum immunoglobulin E levels in children with chronic tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992;24(2):131-134.
34. Veltri RW, Sprinkle PM, Keller SA, Chicklo JM. Immunoglobulin changes in a pediatric otolaryngic patient subsequent to T & A. *J Laryngol Otol.* 1972;86(9):905-916.
35. Kerr AI, Busuttill AA, Meudell CM. A study of serum IgA levels in children undergoing tonsillectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1977;2(2):85-91.

36. Jeschke R, Stroder J, Verlaufsbeobachtung klinischer und immunologischer Parameter, insbesondere des Speichel-IgA, bei tonsillektomierten Kindern, *Klin Padiat* 192 (1980) 51-60.
37. D'Amelio R, Palmisano L, Le Moli S, Seminara R, Aiuti F, Serum and salivary IgA levels in normal subjects: comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized subjects, *Int. Archs Allergy Appl. Immunol.* 68 (1982)256-259.
38. W. Prusek, T. Agopsowicz, M. Podwysocka, T and B lymphocytes in peripheral blood and tonsils of children after tonsillectomy, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1983;31:489-496.
39. Cantani A, Bellioni P, Salvinelli F, Buscino L (1986) Serum immunoglobulins and secretory IgA deficiency in tonsillectomized children. *Ann Allergy* 57:413M-16
40. Sainz M, Gutierrez F, Moreno PM, Munoz C, Ciges M. Changes in immunologic response in tonsillectomized children. I. immunosuppression in recurrent tonsillitis, *Clin. Otolaryngol.* 1992;17: 376-379.
41. Friday GA, Paradise JL, Rabin BS, et al. Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. *Ann Allergy.* 1992;69:225-230.
42. Sennaroglu L, Onerci M, Hascelik G, The effects of tonsillectomy and adenoidectomy on neutrophil chemotaxis, *Laryngoscope* 103 (1993) 1349-1351.
43. El-Ashmawy, A. Taha, A. Fatt-hi, A. Basyouni, S. Zaher, Serum immunoglobulins in patients with chronic tonsillitis, *J. Laryngol. Otol.* 1980;94:1037-1045.
44. Kaygusuz I, Gödekmerdan A, Karlidag T, Erol Keles, Yalçın S, Aral I, Yildiz M. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 2003;67:1311-1315.
45. W. Popp, K.R. Herkner, Tonsillectomy and the immune system: a long-term follow up comparison between tonsillectomized and non-tonsillectomized children, *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1994;251: 423-427.
46. Zielnik-Jurkiewicz B, Jurkiewicz D, Implication of immunological abnormalities after adenotonsillotomy, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2002;64:127-132.
47. van den Akker EA, Sanders EAM, van Staaïj BK, Rijkers GT, Rovers MM, Hoes AW, Schilder AGM. Long-term effects of pediatric adenotonsillectomy on serum immunoglobulin levels: results of a randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:251-256.
48. Amintehran E, Kamrava, SK, Ghalebarghi B, Behzadi AH, Sobhkhiz A, Javadinia S. Serum Immunoglobulin Values and Lymphocytes Phenotypes, in Children Undergoing Adenotonsillectomy. *Int J Clin Pediatr* 2012;1(1):25-29
49. Santos FP, Weber R, Fortes BC, Pignatari SSN. Short and long term impact of adenotonsillectomy on the immune system. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(1):28-34.
50. Bitar MA, Dowli A, Mourad M, Rameh C, Ataya NF, Najarian A, Chakhtoura M, Abdelnoor A, Effect of tonsillectomy on the immune system: where do we stand now? poster presentation at the 2014 ASOHN annual meeting, Brisbane, Australia