

O reumatologista revisita:

O sistema complemento

INTRODUÇÃO

O sistema complemento (SC) corresponde a um conjunto de proteínas plasmáticas e de membrana que participam da imunidade inata contra microrganismos (defesa do hospedeiro), além de auxiliar na imunidade humoral (lesão tecidual mediada por anticorpo).

Esse complexo sistema está envolvido na resposta imune e no processo inflamatório pela geração de fragmentos que promovem quimiotaxia das células inflamatórias, aumento da fagocitose por neutrófilos e macrófagos, participação na ativação de células B e T e remoção de imunocomplexos (IC) circulantes e de células apoptóticas. As células dos mamíferos expressam também proteínas regulatórias da ativação do complemento, prevenindo o dano mediado pelo complemento nas células hospedeiras.

VIAS DE ATIVAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

As proteínas do sistema complemento são produzidas principalmente no fígado e são encontradas no plasma na sua forma latente. A ativação ocorre rapidamente após influência de um estímulo específico, seguindo uma cascata de auto-amplificação.

Atualmente são reconhecidas três vias principais de ativação: a clássica, a alternativa e a da lectina. A via clássica é ativada quando anticorpos IgG ou IgM se ligam a antígenos (vírus, bactérias ou auto-antígenos) formando ICs, fazendo parte da resposta imune específica. A via alternativa corresponde a um sistema mais primitivo, que não requer a presença de anticorpos específicos, sendo ativada a partir da hidrólise espontânea do terceiro componente do complemento (C3) e sua deposição na superfície do microrganismo. A terceira via é composta pela lectina ligadora de manose (LLM), uma proteína da família das lectinas dependentes de cálcio, que tem estrutura homóloga a C1q. Essa via é ativada quando a lectina se liga ao terminal manose existente em diferentes grupos de bactérias^(1,2,6,8,10-12,16).

Embora o estímulo inicial de ativação e os compo-

Juliana Maria de Freitas Trindade

Médica residente (R2) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Andréa Tavares Dantas

Médica residente (R1) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

Professora titular e chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

Cláudia Diniz Lopes Marques

Professora assistente do Serviço de Reumatologia da UFPE.

nentes envolvidos sejam diferentes, todas as vias têm um objetivo central que é a ativação do C3. A ativação da via clássica do complemento, através de C1qrs, C4 e C2, e a da via alternativa, através do C3 e dos fatores B e D, acarretam a clivagem e a ativação de C3. O fragmento de proteína C3b, parte do C3, é necessário para a ativação dos componentes terminais do sistema complemento (C5 a C9). Estes formam o complexo de ataque à membrana (MAC) que, quando inseridos dentro das membranas celulares, formam poros levando à lise osmótica da célula (Figura 1)⁽¹⁶⁾.

1. Via clássica

A ativação da via clássica compreende quatro fases: ligação, ativação, amplificação e destruição. A fase de ligação é iniciada quando o C1q do complexo C1 se liga à porção Fc de um anticorpo do tipo IgG ou IgM, mas não IgA, IgD ou IgE. Este complexo é composto de uma subunidade de C1q, associada a duas moléculas de C1r e duas de C1s por ligações dependentes de cálcio. As esterases C1r e C1s são necessárias para a fase de ativação. O C1s cliva C4 e C2. As moléculas ativadas de C4 e C2 se agrupam próximo ao sítio em que o anticorpo está ligado. Os fragmentos maiores do C4 (C4b) e do C2 (C2a) formam o complexo chamado C3 convertase

(C4b2a). Cada molécula de C1 ativada gera muitos fragmentos de C4b e C2a. A maioria dos fragmentos do C4b serve como opsoninas e o restante para a formação da C3 convertase. Cada C3 convertase gera muitas moléculas de C3 ativadas (C3b), fase de amplificação, que quando depositadas no alvo servem como opsoninas, enquanto outras irão formar a C5 convertase (C4b2a3b). Esta cliva C5 levando a formação do complexo de ataque à membrana, composto de C5b, 6,7,8 e 9. A formação do MAC determina lise osmótica da célula e consiste em uma interação proteína-proteína, não requerendo clivagens proteolíticas. A ativação de C5 também libera uma potente anafilatoxina, o C5a (Figura 1)^(1,2,6,8,11,16).

