

Contribuição dos autores: ACGF coleta, tabulação, delineamento do estudo e redação do manuscrito. XSP delineamento do estudo e discussão dos achados. MCJ delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. JMSM delineamento do estudo e elaboração do manuscrito. LLLS orientação do projeto, delineamento do estudo e elaboração do manuscrito.

Contato para correspondência:
Lucas Luiz de Lima Silva

E-mail:
limabiomed@hotmail.com

Conflito de interesses: Não


Financiamento: Não há

Recebido: 12/05/2018
Aprovado: 30/07/2019



Doenças associadas à deficiência do sistema complemento

Diseases associated with the deficiency of the complement system

Ana Claudia Goulart Ferreira¹ ; Xisto Sena Passos¹ ; Milton Camplesi Junior¹ ; Juliana Menara de Souza Marques¹ ; Lucas Luiz de Lima Silva¹ 

RESUMO

Introdução: O sistema complemento é composto por diversas proteínas plasmáticas e é um importante mecanismo de defesa da imunidade inata e adquirida, que exerce funções homeostáticas e fisiológicas, como a remoção de células apoptóticas e complexos imunes. A deficiência neste mecanismo pode ser hereditária ou adquirida, e leva ao aumento da susceptibilidade a doenças infecciosas e não infecciosas, raras e fatais. **Objetivo:** Descrever as principais causas e consequências da deficiência do sistema complemento e relacioná-las com múltiplas patologias. **Material e Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, tendo como base de dados, artigos publicados no Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), Medical Literature Analysis and retrieval System Online (MEDLINE), nos últimos 5 anos. **Resultados:** A associação do complemento e doenças foram observadas em situações de deficiência do sistema complemento, anormalidades na regulação e nas inflamações. Mutações genéticas ou aumento do consumo do complemento levam à ativação imprópria ou excessiva do complemento, podendo conduzir a consequências lesivas e ao desenvolvimento de diversas doenças, como, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome urêmica hemolítica atípica, glomerulopatia C3, hemoglobinúria paroxística noturna, glomerulonefrite pós-infecciosas, artrite reumatoide, dentre outras. **Conclusão:** É evidente a participação do sistema complemento na patogênese e patogenia de diversas doenças. O investimento em pesquisas, que visem ampliar o entendimento do papel do mecanismo do sistema complemento, pode contribuir para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas paliativas e ou de cura de diversas doenças, com a consequente melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos.

Descritores: Patologia; Proteínas do Sistema Complemento; Ativação do Complemento.

ABSTRACT

Introduction: The complement system is composed of several plasma proteins and is an important defense mechanism of innate and acquired immunity, which exerts homeostatic and physiological functions, such as the removal of apoptotic cells and immune complexes. Deficiency in this mechanism may be hereditary or acquired, and leads to increased susceptibility to infectious and non-infectious, rare and fatal diseases. **Objective:** To describe the main causes and consequences of the deficiency of the complement system and to relate them to multiple pathologies. **Material and Methods:** This is a bibliographical narrative review, based on data published in SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine), MEDLINE (Medical Literature Analysis and retrieval System Online), last five years. **Results:** The associations of complement and diseases were observed in situations of deficiency of the complement system, abnormalities in regulation and inflammation. Genetic mutations lead to inappropriate or excessive activation of the complement, as well as increased the consumption of the complement. This can lead to harmful consequences and the development of several diseases, such as systemic lupus erythematosus, atypical hemolytic uremic syndrome, C3 glomerulopathy, nocturnal paroxysmal hemoglobinuria, postpartum glomerulonephritis, infectious diseases, rheumatoid arthritis, among others. **Conclusion:** The participation of the complement system in the pathogenesis and pathogenesis of several diseases is evident. Investing in research, aimed at broadening the understanding of the role of the complement system mechanism, may contribute to the development of palliative therapeutic interventions and or cure of various diseases, with the consequent improvement in the quality of life of affected individuals.

Descriptors: Pathology; Complement System Proteins; Complement Activation.

INTRODUÇÃO

O sistema complemento (SC) é formado por um grupo de proteínas plasmáticas, as quais possuem um importante papel no sistema imunológico inato e adquirido. Estas proteínas são responsáveis pela destruição de patógenos invasores e pela remoção de complexos imunes¹.

