

Aumento sérico dos componentes C3 e C4 do complemento e presença de doenças

Increased serum levels of C3 and C4 components of complement and diseases

Heloisa Cristina Loureiro da Silva¹, Tainá Mosca², Wilma Carvalho Neves Forte³

Resumo

Introdução: O Sistema Complemento, constituído por mais de 30 proteínas plasmáticas e de superfície celular com interação entre si e com outros componentes do sistema imunológico, atua de forma altamente regulada, gerando produtos que destroem células infectadas ou microrganismos. Os produtos da ativação de proteínas do Sistema Complemento têm diferentes efeitos biológicos. Os componentes C3 e C4 do Complemento podem atuar como mediadores inflamatórios, podendo estar em níveis elevados. Existem, contudo, poucos estudos sobre prováveis correlações entre o aumento das concentrações séricas de componentes do Complemento e presença de doenças. **Objetivo:** Observar o aumento das concentrações séricas dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento e a presença de doenças possivelmente alérgicas e de imunodeficiências. **Método:** Através de estudo transversal foram coletados e analisados dados de 72 prontuários de pacientes do Ambulatório de Alergia e Imunodeficiências, atendidos no período de 2006 a 2010. Foram então observadas as doenças presentes na ocasião do aumento das proteínas C3 e C4 do Sistema Complemento. **Resultado:** Diante do aumento sérico de C3 e C4 foram observadas diferentes doenças alérgicas, em especial a asma alérgica, seguida de rinoconjuntivite alérgica e de dermatite atópica. **Conclusão:** Concluímos que o aumento dos componentes C3 e C4 do Complemento ocorreu nos pacientes estudados com alergias respiratórias e de pele. É possível que os componentes C3 e C4 do Sistema Complemento possam ser marcadores de respostas inflamatórias alérgicas.

Descritores: Proteínas do sistema complemento, Complemento 3, Complemento 4, Asma, Hipersensibilidade, Inflamação

Abstract

Introduction: The Complement System, consisting of more than 30 plasma proteins and cell surface, with interaction between themselves and with other components of the immune system operates in a highly regulated, generating products that destroy infected cells or microorganisms. The activation products of Complement System proteins have different biological effects. C3 and C4 Complement components can act as inflammatory mediators, may be at high levels. However, there are few studies about the likely correlation between increased serum concentrations of Complement components and the presence of disease. **Objective:** To observe the increase in serum concentrations of C3 and C4 Complement System components and possibly the presence of allergic diseases and immunodeficiencies. **Method:** Using cross-sectional study were collected and analyzed data from medical records of 72 patients from the Clinic of Allergy and Immunodeficiencies, treated between 2006 to 2010. They were then observed diseases present on the occasion of the increase in C3 and C4 complement system proteins. **Result:** Given the increase in serum C3 and C4 were observed different allergic diseases, especially allergic asthma, followed by allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis. **Conclusion:** We conclude that the increase in C3 and C4 components of complement occurred in the studied patients with respiratory and skin allergies. It is possible that the C3 and C4 components of complement system may be markers of allergic inflammatory responses.

Key words: Complement system protein, Complement 3, Complement 4, Asthma, Hypersensitivity, Inflammation

Introdução

O Sistema Complemento, componente da resposta imunológica inata, é um conjunto com cerca de 30 proteínas plasmáticas que são produzidas principalmente por hepatócitos e, em menor quantidade, por

1. Acadêmica do 4º Ano do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

2. Instrutor de Ensino da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas

3. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas

Trabalho realizado: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Ciências Patológicas

Endereço para correspondência: Heloisa Cristina Loureiro da Silva. Rua das Províncias, 68 – Vila Marieta – 03621-040 – São Paulo – SP – Brasil

monócitos e macrófagos^(1,2). Estas proteínas, na presença substâncias estranhas ao organismo, ativam-se em cascata, podendo ter como resultado a citólise da célula alvo e a indução de uma resposta inflamatória com vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, recrutamento de leucócitos e degranulação de mastócitos⁽³⁻⁸⁾.

