

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

CLARISSA BERTOLDO BANDEIRA

CONECTANDO OS SINAIS QUÍMICOS AO SISTEMA IMUNE: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA

PORTO ALEGRE

2011

CLARISSA BERTOLDO BANDEIRA

CONECTANDO OS SINAIS QUÍMICOS AO SISTEMA IMUNE: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA

Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: José Cláudio Fonseca Moreira

PORTO ALEGRE  
2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

CLARISSA BERTOLDO BANDEIRA

CONECTANDO OS SINAIS QUÍMICOS AO SISTEMA IMUNE: UMA REVISÃO  
BIBLIOGRÁFICA

Monografia aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ para obtenção do título de Bacharel em  
Ciências Biológicas.

**Banca Examinadora:**

---

José Cláudio Fonseca Moreira

---

José Artur Bogo Chies

---

Daniel Pens Gelain

Ao Maravilhoso Mundo Químico...

## AGRADECIMENTOS

A minha família pelo apoio e suporte durante todos os anos da minha vida.

As minhas grandes amigas, Caroline e Paula que ouviram incansavelmente minhas histórias sobre feromônios.

A minha prima, Julia e a minha irmã, Ana que sempre acreditaram em mim e fizeram o possível para me ajudar.

Aos meus queridos tios Jörg e Cláudia que são exemplares profissionais e pessoas, fontes de inspiração.

Ao SAE que disponibilizou o espaço para execução do futuro projeto com feromônios em humanos.

Ao Matheus que me apoiou, me incentivou e, principalmente, me acalmou na execução no projeto.

Aos professores Daniel e José Artur que aceitaram ser banca da monografia

Agradecimento especial ao meu brilhante orientador, José Cláudio Fonseca Moreira que instigou minha curiosidade quanto ao maravilhoso mundo químico e sempre esteve a disposição para me ajudar em todas as etapas do trabalho.

“Lutar pela igualdade sempre que as  
diferenças nos discriminem;  
lutar pelas diferenças sempre que a  
igualdade nos descaracterize.”

Boaventura de Souza Santos

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Representação esquemática das respostas imunológicas dos insetos. ....	32
Figura 2- Macrófago engloba patógeno por fagocitose. ....	39
Figura 3- Anticorpo da célula B. ....	39
Figura 4- Patógeno infecta célula. ....	40
Figura 5- Representação do HLA e H-2. ....	41
Figura 6- Vantagem Heterozigota. ....	43
Figura 7- Labirinto em forma de Y. ....	54
Figura 8- Percentual de mortes por todas as causas. ....	89
Figura 9- Percentual de mortes causadas por doenças infecciosas e parasitárias. ....	89
Figura 10- Percentual de mortes causadas por doenças da infância. ....	89
Figura 11- Percentual de mortes causadas por tuberculose. ....	90
Figura 12- Percentual de mortes causadas por DSTs que excluindo SIDA. ....	90
Figura 13- Percentual de mortes causadas por HIV/SIDA. ....	90
Figura 14- Percentual de mortes causadas por doenças diarréicas. ....	91
Figura 15- Percentual de mortes causadas por malária. ....	91
Figura 16- Percentual de mortes causados por doenças tropicais. ....	91
Figura 17- Percentual de mortes por infecções intestinais por nematóides. ....	93
Figura 18- Percentual de mortes causadas por neoplasmas malignos. ....	93

## RESUMO

Substâncias químicas podem conceder pistas notáveis quanto às condições gerais de um indivíduo, sendo extremamente importantes para a sobrevivência e sucesso reprodutivo em diversos animais. Essa revisão bibliográfica tem como finalidade conectar o sistema imune aos odores corporais, além de instigar a curiosidade em relação às informações que podem ser obtidas por meio dos odores corporais humanos, e se o odor de pessoas com melhor estado de saúde são preferidos, em comparação com odores de doentes.

Os mamíferos possuem mecanismos de defesas físicos e químicos que agem em conjunto para garantir a proteção individual. O complexo principal de histocompatibilidade (MHC) tem função extremamente importante no sistema imunológico por agir no reconhecimento de antígenos, influenciando na resistência a doenças. Os genes do MHC são altamente polimórficos, essa extrema variabilidade pode ser devido à vantagem heterozigota, a corrida armamentista hospedeiro-patógeno e a seleção sexual por indivíduos com alelos do MHC dissimilares entre si. Muitas evidências defendem que o MHC influencia no odor corporal e no acasalamento preferencial em humanos. Tanto homens quanto mulheres preferem parceiros com o MHC dissimilar ao seu. Os alelos do MHC mais desiguais poderiam gerar uma progênie heterozigota com maior resistência a agentes infecciosos, além de evitar o endocruzamento. Nem todos os estudos com humanos chegaram às mesmas conclusões, possivelmente as diferentes técnicas metodológicas e as amostras populacionais distintas devem ter levado a resultados conflitantes. As seleções negativas distintas entre populações podem ser evidenciadas através de dados encontrados na organização mundial da saúde (WHO).

Diversos estudos com camundongos mostraram que as fêmeas discriminam, através dos odores, indivíduos infectados e saudáveis. O cheiro dos infectados perde a atratividade, podendo provocar analgesia nas fêmeas. As marcas aromáticas são consideradas características sexuais secundárias, pois apenas machos saudáveis conseguem arcar com os custos gerados por elas. A oxitocina e a vasopressina são neuropeptídeos importantes na caracterização de indivíduos infectados.



## ABSTRACT

Chemical substances may provide hints as to the outstanding average conditions of an individual and, is extremely important for the survival and reproductive success in several animals. This literature review aims to connect the immune system to body odors, and instill curiosity about the information that can be obtained through the human body odors, and the odor of people with a better health status are preferred in comparison to odors of the ill.

Mammals possess mechanisms of physical and chemical defenses that act together to ensure individual protection. The major histocompatibility complex (MHC), has an extremely important role, in the immune system by acting on the recognitions antigens, thereby, influencing disease resistance. The MHC genes are highly polymorphic, this extreme selection by individuals with dissimilar MHC alleles of each other. Many argued that the evidence in the MHC influences the body odor and mating preference in humans. Both men and women prefer mates with dissimilar MHC than yours. More dissimilar MHC alleles could generate heterozygous offspring with greater resistance to infectious agents, and to avoid inbreeding. Not all human studies reached the same conclusions, possibly different methodological techniques and different population samples must have led to conflicting results. The negative selections between different populations can be revealed by data found in the World Health Organization (WHO).

