

COMPLEMENTO TOTAL

CH50/CH100 COMPLEMENTO

CBHPM 4.03.06.74-7

AMB 28.06.040-7

CBHPM 4.03.06.73-9

Sinonímia:

Atividade de complemento total clássica. CH50. CH100. Atividade hemolítica do complemento.

Fisiologia:

O papel imunológico do complemento, como um sistema mediador nas DD. imunes ou na defesa do hospedeiro, é atacar e ajudar a destruir células invasoras anormais e/ou macromoléculas. O sistema sérico do complemento é constituído por 11 proteínas diferentes que reagem numa sequência específica com complexos antígeno-anticorpo. O resultado é aumento da permeabilidade vascular, atração de leucócitos polimorfonucleares e alterações nas membranas celulares que levam à lise e à morte celular. Na via clássica, todos os componentes são ativados começando pelo C1 que consiste em 3 proteínas separadas, C1q, C1r e C1s seguido de C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8 e C9. Na via alternativa, C1, C4 e C2 são pulados e a ativação começa pelos Fatores A (C3b) e B. A lise das membranas celulares não ocorre enquanto todos os componentes não tiverem reagido. A maioria dos componentes do complemento é sintetizada desde precocemente na vida fetal. C1 é sintetizado nas células colunares do epitélio intestinal. C4 e C2 são produzidos por macrófagos nos órgãos primitivos. As células do parênquima hepático sintetizam C3. Os pulmões, fígado e intestinos fetais produzem C5. O maior interesse diagnóstico desse teste é detectar deficiências gerais dos componentes do complemento ou diminuição da atividade do complemento sérico.

A dosagem da CH50 é baseada na hemólise em tubo de 50 % das hemácias e seu resultado é expresso em Unidades líticas/ml ou pode ser efetuada por ELISA com os resultados expressos em U. CAE (Unidades Complement Activity Enzyme Immunoassay).

A dosagem da CH100 é baseada na imuno-hemólise das hemácias em placa de agarose e seu resultado é expresso em percentagem de hemólise.

A ATIVAÇÃO DA VIA CLÁSSICA.

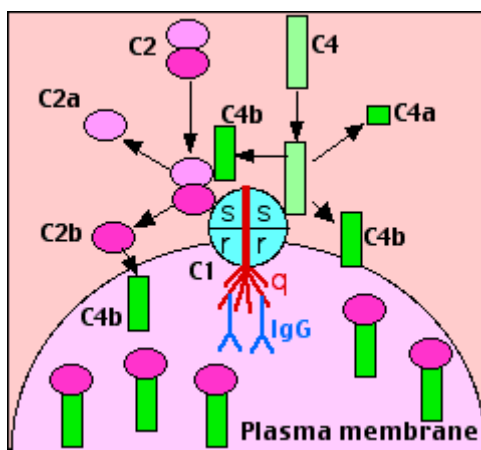
O C1 circula no plasma como um complexo molecular contendo 6 moléculas de C1q, 2 moléculas de C1r e 2 moléculas de C1s.

Há regiões definidas nas IgM e nas IgG que contêm um *locus* de ligação para o C1q. Uma única molécula de IgM desencadeia a via clássica enquanto que são necessárias várias moléculas de IgG para fazê-lo.

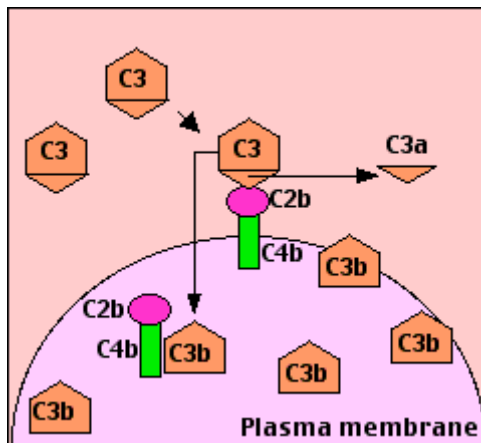
A ligação de C1q ativa C1s e C1r.

