

# SISTEMA COMPLEMENTO: ATIVAÇÃO, REGULAÇÃO E DEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS E ADQUIRIDAS

\*G.R. ITURRY-YAMAMOTO, C.P. PORTINHO

Unidade de Hemodinâmica - Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Departamento de Farmacologia - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

UNITERMOS: Sistema complemento. Ativação. Regulação. Deficiências. Imunidade humoral. Sistema imune.

KEYWORDS: Complement system. Activation. Regulation. Deficiencies. Humoral immunity. Immune system.

## INTRODUÇÃO

O sistema complemento (SC) é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos. Está constituído por um conjunto de proteínas, tanto solúveis no plasma como expressas na membrana celular, e é ativado por diversos mecanismos por duas vias, a clássica e a alternativa.

A incidência das imunodeficiências primárias ou genéticas é de cerca de 1:10.000 crianças, excluindo-se a deficiência seletiva assintomática de IgA. O SC compreende apenas 2% destas, como demonstra a figura 1. A deficiência de uma ou mais proteínas da cascata do SC, contudo, poderá ser responsável pela suscetibilidade aumentada a várias doenças. As deficiências podem ser genéticas, quando poderão faltar componentes de ativação, de regulação ou mesmo de receptores ou adquiridas<sup>2</sup>.

As deficiências de proteínas do SC são incomuns, mas não raras. Por exemplo, a frequência da deficiência heterozigótica de C2 é de cerca de 1:100 nascidos vivos, enquanto que da homozigótica é de cerca

Figura 1 – Distribuição relativa das imunodeficiências primárias. A deficiência primária mais comum dentro do sistema complemento é a de C2.



de 1:10.000. A deficiência dos componentes iniciais da via clássica pode estar associada com saúde normal, doenças do colágeno ou infecções. As deficiências de C3 ou de proteínas reguladoras de C3 frequentemente levam a infecções severas. As deficiências de componentes da via alternativa ou da via efetora comum podem acarretar infecções, particularmente por *Neisseria spp.* A deficiência de inibidor de C1 causa angioedema<sup>2</sup>.

## Evolução do SC

Designa-se SC a um complexo protéico polimolecular constituído por várias

substâncias que se encontram no plasma sanguíneo, nas membranas celulares e desempenham um papel importante em diferentes tipos de reações imunoinflamatórias<sup>3</sup>. A tabela 1 mostra algumas propriedades dos componentes plasmáticos do SC.

Nos mamíferos, o SC tem um papel importante nos mecanismos de defesa inatos e adquiridos. Trata-se de um sistema antigo de defesa, já presente nos deuterostomos invertebrados. Nessa espécie, assim como nos *agnathans* (as espécies vertebradas mais primitivas), a via alternativa está

### \*Correspondência:

R. Ramiro Barcelos, 2.350 – sala 2061  
Cep: 90035-003 – Porto Alegre – RS

**Tabela I – Componentes plasmáticos da cascata do sistema complemento.**

<b>Componente</b>	<b>PM (kd)</b>	<b>Concentração sérica (ng/ml)</b>	<b>TL</b>	<b>Produtos da ativação</b>	<b>Comentários sobre as funções</b>
Via clássica					
C1	900				Inicia ativação da via clássica.
C1q	410	75	+		Liga-se a porção Fc da Ig.
C1r	85	50	+	C1r	Protease sérica, cliva C1s.
C1s	85	50	+	C1s	Protease sérica, cliva C4 e C2.
C4	210	200-500	-	C4a C4b	C4a é uma anafilatoxina. C4b forma ligações covalentes com as superfícies ativadoras, onde faz parte da C3 convertase.
C2	110	20	+	C2a C2b	Protease sérica, faz parte da C3 e C5 convertases
Via Alternativa					
Fator B	93	200	+	Ba Bb	Bb é uma protease que faz parte de C3 e C5 convertases.
Fator D	25	1-2	+	D	Protease que circula na forma ativa, cliva o fator B.
C3 (pertence à via clássica também)	195	550-1200	-	C3a C3b	C3a é uma anafilaxina. C3b forma ligações covalentes com a superfície ativadora, onde é parte da C3 e C5 convertases; atua também como opsonina.
Properdina	220	25			Estabiliza a C3 convertase da via alternativa.
Via efetora comum					
C5	190	70	+	C5a C5b	C5a é uma anafilaxina. C5b inicia a formação do CLM.
C6	128	60			Componente do CLM.
C7	121	60			Componente do CLM.
C8	155	60	+		Componente do CLM.
C9	79	60	+		Componente do CLM, sofre polimerização para formá-lo.

**PM= peso molecular. Kd=Kilodalton. TL=termolabilidade. CLM=Complexo Lítico de Membrana. Ig=Imunoglobina.**

presente, e o SC parece estar envolvido principalmente na opsonização de material estranho. Com a emergência das imunoglobulinas no peixe cartilaginoso, aparecem também as vias clássica e lítica. O resto das espécies peclotérmicas, desde os teleostos aos répteis, parece ter um SC bem desenvolvido, lembrando aquele dos vertebrados homeotérmicos. Contudo, há diferenças importantes que permanecem. Ao contrário dos homeotérmicos, diversas espécies

de peclotérmicos atualmente possuem múltiplas formas de componentes do SC (C3 e fator B), que são estrutural e funcionalmente mais diversificados do que nos vertebrados mais evoluídos. É notório que as formas múltiplas de C3 que foram caracterizadas em vários peixes teleostos são capazes de ligar-se a várias superfícies que ativam o SC<sup>4</sup>.

#### **Representação dos Componentes do SC**

Os componentes da via clássica, assim

como da via terminal, são designados com o símbolo "C" seguidos com o número correspondente (C1, C3, etc.). Já os componentes da via alternativa, exceto C3, são designados com nomes convencionais ou símbolos diferentes (exemplo: fator D, fator B, properdina). A designação dos componentes ativados é feita por uma barra colocada sobre o símbolo da proteína ou do complexo protéico correspondente (exemplo: C1-C4b2a, fator B, etc.). Os produtos

da clivagem enzimática são designados por letras minúsculas que seguem o símbolo de determinado componente (exemplo: C5a, C5b). Quando o componente ou fragmento é inativado, é adicionada a letra "i" (exemplo: C3bi, Bbi)<sup>5</sup>.