Several studies with mice have shown that females discriminate, through the odors, infected and healthy individuals. The smell of infected loses the appeal, which can cause analgesia in females. The aromatic marks are considered secondary sexual characteristics, because only healthy males can afford the expenses incurred by them in order to attract females. The neuropeptides oxytocin and vasopressin are important in the characterization of infected individuals.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT .....	10
INTRODUÇÃO .....	14
OBJETIVOS .....	16
METODOLOGIA.....	18
<b>I. CONCEITOS GERAIS</b> .....	19
1.1 CONCEITO FEROMÔNIO .....	19
1.2 SINAIS QUÍMICOS .....	20
1.3 CATEGORIAS DE FEROMÔNIOS .....	21
1.4 EFEITOS DOS FEROMÔNIOS EM COMPORTAMENTOS REPRODUTIVOS ..	22
1.5 PERCEPÇÃO ÀS SUSTÂNCIAS QUÍMICAS.....	23
1.6 DEFESAS SÃO IMPORTANTES PARA SOBREVIVÊNCIA .....	24
1.6.1 Evolução Sistema Imune .....	25
1.6.2 Imunidade em Indivíduos Coloniais .....	27
1.6.3 Custos da Imunidade .....	27
1.6.4 Definição Imunocompetência.....	28
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	28
2.1 INSETOS.....	28
2.1.1 Feromônios em Insetos .....	29
2.1.2 Sistema Imune Insetos .....	30
2.1.3 Metodologias para Coletar Feromônios em Insetos.....	32
2.1.3.1 Método RANTALA.....	33
2.1.4 Imunocompetência Percebida Através de Feromônios.....	33
2.1.5 Características Secundárias em Equilíbrio com Sistema Imune.....	34

2.2 MAMÍFEROS.....	35
2.2.1 Sistema Imune.....	35
2.2.1.2 Respostas Adaptativas.....	37
2.2.1.3 Complexo Principal de Histocompatibilidade .....	39
2.2.1.4 Mecanismos da Imunidade .....	45
2.2.1.5 Diferenças entre Sistema Imune de Roedores e de Humanos .....	51
2.2.2 Roedores .....	52
2.2.2.1 Metodologias em Estudos com Feromônios .....	52
2.2.2.1.1 Labirinto em Forma de Y.....	53
2.2.2.2 Sinais Químicos Dão Pistas Cruciais para os Organismos.....	54
2.2.2.3 Urina Fonte de Odores Individuais.....	56
2.2.2.3.1 Marcas aromáticas.....	56
2.2.2.4 Características Sexuais Secundárias .....	57
2.2.2.5 Marcas Derivadas de Machos Infectados Perdem Atratividade.....	58
2.2.2.6 Melhor um Macho com Odor Desagradável a um Macho Morto.....	59
2.2.2.7 Hipótese da Deficiência Imunológica .....	59
2.2.2.8 Como as Fêmeas Percebem a Condição de Saúde dos Machos.....	61
2.2.2.9 Fêmeas Preferem Odores de Machos Saudáveis .....	62
2.2.2.10 Gene da Oxitocina .....	64
2.2.2.10.1 Papéis da Oxitocina e Vasopressina.....	65
2.2.2.11 Teoria do Investimento Parental Diferencial .....	66
2.2.2.12 Diferenças entre Sistema Imune de Machos e de Fêmeas .....	67
2.2.2.13 Linhagens de Camundongos e a Preferências Quanto ao MHC .....	67
2.2.3 Humanos .....	68
2.2.3.1 Odores Corporais em Humanos.....	69
2.2.3.2 Fontes de Odores Corporais Humanos.....	69
2.2.3.3 Como MHC Influencia nos Odores Corporais .....	70

2.2.3.4 Metodologia.....	70
2.2.3.5 Odores Preferenciais Quanto a Similaridade do MHC .....	72
2.2.3.6 Similaridade do MHC entre Casais Pré-existentes.....	79
2.2.3.7 Fatores que Influenciam na Percepção e nos Odores Corporais .....	81
2.2.3.9 Seleção Deve ser Distinta entre Populações .....	84
PERSPECTIVAS .....	94
CONCLUSÃO.....	95
BIBLIOGRAFIA .....	97

## INTRODUÇÃO

A comunicação por sinais químicos é uma das formas mais antigas de interação entre indivíduos. Esse contato ocorre desde organismos mais simples como bactérias a vertebrados de grande porte.

Substâncias químicas voláteis e não voláteis podem dar pistas notáveis quanto às condições gerais de um indivíduo doador a outro receptor. Estado social, condição de saúde, carga parasitária, marcas territoriais, estado sexual, agressividade, reconhecimento social, interação mãe-bebê, auto-reconhecimento são algumas das possibilidades de informação que os sinais químicos podem oferecer. Os sinais químicos podem ser processados tanto pelo órgão vomeronasal (VNO), quanto pelo epitélio olfativo principal (MOE).

Os indivíduos passam por seleções ao longo da vida, tanto para se manter saudáveis, quanto para se reproduzir. Sabe-se que esses dois parâmetros estão conectados, indivíduos saudáveis apresentam mais chances de encontrar parceiros e passar seus genes adiante. Para que os indivíduos se mantenham sãos, é necessário evitar ações que os coloquem em risco como contato com potenciais predadores e com indivíduos infectados.

A estratégia para buscar parceiros varia conforme o gênero. A teoria parental diferencial afirma que os machos são menos seletivos na escolha de parceiras, visam quantidade e baixos custos com cuidado parental. As fêmeas, entretanto, selecionam os parceiros mais aptos que poderão incrementar o *fitness* de sua prole. Fêmeas aprimoraram ao longo do curso evolutivo a sensibilidade para discriminar machos com qualidades superiores de inferiores, conseguindo extrair pistas através dos odores corporais quanto: dominância, agressividade, resistência a infecções e a parasitas, genes do MHC, quantidade de testosterona.

