

ASPECTOS IMUNOPATOGÊNICOS DA SÍFILIS MATERNO-FETAL: REVISÃO DE LITERATURA¹

IMMUNOPATHOGENIC CHARACTERISTICS OF MATERNAL-FETAL SYPHILIS: REVIEW OF LITERATURE

Charliana Aragão Damasceno CASAL²; Eliete da Cunha ARAÚJO³ e Tereza Cristina de Oliveira CORVELO⁴**RESUMO**

Objetivo: revisar os aspectos imunopatogênicos da sífilis materno-fetal. **Método:** uma pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando-se as palavras-chave: sífilis congênita + imunopatogenia, sífilis materna + imunopatogenia, sífilis + interface materno-fetal. As bases de dados pesquisadas foram a Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) da National Library of Medicine (EUA) e a LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). **Considerações finais:** a infecção pelo *Treponema pallidum* e o desenvolvimento das características clínicas deletérias deve-se ao êxito dos mecanismos de invasão, evasão e da resposta imunológica do hospedeiro. Na gestação ocorrem mudanças hormonais, imunológicas e nutricionais necessárias ao bom desenvolvimento fetal que, porém, modulam a suscetibilidade materno-fetal à infecção. Nesse contexto, o perfil de citocinas na placenta tende a proteger o feto de ser expulso, ao inibir a resposta celular citotóxica, dificultando, no entanto, a eliminação do treponema da interface materno-fetal. Por outro lado, a resposta imunológica do feto ainda é imatura até a 10^a - 20^a semana de gestação, permitindo que o patógeno invada, dissemine e escape. Assim, o diagnóstico precoce para instituição do tratamento no recém-nascido é mandatório para prevenção das seqüelas e, como ainda não existe um exame laboratorial disponível na rede pública que permita esse diagnóstico em tempo hábil, fica claro que um maior conhecimento da fisiopatogenia da doença é prioritário no sentido de contribuir para o avanço nas pesquisas clínicas.

DESCRITORES: sífilis materna; sífilis congênita; interface materno-fetal; imunopatogenia.

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença sexualmente transmissível, causada por uma espiroqueta, o *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (*T. pallidum*), cuja transmissão se faz, essencialmente, pelo contato sexual e por via transplacentária. Apresenta-se sob duas formas, a sífilis adquirida e a sífilis congênita (SC) e caracteriza-se por multiestágios e por manifestações severas^{1,2,3}.

Durante o desenvolvimento fetal, a infecção pode ocorrer em qualquer estágio da doença materna, porém é mais frequente na sífilis recente, em virtude do grande número de espiroquetas na circulação. Assim, uma grávida não diagnosticada e não tratada durante o pré-natal poderá apresentar como desfecho aproximadamente 50 a 100% de neonatos infectados. Além disso, 40% dos casos com transmissão ao feto podem evoluir para aborto, natimortalidade e óbito perinatal³⁻⁶.

O sucesso dessa infecção na interface materno-fetal e o desenvolvimento das alterações clínicas deletérias dependem de um conjunto de mecanismos, tais como: (a) invasão: que permitirá o *T. pallidum* colonizar e se disseminar por todo organismo; (b) evasão: que protegerá o patógeno contra as defesas do hospedeiro, permitindo sua permanência no organismo e (c) resposta imunológica: responsável pela defesa do organismo e também pelas manifestações clínicas deletérias observadas na sífilis. Além destes mecanismos imunopatogênicos, outros fatores facilitam a suscetibilidade materno-fetal ao *T. pallidum*⁹⁻¹³.

A sífilis materna e a congênita representam um importante problema de saúde pública^{7,8}, mas apesar dos seus aspectos clínicos e epidemiológicos estarem bem estabelecidos pouco se tem abordado sobre a imunopatogenia. Nesta revisão os aspectos imunopatogênicos da sífilis materno-fetal foram detalhadamente descritos.