As proteínas do SC são sintetizadas principalmente nos hepatócitos e macrófagos/monócitos<sup>6,7</sup>, além de outros tecidos<sup>8</sup>. As proteínas reguladoras ligadas à membrana celular são sintetizadas nas células sobre as quais estão expressas<sup>9</sup>.

O SC constitui-se num dos principais efetores da imunidade humoral assim como da inflamação<sup>10,11</sup>. O SC participa dos seguintes processos biológicos: fagocitose, opsonização, quimiotaxia de leucócitos, liberação de histamina dos mastócitos e basófilos e de espécies ativas de oxigênio pelos leucócitos, vasoconstrição, contração da musculatura lisa, aumento da permeabilidade dos vasos, agregação plaquetária e citólise<sup>11-18</sup>.

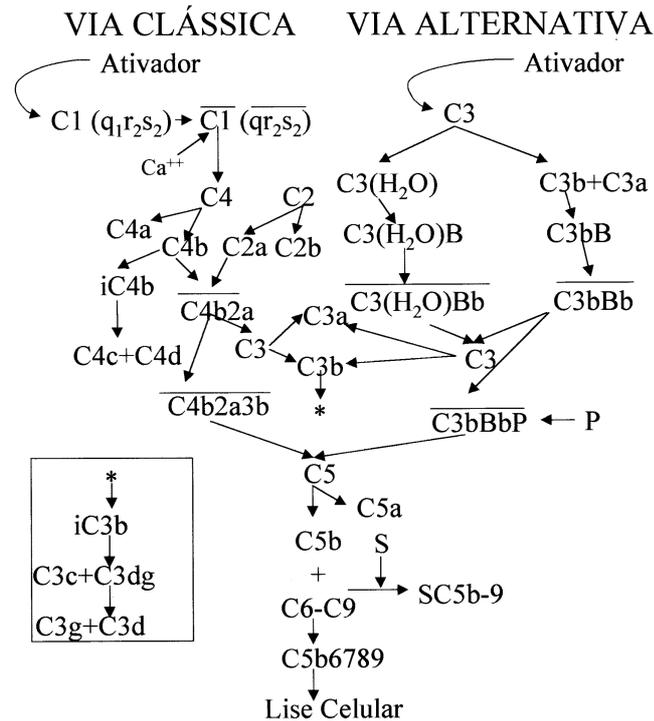
**Ativação do SC**

Para que o SC exerça as suas funções, deve ser ativado, originando assim uma série de fragmentos com diferentes características e funções específicas. Esta ativação ocorre por duas vias: a clássica e a alternativa. Cada uma delas é desencadeada por fatores diferentes, sendo o início da ativação diferente para cada uma, mas que convergem em uma via comum a partir da formação de C3b<sup>11,19</sup>.

Sua ativação tanto pela via clássica como pela via alternativa leva à formação do complexo lítico de membrana (CLM), que destrói células. A opsonização leva ao reconhecimento das moléculas do SC pelos receptores para complemento nos fagócitos e pelas imunoglobulinas<sup>18</sup>. A figura 2 mostra as duas vias de ativação da cascata do SC.

A ativação da via clássica do SC é iniciada pela ligação de C1q à porção Fc (fragment crystalline) de uma imunoglobulina. A via

**Figura 2 – Cascata do sistema complemento. As vias clássica e alternativa terminam na via efetora comum, que gera o complexo lítico de membrana.**



alternativa é ativada continuamente na fase fluída em pouca intensidade; na presença de um ativador exógeno, esta é amplificada. Isso inicia uma cascata de eventos proteolíticos, resultando na formação de C5 convertase da via clássica e alternativa, que cliva a molécula de C5 em C5b e C5a. O C5b liga-se, por sua vez, a C6, C7 e C8 para formar o complexo C5b-8. A ligação de C9 forma o C5b-9 ou CLM. Esse complexo liga-se à membrana das células-alvo e provoca a formação de "poros", que permitem um influxo descontrolado de água e íons, com turgência e lise celular subsequentes. Para controlar a atividade do SC, há inibidores endógenos regulados pela própria citólise. Essa regulação protege as células autólogas do ataque do SC<sup>20</sup>.

**O Controle da Ativação e Fuga do Ataque Imune por Microrganismos: a Subversão Imune.**

Alguns microrganismos desenvolveram

meios de evitar a opsonização e a ação lítica do SC<sup>18</sup>. Este mecanismo é conhecido como subversão imune. O bacilo da tuberculose é capaz de cobrir-se com a proteína C3 e invade os macrófagos através da interação com receptores do SC<sup>21</sup>. Os vírus também possuem essa capacidade de fugir ao ataque imune mediado por anticorpos e SC. O herpesvírus e o coronavírus codificam proteínas ligantes às porções Fc de IgG, que inibem a atividade dessas imunoglobulinas. O herpesvírus, assim como o *vaccinia* vírus e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) tipo I têm a capacidade de interferir no SC, tanto por incorporação nos seus envelopes de proteínas reguladoras do complemento, como por expressão de moléculas virais que mimetizam a função dessas proteínas reguladoras. O vírus do HIV tem, ainda, uma proteinase que cliva o componente C3<sup>22</sup>. O vírus do herpes simples tipo I (HSV-1) tem glicoproteínas gE, gI

e gC, que o protegem do ataque imune; gE/gI formam um complexo que se liga ao domínio Fc de uma IgG, enquanto que gC liga-se à proteína regulatória de C3b<sup>23</sup>.

A molécula CD46, regulador do SC, é também um receptor para o vírus do sarampo. A distribuição ampla desse receptor contribui para a infecção por sarampo, mas também para uma proteção autóloga contra o ataque do SC<sup>24</sup>.

### Via Clássica de Ativação do SC

Essa via foi assim denominada por ser a primeira a ser descrita<sup>19</sup>. Formam parte dela os componentes C1, C4, C2 e C3 ativados em cascata.

#### Componente C1

Um complexo molecular multimérico com p.m. de 900 kD, composto de uma subunidade C1q, associada a duas moléculas C1r e duas moléculas C1s por ligações dependentes de cálcio<sup>25</sup>. C1q é a subunidade que se liga à molécula de imunoglobulina. C1r e C1s são esterases necessárias para a progressão da ativação da cascata<sup>26</sup>.