Diversos estudos com camundongos mostraram que as fêmeas discriminam facilmente, através dos odores, indivíduos infectados e saudáveis e são atraídas por odores de indivíduos saudáveis, os dos infectados perdem a atratividade. A oxitocina e a vasopressina são neuropeptídeos importantes no reconhecimento social e na

caracterização de indivíduos infectados. Estudos com roedores utilizam a urina como fonte principal de odor corporal, pois além dela ser facilmente obtida, contém diversas substâncias que podem indicar a condição do indivíduo. Os roedores depositam a urina para marcação territorial e atração de parceiros, fêmeas são atraídas tanto pela quantidade quanto pela qualidade dessas marcas aromáticas. No entanto, esses depósitos de urina têm altos custos energéticos para o macho, além de atrair predadores. Marcas aromáticas são tratadas como características sexuais secundárias, em que apenas machos saudáveis conseguem arcar com os custos gerados por bons depósitos de urina. Algumas substâncias presentes nessas marcas são dependentes de testosterona, diversos indícios mostram que indivíduos infectados diminuem a quantidade desse hormônio devido aos efeitos imunossupressivos pelo qual provoca. A teoria da deficiência imunológica apóia intensamente tal proposição.

O sistema imune dos mamíferos conta com mecanismos que interligam a ação de barreiras físicas, defesas celulares e humorais para garantirem a proteção dos indivíduos. Apesar da complexidade do sistema imunológico, alguns patógenos conseguem penetrar no hospedeiro e viver às custas dele. Os hospedeiros foram selecionados ao longo do curso evolutivo para resistir às infecções patogênicas, enquanto os parasitas foram aprimorando mecanismos para passar despercebido e penetrar com mais facilidade nos hospedeiros. Essa é a chamada corrida armamentista hospedeiro- patógeno, onde o ganho de fitness em um resulta na perda de fitness no outro, como afirma o paradoxo da rainha vermelha.

O sistema imune dos vertebrados possui o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) para regular a resposta imunológica, apresentando os antígenos estranhos e próprios no organismo. O MHC influencia na susceptibilidade a doenças, na resistência a agentes infecciosos e em doenças auto-imunes. Os genes do MHC são os mais polimórficos encontrados no genoma. As possibilidades para essa extrema variabilidade pode ser devido à vantagem heterozigota, a corrida armamentista hospedeiro-patógeno ea seleção sexual por indivíduos com alelos do MHC dissimilares entre si.

Diversos estudos mostraram, através do teste da camiseta, que humanos são atraídos por odores de indivíduos do sexo oposto com MHC heterozigoto e mais

desigual ao seu. A diferença entre alelos do MHC de casais pré-existentes foi evidenciada em algumas populações. Os testes com experimentos comportamentais e com casais formados que avaliam a preferência quanto à similaridade dos alelos do MHC mostraram resultados muitas vezes conflitantes. Apesar de existirem poucos trabalhos, a metodologia utilizada nos experimentos foi bastante ampla. As pessoas convidadas a participar dos experimentos procediam de diferentes de etnias, o que pode ter perturbado os resultados dos trabalhos. As interações entre hospedeiro e patógeno variam grandemente entre regiões, o que é fator de seleção para o continente africano não necessariamente irá selecionar americanos. As seleções negativas distintas entre populações podem ser evidenciadas através de dados encontrados na WHO (*World Health Organization*).

## OBJETIVOS

Objetivo principal do trabalho consiste em realizar uma revisão bibliográfica que interligue o funcionamento do sistema imune aos feromônios, objetivando o entendimento mais abrangente quanto à conexão desses temas. Para isso, livros didáticos, técnicas metodológicas, estudos obtidos em artigos científicos publicados em revistas prestigiadas serão analisados e comparados quanto aos resultados e suposições existentes sobre o sistema imune e os feromônios em diferentes espécies.

Os objetivos secundários visam entender os possíveis papéis exercidos pelo complexo principal de histocompatibilidade no sistema imune e nos odores corporais, as possíveis causas para sua extrema variabilidade, os benefícios e ou desvantagens de desse MHC diverso. Análise, entendimento e comparação entre as diferentes funções que os de odores corporais exercem em espécies bem conhecidas de invertebrados e de vertebrados. Pesquisar as pistas que os feromônios podem oferecer quanto ao estado de saúde, receptividade, período do ciclo estral, acasalamento preferencial em insetos, roedores e humanos.

Instigar a curiosidade, a partir dos resultados obtidos em insetos e em outras espécies mamíferos, se ocorre ou não preferência por odores corporais de pessoas com distintas competências imunológicas, se a espécie *homo sapiens* desenvolveu mecanismos químicos que a possibilite reconhecer pessoas infectadas de não infectadas e, ainda mais, se isso é levado em conta na escolha de parceiros sexuais.

## JUSTIFICATIVA

A realização dessa monografia de trabalho de conclusão de curso em ciências biológicas é o primeiro passo para um trabalho futuro, que envolverá testes comportamentais para verificar a preferência dos odores corporais de pessoas com distintos graus de imunocompetência. O projeto “Ocorre preferência pelos feromônios de pessoas com melhor imunocompetência?” está sendo avaliado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) desde junho de 2011. Devido ao tempo máximo de realização do TCC e visto que o projeto ainda não foi aceito pelo CEP- UFRGS, uma nova perspectiva de monografia foi elaborada, na qual objetiva dar a devida fundamentação teórica para posterior liberação e execução do projeto principal.

Visto que a maioria dos trabalhos com feromônios são muito antigos, e que poucos artigos articulam o sistema imune com feromônios, são necessários estudos atuais que interliguem os conhecimentos mais bem fundamentados com as novas descobertas que tem ocorrido nesses dois campos de estudo. A realização de um trabalho que interligue diversas áreas da biologia como genética, biologia molecular, evolução, estatística, bioquímica, imunologia, zoologia será fundamental para meu crescimento pessoal, além de proporcionar uma pesquisa mais rica que visa a conexão de diversos assuntos com objetivos bem delineados.