A cascata de ativação do Sistema Complemento pode ser iniciada por três diferentes vias: clássica, alternativa e das lectinas. A via clássica depende da presença de anticorpos. A via alternativa independe da presença de anticorpos. A via das lectinas, utiliza a proteína lectina ligadora de manose (MBL): resíduos de manose e outros açúcares, organizados em um padrão, que recobrem a superfície de diferentes patógenos, ligam-se à lectina do hospedeiro, ativando a cascata do Complemento de forma análoga à via clássica. O resultado da ativação destas três vias é uma resposta inflamatória induzida pela geração de produtos da clivagem, em especial dos componentes C3 e C5 do Sistema Complemento^(3,5).

A deficiência de algumas das proteínas do Sistema Complemento pode acarretar na inativação de uma das vias ou todas elas, dependendo do comprometimento ao longo da cascata de ativação. A deficiência dessas proteínas são determinadas, em geral, por herança genética. Indivíduos portadores dessas características genéticas apresentam comprometimento quantitativo ou qualitativo do Sistema Complemento, que pode acarretar em susceptibilidade ao desenvolvimento de determinadas infecções e de algumas enfermidades, em especial doenças autoimunes⁽⁹⁾. Concentrações séricas diminuídas das proteínas do Sistema Complemento, C3 e C4, podem ser observadas em algumas fases do Lúpus Eritematoso Sistêmico, em alguns tipos de Glomerulonefrite Membranoproliferativa, assim como a deficiência de C3 ou de C5, C6, C7, C8 ou C9 podem estar associadas à presença de infecções meningocócicas⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Por outro lado, os componentes C3, C4 e C5 e os produtos de sua clivagem podem atuar como mediadores inflamatórios, podendo ser observadas elevadas concentrações séricas em certas doenças inflamatórias^(11,13,14), como aumento de C3 e/ou C4 na asma⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

Existem, contudo, poucos estudos sobre a importância e consequência do aumento das concentrações séricas de C3 e C4. Com isso, o foco do presente estudo foi analisar a possível presença de doenças associadas ao aumento das concentrações séricas de C3 e C4.

Material e Método

Foi desenvolvido estudo retrospectivo analisando dados de prontuários de pacientes atendidos em Am-

bulatório de Especialidade em Alergia e Imunodeficiências, em conjunto com dados coletados de exames laboratoriais realizados em Laboratório de Imunologia, no período de 2006 a 2010. Para tal, foram selecionados prontuários de 72 pacientes que apresentavam valores séricos elevados das proteínas C3 e/ou C4 do Sistema Complemento. Cada prontuário selecionado foi analisado com intuito de procurar doença(s) existente(s) na data da realização do exame de dosagem de C3 e C4.

Os valores dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento no soro dos indivíduos foram determinados com auxílio de Placas de Imunodifusão Radial Simples (*Dade Behring*).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Instituição (nº 207/10).

Resultado

Foram estudados 72 prontuários de pacientes atendidos em Ambulatório de Alergia e Imunodeficiências: 50 do gênero masculino e 22 do feminino; as idades variaram de três a 59 anos, sendo a média de idade de dez anos, a mediana de nove anos (36º posição), a moda de seis anos e a amplitude de 56 anos.

As doenças observadas diante do encontro do aumento sérico dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento estão descritas na Tabela 1. A Tabela 2 apresenta a quantidade de pacientes com cada uma destas doenças.

Discussão

No presente estudo foram observados valores séricos aumentados dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento em pacientes com diferentes doenças alérgicas, em especial, asma alérgica, seguindo-se rinoconjuntivite alérgica e dermatite atópica.

Em processos alérgicos como a asma, que possui características de reações inflamatórias, infecções e alérgenos que afetam as vias respiratórias podem ativar localmente o sistema complemento. Os produtos da clivagem de C3, C4 e C5 podem participar como mediadores da doença, recrutando leucócitos, aumentando a permeabilidade vascular, estimulando broncoconstrição e causando a degranulação de mastócitos⁽⁵⁾. Na literatura, contudo, não há um consenso sobre a presença de valores elevados de C3 e C4 na asma. Alguns pesquisadores sugerem que o aumento sérico de C3 e C4 possa estar relacionado ao processo inflamatório envolvido na doença asma⁽¹⁸⁻²²⁾. A procura da associação entre os valores de C3 e C4 com a asma, no entanto, pode ser de grande importância, uma vez que asma tem alta prevalência e, às vezes, difícil diagnóstico.