As proteínas do complemento são sintetizadas, primariamente, pelos hepatócitos, e uma quantidade significativa também é sintetizada pelos macrófagos, monócitos e algumas células epiteliais do trato gastrointestinal e urinário. A

ativação do sistema complemento ocorre por três via diferentes: alternativa, clássica e da lectina².

Deficiências genéticas na síntese dessas proteínas podem contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes, diminuição da remoção de complexos imunológicos e aumento da suscetibilidade a infecções causadas por organismos patogênicos¹.

As deficiências do complemento podem ser adquiridas ou hereditárias. As deficiências hereditárias, associadas aos componentes da via clássica, são as principais causas genéticas das

doenças autoimunes, especialmente, o lúpus eritematoso sistêmico (LES). Deficiências na disposição da via da lectina estão associadas a doenças autoimunes e infecções por ampla gama de patógenos, e deficiência na via alternativa está ligada ao aumento de infecções invasivas por bactérias encapsuladas. As deficiências adquiridas são mais comuns, as quais podem ser desencadeadas pela síntese prejudicada, excreção de componentes ou aumento do consumo³.

Portanto, o objetivo do presente estudo de descrever e discutir as causas e consequências da deficiência do sistema complemento e relacioná-las com múltiplas patologias.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, com o intuito de discutir as causas e consequências da deficiência do sistema complemento e as principais patologias associadas. A pesquisa foi elaborada a partir dos descritores: imunodeficiência, complementopatias e ativação do complemento. Foram incluídos artigos em português e inglês publicados na íntegra, nos bancos de dados da in SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Library of Medicine), MEDLINE (Medical Literature Analysis and retrieval System Online) entre os anos de 2014 a 2018. Foram definidos como critério de exclusão artigos que não apresentassem conteúdo relevante para a presente revisão e estudos de delineamento metodológico que não permitiram identificar o objetivo proposto.

RESULTADOS DA SELEÇÃO

Foram encontrados um total de 109 artigos, sem a aplicação de filtros. Destes, 17 foram excluídos por apresentarem duplicidade nas bases de dados utilizadas e 57 por não se enquadrarem no corte temporal. Dos 35 artigos relevantes, 9 foram excluídos por não estarem ligados ao tema proposto. Por fim, 26 artigos foram selecionados de acordo com o objetivo desta pesquisa (Figura 1).

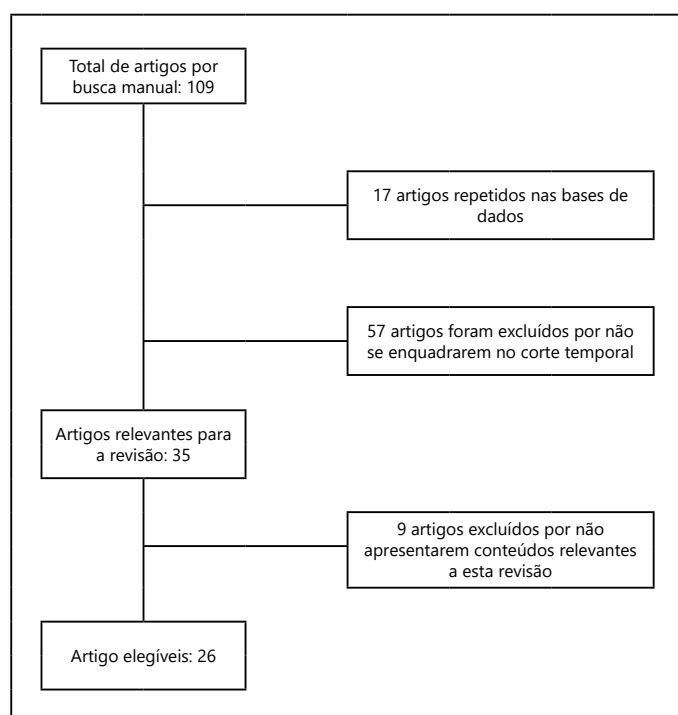


Figura 1. Fluxograma das etapas metodológicas para seleção de artigos deste estudo.