## METODOLOGIA

Os estudos utilizados nesta revisão foram encontrados em buscas realizadas nas bases de dados de 2011 da Scielo, PubMed e banco de teses da Capes e Google acadêmico. Os filtros utilizados para busca foram as palavras-chaves pertinentes ao assunto da monografia, tais quais: *infection, disease, pheromones, odor, immunity, olfactory, arms race, host-parasite, red queen, sexual selection, major histocompatibility complex, scent, mouse, insects, humans, mate choice, immunocompetence, immunocompetence handicap hypotheses, mating preferences, MHC dissimilar, parasites*. Livros didáticos sobre imunologia também serviram como referencial teórico para a pesquisa bibliográfica. O método de busca foi ativo os artigos encontrados, através das palavras chaves citadas acima, foram avaliados principalmente pelo conteúdo do resumo. Caso o material fosse pertinente ao assunto da monografia, todo artigo era lido e resumido para posterior utilização. Essa monografia baseou-se nas normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

## I. CONCEITOS GERAIS

### 1.1 CONCEITO FEROMÔNIO

O conceito de feromônio foi introduzido em 1959 por Karlson e Luscher, deriva das palavras gregas "pherein" (para transportar) e "hormona" (para excitar). Os feromônios são referidos como mensageiros químicos secretados por um indivíduo e recebidos por um segundo indivíduo da mesma espécie, podendo ativar respostas específicas fisiológicas e/ou comportamentais (BEAUCHAMP et al., 1976). Os feromônios sexuais são substâncias químicas, específicas para cada espécie, utilizadas para atrair os membros do sexo oposto.

A definição de feromônio nos dias de hoje é um tanto discutida, pois nem todas as substâncias químicas são consideradas feromônios. O padrão utilizado para definir como tal é um tanto debatido. Alguns autores propuseram que substâncias detectadas pelo órgão vomeronasal (VNO) ou compostos não voláteis nos quais são inconscientemente detectados são critérios para definir substâncias químicas como feromônios (KELLIHER., 2007). Sabe-se, no entanto, que nem todos os feromônios são detectados exclusivamente no VNO, também podem ser percebidos pelo epitélio olfativo principal (MOE). O termo feromônio foi designado primeiramente em insetos. Definiu esses sinais químicos como sendo necessários para comunicações especiais nos quais afetam diretamente o comportamento inato do indivíduo, agindo em comportamentos sexuais, de alarme e de formação de trilha. Em vertebrados, entretanto, praticamente nenhum comportamento inato é ativado devido a um único sinal químico. O conceito de feromônio não se encaixa perfeitamente em vertebrados, porém os efeitos que tais substâncias causam em insetos são semelhantes a comportamentos reprodutivos e sociais encontrados em cordados. Tais comportamentos são ocasionados por ação de moléculas sozinhas ou de misturas, que são encontradas na urina ou em outras secreções corporais, sendo descritas, também, como feromônios (KELLIHER., 2007).

## 1.2 SINAIS QUÍMICOS

Comunicação química ocorre em muitas espécies de bactérias, protistas, fungos, plantas e animais. As diversas espécies de animais, nas quais utilizam sinais químicos como meio de comunicação social, incluem nematóides, insetos, crustáceos, anfíbios, répteis, mamíferos, incluindo humanos. (PENN E POTTS, 1998).

Os sinais químicos podem apresentar uma diversidade mecanismos, nos quais são amplamente utilizados para transmitir informações sobre sistemas biológicos, sendo extremamente importantes para a sobrevivência e sucesso reprodutivo em diversos animais (HILDEBRAND,1995). Como os mediadores de comunicação química, normalmente, diferem entre os sexos são utilizados tanto para atrair quanto para selecionar potenciais parceiros sexuais (PENN E POTTS,1998). Os sinais químicos apresentam notável importância para os organismos, pois transmitem informações quanto ao status sexual, o modo de organização de grupos sociais, a sinalização de perigo, as marcas territoriais, a condição de saúde, o reconhecimento de si, de parentes próximos, de conjugues e o de outros indivíduos.

A transmissão de informação química foi implementada com sucesso durante gerações de organismos. Especula-se que os sinais químicos sejam as substâncias mais antigas responsáveis pela comunicação entre organismos (PAUSE, 2004). Podendo ter evoluído a partir de substâncias que originalmente apresentavam outras funções, mas que ao longo do curso evolutivo, sofreram transformações nas quais os fizessem agir como mensageiros químicos, tornando a nova função benéfica. Os indivíduos doadores e receptores ganhavam informações privilegiadas quanto ao estado dos outros indivíduos (WYATT,2003). Esse melhoramento na capacidade de percepção do meio, provavelmente, foi mantido através seleção natural, em que os indivíduos que conferiam tais privilégios, deixavam descendentes em maior número e adaptados ao mundo químico.

Sinais químicos, por serem instáveis quanto a mudanças no indivíduo, podem ser efetivos indicadores do estado de saúde e de infecções. Conferindo, em algumas

vezes, mais informações sobre as condições de sujeito em particular do que pistas morfológicas visuais. Diferentemente de pistas visuais, os sinais químicos podem ser percebidos mesmo na ausência de luz, também podem ser notados pelos indivíduos mesmo quando eles não estão em estado de alerta, como requisito para algumas pistas auditivas (PORTER, 1999).

Além disso, os sinais químicos, nos quais participam dos odores corporais individuais, podem fornecer informações quanto à genética do indivíduo, através do complexo principal de histocompatibilidade, no qual controla o sistema imunológico e age no reconhecimento de antígenos próprios e estranhos dos organismos (PENN e POTTS, 1998).

### 1.3 CATEGORIAS DE FEROMÔNIOS

Quatro categorias de feromônios são identificadas em animais: os liberadores (*releasers*), nobres (*primers*), sinalizadores (*signalers*) e moduladores (*modulators*). Os feromônios liberadores podem provocar respostas imediatas e específicas, enquanto que os feromônios primers produzem mudanças a longo prazo no indivíduo, podendo afetar no desenvolvimento de processos biológicos (MEREDITH, 2001). Entre os efeitos relacionados aos feromônios liberadores, os dois mais frequentemente citados são os movimentos realizados pelos coelhos para sugar o leite em resposta ao 2-metilbut-2-enal e a posição de cópula em porcas expostas a androstenona.