2. Via alternativa

Representa a via mais antiga da imunidade inata, que precede a imunidade adaptativa, não necessitando de um contato prévio com microrganismo para sua ativação. Funciona como um sistema imune primitivo, capaz de reconhecer e eliminar agentes infectantes. Outro braço do sistema imune inato compreende os receptores *Toll-like*, os quais também são responsáveis pela defesa do hospedeiro contra bactérias, fungos e vírus⁽⁸⁾.

A ativação dessa via ocorre quando uma pequena quantidade de C3 plasmático é hidrolisado espontaneamente, originando o fragmento C3b. Este, após alteração estrutural, liga-se a uma serina protease, denominada fator B. A clivagem do fator B pelo fator D origina o fragmento Bb, que juntamente com o C3b origina a C3 convertase da via alternativa, a qual é estabilizada pela properdina (C3bBbP). Esse complexo promove mais clivagem de C3, alça de amplificação, resultando em deposição de grandes quantidades de C3b no alvo. Parte do C3b formado irá agrupar-se ao complexo C3bBb, originando a C5 convertase (C3bBbC3bP). O restante do processo de ativação é similar ao da via clássica (Figura 1)^(1,2,6,8,11,16).

3. Via da lectina

Essa via é iniciada por proteínas plasmáticas denominadas lectinas ligadoras de manose (LLM), que são membros da família das lectinas dependentes de cálcio, as colectinas, com similaridades estrutural e funcional com C1q. Essas proteínas reconhecem porções específicas de carboidrato (manose) presentes na superfície de alguns patógenos.

A LLM pertence à mesma família de proteínas do C1q, entretanto, enquanto o C1q tem um domínio que se liga ao Fc das imunoglobulinas, a lectina reconhece carboidratos (Figura 2)⁽²⁾. Essa ligação leva à ativação de seri-

na proteases associadas à manose (MASP 1 e 2), que correspondem a C1r e C1s, com subsequente clivagem de C4 e C2. O restante do processo de ativação é similar ao da via clássica (Figura 1)^(1,2,8,11,16).

MENSURAÇÃO DOS COMPONENTES DO COMPLEMENTO

O complemento é um sistema complexo de pelo menos 30 proteínas que têm papel importante na resposta imune inata e adaptativa. Suas funções efetoras incluem: opsonização, quimiotaxia e ativação de leucócitos, lise de bactérias e células, promoção de resposta por anticorpo, depuração de IC e apoptose celular.

O sistema complemento deve ser mensurado quando há suspeita clínica de doença associada à hipocomplementenemia (Tabela 1)^(4,5) ou a anormalidades hereditárias ou adquiridas (Tabela 2)^(4,5).

Alguns componentes do sistema complemento, incluindo C3 e C4, são proteínas de fase aguda e sua síntese aumenta durante a resposta inflamatória inicial. Como o fígado sintetiza muitos componentes do complemento, insuficiência hepática severa pode produzir hipocomplementenemia^(5,10).

Os níveis de complemento podem ser avaliados por análise antigênica ou funcional. Na prática clínica os mais comumente mensurados são o complemento hemolítico total (CH50) e os níveis de C3 e C4. O soro deve ser coletado após um jejum de quatro horas e condições tais como hemólise e lipemia podem interferir nos resultados^(10,13).