#### Componente C4

A segunda proteína sérica a ser ativada nesta via. É uma betaglobulina composta por três cadeias polipeptídicas denominadas alfa, beta e gama, com p.m. de 210 kD. A molécula de C4 contém uma ligação tioéster na cadeia alfa. A clivagem de C4 por C1s forma C4a e C4b. Como resultado desta clivagem, a ligação tioéster da cadeia alfa converte-se em uma ligação instável, suscetível ao ataque de grupos nucleofílicos<sup>26</sup>.

#### Componente C2

Consiste de uma cadeia polipeptídica com p.m. de 110 kD. A clivagem desta molécula forma C2a e C2b<sup>26</sup>. O componente C3 será descrito posteriormente.

### Ativação da Via Clássica do SC

A via clássica é ativada principalmente

por complexos antígeno-anticorpo e imunoglobulinas agregadas<sup>10</sup>. As imunoglobulinas humanas que iniciam a ativação do complemento pela via clássica pertencem às classes IgM e às subclasses IgG1, IgG2, IgG3<sup>9,10</sup>. A ativação da via clássica se inicia com a ativação de C1.

A reação entre o antígeno e o anticorpo forma um imunocomplexo criando um sítio na porção Fc da imunoglobulina acessível à ligação com C1q, iniciando-se assim a ativação de C1<sup>27</sup>. Após a geração seqüencial de diferentes sítios enzimáticos em C1r, é exposto um novo sítio enzimático em C1s transformando-se em uma enzima proteolítica, a C1-esterase<sup>28</sup>. Os íons Ca<sup>++</sup> são essenciais a fim de prevenir a dissociação de C1-esterase de C1q, o qual permanece ligado à membrana alvo através das imunoglobulinas<sup>2</sup>). A C1-esterase cliva dois outros componentes do complemento: C4 e C2, formando C4b que adere-se à membrana celular através de sua ligação tioéster, e C2a que permanece ligado a C4b na presença de íons Mg<sup>30</sup>, formando assim C4b2a, chamada também de C3-convertase da via clássica<sup>31</sup>, a qual por sua vez cliva C3 em C3a e C3b. Seqüencialmente, C3b se liga a C3-convertase, formando C4b2a3b; este novo complexo molecular pode agora clivar C5, sendo por isso chamado de C5-convertase da via clássica, formando-se C5a e C5b. C5b inicia a formação do CLM<sup>32</sup>, descrito posteriormente.

Moléculas de C3b formadas através da via clássica podem servir de substrato para a ativação da via alternativa. Este mecanismo é chamado de alça de amplificação<sup>9</sup>.

### Via Alternativa de Ativação do SC

Em 1954, Pillemer demonstrou que o complemento podia ser ativado por outros agentes, além do complexo antígeno-anticorpo<sup>33</sup>, pela evidência de que a incubação de soro não imune com polissacarídeos como o zimosan podia

levar ao consumo do complemento.

Uma proteína sérica, denominada properdina, parecia estar envolvida neste processo. Atualmente sabe-se que a principal função desta é estabilizar a convertase de C3 e C5<sup>9,34</sup>.

A ativação da via alternativa depende dos seguintes fatores: fator D, fator B, properdina e C3. O fator B (pré-ativador de C3) é uma betaglobulina termolábil, com p.m. de 93 kD, que consiste de uma única cadeia polipeptídica<sup>35</sup>. O fator D é uma alfa globulina termo lábil, de p.m. de 25 kD, que consiste de uma cadeia polipeptídica única<sup>35</sup>, uma enzima que existe no organismo na forma ativada<sup>34</sup>, e que cliva o fator B, formando Bb. A properdina, uma gamaglobulina tetramérica com p.m. de 220 kD<sup>30</sup>, é uma das proteínas reguladoras da via alternativa do complemento, sendo sua principal função estabilizar a convertase de C3 e C5<sup>9</sup>.

A molécula de C3 cumpre um papel importante no SC, já que faz parte de ambas as vias de ativação da cascata. É uma betaglobulina com p.m. de 195 kD. A molécula de C3 contém uma ligação tioéster interna inerte, a qual pode ser hidrolisada pela água, iniciando assim a ativação da via alternativa. Após a hidrólise, forma-se um grupo sulfidrila e outro éster<sup>9</sup>.

### Ativação da Via Alternativa do SC

A presença de certos agentes como determinados fungos e bactérias, alguns tipos de vírus e helmintos com determinadas características, especialmente a ausência de ácido siálico na membrana, são suficientes para ativar a via alternativa, através da ligação de uma ou mais moléculas de C3b na sua superfície<sup>28,36</sup>. A membrana da hemácia de coelho possui também esta propriedade<sup>37</sup>.

A via alternativa pode também ser ativada por lipopolissacarídeos presentes em membranas de várias bactérias, proteínas da

superfície viral e de parasitas, enzimas tipo tripsina, alguns imunocomplexos e o fator de veneno de cobra<sup>19,38</sup>. Há evidências de que alguns constituintes subcelulares do músculo cardíaco podem ativar a via alternativa<sup>39</sup>.

C3 é também ativado continuamente em pouca intensidade na fase fluída. Isto ocorre através de proteases séricas, moléculas nucleofílicas ou água que atacam a ligação tioéster. Quando esta ligação é hidrolisada, forma-se C3(H<sub>2</sub>O)<sup>9</sup>. A molécula de C3(H<sub>2</sub>O) formada, com uma conformação similar a C3b, na presença de íons Mg interage com o fator B formando C3(H<sub>2</sub>O)B, sobre o qual atua o fator D para formar C3(H<sub>2</sub>O)Bb, complexo chamado de C3-convertase de iniciação. Esta enzima, por sua vez, cliva novas moléculas de C3 em C3a e C3b. A ligação tioéster das moléculas de C3b sofre hidrólise, depositando-se sobre aceptores da superfície celular das partículas ditas ativadoras da via alternativa, como células infectadas por vírus, células tumorais, bactérias gram-negativas, fungos, protozoários<sup>28</sup>.

Na presença de íons Mg, C3b pode também se ligar ao fator B para formar C3bB. O fator D que circula como enzima ativa e não é consumido na reação, atua então na porção B da molécula para formar C3bBb, molécula lábil, sendo porém estabilizada pela agregação de uma molécula de properdina (P). A enzima C3bBbP resultante é denominada de C3-convertase de amplificação da via alternativa, clivando a seguir novas moléculas de C3 em C3a e C3b, sendo que este último pode ingressar na chamada "alça de amplificação", oferecendo mais C3b para a fase inicial desta via, ou se ligar ao complexo molecular C3bBb para formar C3bBb(C3b), denominada de C5-convertase da via alternativa que, assim como C4b2a3b da via clássica, cliva C5 em C5a e C5b. Esta última molécula inicia a formação do CLM (C5b6789)<sup>28,34</sup>.