Dentre os efeitos dos feromônios primers, os mais frequentemente discutidos são a respeito do ciclo menstrual e do sistema hormonal de mulheres. Vários indícios mostram sincronia menstrual entre fêmeas que partilham ambiente comum (Weller e Weller, 1993). Isso ocorre, possivelmente através dos efeitos gerados por uma mulher que governa e sincroniza os ciclos das outras, acelerando ou retardando o início da ovulação dessas e mantendo o seu ciclo inalterado (PRETI ET AL., 1986; STERN E MCCLINTOCK, 1998). Efeitos sobre o ciclo menstrual não se limitam aos feromônios outras mulheres, visto que as secreções das axilas de

homens também podem afetar e regular o ciclo menstrual (CUTLER et al., 1986). Os feromônios sinalizadores podem fornecer informações sobre o sexo, orientação sexual, genes que o indivíduo possui dentro do complexo principal de histocompatibilidade (BEAUCHAMP e YAMAZAKI, 2003), além de dados que permitam o auto-reconhecimento e o reconhecimento de parentes próximos. Também estão incluídos nesta categoria os sinais que indicam pistas sobre a dieta e as doenças. Os feromônios moduladores são capazes de modificar humores ou estados emocionais de indivíduos (MCCLINTOCK, 2000).

#### 1.4 EFEITOS DOS FEROMÔNIOS EM COMPORTAMENTOS REPRODUTIVOS

Vários estudos demonstraram uma série de comportamentos animais influenciados por feromônios, alguns desses descrevem efeitos bem descritos na literatura. Dentre os principais efeitos, o “Lee-boot” descreve a sincronia e o prolongamento do ciclo estral em camundongos fêmeas que foram colocadas em uma mesma gaiola (GRAMMER et al., 2004 *apud* VAN DER LEE e BOOT., 1955). O “efeito Whitten” confirma os resultados do “efeito Lee-boot” e ainda demonstra que quando um rato macho é introduzido na gaiola junto às fêmeas, todas elas ovulavam ao mesmo tempo, dentro de três ou quatro dias após a exposição aos odores do macho (GRAMMER et al., 2004 *apud* WHITTEN, 1956). O “efeito Bruce” descreve o bloqueio de gestação quando fêmeas recém inseminadas são expostas aos odores de machos desconhecidos, ocorrendo mais aborto do que esperado ao acaso (GRAMMER et al., 2004 *apud* BRUCE., 1959). O bloqueio de gestação é mediado por peptídeos murino do MHC de classe I, nos quais são detectados pelo órgão vomeronasal (VNO) (LEINDERS-ZUFALL et al., 2004). Gestantes de camundongos que são expostas a odores de machos conhecidos, não apresentam gestação alterada. O efeito Bruce parece ser uma tática masculina por trazer a fêmea rapidamente ao estro, e feminina por poder proporcionar o aumento do fitness da prole através do acasalamento com machos desconhecidos. Dentro de três a seis dias após o aborto ocorre o acasalamento com o novo macho. No trabalho realizado

por Bruce (1959), a inclusão de machos castrados ou juvenis não alterou a gestação. Todavia, o trabalho realizado em 2007 por Thompson e colaboradores mostrou que odores de machos imaturos (desde que não sejam familiares às fêmeas) podem bloquear a gestação através de peptídeos do MHC de classe I. O último efeito bastante citado na literatura é o "Vandenburg". Afirma que fêmeas de camundongos jovens (com 20 dias após o desmame) expostas a odores de machos adultos entram em puberdade antes comparadas com fêmeas da mesma idade que não foram expostas a tais odores. Esse fenômeno deve ser ocasionado através da liberação do hormônio luteinizante (LH) pelo macho, que ao estimular o crescimento folicular fazem com que as fêmeas estejam aptas acasalar mais cedo.

## 1.5 PERCEPÇÃO ÀS SUSTÂNCIAS QUÍMICAS

Os animais exibem um repertório de comportamentos, comumente inatos, em respostas aos feromônios. Os feromônios podem ter ação a partir de uma única molécula ou a partir de uma mistura de vários produtos químicos. Há dois locais principais nos quais esses compostos podem ser detectados: o epitélio olfativo principal (MOE), associado ao bulbo olfatório principal (MOB); e o órgão vomeronasal (VNO), associado ao bulbo olfatório acessório (AOB). Estudos anteriores acreditavam, erroneamente, que os feromônios somente eram detectados através do órgão vomeronasal enquanto os odores comuns eram detectados pelo epitélio olfativo principal. Hoje, sabe-se que os dois locais desempenham papéis importantes para identificação desses sinais químicos voláteis, e que a natureza do feromônio determinará o local em que será processado (DULAC e WAGNER, 2006). A arquitetura do MOB parece ser mais apropriada para detecção de moléculas únicas, enquanto a arquitetura do AOB preferencialmente identifica misturas (DULAC e WAGNER ., 2006).

A percepção aos feromônios é mediada, principalmente, através do órgão vomeronasal, também chamado de órgão de Jacobson. O VNO consiste em uma estrutura tubular dividida por um septo nasal em duas cavidades. Cada cavidade é composta por neurônios receptores e por fluidos das glândulas vomeronasais

(DØVING e TROTIER.,1998). O epitélio vomeronasal é segregado em duas zonas, nas quais cada uma expressa distintos conjuntos de moléculas. Os neurônios que expressam os receptores vomeronasais de classe 1 (V1Rs) são projetados para região anterior do bulbo olfatório acessório (AOB). Os V1Rs respondem a compostos voláteis como 2-heptanona e 2, 5 -dimetilpirazina (LEINDERS-ZUFALL et al., 2000). Os neurônios que expressam os receptores vomeronasais de classe 2 (V2Rs) respondem a moléculas não voláteis como peptídeos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I (LEINDERS-ZUFALL et al.,2004) sendo projetados para região posterior do AOB (WEKESA e ANHOLT, 1999; RODRIGUEZ et al., 1999).

As respostas fisiológicas e comportamentais aos feromônios por serem fundamentais aos indivíduos, podem ser mediadas tanto pelo VNO quanto pelo MOE. É importante que os organismos consigam distinguir entre indivíduos baseados nas pistas oferecidas pelo MHC de classe I, para isso os dois sistemas olfatórios são utilizados. Para saber a participação prioritária de cada sistema, a maioria dos experimentos retira o VNO e observa quais comportamentos e efeitos fisiológicos tornam-se alterados. A retirada do VNO em camundongos fêmeas diminui a agressividade das lactantes e elimina o “efeito Bruce” (WY SOCKI e LEPRI,1991). Portanto, as fêmeas sem o VNO não bloqueiam a gestação, como esperado, quando colocadas em contato com odores de machos desconhecidos. Outros comportamentos, entretanto, não são influenciados pela retirada do VNO (SCHAAL et al.,2003), sugerindo que o epitélio olfativo principal seja responsável pela detecção dos feromônios que provocam determinados comportamentos. A lordose, posição sexual favorável para cópula, em porcos fêmeas, bem como o movimento realizado por coelhos recém nascidos para sugar o leite materno não são afetados com retirada do VNO.