Os métodos utilizados variam em função do componente avaliado, isto é, ensaio hemolítico para o CH50,

Tabela 1 - Doenças de imunocomplexos associadas com hipocomplementenemia

- Lúpus eritematoso sistêmico
- Vasculites
 - Vasculite urticariforme hipocomplementenêmica
 - Poliarterite nodosa (especialmente associada a hepatite B)
- Glomerulonefrites
 - Pós-estreptocócica
 - Membranoproliferativa
- Crioglobulinemia (tipo II e III)
- Endocardite bacteriana subaguda
- Doença do soro

* Adaptado de Imboden JB. *Laboratory diagnosis*. In: Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. *Current Rheumatology Diagnosis & Treatment*. Ed Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, NY-Toronto, 2004 p.18-26.

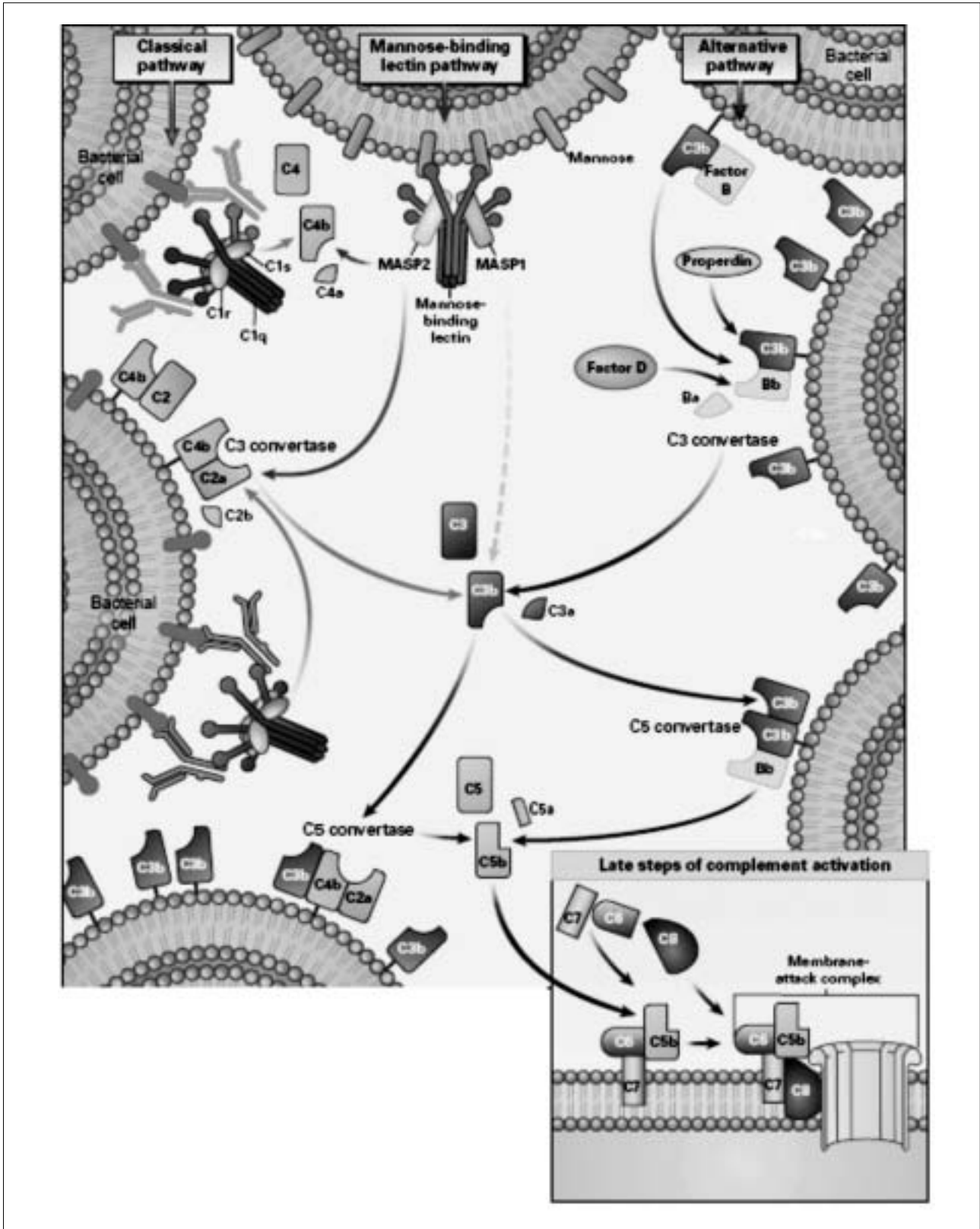


Figura 1 - Vias de ativação do sistema complemento (SC) - Adaptado de Walport MJ. Complement. N Engl J Med 2001; 344(14): 1058-66.

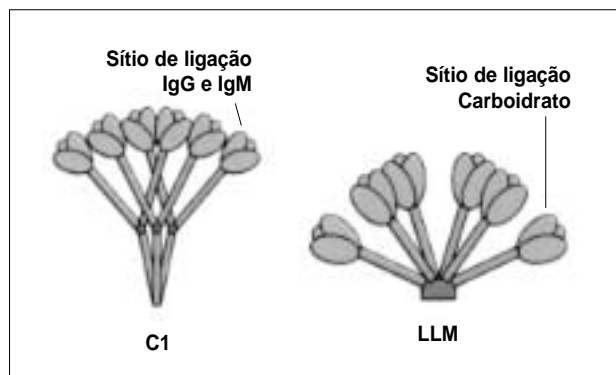


Figura 2 - Semelhança estrutural entre C1q e lectina ligadora de manose (LLM). Adaptado de Atkinson JP. Complement system. In: Kelley's Textbook of Rheumatology, 2004.

imunodifusão radial para o CH100, C1q, C3 e C4, nefelometria para C3 e C4 e imunoemólise para C2⁽¹³⁾.

As condições clínicas nas quais os valores do complemento podem estar elevados ou diminuídos se encontram relacionadas na Tabela 3⁽¹³⁾.