CONTEÚDO DA REVISÃO

Sistema Complemento

O SC é formado por proteínas séricas e de membrana, as quais compõem importante mecanismo de defesa na imunidade inata e

adquirida. Esse sistema fornece uma eficaz proteção contra patógenos e exerce funções fisiológicas e homeostáticas, como, a eliminação de células mortas e a remoção de complexos imunes. Tais proteínas são sintetizadas pelos hepatócitos, macrófagos, monócitos e por células epiteliais no trato gastrointestinal e urinário⁴.

Adicionalmente, o SC atua como uma das primeiras linhas de defesa contra patógenos, promovendo opsonização, fagocitose, lise celular, inflamação e recrutamento de células imunes. A ativação do complemento é realizada por três vias: alternativa, clássica e da lectina por um evento sequencial de proteólise⁵.

Na deficiência do SC ocorre uma disfunção da homeostasia do próprio complemento, podendo aumentar a suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças autoimunes, infecções bacterianas e distúrbios renais e neurológicos. Tais deficiências podem ser hereditárias ou adquiridas³.

Vias de ativação

Via Clássica

A Via Clássica (VC) é desencadeada por meio do reconhecimento de complexos formados por antígenos e anticorpos. O reconhecimento é feito pela proteína C1 que se liga a porção Fc dos anticorpos IgG e IgM. A interação da C1 com o complexo imunoanticorpo inicia a VC, recrutando a proteína C4 que será clivada em C4a e C4b. A proteína C4b recruta a C2 que será clivada em C2a e C2b, a ligação de C4bC2a resulta na C3 convertase da VC. Este complexo cliva C3, sucessivamente, em C3a e C3b, o complexo formado por C4bC2aC3b forma a C5 convertase da VC que cliva C5 em C5a e C5b, iniciando assim a via comum do complemento. As proteínas C3a e C5a são conhecidas como anafilatoxinas e são moléculas com diversas funções, como, modulação da imunidade adaptativa, inflamação, processos reparadores e regenerativos. Já as proteínas C3b e C5b são opsoninas que atuam no recrutamento de células de defesa⁶.

A ativação da VC pode ocorrer independente da ligação dos anticorpos, pois a proteína C1 pode se ligar diretamente a epítomos microbianos ou epítomos exposto em células necróticas. A C1 pode se ligar da mesma forma em superfícies celulares por meio do reconhecimento de moléculas padrões como a proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda que se liga a superfície de células lesadas ou patógenos, ativando, assim, a VC².

Via da lectina

A via da lectina (VL) é iniciada quando a proteína lectina se liga diretamente a um resíduo de manose presente na superfície de um patógeno. A sequência de ativação catalítica da via da lectina se assemelha à sequência da via clássica, mas com a utilização de diferentes moléculas de reconhecimento⁷.

Via Alternativa

A Via Alternativa (VA) é ativada a partir da hidrólise espontânea da proteína C3 em C3a e C3b, que, ao encontrar um patógeno, ativa a via alternativa, recrutando o fator B. O fator B será clivado em Ba e Bb, a formação do complexo C3bBb resulta na C3 convertase da VA, que irá clivar, sucessivamente, C3 em C3a e C3b. A ligação adicional de uma C3b ao complexo de C3bBb forma a C5 convertase da VA, que irá clivar a C5 em C5a e C5b, iniciando, assim, a via comum do complemento. A via alternativa também pode ser ativada por meio da ligação da properdina a padrões moleculares encontrados em células lesadas e patógenos. Estima-se que a VA seja responsável por cerca de 80% dos produtos gerados pela ativação do complemento, sendo também um dos principais ativadores da inflamação⁸.

Via terminal

As três vias de ativação do SC, resultam na formação da C3 e da C5 convertase, que são essenciais para direcionar a via terminal do complemento. A proteína C5 será clivada pela C5 convertase em C5a e C5b, esta clivagem expõe um sítio de ligação em C5b para C6. Assim, o complexo C5bC6 liga-se ao C7, que passa a ser exposto a locais anfipáticos que permitem a inserção em bicamadas lipídicas. O complexo C5bC6C7 se liga ao C8, exibindo sítios hidrofóbicos que formam associação mais robusta com as bicamadas lipídicas. Enfim, a C5bC6C7C8 se liga a C9, que então se desdobra na membrana, expondo mais sítios de ligação a C9. Dessa forma, o complexo C5bC6C7C8 liga-se e polimeriza várias moléculas C9, resultando em um poro transmembranar citolítico, conhecido como complexo de ataque à membrana (MAC)².