¹Trabalho realizado na Universidade Federal do Pará, referencial teórico de tese de doutoramento

² Instituto de Ciências Biológicas, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Biologia dos Agentes Infecciosos e Parasitários, Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil

³ Profa. Associada do Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil

⁴ Profa. Associada do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil

MÉTODOS

Foi realizada extensa pesquisa bibliográfica, utilizando-se os conjuntos de palavras-chave: sífilis congênita+ imunopatogenia, sífilis materna+ imunopatogenia, sífilis + interface materno-fetal. As bases de dados pesquisadas foram a Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) da National Library of Medicine (EUA) e a LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Foram selecionados 102 artigos, no entanto foram incluídos 32 destes no presente trabalho, pois apresentavam informações específicas ao tema abordado.

REVISÃO DA LITERATURA

BIOLOGIA DO *Treponema pallidum*

Taxonomia

O *Treponema pallidum* pertence à ordem *Spirochaetales*, família *Spirochaetaceae* e ao gênero *Treponema*. O gênero *Treponema* inclui duas espécies e três subespécies que são patógenos humanos agrupados por apresentarem DNA homólogo⁹: *Treponema carateum*, causador da pinta; *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*, causador da sífilis venérea; *Treponema pallidum* subsp. *pertenue*, causador da boubá; *Treponema pallidum* subsp. *endemicum*, causador da sífilis endêmica ou bejel. Estas espécies que têm o homem como hospedeiro, embora morfologicamente indistinguíveis, apresentam características clínicas e genéticas que permitem diferenciá-las^{9,10}.

Características Morfológicas

O *T. pallidum* é uma espiroqueta que possui filamento em espiral enrolado sobre o próprio eixo, com 6 a 14 espirais regulares e iguais, medindo cerca de 0,10 a 0,18 µm em diâmetro e 6 a 20 µm de comprimento^{9,11}. Possui membrana citoplasmática, membrana externa, uma fina camada de peptidoglicano e um movimento característico repetitivo e ondulante, motilidade em saca-rolhas, devido à presença de um endoflagelo ou flagelo periplasmático, localizado entre a membrana citoplasmática e a externa¹².

Fisiologia

Estudos mostram que o *T. pallidum* tem capacidade metabólica limitada para síntese de aminoácidos e carboidratos, requerendo múltiplos nutrientes do hospedeiro. Esta bactéria é capaz de realizar a glicólise como via para a obtenção de adenosina trifosfato (ATP); no entanto, carece de enzimas do ciclo do ácido tricarbóxico e de

cadeia de transporte de elétrons^{10,13,14}. A limitação metabólica desta bactéria, associada à sensibilidade ao oxigênio e ao calor, o que provavelmente dificultam sua cultura *in vitro*, faz desse microorganismo uma das poucas bactérias de importância médica que não tem sido cultivada continuamente *in vitro* e da qual pouco se conhece sobre seus mecanismos imunopatogênicos^{9,11,15}.

Fatores de virulência

O genoma do *T. pallidum* não revela fatores de virulência clássicos que poderiam esclarecer sinais e sintomas da sífilis¹⁰. Assim, estudos têm indicado que esta bactéria carece de lipopolissacarídeos (LPS), uma endotoxina encontrada na membrana externa de inúmeras bactérias Gram-negativas, estrutura responsável por febre e inflamação. Enzimas citolíticas ou exotoxinas potentes também não têm sido observadas. Adicionalmente, cinco genes (*hlyA*, *hlyB*, *tlyC*, *hlyC* e *hlyIII*) que codificam proteínas similares à hemolisina bacteriana têm sido demonstrados pela análise genômica, no entanto, preparações recombinantes destas proteínas não revelaram atividade hemolítica^{10,11,12}.