O CH50 é um ensaio funcional que avalia a capacidade do soro testado em lisar hemácias de carneiro sensibilizadas com anticorpos de coelho, dependente do complemento. Todos os nove componentes da via clássica são necessários para um resultado normal, que varia de 150 a 250 unidades/ml, dependendo dos reagentes padrões utilizados pelos laboratórios.

Esse teste representa uma ferramenta útil para a tri-

agem de deficiências inatas ou adquiridas, de componentes isolados ou múltiplos, bem como de ativação do sistema complemento. Em geral, para uma diminuição no CH50 é necessário pelo menos 50% de redução de um ou mais componentes do SC. Níveis extremamente baixos (< 10 unidades/ml) ou indetectáveis são encontrados nas deficiências homozigóticas de qualquer componente individual do sistema de complemento^(2,4,5,10).

Os testes mais comumente utilizados são os ensaios antigênicos para C3 e C4. Estão amplamente disponíveis, são de baixo custo, fácil execução e boa acurácia quando empregada a técnica da nefelometria. Outros testes que avaliam a ativação ou clivagem de fragmentos dos componentes tais como C5a, C3a, C3d e Bb, embora não usados de rotina, quando apresentam níveis elevados refletem ativação do sistema complemento. Métodos para avaliação funcional e níveis antigênicos de cada componente do complemento, por exemplo, C2, C1q e outros, estão disponibilizados em laboratórios especializados^(4,5,10,13).

A dosagem dos componentes de CH50, C3 e C4 simultâneos pode avaliar a ativação das vias clássica e alternativa, assim como triar deficiências de complemento (Tabela 4)^(2,4).