### O Complexo Lítico de Membrana

O CLM é formado após a ativação de C5, C6, C7, C8 e C9.

#### Componente C5

É uma betaglobulina com p.m. de 190 kD, similar a C3 e C4, mas não contendo a ligação tioéster. A clivagem de C5 pela C5-convertase, tanto da via clássica como alternativa, forma C5a e C5b. C5a é uma potente anafilatoxina, além de ser o mais importante fator quimiotático derivado do SC<sup>28</sup>.

#### Componentes C6 e C7

São beta-2-globulinas com características similares. Ambos estão compostos de cadeias simples, com p.m. aproximado de 125 kD<sup>28</sup>.

#### Componente C8

É uma gama-1-globulina com p.m. de 155 kD, composta de três cadeias alfa, beta e gama. A cadeia beta contém o sítio de interação com C5b67<sup>28</sup>.

#### Componente C9

É uma alfa-globulina constituída por uma cadeia simples, com p.m. de 79 kD<sup>28</sup>. Uma característica importante desta molécula é a sua capacidade de formar polímeros<sup>40</sup>, propriedade importante na formação do CLM<sup>41</sup>.

### Formação do Complexo Lítico de Membrana

Uma vez formadas, as C5-convertases da via clássica ou alternativa atuam sobre as moléculas de C5 clivando-as em dois fragmentos, o menor C5a que se dissocia na fase fluída e o maior C5b. A formação de C5b marca o início da via efetora comum de ataque à membrana. C5b, fracamente ligado a C3b, liga-se a C6 para formar o complexo C5b-6 e posteriormente a C7, formando o complexo C5b67, dissociando-se de C3b<sup>9</sup>.

O complexo C5b67 dispõe de um sítio de ligação meta-estável para membranas, fosfolípidios ou outras proteínas. Na ausên-

cia de substratos apropriados, o complexo C5b67 sofre uma auto-agregação na fase fluída, perdendo sua potencial atividade citolítica. A ligação de C5b67 à membrana ocorre predominantemente através de interações hídras e hidrofóbicas na superfície da membrana. Após a ligação de C8, a molécula de C9 é incorporada para formar o complexo C5b6789<sup>9,42</sup>.

O complexo C5b6789 tem a capacidade de causar a lesão de membranas celulares<sup>42</sup>. No entanto, para formar um complexo altamente citolítico, é necessário que várias moléculas de C9 liguem-se ao complexo C5b6789 formando (C5b6789)<sub>n</sub>. Esta adição de C9 acelera o processo lítico consideravelmente. O tamanho da lesão na membrana depende do número de moléculas de C9 ligadas<sup>43</sup>. A ligação de várias moléculas de C9 resulta da polimerização destas envolvendo pontes dissulfeto<sup>41</sup>.

O CLM insere-se na membrana alvo, levando a alterações na estrutura e função desta, ocorrendo a saída de material citoplasmático de baixo peso molecular, a entrada de líquido e sais, levando ao intumescimento celular e conseqüente rompimento das membranas por lise osmótica<sup>43,44</sup>.

O mecanismo exato da lise celular mediada pelo SC continua sendo objeto de discussões. Existem duas hipóteses a respeito. Uma teoria propõe que as superfícies polares dos últimos componentes do complemento formem conjuntamente um canal hidrofílico através da membrana, o chamado *doughnut model*<sup>45</sup>. O outro modelo propõe que as proteínas do complemento inseridas na membrana causariam uma distorção local da camada fosfolípídica da membrana, resultando nos chamados *leaky patches*<sup>46</sup>.

As divergências entre ambas as teorias deu lugar a uma apaixonante discussão entre os defensores de cada uma delas<sup>47,48</sup>. Independente do mecanismo de ação, está demonstrado que o CLM causa a lesão de

**Tabela 2 – Proteínas solúveis que regulam a ativação do sistema complemento.**

<b>Proteína</b>	<b>PM (KD)</b>	<b>Concentração sérica (µg/ml)</b>	<b>Interação com:</b>	<b>Função</b>
Esterase inibidora de C1	110	200	Clr, Cls	Forma um complexo molecular covalente com Clr e Cls, inibindo a atividade destes. Liga-se a C1 inativo e previne a sua ativação espontânea.
Proteína de associação à C4 (C4bp)	500	250	C4b	Liga-se a C4b, inibindo competitivamente a ligação deste a C2a. Atua como cofator do Fator I na clivagem de C4b. Acelera a dissociação de C3 convertase da via clássica.
Fator H	150	480	C3b	Acelera a dissociação de C3 convertase da via alternativa (C3bBb) por dissociação de Bb. Atua como cofator de Fator I na clivagem de C3b. Inibe competitivamente a ligação do fator B a C3b.
Fator I	88	35	C4b, C3b	Cliva C4b e C3b, tendo C4bp, fator H, CR1 e PCM como cofatores.
Inativador de	310	35	C3a, C4a,	Inativa C3a, C4a e C5a, clivando a arginina-C terminal.
Proteína S (vitronectina)	83	505	C5b-7	Liga-se ao complexo C5b-7 no seu sítio de ligação à membrana, prevenindo a inserção do CLM à membrana.
Sp 40,40	80	50	C5b-9	Modula a formação de CLM.
Properdina	220	20	C3bBb	Estabiliza a convertase da alternativa.

**PM=**peso molecular. **Kd=**Kilodalton. **CLM=**complexo lítico de membrana. **CR1 =**receptor de complemento tipo I. **PCM=**proteína cofatora de membrana.

vários tipos de membranas celulares<sup>38</sup>.

Existem proteínas, tanto no plasma sanguíneo como na membrana celular, que regulam e inibem a formação do CLM, protegendo principalmente células homólogas da ação lítica daquele<sup>9,47,49</sup>.

### **Regulação da Ativação da Cascata do SC**

Uma ativação descontrolada do complemento pode levar à formação do CLM no próprio tecido e a uma formação excessiva de mediadores da inflamação. Isso normalmente não ocorre porque a ativação é regulada por várias proteínas plasmáticas e outras ligadas à membrana celular com funções específicas, mantendo um controle rigoroso da ativação<sup>50</sup>.