Reguladores do sistema complemento

O SC é composto por proteínas de membrana e proteínas solúveis que agem na regulação do complemento, sendo de extrema importância para controlar a ativação da cascata do complemento. Os fatores reguladores exercem atividade aceleradora de decaimento e atividade de cofator, impactando na formação e estabilidade das convertases. Outros fatores reguladores funcionam inibindo a via terminal do complemento e bloqueando a formação do MAC⁸.

Como proteínas reguladoras de membrana, têm-se: a CD46, ou proteína cofator de membrana, que age na inibição da clivagem proteolítica e na inativação de C3b e C4b ligado a membrana, a CD55 ou fator de aceleração de decaimento inibe a formação de C3 convertase; a CD59, que é a principal inibidora da via terminal do complemento e age bloqueando a formação do MAC. O receptor do complemento é uma proteína presente na membrana de leucócitos e eritrócitos que age como um receptor de aderência imune e na regulação do complemento, promovendo a aceleração de decaimento das convertases C3 e C5⁶.

Deficiência do sistema complemento e doenças associadas

Uma grande variedade de distúrbios está associada a deficiência do SC. Tais deficiências podem ser hereditárias (primária) ou adquiridas (secundária). As deficiências primárias, geralmente, são autossômicas recessivas, podendo ser identificadas por histórico familiar; já os portadores heterozigotos, geralmente permanecem clinicamente silenciosos. As deficiências secundárias podem ser causadas por diminuição da síntese, aumento do consumo e autoanticorpos, como por exemplo, anticorpos contra C1 ou inibidor de C1⁹.

Lupus Eritematoso sistêmico (LES)

A doença autoimune LES envolve uma sequência de manifestações, como artrite, serosite, fadiga crônica, erupções cutâneas, glomerulonefrite e envolvimento neurológico. O SC age na remoção de complexos imunes formados entre anticorpos e antígenos estranhos, diminuindo, desta forma, a disponibilidade de autoantígenos. Quando esta remoção não ocorre, o organismo fica predisposto ao desenvolvimento de LES. Adicionalmente, anticorpos contra C1q e deficiência primária de C1q, C2 e C4, que são componentes iniciais da via clássica do SC, têm sido considerados como fator de predisposição para LES. Deficiência dos receptores do complemento, que ligam proteínas do complemento em complexos imunes, também é associada ao LES¹⁰.

A deficiência do complemento está fortemente associada ao desenvolvimento de LES por várias razões. A incapacidade do complemento de eliminar complexos imunes e células apoptóticas

pode impulsionar a produção de autoanticorpos, que podem se tornar uma fonte de autoantígenos. De outro modo, o SC está envolvido na tolerância imunológica. Os componentes iniciais da VC estão envolvidos diretamente com o sistema imunológico adaptativo. Afim de alcançar a tolerância contra autoantígenos, a deficiência do complemento resulta na quebra da autotolerância⁸.

Síndrome urêmica hemolítica atípica (SUHa)

A SUHa é uma doença rara, hereditária, progressiva e potencialmente fatal, com 80% dos pacientes apresentando trombocitopenia, insuficiência renal e anemia hemolítica microangiopática, além de manifestações extrarrenais, como, neurológicas, pulmonares, gastrointestinais e cardiovasculares. É uma doença provocada pela ativação descontrolada da VA do SC¹¹.