COMPLEMENTO E DOENÇAS

Dosagens normais ou mesmo aumentadas do com-

Tabela 2 - Síndromes clínicas associadas a deficiências dos componentes da via clássica de ativação do complemento

C1q, C4, C2	Síndrome lúpus-like
C3	Infecções piogênicas recorrentes, glomerulonefrites por IC
C5,C6,C7, C8	Infecções recorrentes por <i>Neisseria</i>
C1-inibidor	Angioedema

* Adaptado de Imboden JB. Laboratory diagnosis. In: Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment. Ed Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, NY-Toronto, 2004 p.18-26.

Tabela 3 - Valores do complemento nas condições clínicas

Elevados
Febre reumática, infarto agudo do miocárdio, colite ulcerativa, neoplasias, hepatites, diabetes mellitus, gestação, sarcoidose, amiloidose, tireoidite, febre tifóide, pneumonias pneumocócicas, fase aguda das doenças difusas do tecido conjuntivo (LES, AR, ES, DMP, EA, arterite temporal)
Diminuídos
Doença do soro, LES, AR, SS, endocardite infecciosa, vasculites, rejeição a transplantes, glomerulonefrites, crioglobulinemia mista essencial, cirrose, desnutrição protéica, anemias, hepatites, sepse, viremias, malária

* Adaptado de Soares JLMF, Pasqualotto AC, Rosa DD, Leite VRS. Dosagem sérica de complemento. Ed Artmed Ltda. São Paulo 2002 p.174-6.

Tabela 4 - Interpretação dos resultados dos níveis do complemento

CH50 (unidades/mL)	C4 (mg/dL)	C3 (mg/dL)	Interpretação
150-250	16-40	100-180	Valores normais
250	40	200	Resposta de fase aguda
100	10	80	Ativação da via clássica
100	30	50	Ativação da via alternativa
< 10 ou 0	30	140	Deficiência congênita ou ativação <i>in vitro</i> *
50	<8	100	Deficiência parcial de C4 ou ativação sérica**

*Ativação *in vitro* é mais comum que deficiência congênita. CH50 <10 com níveis normais de C3 e C4 sugerem: coleta inapropriada, ativação pelo frio, deficiência homocigótica mais frequentemente do C2 com o LES ou infecção por *Neisseria*.

** Como o CH50 é detectado, não pode haver deficiência completa de C4. Uma deficiência parcial de C4, como de C4A, pode produzir este resultado. Alguns tipos de imunocomplexos, especialmente crioglobulinas e a deficiência do inibidor de C1 (angioedema hereditário), podem dar este padrão. Nestes casos, a medida de C2 é útil, valores baixos sugerem ativação e normais, deficiência parcial congênita de C4. Adaptado de Atkinson JP. Complement system. In: Kelley's Textbook of Rheumatology, 2004.

plemento podem ser encontradas em muitas infecções ou processos inflamatórios, porém raramente têm significado clínico. Nesse contexto, níveis elevados de C3, C4 e do fator B representam um aumento da síntese hepática como resultado da resposta de fase aguda. No entanto, níveis diminuídos de complemento podem ser de grande utilidade no diagnóstico e acompanhamento de algumas condições específicas. São úteis no diagnóstico inicial do lúpus eritematoso sistêmico (LES) e outras colagenoses e para o seguimento do curso dos pacientes sob tratamento^(2,4,5,7,10,13).

Hipocomplementenemia pode resultar tanto do consumo *in vivo*, no qual há redução variável em múltiplos componentes do complemento, ou de deficiências hereditárias, nas quais há ausência fixa de um ou mais componentes. Qualquer doença associada com imunocomplexos circulantes ou auto-anticorpos das classes IgG ou IgM pode levar a hipocomplementenemia adquirida. Medidas do complemento podem não só auxiliar no diagnóstico, como também fornecer parâmetros para avaliação do grau de atividade de determinadas patologias. Além disso, deficiências congênitas do complemento podem predispor ao desenvolvimento de síndromes auto-imunes^(3,9,10,13,15-17).