Apesar dessa carência de fatores de virulência, estudos experimentais e a exploração do genoma forneceram novas informações sobre os aspectos patogênicos da sífilis, tais como: (1) os genes associados à motilidade são conservados, revelando a importância desta atividade altamente invasiva nestas espiroquetas. Os 36 genes que codificam proteínas, envolvidos na estrutura e função flagelar no *T. pallidum*, são na maioria, similares àqueles da *B. burgdorferi*, diferenciando-se somente no número de proteínas nos filamentos flagelares periplasmáticos^{10,11}. (2) o *T. pallidum* contém uma grande família de genes *tpr* que codificam proteínas da membrana externa e que podem funcionar como porinas e adesinas. Esta família é formada por 12 genes que são divididos em três subfamílias: (I) *tprC*, *tprD*, *tprF*, *tprI*; (II) *tprE*, *tprG*, *tprJ*, e (III) *tprA*, *tprB*, *tprH*, *tprK*, *tprL*^{10,11}. A maioria das proteínas codificadas pelos genes *tpr* induzem uma resposta imune na sífilis experimental^{12,16}.

A regulação da expressão das proteínas Tpr é realizada por um mecanismo de variação de fase, utilizada pelo *T. pallidum* para realizar uma regulação negativa na expressão de proteínas Tpr para a qual o sistema imune já montou uma resposta, e conseqüentemente propiciar uma regulação positiva na expressão de outras proteínas Tpr. Este mecanismo é encontrado em outras bactérias patogênicas como a *Neisseria gonorrhoeae*. A identificação da família *tpr* e de outros genes (família Tp92 e tpp47) que

codificam proteínas de superfície têm sido investigados, pois podem ser importantes para o desenvolvimento de vacinas.^{10,11}.

IMUNOPATOGENIA

Invasão

A primeira estratégia de invasão do *T. pallidum* bem como de outras bactérias patogênicas é de aderir às células do hospedeiro, permitindo assim a colonização desta bactéria nos tecidos e órgãos do hospedeiro, facilitando a invasão e a disseminação deste patógeno no organismo. Esta capacidade parece ser específica dos treponemas patogênicos^{9,11,17}.

Esse mecanismo de adesão é mediado pela presença de estruturas na superfície do patógeno chamadas adesinas, que permitem fixá-los as células do hospedeiro. Recentemente, a análise do genoma do *T. pallidum* revelou que algumas proteínas deste patógeno seriam candidatas potenciais a adesinas, tais como, as proteínas recombinantes TP0155 e TP0480, que mostraram a capacidade de se ligar a fibronectina das células do hospedeiro, sendo que a primeira liga-se a matriz e a segunda liga-se tanto a matriz, quanto a forma solúvel da fibronectina. Outras proteínas recombinantes são: a TP0751 que se liga especificamente a laminina e a TP0136 que se liga a fibronectina¹⁷. A identificação destas adesinas permite avaliar seus efeitos imunoprotetores e também compreender os mecanismos de adesão. Desta forma, esses mecanismos de adesão permitem a colonização.

Neste processo de invasão a motilidade em sacarolhas do *T. pallidum* conferida pela presença de endoflagelos permite a mobilidade desta bactéria de um ambiente desfavorável para outro favorável à sua sobrevivência, manutenção e nutrição^{10,18}. Outro fator importante no processo de invasão é a enzima metaloproteinase-1, que induz a quebra do colágeno¹⁹, facilitando a invasão e disseminação desta bactéria por tecidos e órgãos.

O sucesso da colonização do hospedeiro pelo *T. pallidum* depende destas estratégias de invasão, as quais permitem que este patógeno atravesse a barreira epitelial, placentária ou hematoencefálica. No entanto, as manifestações clínicas da sífilis materna e congênita irão ocorrer devido ao sucesso deste processo e conseqüente desenvolvimento da resposta imunológica.

Resposta imunológica

O processo inflamatório e a resposta imunológica adaptativa induzida pelo *T. pallidum* são os prováveis responsáveis pelas manifestações clínicas deletérias observadas na sífilis, pois não foram relatados genes de virulência¹⁰ envolvidos com as manifestações clínicas desta infecção.