Uma série de mutações e polimorfismos em genes que codificam proteínas reguladoras do complemento podem levar a SUHa. Essas proteínas protegem as células hospedeiras da ativação do complemento, como o fator I, o fator H, a proteína de ligação a C4, a proteína cofator de membrana, o fator de aceleração de decaimento e o receptor do complemento. Alterações nessas proteínas levam ao descontrole da ativação do SC, causando lesões endoteliais, o que resulta na SUHa. Pacientes com esta patologia apresentam trombocitopenia com uma contagem de plaquetas abaixo de 150.000/uL, hemoglobina menor que 10g/dL, hemólise intravascular com LDH elevado, presença de esquizócitos em esfregaço sanguíneo, níveis de C3 reduzidos e nível de C4 normal. Para estabelecer o diagnóstico, é importante que seja feita a dosagem de ADAMTS13 para excluir a púrpura trombocitopênica trombótica e o teste genético para identificar as mutações genéticas, sendo, este, não obrigatório, pois apenas 50 a 60% das mutações genéticas são conhecidas¹².

A SUHa envolve a ativação e agregação plaquetária, recrutamento de leucócitos, ativação de células endoteliais e estado pró-coagulante sistêmico, que leva a microangiopatia trombótica. Uma grande parte dos pacientes já atingiu doença renal crônica no momento em que a SUHa é diagnosticada, diminuindo, assim, a perspectiva de vida ao longo da progressividade da doença, pois 79% dos pacientes diminuíram a função renal ou foram a óbito¹³.

Glomerulopatia C3

A Glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por complemento é conhecida como glomerulopatia C3. A glomerulopatia C3 é uma patologia causada por anormalidades adquiridas ou hereditárias do sistema complemento, que alteram os fatores ativadores ou reguladores do complemento. A glomerulopatia C3 é dividida em dois grupos, com base na ausência ou presença de níveis de depósitos eletrodensos intramembranosos, que são: doença depósito denso (DDD) e glomerulonefrite C3. As observações em pacientes acometidos pela doença indicaram superativação seletiva da via alternativa e consumo de C3 na fase fluida¹⁴.

Biopsia renal, de pacientes com glomerulopatia C3, evidenciou presença de depósitos glomerulares compostos, principalmente, por C3. A presença de C3 e ausência de anticorpos indicam a ativação do complemento por vias independentes de anticorpos. A glomerulopatia C3 é uma doença que se apresenta com hematúria e proteinúria, acometendo, especialmente, adultos de ambos os sexos, sendo que um terço dos pacientes progride para doença renal terminal¹⁵.

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

A HPN é um distúrbio clonal de células-tronco hematopoiéticas adquirido, na qual a atividade descontrolada do sistema complemento leva a complicações sistêmicas, como trombose e hemólise

intravascular. A doença surge a partir da mutação somática do *PIGA*, um gene ligado ao cromossomo X, cujo produto é necessário para o passo inicial na biossíntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Dessa forma, todas as células sanguíneas derivadas desta célula mutante têm ausência de proteínas ancoradas GPI. A presença de GPI, proteínas reguladoras CD55 e CD59, são importantes para evitar hemólise e trombose. As manifestações clínicas apresentadas são: dispnéia, fadiga, dor abdominal, hemoglobinúria e trombose, sendo esta a principal causa de morte em HPN. A ausência de CD59, uma proteína reguladora do complemento, é a principal responsável pelas manifestações clínicas. A hemólise na HPN é crônica por causa de ativação contínua da via alternativa do complemento⁶.

O mecanismo de hemólise intravascular começa com a atividade de C3 convertase na superfície dos eritrócitos, por consequência da falta da CD55, levando a ativação da C3, C5 e a via terminal do complemento, formando o MAC. Quando em condições normais, a formação do MAC é regulada pela CD59. Dessa forma, a ausência desta proteína nos eritrócitos da HPN leva a formação descontrolada do MAC, resultando em hemólise intravascular mediada pelo complemento. O diagnóstico é feito por meio de citometria de fluxo sanguíneo, para detectar a ausência ou deficiência grave de GPI¹⁶.

Glomerulonefrite pós infecciosas (GNPI)

A GNPI acomete crianças e adultos após uma infecção. A infecção geralmente é leve e resolve no momento em que é diagnosticada. Porém, em pequena porcentagem de pacientes, a doença demora resolver ou prossegue com disfunção renal evidenciada pela hematúria e proteinúria contínua. Esta pode progredir também para doença renal em estágio terminal¹⁷.