Tabela 1

Doenças associadas a valores séricos aumentados dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento de pacientes atendidos em Ambulatório de Alergia e Imunodeficiências no período de 2006 a 2010.

Número	Paciente	Idade	Sexo	Doenças
1	G.H.C.S.	3 anos	masculino	DA
2	G.G.S.	3 anos	masculino	BCP repetição e granulomatose crônica
3	G.F.C.	3 anos	masculino	Asma, RCA e BCP repetição
4	J.L.S.S.	3 anos	masculino	RCA, asma, urticária e sinusite
5	M.E.A.S.	3 anos	masculino	RCA, asma e BCP repetição
6	K.O.F.	4 anos	masculino	RCA, asma, urticária e BCP repetição
7	L.T.S.	4 anos	masculino	Asma e RCA
8	K.O.S.	4 anos	masculino	RCA, asma e hipogamaglobulinemia
9	A.L.A.	4 anos	masculino	RCA e asma
10	A.T.G.M.	5 anos	feminino	Asma
11	D.J.B.	5 anos	masculino	RCA, sinusite e Ataxia-telangiectasia
12	E.M.S.	5 anos	masculino	Asma, RCA, DA e xerose cutânea
13	G.L.C.	5 anos	masculino	RCA, sinusite e infecção repetição
14	H.S.S.	5 anos	masculino	RCA, asma, xerose cutânea e sinusite
15	J.B.S.M.	5 anos	feminino	RCA, ITU repetição e angioedema
16	M.G.B.	6 anos	masculino	RCA, asma e eosinofilia
17	J.C.S.	6 anos	feminino	BCP repetição, asma e RCA
18	J.M.C.	6 anos	masculino	RCA, asma e BCP repetição
19	I.A.S.N.	6 anos	masculino	RCA, DA e xerose cutânea
20	E.C.R.S.	6 anos	feminino	Asma, RCA e urticária
21	E.E.B.	6 anos	feminino	RCA e xerose cutânea
22	D.S.C.	6 anos	masculino	Asma e RCA
23	B.F.J.	6 anos	masculino	Asma e RCA
24	A.B.O.	6 anos	feminino	Asma e RCA
25	A.A.L.L.	7 anos	feminino	Asma e RCA
26	D.R.S.R.	7 anos	feminino	Asma, RCA e DA
27	D.L.F.	7 anos	masculino	RCA e xerose cutânea
28	D.S.R.	7 anos	feminino	pioderma gangrenosa
29	I.F.S.C.O.	7 anos	masculino	Pneumopatia crônica, Bronquiectasia, asma e RCA
30	L.A.P.	7 anos	feminino	RCA, asma, BCP repetição, urticária e dermatografismo
31	N.S.A.	7 anos	masculino	RCA e asma
32	M.M.O.	8 anos	masculino	RCA, DA e xerose cutânea
33	J.F.M.	8 anos	feminino	RCA
34	E.C.B.	8 anos	feminino	RCA, asma, DA e xerose cutânea
35	D.T.G.	9 anos	masculino	RCA, asma e BCP
36	E.S.R.	9 anos	feminino	DA, infecção de repetição, RCA, xerose cutânea e Asma
37	F.S.O.	9 anos	masculino	Meningite crônica
38	G.A.S.	9 anos	masculino	estrófulo
39	G.C.	9 anos	masculino	Abscessos repetição, BCP repetição e Osteomielite crônica
40	L.J.B.C.	9 anos	masculino	BCP repetição
41	L.R.O.	9 anos	feminino	Choque séptico
42	M.D.P.	10 anos	masculino	RCA, asma e xerose cutânea
43	M.S.P.	10 anos	feminino	RCA, asma, ITU repetição e urticária
44	M.J.S.	10 anos	feminino	RCA, asma, xerose cutânea e DA
45	M.S.C.	10 anos	masculino	RCA, asma e lesão residual após picada
46	F.L.B.S.	10 anos	masculino	RCA, asma, xerose cutânea, BCP repetição e giardíase repetição
47	A.C.C.S.	10 anos	feminino	infecção de leucorreia por Candidíase de repetição
48	B.C.S.	11 anos	masculino	Asma e RCA
49	G.A.S.	11 anos	masculino	Asma e RCA

Tabela 1 (continuação)

Doenças associadas a valores séricos aumentados dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento de pacientes atendidos em Ambulatório de Alergia e Imunodeficiências no período de 2006 a 2010.