O C1s ativado cliva duas proteínas plasmáticas:

1º - O C4 é clivado num fragmento maior, C4b, que se liga covalentemente a carboidratos residuais de glicoproteínas da superfície celular e num fragmento menor, C4a, inativo, que é dissipado no meio extracelular, e



2º – O C2 que é clivado num fragmento maior, C2b, que se liga não-covalentemente num *locus* situado em C4b e num fragmento menor, C2a, inativo, que também é dissipado. O complexo C4b-C2b é chamado de "C3 convertase", uma serina-protease, porque ele catalisa a clivagem do C3. O C3 é a proteína mais abundante do sistema complemento ($\pm 1,3$ mg/ml). Devido à sua abundância e à sua habilidade de ativar-se sozinho, ele amplifica enormemente a resposta.



O complexo C4b-C2b parte o C3 em dois fragmentos:

1º - O C3b que se liga covalentemente a glicoproteínas localizadas do lado interno da membrana celular. Macrófagos e neutrófilos possuem receptores para C3b e podem ligar-se à célula marcada com o C3b a fim de proceder à fagocitose. Esse efeito qualifica C3b como uma opsonina.

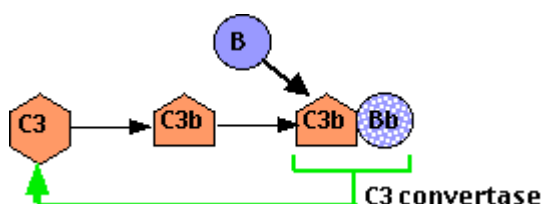
2º- O C3a que é difundido no líquido extracelular e que pode ligar-se a receptores de basófilos e mastócitos induzindo-os a liberar seus componentes vasoativos como, por exemplo, a histamina. Devido ao papel dessas substâncias na anafilaxia, o C3a é chamado de anafilotoxina. Alguns C3b se ligam a moléculas de C5 criando uma transformação alostérica que é clivada pelo complexo C4b-C2b sendo, pois, uma "C3/C5 convertase".

A clivagem do C5 pela C3/C5 convertase inicia a junção de uma série de proteínas do complemento que armam o complexo de ataque à membrana. Este complexo também pode ser formado por uma outra C5 convertase produzida pela VIA ALTERNATIVA.

A VIA ALTERNATIVA.

O sistema complemento pode também ser desencadeado na ausência de complexos antígeno-anticorpo. Mas mesmo na sua ausência, há uma conversão espontânea de C3 a C3b.

Geralmente o C3b é rapidamente inativado: o C3b é ligado a proteínas inibitórias e ao ácido siálico presentes na superfície das células do próprio paciente, abortando o processo.



Entretanto, quando bactérias e outros patógenos invasores do organismo que não possuem essas proteínas e têm pouco ou nenhum ácido siálico, fazem o C3b ligar-se a uma proteína chamada "Fator B" formando o complexo C3b-Bb.

O complexo C3b-Bb também é uma C3 convertase que agindo sobre mais outros C3 forma C3b-Bb-C3b, que por sua vez, é uma C5 convertase que pode desencadear a formação do complexo de ataque à membrana e produzir mais C3b gerando um mecanismo de retro-alimentação positiva e assim amplificando uma pequena reação inicial numa produção maciça de C3b.

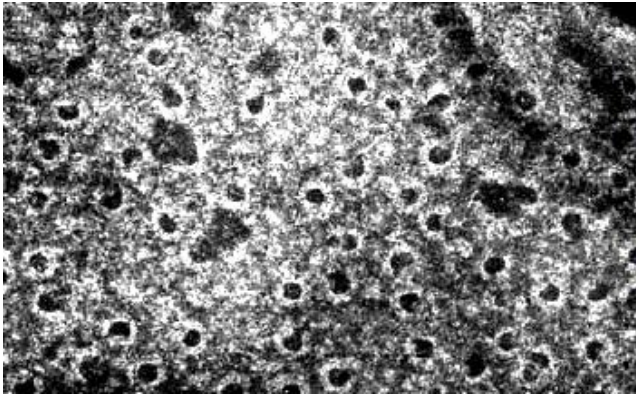
O COMPLEXO DE ATAQUE À MEMBRANA.