Tem sido amplamente aceito que a ativação do complemento por IC é fator importante no dano tecidual em pacientes com LES. Por outro lado, pacientes com deficiências hereditárias da via clássica têm maior risco para desenvolver esta patologia. Recentemente, também tem sido descrito que proteínas do complemento podem ser alvos de auto-anticorpos, alterando a regulação da inflamação^(3,9,17).

De uma maneira geral, a mensuração do complemen-

to pode estar indicada nas seguintes situações: síndromes mediadas por imunocomplexos (lúpus, crioglobulinemia, vasculites, glomerulonefrites), presença de auto-anticorpos (síndrome da crioglobulina), infecções recorrentes (especialmente infecções bacterianas de repetição em pacientes com contagem normal de células, níveis normais de gamaglobulina, na ausência de doença predisponente ou imunossupressão) e outras condições (angioedema hereditário, hemoglobinúria paroxística noturna, lipodistrofia parcial)⁽¹⁰⁾.

COMPLEMENTO E DEFICIÊNCIAS

Uma vez que o sistema complemento desempenha papel fundamental na resposta imune do hospedeiro, torna-se clara a associação entre deficiências congênitas do complemento e infecções bacterianas. Pacientes com deficiências em componentes da via clássica ou do C3 apresentam uma maior frequência de infecções recorrentes por bactérias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Meningococcus*. Também tem sido demonstrada a relação entre deficiência de componentes terminais do complemento e da via alternativa com uma maior predisposição a infecções por *Neisseria meningitidis*^(2,10,11,15).

Um outro aspecto de importância semelhante é a associação entre doenças auto-imunes e deficiências do complemento, sobretudo de componentes da via clássica.

Deficiências hereditárias de componentes da via clássica do complemento aumentam o risco de desenvolver lúpus e doença lúpus-like. Cerca de 1% dos pacientes lúpicos tem uma deficiência completa de algum compo-

nente do complemento. A força entre a associação de deficiências do complemento e LES e com a severidade da doença está inversamente correlacionada com a posição da proteína deficiente na seqüência de ativação da via clássica. Deficiências hereditárias homozigóticas de C1q, C4 e C2 estão cada uma fortemente associada à suscetibilidade ao LES, com prevalência de 93%, 75% e 20%, respectivamente. A doença tende a ser mais grave nas deficiências de C1q e C4^(2,9,11,17).

De uma maneira geral, nos pacientes lúpicos que têm associação com deficiências dos componentes da via clássica, os sintomas se iniciam mais precocemente (antes dos 20 anos) e se observam manifestações cutâneas e renais mais proeminentes. Nesses casos, o FAN é positivo em cerca de 75% dos pacientes, porém o anti-DNA é negativo na maioria, enquanto o anti-ENA é detectado em aproximadamente 70%⁽²⁾.

A deficiência homozigótica de C2 é a mais comum e está associada a uma menor freqüência de envolvimento renal e cerebral, enquanto o acometimento cutâneo é mais acentuado, sobretudo a fotossensibilidade, além de maior freqüência de anticorpos anti-Ro. Deficiência heterozigótica do C2 não parece predispor ao maior risco de desenvolver LES⁽²⁾.

A relação entre deficiência de componentes da via clássica e o desenvolvimento de lúpus indicam que essas proteínas devem exercer um papel protetor contra o desenvolvimento da doença. Uma das teorias propostas para explicar esta associação se relaciona ao papel do complemento na solubilização e depuração adequada dos ICs da circulação e dos tecidos. A ausência do complemento permitiria a presença sustentada de IC na circulação, favorecendo sua deposição nos órgãos; isso levaria a um estado de inflamação crônica, com liberação de auto-antígenos e subsequente desenvolvimento de auto-imunidade. Outra hipótese leva em consideração a participação do complemento na eliminação de células apoptóticas. A falha nessa remoção, possivelmente relacionada a anormalidades na interação entre esses corpos apoptóticos e componentes da via clássica, facilitaria a exposição de auto-antígenos, evocando uma resposta auto-imune⁽¹¹⁾.