Além disso, as C3 e C5-convertases se dissociam rapidamente e C4b, C3b e C5b7 manifestam uma capacidade apenas transitória para a ligação à superfície-alvo. Então, o complemento de dada espécie é ineficiente para causar a lise de células autólogas. Graças a esses mecanismos de regulação existe um delicado equilíbrio entre a ativação e a inibição da cascata do SC, o que previne a lesão de células e tecidos próprios, mas permite a destruição efetiva de organismos estranhos<sup>9,49</sup>. As tabelas 2 e 3 mostram algumas propriedades das proteínas reguladoras. Na tabela 4 estão citados os receptores de membrana para complemento e suas principais funções.

### **Deficiências Genéticas ou Primárias**

As deficiências dos primeiros componentes da via clássica estão associadas a doenças por imunocomplexos ou auto-ímmunes, como glomerulonefrites e lúpus eritematoso sistêmico (LES), respectivamente<sup>51</sup>. Parece existir uma relação entre a produção de alguns elementos do SC (C4 e C2) e as proteínas produzidas pelo complexo principal de histocompatibilidade (CPH, moléculas da classe I e II). Assim, o defeito genético na síntese dessas moléculas do SC também afetará o gene das proteínas do CPH, levando a uma resposta imune anômala. A tabela 5 apresenta as condições patológicas associadas às deficiências de componentes do SC.

**Tabela 3 – Proteínas da membrana celular que regulam a ativação do sistema complemento.**

Proteína	PM(Kd)	Distribuição celular	Interação com	Função
Receptor de complemento tipo I	190-280	E,B,G,M,L, Miócito*	C3b, C4b, iC3b	Acelera a dissociação de C3 e C5 convertase da via clássica e da via alternativa. Atua com cofator do Fator I na clivagem de C3b e C4b. Promove a eliminação de imunocomplexos em circulação.
Proteína cofatora de membrana (PCM)	45-70	B,T,N,M, Cels. endoteliais, epiteliais, fibroblastos e miócitos*	C3b, C4b	Atua como cofator do Fator I na clivagem de C3b e C4b.
Fator acelerador da dissociação (DAF)	70	E,L,P, Miócito*	C4b2a, C3bBb	Acelera a dissociação das C3 convertases Previne a associação de C3b com fator B e C4b com C2.
Fator de restrição homólogo (HRF) (C8bp)	65	E,L,M,N,P  Miócito§	C8, C9	Interfere na ligação de C8 e C9 prevenindo a formação de CLM em células homólogas.
Inibidor de membrana de lise reativa (MIRL) (CD59) (protectina)	18  Miócito§	E,L,M,N,P,	C7,C8 complexo C5b-6.	Bloqueira a ligação de C7 e C8 ao

**Kd=Kilodalton. E=eritrócitos. B=linfócitos B. G=granulócitos. M=monócitos. L=leucócitos. T=linfócitos T. N=neutrófilos.**

**P=plaquetas. CLM=complexo lítico de membrana.**

**\*Fraca expressão. § Forte expressão.**

As deficiências dos primeiros componentes da via clássica não estão associadas a uma suscetibilidade aumentada para infecções, sugerindo que a via alternativa seja suficiente para a eliminação de agentes patogênicos. A deficiência genética mais comum é a de C2, embora tenham sido descritas deficiências de todos os componentes. Não obstante, a deficiência de C3 é a que leva a um maior comprometimento do SC, estando associada a infecções bacterianas piogênicas repetidas e de gravidade variável, podendo, inclusive, serem fatais<sup>2</sup>.

Paradoxalmente, níveis circulantes diminuídos de C3 e de C4 podem representar um mecanismo protetor contra algumas doenças auto-imunes. A glomerulonefrite,

por exemplo, é menos lesiva quando essas moléculas estão presentes em menor quantidade, especialmente C3, por haver menos deposição das mesmas nos glomérulos, levando a uma injúria quantitativamente menor<sup>52</sup>.

A deficiência de componentes da via clássica do SC está associada com o desenvolvimento de LES<sup>51,53</sup>. A apresentação da doença se inicia ainda na infância e adolescência nesses casos. Uma das alterações encontradas é a de uma proteína C1q de baixo peso molecular, o que aumenta a possibilidade de que o *turnover* aumentado de C1q na doença possa resultar na síntese errônea da cadeia da molécula. Ainda, a presença de anticorpos contra C1q está

fortemente associada com LES severo, que afeta o rim, com vasculite urticariforme e com hipocomplementenemia<sup>54</sup>.

Indivíduos com deficiência de properdina, C3 ou elementos da via efetora do SC freqüentemente desenvolvem doença meningocócica<sup>55</sup>. A associação entre deficiência da via efetora e a infecção por *Neisseria meningitidis* é particularmente notável<sup>56</sup>. Tal suscetibilidade parece não ocorrer para outros agentes. A vacinação a cada três anos é recomendável para esses pacientes, embora os resultados ainda não sejam conclusivos<sup>55</sup>. Contudo, a mortalidade por infecção meningocócica parece ser menor nesses pacientes do que em indivíduos imunocompetentes. A explicação possível é que

**Tabela 4 – Receptores de membrana para o sistema complemento.**

<b>Proteína</b>	<b>Peso Molecular (kd)</b>	<b>Interação específica com:</b>	<b>Distribuição celular</b>	<b>Função</b>
Receptor tipo 1 (CR1)	190-280	C3b, C4b, iC3b	E, miócito  N,M,m  E B T B	Promove a eliminação de imunocomplexos da circulação. Acelera a dissociação de C3 e C5 convertases de ambas as vias. Atua como cofator do Fator I na clivagem de C3b e C4b. Incrementa a fagocitose mediada pelo receptor Fc. Intervém na fagocitose independente do receptor Fc. ? ? ?
Receptor tipo 2 (CR2)	145	iC3b, C3dg, C3d, C3b, VEB	B	Regulação das funções de linfócitos B. Receptor para VEB.
Receptor tipo 4 (CR4) Fc.	260	iC3b	N,M,P	Incrementa a fagocitose mediana pelo receptor Fc. Intervém na fagocitose independentemente do fator
Receptor para C3a/C3b	100	C3a, C4a	B Mastócitos  Céls. endot., N,M,m,P.	Ligação de anafilatoxinas C3a, C4a. Liberação de histamina e outros mediadores da inflamação Incremento na permeabilidade celular Promove a quimiotaxia.
Receptor Clq	65	Clq	B,M,P,m, cél. endot.	Intermedeia a ligação de imunocomplexos à células fagocitárias.