A clivagem do C5 pela C3/C5 convertase produz:

1º - O C5a que é liberado no líquido extracelular onde age como uma potente anafilotoxina (como o C3a) e como um atrativo quimiotático para neutrófilos e...

2º - C5b que serve de âncora para montar uma única molécula de cada uma das C6, C7 e C8.

O complexo resultante, C5b-C6-C7-C8 programa a polimerização de 18 moléculas de C9 formando um tubo perfurante na dupla camada de lípides da membrana celular. Esse tubo é um canal que permite a livre passagem de íons e de pequenas moléculas. A água entra na célula por osmose e a célula é lisada e destruída.



Micrografia eletrônica, cortesia dos Drs. Humphrey, J.H. & Dourmashkin, R. mostra os "buracos" criados pelo sistema complemento através da parede celular de uma bactéria, Shigella dysenteriae.

REGULAGEM DA ATIVIDADE DO COMPLEMENTO.

O potencial explosivo do sistema complemento precisa ser mantido sob rígido controle. Há ao menos 12 proteínas que atuam nessa regulagem. As mais conhecidas são:

o **Fator H** que remove Bb da via alternativa de C3 convertase quebrando o ciclo da retro-alimentação positiva,

o **Fator I** que inativa o C3b e

o **Inibidor de C1 esterase** (C1INH) que se liga a *locus* dos C1r e C1s ativados inibindo a sua atividade proteolítica. Assim, quando o C1 é ativado por algum complexo antígeno-anticorpo só há um brevíssimo intervalo durante o qual ele pode clivar C4 e C2 antes de sua desativação pelo C1INH.

Material Biológico:

Soro.

Coleta:

1 ml de soro.

Armazenamento:

Refrigerar entre +2 a +8°C

Após 1 hora, congelar a amostra a -20°C.

Não estocar em freezer tipo frost-free.

Exames Afins:

Frações do Complemento, ASLO, FAN, Crioglobulina.

Valor Normal:

CH50 (antigo)	Unidades líticas/ml
Normal	150 a 310 Unidades líticas/ml
"Borderline"	101 a 149 Unidades líticas/ml
Patológico	< 101 Unidades líticas/ml
COMPL. TOT.	CAEIA
Baixo	até 59,9 U. CAE
Normal	60,0 a 144,0 U. CAE
Alto	> 144,0 U. CAE
CH50	Imunoenzimático
Baixo	até 22,9 U/ml
Normal	23,0 a 46,0 U/ml
Alto	> 46,0 U/ml
CH100	Imunodifusão Radial
Baixo	até 499 U/ml
Normal	500 a 1.150 U/ml
Alto	> 1.150 U/ml

Preparo do Paciente:

Jejum de 4 ou mais horas. Água *ad libitum*.

Interferentes:

Lipemia. Hemólise. Contaminação bacteriana.

Métodos:

CAEIA - Complement Activation Enzyme Immunoassay.

Wadsworth & Maltaner.

Imuno-hemólise em placa de agarose.

Imunodifusão radial.

Imunoenzimático baseado em lipossomas. Wako.

Interpretação:

Avaliação do sistema complemento em pacientes portadores de doenças formadoras de imunocomplexos e avaliação da deficiência de componentes do sistema.

AUMENTO: DD. inflamatórias agudas, leucemia, D. de Hodgkin, sarcoma, D. de Behçet.

DIMINUIÇÃO: deficiência hereditária de um ou mais componentes, síntese deprimida de complemento, consumo aumentado do complemento, fixação do complemento por

- a) imunocomplexos celulares ou teciduais: glomerulonefrite crônica, artrite reumatóide, anemia hemolítica, rejeição de enxerto;
- b) imunocomplexos circulantes: lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite aguda, endocardite bacteriana subaguda, crioglobulinas.

Sitiografia:

E-mail do autor: ciriades@yahoo.com

<http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/C/Complement.html>