## 1.6 DEFESAS SÃO IMPORTANTES PARA SOBREVIVÊNCIA

O corpo dos animais vivos é extremamente atrativo a uma extensa variedade de microrganismos, pois possui características favoráveis a proliferação desses

como: temperatura quente, umidade e nutrientes necessários para sustentar a vida. Os tecidos dos animais saudáveis são resistentes a invasões microbianas devido a mecanismos de defesa interligados, entre esses podem estar, as barreiras físicas, a imunidade inata e a imunidade adquirida. A sobrevivência de um animal depende do sucesso na defesa contra invasores, sendo essencial o animal expulsar agentes que causam doenças ou reduzam a sua capacidade de sobrevivência.

### **1.6.1 Evolução Sistema Imune**

Todos os animais multicelulares contam com mecanismos de defesa contra patógenos e apresentam receptores celulares semelhantes aos toll-like que iniciam respostas de defesa contra micróbios. O sistema imune de invertebrados apresenta células e moléculas que se assemelham aos mecanismos de defesa inata de vertebrados (ABBAS.,2008). Os mecanismos da imunidade natural dos invertebrados é constituído basicamente de células semelhantes a fagócitos. Essas células são capazes de cercar agentes infecciosos, secretar substâncias semelhantes à citocina de vertebrados, podendo levar a destruição do invasor. A eliminação do invasor pode, inclusive, ser por meio de moléculas solúveis, as quais podem causar a lise das paredes celulares de microrganismos. Os invertebrados, geralmente, não possuem componentes da imunidade adquirida como anticorpos, linfócitos T, células B, células NK e tampouco apresentam proteínas do sistema complemento.

A resposta imune de invertebrados é baseada em componentes celulares e humorais, nas ações da cascata pró-fenoloxidase (ASHIDA e BREY., 1998) e na produção de peptídeos antimicrobianos (ENGSTROM., 1999). O sistema enzimático pró-fenoloxidase (proPO) é fundamental para os invertebrados, sendo parte constitutiva da imunidade por estar presente mesmo na ausência de patógenos. A fenoloxidase é a principal enzima desse sistema. Essa pode intensificar a síntese



de melanina e a produção de compostos tóxicos circulantes na hemolinfa, causando a morte de invasores (GILLESPIE et al.. 1997).

Apesar dos invertebrados não possuírem MHC, alguns são capazes de rejeitar tecidos trasplantados, significando que possuem mecanismos capazes de perceber o próprio do não próprio no organismo. As reações de rejeição são mediadas por células semelhantes às fagocitárias, nas quais diferem dos vertebrados por não apresentarem memória. Essas células de reconhecimento podem ter sido precursoras das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) dos vertebrados (ABBAS.,2008).

O sistema imune de vertebrados é bastante eficiente, pois interliga os mecanismos tanto da defesa inata quanto da adaptativa. A característica notável do sistema imune adquirido em vertebrados é especificidade a antígenos. Essa característica é possível, pois a expressão de receptores e de antígenos somaticamente rearranjados diferem de uma célula para outra.

Os organismos que foram selecionados ao longo do curso da evolução, possivelmente, possuíam um sistema imune bem adaptado às condições bióticas e abióticas locais. Ao decorrer do tempo evolutivo, a interação hospedeiro-patógeno levou a uma corrida armamentista em que os hospedeiros lutavam contra infecção através de mecanismos de defesa que pudessem diminuir as chances de sobrevivência e/ou causar a destruição dos parasitas, enquanto os parasitas desenvolviam mecanismos para escapar e/ou passar despercebido do sistema imunológico dos hospedeiros. Os indivíduos (hospedeiros) que foram mantidos pela seleção natural, deviam contar com um sistema imunológico especializado, com tipos distintos tipos de anticorpos, nos quais possibilitaram o aumento e a diversidade das capacidades funcionais das respostas imunológicas (ABBAS.,2008). Os patógenos que escaparam ou driblaram o sistema imunológico dos hospedeiros, também incrementaram suas chances de sobrevivência e foram mantidos pela seleção natural. A corrida armamentista entre hospedeiro-patógeno é um processo contínuo que, provavelmente, não possui término. Mesmo que um hospedeiro consiga exterminar com seus parasitas, isso não significa que o hospedeiro continuará livre de infestações por muito tempo. Provavelmente, com um nicho em

aberto, um novo patógeno irá ocupar o local do antigo, dando continuação à corrida armamentista.

### **1.6.2 Imunidade em Indivíduos Coloniais**

A agregação de indivíduos facilita a disseminação de doenças, por isso indivíduos que vivem em sociedades e organizações coloniais precisam se defender de forma conjunta a patógenos. Insetos sociais possuem comportamentos de higienização que podem reduzir os riscos de contaminação, como, por exemplo, a remoção de esporos fúngicos. Em certas circunstâncias, a resistência de uma fração da população a certos tipos de patógenos, pode reduzir a dispersão de doenças para toda a colônia (ANDERSON e MAY,1985). Efeito semelhante ocorre na população humana em que uma porcentagem dos indivíduos é vacinada. Os vacinados serão resistentes ao patógeno alvo, não irão contrair a doença nem transmitir a mesma para indivíduos que não foram vacinados. Assim, além de parte da população já ser resistente, a mesma não será foco de proliferação e transmissão de patógenos, diminuindo a propagação.

### **1.6.3 Custos da Imunidade**

A variação na expressão do sistema imune afeta diretamente a aptidão individual, a manutenção de um sistema imune complexo e equilibrado gera muitos custos para o indivíduo, esse deve regular os custos de suas atividades metabólicas com os custos do sistema imune para manter-se saudável.