**Kd=kilodaltons. E=eritrócitos. B=linfócitos B. G=granulócitos. M=monócitos. L=leucócitos. T=linfócitos T. N=neutrófilos. P=plaquetas. m=macrófagos. e=eosinófilos. VEB=vírus Epstein-Baar.**

os pacientes com deficiência de C6 não são capazes de liberar agudamente a endotoxina do organismo invasor, evitando, assim, um dano tecidual mais abrangente<sup>56</sup>.

A deficiência de properdina da via alternativa aumenta a suscetibilidade à infecção por meningococo, que, neste caso, é fulminante e freqüentemente fatal. Esta deficiência tem herança ligada ao cromossomo X, provocando meningococcemia fulminante em crianças do sexo masculino<sup>57</sup>.

Sabe-se que o CLM pode ser formado no sangue deficiente de C8<sup>58</sup>. Essa molécula, entretanto, tem atividade hemolítica diminuída ou ausente.

### **Deficiência Genética de Proteínas Reguladoras do SC**

Também foram descritas deficiências genéticas das proteínas reguladoras do SC. A deficiência do fator I leva a um consumo exagerado de C3b, dos fatores B e H e de properdina, com conseqüente diminuição de C3 e aumento da suscetibilidade às infecções bacterianas do trato respiratório inferior, como otite, meningite ou septicemia<sup>59</sup>. Deficiências de fator acelerador da dissociação (DAF), fator de restrição homólogo (HRF) e CD59 nos eritrócitos são causa de hemoglobinúria paroxística noturna<sup>2</sup>.

Pacientes com deficiência de CI-INH

podem apresentar angioedema. O angioedema compreende um quadro de crises agudas ocasionais de edema nas extremidades, trato gastrointestinal e áreas orificiais. A orofaringe pode ser acometida, necessitando de intubação em alguns pacientes. O defeito pode ser causado por síntese deficiente por defeito genético (angioedema hereditário), ou por catabolismo aumentado (angioedema adquirido). Pode ser secundário a drogas ou alergias alimentares<sup>60</sup>. Nos pacientes estudados por Cicardi *et al.*<sup>61</sup>, 16 entre 18 deles apresentavam auto-anticorpos que se ligavam ao CI-INH, geralmente com baixa afinidade.

Aproximadamente 85% dos pacientes têm angioedema do tipo I, na qual a estrutura da esterase inibidora de C1 (C1-INH) e sua função são normais, mas seus níveis plasmáticos estão reduzidos (5-30% do normal). Os outros 15% têm angioedema do tipo II, na qual a C1-INH é estrutural e funcionalmente anormal, embora permaneça com níveis séricos normais ou mesmo elevados. A ansiedade e/ou o trauma podem precipitar crises de edema nestes pacientes<sup>61</sup>.

O mecanismo de precipitação do edema ainda não está bem esclarecido. Acredita-se que qualquer evento que possa causar depleção local ainda maior de C1-INH no angioedema cause ativação de C1 na fase fluída. O C1 ativado poderá, então, clivar C4 e C2. O fragmento de C2 é clivado posteriormente pela plasmina em um peptídeo vasoativo pequeno, a cinina-C2. Acredita-se que esta cinina seja responsável pela precipitação do edema no angioedema. A bradicinina também é uma candidata<sup>61</sup>.

### Deficiências Genéticas de Receptores do SC

Ocorrem, também, deficiências de receptores. Os casos descritos são poucos; a deficiência de CR3 e CR4, por exemplo, origina alterações da adesão leucocitária<sup>2</sup>.

### Deficiências Adquiridas de Componentes do SC

As deficiências adquiridas dizem respeito principalmente à síntese diminuída ou a um catabolismo aumentado<sup>62</sup>. O catabolismo acelerado está relacionado com LES e artrite reumatóide, mas é acompanhado por aumento compensatório de síntese.

O angioedema adquirido é uma doença rara que pode se apresentar de duas formas. O tipo I está associado com outras doenças, mais comumente com doenças linfoproliferativas de células B. O tipo II é definido pela presença de um auto-anticor-

**Tabela 5 – Doenças associadas com deficiências de componentes do sistema complemento.**

<b>Proteína Deficiente</b>	<b>Doenças Associadas</b>
Componentes da via clássica	Lúpus eritematoso sistêmico
Componentes da via efetora	Infecção meningocócica
Properdina	Infecção meningocócica
Deficiência de C8	Atividade hemolítica diminuída ou ausente
Fator I	Aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas do trato respiratório inferior, otite, meningite e septicemia
DAF, HRF, CD59	Hemoglobinúria paroxística noturna
C1-INH	Edema angioneurótico tipos I e II
CR3 e CR4	Comprometimento do SNC
	Alterações da adesão plaquetária

**SNC=sistema nervoso central. C1-INH: esterase inibidora de C1.**

po dirigido contra a molécula de C1-INH. A diferenciação é muito importante, porque as intervenções terapêuticas são diferentes<sup>63</sup>.

Foi relatado um caso de deficiência adquirida de C1-INH em uma paciente como LES de 22 anos, em que houve comprometimento do sistema nervoso central. Os níveis de séricos de C3 eram normais, mas havia depleção de C4, C2, inibidor de C1 e de C1q. Os pais da paciente, contudo, tinham níveis séricos normais. Os autores sugerem que a concentração extremamente reduzida de C4 possa ter levado ao comprometimento do SNC<sup>64</sup>.

A determinação do complemento sérico deve ser feita quando houver suspeita de algum defeito genético de um dos componentes<sup>2</sup>. No caso da glomerulonefrite difusa aguda, a complemento sérico serve como diagnóstico diferencial com outras patologias em que não há alteração dos níveis séricos do SC. Apesar de todos os componentes serem quantificáveis, habitualmente só a determinação do CH50 é utilizada.

### CONCLUSÃO

O SC é uma cascata protéica com função importante na defesa humoral inespecífica. Para um funcionamento normal

do mesmo, todos os componentes da cascata devem estar presentes em níveis plasmáticos normais e com uma função fisiológica adequada. A ativação do SC ocorre por duas vias, o que permite a resposta eficiente a diversos processos agressores. O dano provocado no tecido autólogo é controlado por mecanismos de regulação competentes.