A deficiência do inibidor de C1, transmitida de forma autossômica é uma das anormalidades mais comuns e está associada com o angioedema hereditário. É recorrente, tendo como fatores de ativação do complemento o trauma ou infecções. A ativação de C1 é descontrolada com geração de C4b2a e cininas, com alteração da permeabilidade vascular causando sintomas que afetam a mucosa intestinal e obstrução das vias aéreas. Nos

pacientes com angioedema hereditário a excessiva clivagem de C4 e C2 por C1s, causada pela deficiência heterozigótica do inibidor de C1, induz deficiência adquirida de C4 e C2 que é suficiente para aumentar a suscetibilidade ao LES^(11,16,17).

Deficiências adquiridas do complemento geralmente resultam de um consumo acelerado ou síntese diminuída. A ativação da via clássica é observada em mais da metade dos pacientes com lúpus. Geralmente baixos níveis do complemento apresentam correlação com o grau de atividade da doença, estando associados a um pior prognóstico.

Tem sido descrito, em cerca de 30% dos pacientes, altos títulos de auto-anticorpos contra C1q e que estes são indicativos de doença severa e estão fortemente associados com vasculite urticariforme hipocomplementêmica e nefrite lúpica. Como C1q forma uma associação molecular com restos teciduais, esse por si só poderia ser parte de um complexo auto-antigênico^(11,17).

O angioedema adquirido é uma condição rara, com duas formas de apresentação. O tipo I, comumente associado às doenças linfoproliferativas de células B e o tipo II com a presença de auto-anticorpos dirigidos contra molécula do inibidor de C1, sendo de extrema importância sua diferenciação, pois as intervenções terapêuticas são diferentes⁽⁶⁾.

O fator nefrítico C3 corresponde a um auto-anticorpo que se liga e estabiliza a enzima C3 convertase (C3bBb) da via alternativa. Este auto-anticorpo não está usualmente relacionado com outras condições, mas está presente em poucos pacientes lúpicos. Os fatores responsáveis por sua produção são desconhecidos. Sua presença é mais comum em crianças com glomerulonefrite, lipodistrofia parcial e com infecções de repetição por germes encapsulados^(2,9,16,17).

A deficiência de C3 é a que leva a um maior comprometimento do sistema complemento e está associada com infecções piogênicas recorrentes, devido à perda do principal complemento de opsonização e falha na ativação do MAC⁽²⁾.

A hemoglobinúria paroxística noturna é decorrente de falha na regulação do MAC, por defeito genético na síntese de glicosilfosfatidilinositol, que representa uma âncora para expressão de mais de 40 proteínas de membrana. A principal causa da hemólise intravascular é o aumento da suscetibilidade das hemácias ao complemento^(15,16).

Tem sido demonstrado que a LLM se liga a células apoptóticas *in vitro* e tem papel na depuração destas células *in vivo*. Apesar de ratos *nulos* para LLM terem a

depuração deficiente de células apoptóticas, eles não desenvolvem espontaneamente auto-imunidade e linfoproliferação. Este achado demonstra a importância do papel da LLM *in vivo*, podendo estar o defeito da depuração das células apoptóticas dissociado da auto-imunidade^(10,14).

Entretanto, estudos têm mostrado uma incidência aumentada de LES com deficiência da LLM. Nesses pacientes também se observa uma maior frequência de complicações infecciosas graves, sobretudo pneumonias, em associação com a terapia imunossupressora^(2,11).

A deficiência da LLM está associada com aumento da frequência de infecções piogênicas, especialmente as bactérias encapsuladas. Neonatos e crianças são particularmente o grupo de risco. Em crianças com sepse inexplicável esta deficiência deve ser pesquisada. Nos pacientes com fibrose cística a deficiência da LLM determina colonização precoce de *Pseudomonas*, um declínio mais rápido da função pulmonar e morte precoce secundária à insuficiência respiratória^(3,9,11,16).