Devido à alta complexidade do sistema imunológico, ele requer grandes demandas de energia para ser mantido, porém os custos gerados por esse precisam ser harmônicos com os gastos provocados por outros itens fundamentais para o sustento do indivíduo, como crescimento e reprodução. Dois diferentes custos são gerados pelo sistema imune, o primeiro é devido à manutenção desse sistema e o

segundo refere-se ao desenvolvimento de uma resposta imune. Tais custos são, porém, difíceis de serem mensurados (LOCHMILLER e DEERENBERG., 2000). Para conservar energia nos dois processos citados, os organismos visam manter uma ótima combinação entre o sistema imune inato e o adaptativo.

Em algumas vezes impedir potenciais danos, através do reconhecimento de indivíduos infectados, evitando contato ou até mesmo por meio da fuga física pode ser mais eficiente, pois os gastos de energia nesses processos são, possivelmente, inferiores aos gastos causados por danos efetivos ao indivíduo.

#### **1.6.4 Definição Imunocompetência**

A definição sobre imunocompetência vem sendo bastante discutida e abordada em diferentes maneiras pelos estudiosos. Para os imunologistas, imunocompetência refere-se à habilidade de uma célula ou de um órgão responder, enquanto os ecologistas evolucionários tratam imunocompetência como um processo gerado pela seleção natural que é mensurado pela capacidade individual de montar uma resposta imune (SCHMID-HEMPEL.,2003). Imunocompetência também é definida como a habilidade individual de resistir e controlar patógenos e parasitas (RANTALA,2002).

Uma definição moderna sobre imunidade consiste na “reação a substâncias estranhas, inclusive micróbios, bem como a macromoléculas como as proteínas e os polissacarídeos, sem implicar uma consequência fisiológica ou patológica a tal reação” (ABBAS.,2008).

## **II. REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 INSETOS**

Os insetos constituem um dos grupos mais bem sucedidos na natureza, representando 80% das espécies do reino animal (ALVES, 1998).

### 2.1.1 Feromônios em Insetos

No início do século, as primeiras observações sobre o comportamento sexual dos insetos geraram um grande interesse por parte dos cientistas, pois mesmo a grandes distâncias as fêmeas exerciam atração sobre machos da mesma espécie. Isso gerou uma confusão por parte dos cientistas que acreditavam que essa atração não poderia ser mediada por odores químicos, uma vez que os pesquisadores não eram capazes de detectar tais substâncias. Muitos estudos foram necessários para concluir que tal suposição era incorreta, e que a comunicação química é o modo primário utilizado pelos insetos para a transferência de informações.

A primeira identificação química de um feromônio sexual demorou vinte anos de pesquisa. Foi descrita em mariposas fêmeas da espécie *Bombyx mori* (bicho da seda) que exalam o feromônio Bombykol por glândulas localizadas no abdôme. Os machos da mesma espécie são atraídos pela substância disseminada, conseguindo detectar, através das antenas, o gradiente de concentração de odor que levará à fêmea. Quanto mais próximo o macho está, mais concentrado de partículas encontra-se o ar. A identificação do feromônio Bombykol despertou grande interesse, não apenas pelo pioneirismo, mas também pela simplicidade da estrutura química dessa substância.

Outro grande exemplo em insetos ocorre em abelhas, em que os feromônios mandibulares da abelha rainha (QMP) podem modular drasticamente o comportamento e a fisiologia das abelhas operárias. O QMP é uma mistura composta por cinco componentes que operam tanto em rápidas respostas comportamentais, quanto em comportamentos a longo termo (GROZINGER et al.,2003). O QMP é capaz de inibir o desenvolvimento dos ovários em fêmeas jovens (GROZINGER et al.,2003) através de alterações na estrutura e função do sistema nervoso. Análises

mostraram que esse feromônio modifica expressões gênicas no cérebro de jovens abelhas operárias (HOOVER et al., 2003).

Uma grande dificuldade encontrada na identificação de feromônios em insetos consistia no fato que essas substâncias são produzidas quantidades extremamente baixas pelos organismos e estão misturadas a grandes quantidades de compostos inativos, quimicamente semelhantes. O estudo com o feromônio Bombykol na década de 50 necessitou de 500 mil insetos para o processo de extração, pois os recursos tecnológicos existentes na época impossibilitavam a análise de pequenas quantidades de material (ZARBIN et al., 1999). Atualmente, os avanços das técnicas físico-químicas de análise, principalmente na espectroscopia de massa e na cromatografia gasosa, possibilitaram a extração de substâncias (com dados espectrais) a partir de um pequeno número de insetos (ZARBIN et al., 1999).

### **2.1.2 Sistema Imune Insetos**

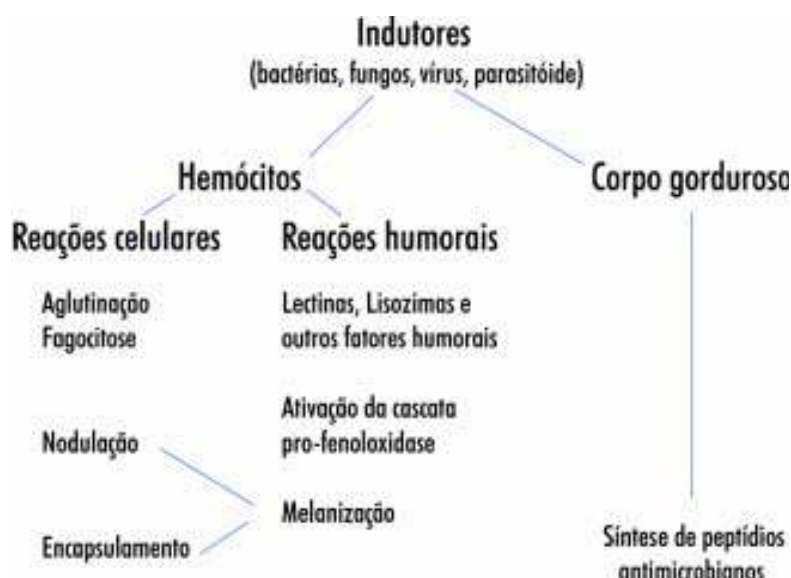
Os insetos por se desenvolverem em quase todos os ambientes estão constantemente expostos ao ataque de numerosos inimigos, muitos patogênicos. Esse vasto grupo animal foi selecionado negativamente, através de seus patógenos, ao longo da evolução. Diversas espécies que resistiram até os tempos atuais possuem sistema imunológico eficiente, composto por mecanismos interligados de defesa (Figura 1) com barreiras estruturais e com respostas ativas (RATCLIFFE et al., 1985; RENWRANTZ, 1986).