Número	Paciente	Idade	Sexo	Doenças
50	L.S.C.	11 anos	masculino	Asma e RCA
51	L.S.B.	11 anos	masculino	Asma e RCA
52	M.B.P.	12 anos	masculino	RCA, Asma e BCP repetição
53	M.S.C.	12 anos	feminino	RCA e xerose cutânea
54	I.M.B.	12 anos	masculino	RCA, asma e monolíase esofágica
55	E.G.S.	12 anos	masculino	RCA
56	F.R.O.	12 anos	masculino	RCA e DA
57	A.O.S.	12 anos	masculino	Urticária crônica e Angiodema
58	M.F.O.	13 anos	masculino	DA infectada e RCA
59	J.S.F.S.	13 anos	masculino	urticária e angioedema
60	I.S.R.	13 anos	masculino	Asma e RCA
61	G.M.G.	13 anos	masculino	RCA
62	D.F.S.	13 anos	feminino	Asma e BCP
63	A.S.S.	14 anos	masculino	Asma e RCA
64	H.S.P.A	14 anos	masculino	RCA, asma e angioedema
65	J.R.A.	14 anos	feminino	PNM repetição, Bronquiectasia e polipose nasal
66	J.S.S.	14 anos	masculino	RCA, Asma e xerose cutânea
67	M.C.A.R.	21 anos	feminino	BCP repetição
68	N.S.C.	21 anos	masculino	Abscesso pré-auricular repetição
69	A.S.	21 anos	feminino	Infecção do trato urinário
70	E.C.O.	30 anos	masculino	RCA, otite de repetição e dermatografismo
71	E.S.S.	37 anos	masculino	Asma, BCP repetição e RCA
72	D.T.V.	59 anos	masculino	Bronquiectasia e infecção pulmonar de repetição

Legenda: DA: Dermatite atópica; BCP: Broncopneumonia; RCA: Rinoconjuntivite alérgica; ITU: Infecção do trato urinário.

Tabela 2

Distribuição numérica das doenças associadas a valores séricos aumentados dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento de pacientes atendidos em Ambulatório de Alergia e Imunodeficiências.

Doenças	Quantidade de pacientes
Asma	1
Asma e RCA	13
Asma, RCA e DA	1
Asma,RCA e Infecção	9
Asma,RCA, DA e outros	3
Asma,RCA e outros	9
Asma,RCA, Infecção e outros	4
Asma,RCA,DA, infecção e outros	1
Asma e Infecção	1
RCA	3
RCA e DA	2
RCA,DA e outros	2
RCA e outros	4
RCA, infecção e outros	3
DA	1
Infecção	8
Infecção e outros	3
Outros	4

A asma acomete cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e seu diagnóstico é baseado em condições clínicas e/ou funcionais⁽¹⁵⁾. Os indicativos de asma são: um ou mais dos sintomas de dispnéia, tosse crônica, sibilância, aperto no peito e desconforto torácico, particularmente à noite e nas primeiras horas da manhã, tendo melhora espontânea ou pelo uso de medicações específicas para asma. Além da história e do exame clínico, são utilizadas provas de função pulmonar para o diagnóstico da doença^(16,17). Possíveis marcadores da doença ou moléculas associadas à asma poderiam auxiliar o diagnóstico: Neste sentido, o presente trabalho observou a presença de valores séricos elevados dos componentes C3 e C4 em doenças alérgicas, em especial, a asma.

Tendo-se em vista a importância de doenças alérgicas como a asma, sua mortalidade e morbidade, tornam-se necessários mais estudos sobre a contribuição do Sistema Complemento na patogenia destas doenças e seu possível papel como biomarcador.