A presença do *T. pallidum* no organismo sinaliza o recrutamento de células do sistema imunológico inato e adaptativo da circulação sanguínea ao local da infecção. Estudos mostram que esta bactéria induz a expressão das adesinas (ICAM-1, VCAM-1 e E-selectinas) em culturas de células endoteliais, importantes para este processo²⁰.

Essa ativação endotelial e migração de células inflamatórias são aumentadas pela secreção de citocinas. Assim, durante a infecção aguda pelo *T. pallidum*, os leucócitos polimorfonucleares (PMN) são as primeiras células observadas no infiltrado. Testes *in vitro* têm revelado que seis tipos diferentes de catelicidinas, isto é, defensinas contidas nos PMN possuem atividades em níveis variáveis na destruição do *T. pallidum*^{3,21}.

Na sífilis, os lipopeptídeos do *T. pallidum* são reconhecidos pelas células dendríticas especializadas (CDE) encontradas em locais de infecção como: pele, mucosas e coração. Este reconhecimento é mediado pelos receptores TLR2²². As CDE maduras e os macrófagos, em resposta a presença do patógeno, estimulam a produção de citocinas inflamatórias, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, que induzem uma resposta inflamatória severa^{23,24}. Nas lesões primárias e secundárias da sífilis é observada a produção de interferon gama (IFN- γ) e interleucina-2 (IL-2), responsáveis pela ativação de macrófagos e proliferação de células T helper (CD4⁺)/células T citotóxicas (CD8⁺), respectivamente²⁴.

A placenta é o ponto central na transmissão do *T. pallidum* ao feto. Durante a gestação o microorganismo pode ser transmitido através da microcirculação placentária^{2,4}. De acordo com a literatura, a taxa de transmissão vertical deste patógeno é mais elevada nas fases primária e secundária da sífilis materna (70 a 100%) reduzindo-se para aproximadamente 30% nas fases tardias da infecção (sífilis latente)¹⁻⁶.

O microambiente da placenta é fonte de citocinas antiinflamatórias e de uma variedade de fatores de crescimento incluindo o TGF β . Estes fatores atuam na diferenciação celular e tissular, morte celular programada, metabolismo, nutrição e angiogênese. As Interleucinas IL-10, IL-4 e os fatores de crescimento protegem o feto de

inflamação sistêmica ou local ao inibirem a resposta celular citotóxica^{2,25}. Assim, a tolerância imunológica materna ao feto, protege o mesmo de ser expulso, e conseqüentemente uma resposta humoral montada contra o *T. pallidum* não é eficiente em eliminá-lo da interface materno-fetal.

A presença desse patógeno na placenta provoca uma placenta grande, pálida e grosseira, e microscopicamente é caracterizada por: (1) imaturidade dos vilos, (2) vilite e perivilite, com presença de células mononucleares e células plasmáticas, (3) endoarterite e perivasculite dos vilos e veias do cordão e/ou com a presença de funisite necrotizante^{2,4,25,26}. Estas características constituem uma tríade histológica que foi proposta por Russell (1995),³⁰ sendo que, no diagnóstico histopatológico, nenhuma é específica para sífilis, porém, quando agrupadas, são fortemente sugestivas de infecção pelo *T. pallidum*.

É importante esclarecer que na SC a presença do *T. pallidum* na circulação sanguínea do concepto, nos primeiros dois meses é extremamente danosa, pois neste período o feto ainda não é capaz de induzir uma resposta imunológica. Assim, trabalhos mostram que o *T. pallidum* foi encontrado em tecidos de fetos abortados entre a 9ª e a 10ª semanas de gestação, o que reforça a capacidade invasiva deste patógeno e também a imaturidade do sistema imunológico do feto nos estágios iniciais de gestação^{2,25}.