Com relação à artrite reumatóide, tem sido demonstrado um aumento de duas a três vezes na deficiência da LLM. Isto pode ser um significativo fator de risco para o desenvolvimento da doença e parece estar associada a uma idade de início mais precoce, mais erosões e pior evolução clínica, além de incidência aumentada de complicações infecciosas durante o tratamento^(2,9).

A deficiência de LLM associada a MASP-2 também tem sido descrita. Pneumonia pneumocócica severa e doença imune, incluindo colite ulcerativa e eritema multiforme bolhoso tem sido reportado^(9,15).

Estudos recentes enfatizam a participação da deficiência da LLM no infarto agudo miocárdio, doença cardíaca reumática e diabetes mellitus insulino-dependente⁽⁹⁾.

Os aspectos abordados deixam clara a importante participação do sistema complemento na predisposição

a doenças auto-imunes e infecciosas específicas, em sua maioria, por bactérias de considerável agressividade. Estudos clínicos têm demonstrado a importância das deficiências hereditárias e adquiridas do complemento em diferentes doenças humanas. Tem-se questionado o papel benéfico ou prejudicial da ativação do sistema complemento na fisiopatologia das doenças.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH. Mecanismos Efetores da Imunidade Humoral. Imunologia básica. Ed Revinter, Rio de Janeiro 2003 p.145-63.
2. Atkinson JP. Complement system. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS et al. Kelley's Textbook of Rheumatology. Ed Elsevier, Philadelphia. 2005 p. 342-55.
3. Barilla-LaBarca ML, Atkinson JP. Rheumatic syndromes associated with complement deficiency. Curr Opin Rheumatol 2003;15:55-60.
4. Emlen W. Avaliação laboratorial. In: West SG. Segredos em Reumatologia. Ed Artes Médicas Sul Ltda, Porto Alegre. 2000 p. 65-75.
5. Imboden JB. Laboratory diagnosis. In: Imboden J, Hellmann DB, Stone JH. Current Rheumatology Diagnosis & Treatment. Ed Lange Medical Books/Mc Graw-Hill, NY-Toronto, 2004 p.18-26.
6. Iturry-Yamamoto GR, Portinho CP. Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. Rev Ass Med Brasil 2001; 47(1):41-51.
7. Karp DR. Complement and systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 538-42.
8. Liszewski BA, Atkinson JP. Complement pathway. UpToDate, 2007.
9. Liszewski BA, Atkinson JP. Inherited and acquired disorders of the complement system. UpToDate, 2007.
10. Liszewski BA, Atkinson JP. Overview and clinical assessment of the complement system. UpToDate, 2007.
11. Molina H. Complement and immunity. Rheum Dis Clin N Am 2004; 30:1-18.
12. O'Connell M. Panorama da resposta imune. In: West SG. Segredos em Reumatologia. Ed Artes Médicas Sul Ltda, Porto Alegre. 2000 p. 31-6.
13. Soares JLMF, Pasqualotto AC, Rosa DD, Leite VRS. Dosagem sérica de complemento. Ed Artmed Ltda. São Paulo 2002 p.174-6.
14. Stuart LM; Takahashi K; Shi L; Savill J; Ezekowitz RA Mannose-binding lectin-deficient mice display defective apoptotic cell clearance but no autoimmune phenotype. J Immunol. 2005;174(6):3220-6.
15. Utiyama SRR, Reason ITM, Kotze LMS. O Sistema Complemento nas doenças: Genética e Patogenia. Rev Bras Reumatol 2004; 44(4): 277-86.
16. Walport MJ. Complement. N Engl J Med 2001; 344(14): 1058-66.
17. Walport MJ. Complement. N Engl J Med 2001; 344(15): 1140-44.