As deficiências congênicas (primárias) ou adquiridas (secundárias) de proteínas de ativação da cascata do SC predispõem a doenças auto-imunes ou infecciosas específicas, em sua maioria por bactérias piogênicas de agressividade considerável, como, por exemplo, o meningococo. As deficiências de proteínas de regulação estão implicadas também em doenças do tipo auto-imunes, como é o caso do angioedema e da hemoglobinúria paroxística noturna.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco SE, Shearer WT. Aspectos laboratoriais da imunologia. *Clinicas Pediátricas da América do Norte* 1994; 4: 655-87.
2. Hess C, Steiger JU, Schifferli JA. Complement and its role in immune response. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 393-9.
3. Adelsberg B. A conceptual view of the complement system. *Pediatric Annals* 1987; 16: 477-82.
4. Sunyer JO, Lambris JD. Evolution and diversity of the complement system of poikilothermic vertebrates. *Immunol Rev* 1998; 166: 39-57.

5. Ruddy S. Plasma protein effectors of inflammation: Complement. In Kelley WN, Harris Jr. ED, Ruddy, S, Sledge CB, ed. *Textbook of rheumatology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1981; 83-96.
6. Burger R. Complement biosynthesis. Factors of the alternative pathway. In Rother K; Till GO, ed. *The complement system*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1988; 70-80.
7. Cole FS, Colten HR. Complement biosynthesis. Factors of the classical pathway. In Rother K, Till GO, ed. *The complement system*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1988; 44-70.
8. Morgan BP, Walport KBM. Complement deficiency and disease. *Immunol Today* 1991; 12: 301-6.
9. Law SKA, Reid KBM. *Complement*. Oxford, Ipress, 1988. 72 p.
10. Frank MM. Complement in the pathophysiology of human disease. *N Eng J Med* 1987; 316:1525-1550.
11. Frank MM, Fries LF. The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 1991; 12: 322-6.
12. Bjork J, Hugli TE, Smedegard G. Microvascular effects of anaphylatoxins C3a and C5a. *J Immunol* 1985; 134: 1115-9.
13. Tagami H. The role of complement-derived mediators in inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res* 1992; 284: S2-9.
14. Adler S, Baker PJ, Johnson RJ, Ochi RF, Pritzl P, Couser WG. Complement membrane attack complex stimulates production of reactive oxygen metabolites by cultured rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1986; 77: 762-7.
15. Bürgi B, Brunner T, Dahiden CA. The degradation product of the C5a anaphylatoxin C5adesarg retains basophil-activating properties. *Eur J Immunol* 1994; 24: 1583-9.
16. Ehrenguber UM, Geiser T, Deranleau DA. Activation of human neutrophils by C3a and C5a. Comparison of the effects on shape changes, chemotaxis, secretion, and respiratory burst. *FEBS Lett* 1994; 346: 181-4.
17. Hartmann K, Henz BM, Krüger-Krasagakes S, Köhl J, Buerger R, Guhl S et al. C3a and C5a stimulate chemotaxis of human mast cells. *Blood* 1997; 89: 2863-70.
18. Haeney MR. The role of the complement cascade in sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl A):41-6.
19. Frank MM. Complement: a brief review. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:411-20.
20. Shen Y, Halperin JA, Benzaquen L, Lee CM. Characterization of neuronal cell death induced by complement activation. *Brain Res Brain Res Protoc* 1997; 1: 186-94.
21. Lachmann PJ. Microbial immunology: a new mechanism for immune subversion. *Curr Biol* 1998; 29 8:3 R99-R101.
22. Kisselev AF, Mentele R, Helm KVD. Cleavage of the complement system C3 component by HIV-1 proteinase. *Biol Chem* 1997; 378: 439-42.
23. Lubinski J, Nagashunmugam T, Friedman HM. Viral interference with antibody and complement. *Semin Cell Dev Biol* 1998; 9:329-37.
24. Seya T, Nomura M, Murakami Y, Begum NA, Matsumoto M, Nagasawa S. CD46 (membrane cofactor protein of complement, measles virus receptor): structural and functional divergence among species (review). *Int J Mol Med* 1998; 1: 809-16.
25. Ziccardi RJ. Nature of the metal ion requirement for assembly and function of the first component of human complement. *J Biol Chem* 1983; 258:6187-92.
26. Lim HW. The complement system. Activation, modulation, and clinical relevance. *Dermatol Clin* 1990; 8: 609-18.
27. Winkelstein JA. Complement and natural immunity. *Clin Immunol Allergy* 1985; 3: 421-39.
28. Silva WD, Kipnis TL. Sistema complemento: um engenhoso mecanismo bioquímico, um co-participante na defesa natural e um mediador de interações celulares. *Rev Ass Med Brasil* 1984; 30: 67-72.
29. Loos M. Classical pathway of activation. In Rother K, Till GO ed. *The complement system*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1988; 136-54.
30. Kerr MA. The human complement system: assembly of the classical pathway C3 convertase. *Biochem J* 1980; 189: 173-81.
31. Polley MJ, Müller-Eberhard HJ. The second component of the human complement: Its isolation, fragmentation by C1 esterase, and incorporation into C3 convertase. *J Exp Med* 1968; 128: 533-51.
32. Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Membrane damage by complement. *Biochim Biophys Acta* 1983; 737: 343-72.
33. Pillemer L, Blum L, Lepow IH, Ross DA, Todd EW, Wardlaw AC. The properdin system and immunity: I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. *Science* 1954; 120: 279-51.
34. Williams LW, Burks AW, Steele RW. Complement: function and clinical relevance. *Ann Allergy* 1988; 60: 293-301.
35. Rother K, Till GO. Phases of Complement Research and Nomenclature. In Rother K, Till GO ed. *The complement system*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1988; 1-4.
36. Götze O. The alternative pathway of activation. In: Rother K, Till GO ed. *The complement system*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1988; 154-67.
37. Platts-Mills TAE, Ishizaka K. Activation of the alternative pathway of human complement by rabbit cells. *J Immunol* 1974; 113: 348-58.
38. Klaus GGB. Role of complement in the induction of antibody responses. In Rother K, Till GO ed. *The complement system*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1988; 327-37.
39. Glicas PC, Pinckard RN, Olson MS. In vitro activation of complement by isolated human heart subcellular membranes. *J Immunol* 1979; 122: 146-51.
40. Podack ER, Tschopp J. Polymerization of the ninth component of complement (C9): Formation of poly (C9) with a tubular ultrastructure resembling the membrane attack complex of complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 574-78.
41. Yamamoto K, Migita S. Mechanisms for the spontaneous formation of covalently linked polymers of the terminal membranolytic complement protein (C9). *J Biol Chem* 1983; 258: 7887-9.
42. Biesecker G. Membrane attack complex of complement as a pathologic mediator. *Lab Invest* 1983; 49: 237-249.
43. Hansch GM. The complement attack phase. In Rother K, Till GO ed. *The complement system*. 1<sup>st</sup> ed. Berlin, Springer-Verlag, 1988; 202-30.
44. Morgan BP. Regulation of the complement membrane attack pathway. *Crit Rev Immunol* 1999; 19: 173-98.
45. Mayer MM. Mechanism of cytotoxicity by complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 2954-8.
46. Esser AF, Kolb WP, Podack ER, Müller-Eberhard HJ. Molecular reorganization of lipid bilayers by complement: a possible mechanism for membranolysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: p. 1410-4.
47. Bhakdi S, Tranum-Jensen J. Complement lysis: a hole is a hole. *Immunol Today* 1991; 9: 318-20.
48. Esser AF. Big MAC attack: complement proteins cause leaky patches. *Immunol Today* 1991; 12: 316-8.
49. Lachmann PJ. The control of homologous lysis. *Immunol Today* 1991; 12: 312-5.
50. Meri S, Jarva H. Complement regulation. *Vox Sang* 1998; 74: (Suppl 2) 291-302.
51. Sullivan KE. Complement deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Pediatr* 1998 Dec 10:6 600-6.
52. Sheerin NS, Springall T, Carroll MC, Hartley B, Sacks SH. Protection against anti-glomerular basement membrane (GBM)-mediated nephritis in C3- and C4-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 403-9.
53. Christiansen FT, Zhang WJ, Griffiths M, Mallal AS, Dawkins RL. Major histocompatibility complex complement deficiency, ancestral haplotypes and systemic lupus erythematosus: C4 deficiency explains some but not all of the influence of the MHC. *J Rheumatol* 1992; 9: 1350-8.
54. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology* 1998; 199: 265-85.
55. Fijen CA, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 362-9.
56. Lehner PJ, Davies KA, Walport MJ et al. Meningococcal septicaemia in a C6-deficient patient and effects of plasma transfusion on lipopolysaccharide release. *Lancet* 1992; 340: 1379-81.
57. Sjöholm AG, Kuijper EJ, Tijssen CC, et al. Dysfunctional properdin in a Dutch family with meningococcal disease. *N Eng J Med* 1988; 319: 33-7.