A patogênese envolve o aprisionamento glomerular de imunocomplexos circulantes, compostos por antígenos bacterianos nitrogênicos e anticorpos IgG, ativação do SC por IgG através da VC e atração dos neutrófilos que liberam proteases oxidantes. Todos juntos produzem lesões no tecido glomerular. Após a eliminação da infecção, os complexos imunes são eliminados, a VA é controlada e a glomerulonefrite é solucionada. Entretanto, pacientes com deficiências genéticas ou adquiridas de proteínas reguladoras do SC, como a proteína H, progridem para doença renal em estágio terminal, como consequência da ativação desregulada do SC¹⁸.

Síndrome de HELLP

A síndrome de HELLP é uma variante grave de pré-eclâmpsia, caracterizada por hemólise, plaquetopenia e elevação das enzimas hepáticas. Pacientes com HELLP apresentam manifestações clínicas parecidas com a SUHa, como disfunção renal, hipertensão, convulsões e microangiopatia trombótica. Mutações em genes reguladores do complemento foram encontrados em pacientes com a síndrome, associando, dessa forma, a patogênese com a ativação desregulada do complemento⁶.

Esta síndrome tem incidência de até 0,8% em todas as gestações, e pode resultar em morbidade grave e mortalidade para a mãe e feto. Mutações semelhantes a da SUHa são encontrados em até 20% dos pacientes com HELLP, causando a ativação excessiva da VA do complemento¹⁹.

Artrite reumatoide (AR)

A AR é uma doença inflamatória crônica, que afeta articulações periféricas levando a inflamação sinovial seguida de destruição da cartilagem do osso. O infiltrado inflamatório, composto por macrófagos, células TCD4, células B, células dendríticas, granulócitos e mastócitos, leva a proliferação sinovial, resultando em inchaço nas articulações, acompanhado de limitação funcional. O aumento do

consumo de C3 e C4, de produtos de ativação do complemento e da liberação de anafilatoxinas C3a e C5a no líquido sinovial indicam superativação do SC em pacientes com AR²⁰.

A doença apresenta predisposição genética. Além disso, fatores ambientais como poluição do ar, tabagismo, dentre outros, são fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Autoanticorpos, chamados de anticorpos antiproteína citrulina, estão relacionados com a AR, sendo estes autoanticorpos marcadores biológicos específicos para diagnosticar a doença. A presença de citrulina com as proteínas do complemento pode ativar a cascata proteolítica, contribuindo para o início de AR. Uma importante evidência, que associa a ativação do complemento à doença, é a presença negativa de C1 em cartilagem normal e positiva nas biópsias degenerativas de cartilagem de todos os pacientes com AR. Em pacientes com a patologia foram detectados C3b na superfície da cartilagem e C2, C3, C4, C5, C3d, C4d e MAC foram encontrados aumentados no líquido sinovial, relacionando a AR com o SC⁷.

Dermatomiosite (DM)

A DM é uma doença inflamatória rara, autoimune, que atinge, principalmente, músculos e pele. Critérios para diagnóstico incluem fraqueza e inflamação muscular, erupções cutâneas e aumento dos níveis de enzimas musculares na corrente sanguínea. A deficiência de C4 foi observada na DM, relacionando a patologia com a deficiência do SC. Biópsias de músculo e pele, de pacientes com DM, evidenciaram destruição perivascular endotelial e isquemia perifascicular de fibras musculares, mediada pelo complemento, e revelaram também a presença de anticorpos IgG e IgM, complexos imunitários, proteína C3 e complexo de ataque a membrana C5b-9, indicando presença do complemento na lesão tecidual. Deficiência homocigótica e heterocigótica de C4A do complemento apresentou uma frequência de 40% em pacientes com DM²¹.

A inflamação pode acometer tanto crianças como adultos, tendo como manifestações erupções cutâneas eritematosa na face, joelho, cotovelos, maléolos, olhos, costas, pescoço, ombros e juntas. A doença pode ser limitada à pele, embora manifestações musculares sejam frequentes. Após 3 a 5 anos do início da DM, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer em adultos²².