Na sífilis materna há passagem transplacentária de IgG materna contra o *T. pallidum* durante toda a gestação, e esta IgG só desaparece por volta do sexto ao oitavo mês de vida pós-natal o que dificulta o sorodiagnóstico da SC, refletindo basicamente a transferência de IgG materna. Por outro lado, a IgM materna não atravessa a placenta em condições normais, isto é, esta imunoglobulina só atravessa se houver lesão desse órgão. Assim, quanto a resposta imunológica do feto, este se torna capaz de produzir tanto IgM como IgG, apenas entre a décima e a vigésima semana de gestação^{1,12,27}. Na SC o concepto produz um anticorpo do tipo IgM contra a IgG materna, chamada de fator reumatóide (FR)²⁸, levando a resultados falso-positivos no diagnóstico laboratorial.

É importante ressaltar que o concepto já nasce em uma fase secundária da sífilis, pois a mãe passa o treponema pela microcirculação da placenta. Assim, devido a treponemia as lesões secundárias resultam da hiperplasia, hiperqueratose e infiltrado de células do plasma em resposta a presença do treponema³. Na SC mais de 50% das crianças infectadas não apresentam sinais clínicos da doença ao

nascimento, o que dificulta ainda mais o diagnóstico da infecção. Os principais sinais clínicos observados quando presentes são: baixo peso, prematuridade, icterícia, alterações ósseas, lesões na pele, hepatoesplenomegalia, alterações neurológicas^{3,4,5}.

Evasão da resposta imune

Existem mecanismos desenvolvidos pelo patógeno como forma de proteção contra as defesas do hospedeiro, denominados de mecanismo de evasão. Um estudo experimental demonstrou que a superfície do *T. pallidum* não era antigênica, pois ao submeter treponemas íntegros e degradados a soros com anticorpos anti-*T. pallidum*, observou-se reação positiva somente para soros expostos às bactérias degradadas²⁹. Estudos do genoma do *T. pallidum* têm corroborado esta idéia, pois mostram que esta bactéria possui raras proteínas integrais na membrana externa, tais como, Tp0155, Tp0483, Tp0751, que são candidatas a adesinas, e que não estimulam suficientemente o sistema imune, característica esta que auxilia na evasão do microorganismo do sistema imunológico³⁰.

Tem sido especulado também que o *T. pallidum* ao se evadir da circulação diminui ainda mais seu metabolismo e mantém níveis basais de replicação, caracterizando um estágio de latência, que permite não ser reconhecido pelo sistema imunológico^{10,12,15}. A expressão das proteínas da família tpr, baseada em um sistema de variação de fase, facilita a evasão do *T. pallidum* da resposta imunológica, pois ora expressa um grupo de proteínas tpr, ora expressa outro^{10,16}. Alguns estudos de epidemiologia molecular sugerem que a expressão de diferentes repertórios das proteínas tpr é feita por linhagens diferentes do *T. pallidum*¹⁰⁻¹².

Em virtude da importância do ferro no metabolismo bacteriano, o *T. pallidum* possui mecanismo para utilizá-lo. Assim, esta bactéria capta transferrina no plasma e a lactoferrina nas secreções que estão ligadas ao ferro para continuar sobrevivendo, uma vez que apresentam carência de vias metabólicas para os órgãos para obtenção de energia^{11,12}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como demonstrado em estudos experimentais, a virulência do patógeno na SC pode ser modulada pela resposta imunológica materna e também pela constituição genética do concepto. O sucesso da infecção pelo *T. pallidum* e o desenvolvimento das características clínicas

deve-se ao êxito dos mecanismos de invasão e evasão, além da resposta imunológica do hospedeiro. No entanto, na placenta o perfil de citocinas tende a manter o feto em desenvolvimento e impede que uma resposta imunológica celular destrua o patógeno. Já no conceito somente após a 10^a a 20^o semana de

gestação o feto torna-se capaz de produzir uma resposta imunológica, a qual ainda é imatura e permite que o patógeno invada, dissemine e escape, levando a mais de 50% de recém-nascidos sem sinais e sintomas de SC, dificultando o diagnóstico clínico da infecção.