## COMPLEMENTO: ATIVAÇÃO, REGULAÇÃO E DEFICIÊNCIAS

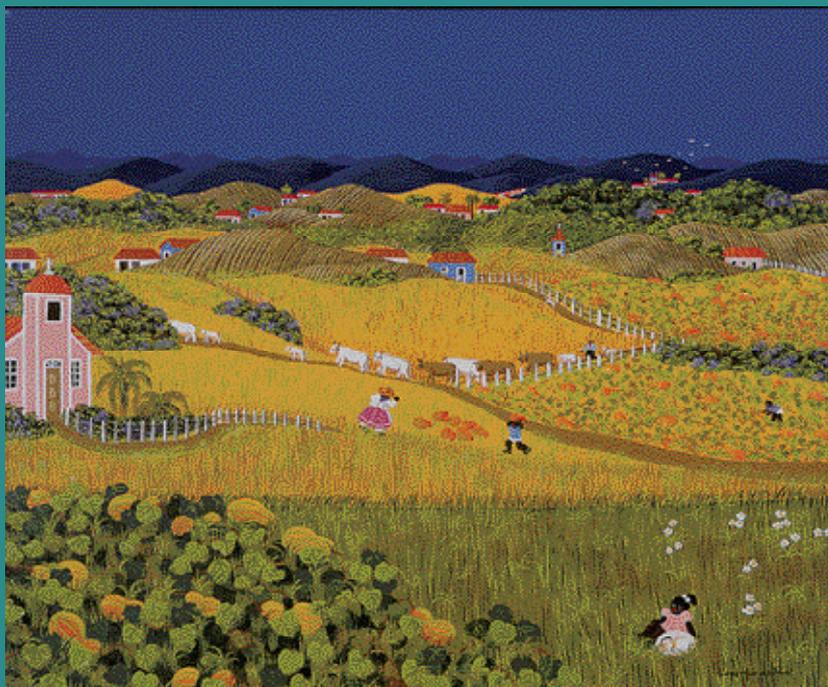
58. Hogasen K, Mollnes TE, Nürnberger W, Pausa M, Fukumori Y, Tedesco F. Characterization of soluble terminal complement complex assembled in C8 beta-deficient plasma and serum. *Scand J Immunol* 1998; 48: 261-8.
59. Leitão MF, Vilela MM, Rutz R, Grumach AS, Condino-Neto A, Kirschfink M. Complement factor I deficiency in a family with recurrent infections. *Immunopharmacology* 1997; 38: 207-13.
60. Wagner WO. Angioedema: frightening and frustrating. *Cleve Clin J Med* 1999; 66: 203-5.
61. Cicardi M, Bergamaschini L, Cugno M, Beretta A, Zingale LC, Colombo M, Agostoni A. Pathogenetic and clinical aspects of C1 inhibitor deficiency. *Immunobiology* 1998; 199: 366-76.
62. Sakamoto M, Fujisawa Y, Nishioka K. Physiologic role of the complement system in host defense, disease, and malnutrition. *Nutrition* 1998; 14: 391-8.
63. Heymann WR. Acquired angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 611-5.
64. Nakamura S, Yoshinari M, Saku Y, Hirakawa K, Miishima SC, Murai K *et al*. Acquired C1 inhibitor deficiency associated with systemic lupus erythematosus affecting the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 1992; 50: 713-6.

---

Artigo recebido: 28/07/1999  
Aceito para publicação: 03/04/2000

---

## Arte Brasileira



Ana Maria Dias – "Abóboras" – Galeria Jacques Ardies – Tel.: (11) 3884-2916