Angiodema hereditário (AHE)

O AEH é uma doença autossômica dominante com ataques recorrentes, com inchaço doloroso, afetando, principalmente, as extremidades do intestino, face, mucosas, genitais e vias aéreas superiores, o que pode levar a morte. A patologia se desenvolve por deficiência do inibidor de C1 esterase, uma globulina sintetizada pelos hepatócitos que inibe diferentes proteases, como a C1r e a C1s. O inchaço ocorre devido a regulação prejudicada da bradicinina, um vasodilatador que aumenta a permeabilidade capilar e estimula os receptores de dor²³.

A doença é dividida em dois grandes grupos: atividade diminuída ou normal de inibidor de C1. Os ataques de AEH são imprevisíveis, porém eventos como cirurgia, estresse emocional ou físico, trauma, procedimentos odontológicos, menstruação, uso de contraceptivos orais e infecções podem agir como gatilhos para a ocorrência dos sintomas. O inibidor de C1 esterase é um importante regulador da ativação precoce da VC e pode evitar a ativação espontânea de C1, que age inibindo C1r e C1s e a serino protease associada à lectina ligadora de manose (MASP) na VL. Na ausência de níveis adequados de inibidor de C1, ocorre a ativação da VC e VL, resultando nos sintomas associados ao AEH. O diagnóstico é feito a partir da medição de níveis séricos de C4, que irá apresentar níveis baixos, medição de inibidor de C1 esterase e o teste genético para mutação de *F12*. Durante os

episódios de AEH, em quase 100% dos casos, os níveis de C4 estarão diminuídos, e, em casos de níveis normais, o diagnóstico é excluído²⁴.

Infecção por *Neisseria meningitidis* (NM)

A NM trata-se de uma bactéria coco Gram negativo, que, normalmente, habita o trato respiratório superior, podendo atravessar a barreira epitelial e invadir a corrente sanguínea, causando doenças meningocócicas invasivas, como sepse ou meningite. A sepse pode resultar em sintomas graves, como perda da consciência, choque, hipovolemia, coagulopatia intravascular disseminada e falência múltipla dos órgãos. O SC é o principal mecanismo de defesa da imunidade inata contra NM. Dessa forma, indivíduos com deficiência do complemento possuem maior susceptibilidade a infecções²⁵.

Deficiência hereditárias de C3, fator D, properdina, fator H, fator I e componentes da via terminal do complemento estão fortemente associadas a um aumento de infecções meningocócicas invasivas. A VA é importante no combate a infecções por NM. Embora a deficiência desta via seja rara, ela está associada ao aumento de infecções. A deficiência primária de C3 também é rara. A C3 é uma proteína de extrema importância na cascata proteolítica. Indivíduos com deficiência em C3 podem sofrer infecções graves e recorrentes por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e NM. O fator H e fator I são importantes reguladores do complemento, a falta destes componentes resulta em ativação descontrolada da VA e no consumo do complemento, que predispõem esses indivíduos a doença meningocócica. Indivíduos com deficiência do fator D e da properdina também possui susceptibilidade a infecções meningocócicas, sendo esta de ocorrência grave. Níveis diminuídos de lectina ligadora de manose na VL e deficiência da via terminal do complemento estão associados ao risco maior de desenvolver infecção por NM²⁶.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema complemento é um importante mecanismo de defesa da imunidade inata e adaptativa, sendo este responsável por diferentes funções fisiológicas e homeostáticas. A deficiência deste sistema ocorre em aproximadamente 1 a cada 2000 indivíduos na população, podendo levar ao desenvolvimento de várias doenças. A abordagem diagnóstica devem utilizar-se de técnicas modernas, que analisem várias proteínas do sistema complemento, além disso, é necessário um amplo conhecimento dos profissionais da saúde, pois um diagnóstico precoce pode mudar o prognóstico futuro do indivíduo. Neste sentido, se faz a necessidade de investimento em estudos, que visam melhor compreender a etiologia e patogenia das doenças associadas a deficiência deste sistema, oferecendo um diagnóstico precoce e seguro, além de medidas terapêuticas eficazes, melhorando assim a qualidade de vida de diversos indivíduos.