Conclusão

Este trabalho, através da análise dos prontuários,

estudou a doença apresentada por pacientes do Setor de Alergia e Imunodeficiências, por ocasião do aumento sérico dos componentes C3 e C4 do Sistema Complemento. Observou-se a presença de doenças alérgicas, em especial asma alérgica, seguida de rinoconjuntivite e dermatite atópica. É possível que os componentes C3 e C4 do Sistema Complemento possam ser marcadores de respostas inflamatórias alérgicas, como a asma e assim colaborar para seu diagnóstico.

Referências Bibliográficas

- Berger PS, Daha MR. Complement in glomerular injury. *Semin Immunopathol.* 2007; 29:375-84.
- Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: Ativação, regulação e deficiências congênitas adquiridas. *Rev Assoc Med Bras.* 2001; 47:41-51.
- Forte WCN. Sistema complemento. In: Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado.* 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p.47-58.
- Haas PJ, van Striip J. Anaphylatoxins: their role in bacterial infection and inflammation. *Immunol Res.* 2007; 3:161-75.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. O sistema complemento e a imunidade inata. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Imunobiologia. O sistema imune na saúde e na doença.* 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 55-75.
- Köhl J. Self, non-self, and danger: a complementary view. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 586:71-94.
- Nagata S, Glovsky MM. Activation of human serum complement with allergens. Generation of C3a, C4a and C5a and induction of human neutrophil aggregation. *J Allergy Clin Immunol.* 1987; 80:24-32.
- Verdeguer F, Castro C, Kubicek M, Pla D, Vila-Caballer M, Vinué A, et al. Complement regulation in murine and human hypercholesterolemia and role in the control of macrophage and smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Res.* 2007; 76:340-50.
- Falcão DA, Isaac L. As deficiências de proteínas do sistema complemento e o desenvolvimento de doenças. *Rev Campus.* 2008;1:36-45.
- Hebert LA, Cosio FG, Neff JC. Diagnostic significance of hypocomplementemia. *Kidney Int.* 1991; 39:811-21.
- Thomas L. The complement system. In: Thomas L. *Clinical laboratory diagnostics.* Frankfurt: T-H Books Verlagsgesellschaft; 1998. p. 794-806.
- West CD. The complement profile in clinical medicine. Inherited and acquired conditions lowering the serum concentrations of complement components and control proteins. *Complement Inflamm.* 1989; 6:49-64.
- Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol.* 2007; 171:715-27.
- Sjöholm AG, Jönsson G, Braconier JH, Sturfelt G, Truedsson L. Complement deficiency and disease: An update. *Mol Immunol.* 2006; 43:78-85.
- Global Initial for Asthma - GINA. Global strategy for asthma management and prevention. [Update on line] Updated 2009. [Access 2011 Sept 20] Available from: <http://www.ginasthma.com>.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da Asma. *J Bras Pneumol.* 2006; 32(7 Suppl):447S-74S.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Asma e rinite linhas de conduta em atenção básica.* Brasília (D.F.): Ministério da Saúde; 2004. 39p. (A. Normas e Manuais Técnicos).
- Häfner GE, Wüthrich B, Grob PJ, Arrenbrecht S. Circulating immune complex, complement factors C3, C4, C1-inhibitor, alpha-1-antitrypsin and immunoglobulins in asthmatic patients. *Respiration.* 1981; 41:248-57.
- Castellote MC, Durán N, Barberá G, Torralba A. Levels of complement factors and immunoglobulins in asthmatic children undergoing hyposensitization. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1984;12:259-66.
- Onyemelukwe GC. Complement components in Nigerians with bronchial asthma. *Ann Allergy.* 1989; 63:309-12.
- Lin RY, Cavelliere LF, Lorenzana FG, Go EF, Altman KA. Pattern of C3, iC3b, and C3d in patients hospitalized for acute asthma. *Ann Allergy.* 1992;68:324-30.
- Najam FI, Giasuddin AS, Shembesh AH. Complement components (C3, C4) in childhood asthma. *Indian J Pediatr.* 2005; 72:745-9.

Trabalho recebido: 10/10/2011

Trabalho aprovado: 10/11/2011