SUMMARY

IMMUNOPATHOGENIC CHARACTERISTICS OF MATERNAL-FETAL SYPHILIS: REVIEW OF LITERATURE

Charliana Aragão Damasceno CASAL; Eliete da Cunha ARAÚJO e Tereza Cristina de Oliveira CORVELO

SUMMARY

Objective: the objective of this study was to revise the immunopathogenic aspects of maternal-fetal syphilis. **Methods:** a detailed literature search of the Medline (Medical Literature Analysis and Online Retrieval System) of the American National Library of Medicine and the LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences) databases was conducted using the key words congenital syphilis + immunopathogeny, maternal syphilis + immunopathogeny, and syphilis + maternal-fetal interface. **Final Considerations:** the success of infection by *T. pallidum* and the development of deleterious clinical symptoms is due to the effectiveness of the mechanisms of invasion a, evasion and immunological response of the host. The hormonal, immunological, and nutritional changes that occur during pregnancy and are necessary for the successful development of the fetus also modulate the susceptibility of the fetus to infection. In this context, the cytokine profile of the placenta protects the fetus from expulsion by inhibiting the cytotoxic cell response, although this also hampers the elimination of the treponema from the maternal-fetal interface. However, the immunological response of the fetus is immature up until the 10-10th week of gestation, allowing the pathogen to invade, spread, and escape. Thus, the early diagnosis for the treatment of the neonate is essential for the prevention of sequels, but as the public health service does not provide clinical exams for the timely for the diagnosis of this condition, there is a clear need for a better understanding of the physiopathogeny of the disease with the specific objective of contributing to the advance of clinical research into the problem.

KEY WORDS: Maternal syphilis. Congenital syphilis. Maternal-fetal interface. Immunopathogenesis.

BIBLIOGRAFIA

1. Mandelbrot, L ; Marcollet, A. Syphilis and Pregnancy. La revue du praticien 2004; 54 (4): 392-395
2. Wicher, V; Wicher, R. Pathogenesis of Maternal-Fetal Syphilis Revisited. Clinical Infectious Diseases 2001, 33: 354-363
3. Woods, CR. Syphilis in Children: Congenital and Acquired. Seminars in Pediatric Infectious Diseases 2005; 16: 245-257
4. Sheffield, JS ; Sanchez, PJ ; Wendel, JR ; Fong, DWI ; Margraf, LR ; Zeray, F *et al.* Placental histopathology of congenital syphilis. American Journal Obstetrics and Gynecology 2003; 189 (3): 861-873
5. Informes Técnicos Institucionais. Sífilis congênita e sífilis na gestação. Rev. Saúde Pública 2008, 42(4): 768-772
6. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para o controle da sífilis congênita. Brasília: Ministério da Saúde, 52p. 2005
7. World Health Organization. Global Prevalence and Incidence of selected Curable Sexually Transmitted infection Overview and Estimates. WHO/Geneve, 2001

8. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico – DST/AIDS. Programa Nacional de DST/AIDS. Brasília. 2008
9. Antal, GM; Lukehart, SA; Meheus, AZ. The endemic treponematoses. *Microbes and Infection* 2002; 4: 83-94
10. Fraser, CM; Norris, SJ; Weinstock, JM; White, O; Sutton, GG; Dodson, R; Gwinn, M *et al.* Complete genome sequence of *Treponema pallidum*: the syphilis spirochete. *Science* 1998, 281: 375-388
11. Weinstock, GM; Hardham, JM; McLeod, MP; Sodergren, EJ; Norris, SJ. The genome of *Treponema pallidum*: new light on the agent of syphilis. *FEMS Microbiology Reviews* 1998, 22: 323-332
12. Lafond, RE; Lukehart, AS. Biological Basis for Syphilis. *Clinical Microbiology Reviews* 2006; 19(1): 29-49
13. Nichols, JC; Baseman, JB. Carbon sources utilized by virulent *Treponema pallidum*. *Infect Immun* 1975, 12:1044–1050
14. Schiller, NL; Cox, CD. Catabolism of glucose and fatty acids by virulent *Treponema pallidum*. *Infect Immun* 1977;16:60–68
15. Fieldsteel, AH; Cox, DL; Moeckli, RA. Cultivation of virulent *Treponema pallidum* in tissue culture. *Infection and Immunity* 1981; 32: 908-915
16. Sun, ES; Molini, BJ; Barrett, LK; Centurion-Lara, A; Lukehart, SA; Voorhis, WCVan. Subfamily I *Treponema pallidum* repeat protein family: sequence variation and immunity. *Microbes Infect* 2004. 6:725–737
17. Lee, JH; Choi, HJ; Jung, J; Lee, MG; Lee, JB; Lee, KH. Receptors for *Treponema pallidum* attachment to the surface and matrix proteins of cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med J.* 2003; 44:371–378
18. Hagman, KE; Porcella, SF; Popova, TG; Norgard, MV. Evidence for a methyl-accepting chemotaxis protein gene (*mcp1*) that encodes a putative sensory transducer in virulent *Treponema pallidum*. *Infect Immun* 1997; 65:1701–1709
19. Chung, KY; Kim, KS; Lee, MG; Chang, NS; Lee, JB. *Treponema pallidum* induces up-regulation of interstitial collagenase in human dermal fibroblasts. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82:174–178
20. Riley, BS; Oppenheimer-Marks, N; Hansen, EJ; Radolf, JD; Norgard, MV. Virulent *Treponema pallidum* activates human vascular endothelial cells. *J Infect Dis.* 1992; 165:484–493
21. Lee, KH; Choi, HJ; Lee, MG; Lee, JB. Virulent *Treponema pallidum* 47 kDa antigen regulates the expression of cell adhesion molecules and binding of T-lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med J.* 2000; 41:623–633
22. Sieling, PA; Chung, W; Duong, BT; Godowski, PJ; Modlin, RL. Toll-like receptor 2 ligands as adjuvants for human Th1 responses. *J Immunol.* 2003; 170:194–200
23. Sellati, TJ; Bouis, DA; Caimano, MJ; Feulner, JA; Ayers, C; Lien, E *et al.* Activation of human monocyctic cells by *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* is facilitated by CD14 and correlates with surface exposure of spirochetal lipoproteins. *J Immunol.* 1999; 163:2049–2056
24. Radolf, JD; Arndt, LL; Akins, DR; Curetty, LL; Levi, ME; Shen, Y *et al.* *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytes/macrophages. *J Immunol.* 1995; 154:2866–2877
25. Lukehart, SA. Immunology and pathogenesis of syphilis. In Quinn TC (ed.), *Sexually transmitted diseases.* Raven Press, Ltd., 1992, New York, N.Y.
26. Fox, H; Sebire, NJ. Pathology of the: major problems in pathology. Saunser Elsevier, 3^a Ed. 567 p. 2007
27. Pitcher-Wilmott, RW; Hindocha, P; Wood, CBS. The placental transfer of IgG subclasses in human pregnancy, *Clin Exp Immunol* 1980, 41:303-8
28. Sanchez, PJ; McCracken, GH; Wendel, GD; Olsen, K; Threlkeld, N; Norgard, MV. Molecular Analysis of the Fetal IgM Response to *Treponema pallidum* Antigens: Implications for improved serodiagnosis of Congenital Syphilis. *J Infect Dis* 1989, 159(3):508-517
29. Penn, CW; Rhodes, JG. Surface-associated antigens of *Treponema pallidum* concealed by an inert outer layer. *Immunology* 1982; 46:9–16
30. Radolf, JD; Norgard, MV; Schulz, WW. Outer membrane ultrastructure explains the limited antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:2051–2055

Endereço para correspondência:

Charliana Aragão Damasceno Casal. Av. Alte Barroso, Ed Savanah, Nº 1548 – apto 103 A. Cep.: 66093-020. Tel.: 8115-7761 / 32013084 / e-mail: charliana@gmail.com

Recebido em 07.12.2011 Aprovado em 30.05.2012