REFERÊNCIAS

- Errante PR, Perazzo SF, Frazão JB, Silva NP, Andrade LEC. Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(1):58-68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.03.002>.
- Varela JC, Tomlinson S. Complement: an overview for the clinician. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):409-27. doi: 10.1016/j.hoc.2015.02.001.
- López-Lera A, Corvillo F, Nozal P, Regueiro JR, Sánchez-Corral P, López-Trascasa M. Complement as a diagnostic tool in immunopathology. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;85:86-97. doi: 10.1016/j.semcdb.2017.12.017.
- Kościelska-Kasprzak K, Bartoszek D, Mysza M, Zabińska M, Klinger M. The Complement cascade and renal disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62(1):47-57. doi: 10.1007/s00005-013-0254-x.
- Sánchez-Corral P, Pouw RB, López-Trascasa M, Józsi M. Self-damage caused by dysregulation of the complement alternative pathway: relevance of the factor h protein family. *Front Immunol*. 2018;9(1):1-19. doi: 10.3389/fimmu.2018.01607.
- Baines AC, Brodsky RA. Complementopathies. *Blood Rev*. 2017;31(4):213-23. doi: 10.1016/j.blre.2017.02.003.
- Holers VM, Banda NK. Complement in the initiation and evolution of Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2018;9:1057. doi: 10.3389/fimmu.2018.01057.
- Lintner KE, Wu YL, Yang Y, Spencer CH, Hauptmann G, Hebert LA. Early components of the complement classical activation pathway in human systemic autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2016;7:36. doi: 10.3389/fimmu.2016.00036.
- Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014;61(2):110-17. doi: 10.1016/j.molimm.2014.06.030.
- Lef J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1601-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205287.
- Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. *J Nephrol*. 2016;30(3):347-62. doi: 10.1007/s40620-016-0357-7.
- Zuckerman R, Asif A, Costanzo EJ, Vachharajani T. Ativação de complemento em síndrome urêmica hemolítica atípica e crise renal por esclerodermia: uma análise crítica da fisiopatologia. *J Bras Nefrol*. 2018;40(1):77-81. <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3807>.
- Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):84-93. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.12.034.
- Zhao W, Ding Y, Lu J, Zhang T, Chen D, Zhang H, et al. Genetic analysis of the complement pathway in C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(1):1919-27. doi: 10.1093/ndt/gfy033.
- Medjeral-Thomas NR, Shaughnessy MMO, Regan JAO, Traynor C, Flanagan M, Wong L, et al. C3 Glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):46-53. doi: 10.2215/CJN.04700513.
- Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-12. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128.
- Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, et al. Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int*. 2013;83(2):293-99. doi: 10.1038/ki.2012.384.
- Couser WG. Pathogenesis and treatment of glomerulonephritis. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):107-22. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160016>.
- Vaught AJ, Gavriilaki E, Hueppchen N, Blakemore K, Yuan X, Seifert SM, et al. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: A link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol*. 2016;44(5):390-98. doi: 10.1016/j.exphem.2016.01.005.
- Viecelli D, Pires M, Schneider L, Paula A, Kohler C, Lucas A, et al. Correlation between cellular expression of complement regulatory proteins with depletion and repopulation of B-lymphocytes in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Rev Bras Reumatol*. 2016;57(5):385-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.09.007>.
- Lintner KE, Patwardhan A, Rider LG, Abdul-aziz R, Wu YL, Lundström E, et al. Gene copy-number variations (CNVs) of complement C4 and C4A deficiency in genetic risk and pathogenesis of juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1599-606. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207762.
- Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med*. 2015;372(18):1734-47. doi: 10.1056/NEJMra1402225.
- Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A, Keith P, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):50. doi: 10.1186/1710-1492-10-50. eCollection 2014.
- Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):413-18. doi: 10.1016/j.anaai.2013.12.023.
- Herrmann JB, Muenstermann M, Strobel L, Schubert-Unkmeir A, Woodruff TM, Gray-Owen SD, et al. Complement C5a Receptor 1 Exacerbates the pathophysiology of N. meningitidis Sepsis and is a potential target for disease treatment. *Am Soc Microbiol*. 2018;9(1):1755-72. DOI: 10.1128/mBio.01755-17.
- Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. *Virulence*. 2014;5(1):98-126. doi: 10.4161/viru.26515.