O tegumento (cutícula), o sistema respiratório e o trato digestivo constituem a primeira linha de defesa dos insetos (DUNN, 1988). A estrutura e a composição química da cutícula é uma barreira contra patógenos. Os micróbios que conseguem passar por esse obstáculo, ficam expostos a vários mecanismos de defesa antimicrobianos. Proteínas, lipídios, hidrocarbonetos, difenóis, carboidratos, quitina e melanina agem no processo de inibição do crescimento, além de dificultarem a penetração de microrganismos na hemocele (DUNN, 1988). Os hemócitos são a barreira final do sistema de defesa dos insetos, atuando na coagulação, na

cicatrização, na fagocitose, em respostas do tipo encapsulação, na síntese induzida de peptídeos e na síntese de proteínas antimicrobianas (TANADA; KAYA, 1993; LAVINE; STRAND, 2002). A fagocitose é um processo de resposta celular primária na defesa dos insetos, que ocorre contra múltiplos agentes patogênicos (MEYER-FERNANDES et al., 2000). Os hemócitos circulam livremente na hemolinfa, porém quando ocorre a invasão de indivíduos patogênicos, migram para o local da infecção, onde fagocitam e destroem os invasores (SILVA; GARY; RAU, 2000; RUSSO; BREHÉLIN; CARTON, 2001; SILVA, 2002).

A habilidade de reconhecer células próprias e substâncias estranhas é fundamental para o sistema imunológico de qualquer indivíduo. Os insetos possuem um sistema de reconhecimento de patógenos, mesmo sem apresentar imunoglobulinas específicas, capaz de ativar um complexo de moléculas sinalizadoras e de coordenar a expressão de vários genes (FRANC; WHITE, 2000). A produção de peptídeos pode ser considerada específica devido ao fato que diferentes classes de patógenos, podem induzir diferentes variedades de peptídeos.

A encapsulação é o processo em que os hemócitos se agregam e formam nódulos a fim de imobilizar e remover da circulação os patógenos que são muito grandes para serem fagocitados (DUNN, 1986; STRAND; PECH, 1995). Os organismos aprisionados são destruídos por um sistema enzimático fundamental, denominado de sistema pró-fenoloxidase (proPO), em que a fenoloxidase é a principal enzima. Essa causa produção intensificada de quinonas tóxicas e melanização que pode inativar ou levar a morte do invasor (RATCLIFFE; ROWLEY, 1979; SÖDERHÄLL, 1982; RATCLIFFE et al., 1985).



**Figura 1-** Representação esquemática das respostas imunológicas dos insetos. A ligação de moléculas receptoras na superfície de um microorganismo pode induzir diferentes tipos de reações tais como aglutinação, fagocitose, formação de nódulos e encapsulamento pelos hemócitos. A ativação da cascata de pró-fenoloxidase é necessária para o processo de melanização e morte dos microorganismos isolados nos nódulos ou capsulas. A síntese de peptídeos antimicrobianos constitui a última fase no combate a um microorganismo invasor. Fonte: Silva (2002).

### 2.1.3 Metodologias para Coletar Feromônios em Insetos

Os métodos utilizados para a coleta de feromônios são, principalmente, aeração (coleta de voláteis) e extração por solventes (extração direta da glândula). Através do processo de aeração, todos os voláteis emitidos pelos insetos, inclusive os feromônios, são coletados. Por não se saber, a princípio, qual a faixa do dia em que a produção de feromônios é mais efetiva, a coleta normalmente realizada durante um período igual ou superior ao de 24 horas (Zarbin et al., 1999). A extração por solventes é a metodologia mais empregada, pois é prática e requer menor tempo para obtenção do material. Quando se sabe em qual parte do inseto está localizada a glândula produtora de feromônio, extração pode ser feita especificamente na região. (Zarbin et al., 1999).

### 2.1.3.1 Método RANTALA

Rantala e colaboradores em 2002 realizam um teste comportamental com insetos da espécie *Tenebrio molitor* no qual tinha como objetivo verificar se as fêmeas conseguem discriminar entre odores de machos que possuem diferentes taxas de encapsulação em resposta a antígenos. Para coletar os feromônios, os machos foram colocados, durante 48 horas, sobre um filtro de papel que estava inserido em uma placa de petri (RANTALA et al.,2002).

A imunocompetência dos machos foi avaliada através velocidade da taxa de encapsulação resposta a um novo antígeno, e pelos níveis de fenoloxidase na hemolinfa (a fenoloxidase é uma enzima que quando ativada ocasiona a morte de patógenos). Os machos que possuíam taxa de encapsulação rápida foram considerados mais competentes imunologicamente do que os machos que possuíam taxa de encapsulação 25% inferior. Os machos foram divididos, então, em dois grupos com imunocompetências distintas entre si (RANTALA et al.,2002).

O teste de preferência por fêmeas virgens aos feromônios dos grupos de machos com distintas taxas de encapsulação ocorreu 10 horas após a remoção dos machos da placa de petri. Cada fêmea foi colocada dentro de uma arena contendo três filtros de papel, em que cada um continha odores característicos: controle, macho com melhor imunocompetência e macho com menor imunocompetência. Cada triagem teve duração de dez minutos, nesse tempo os movimentos das fêmeas foram gravados para posterior avaliação. O tempo despendido em cada filtro foi considerado. O filtro em que as fêmeas passavam mais tempo sobre, era considerado o preferido na avaliação dos resultados (RANTALA et al.,2002).

### 2.1.4 Imunocompetência Percebida Através de Feromônios



O estudo citado previamente com besouros da espécie *Tenebrio molitor* mostrou que as fêmeas passavam, significativamente, mais tempo sob os filtros que continham odores de machos com alta taxa de encapsulação em resposta a um novo antígeno do que sob os outros dois filtros (controle e taxa de encapsulação 25% inferior), sugerindo que elas preferem os odores de machos que possuem melhor imunocompetência (RANTALA et al., 2002). Fêmeas ao preferir os odores de machos mais competentes imunologicamente, possivelmente selecionam esses como parceiros sexuais. Essa seria uma consequência do fenômeno de preferência feminina, porém o acasalamento preferencial das fêmeas com machos que apresentam melhor imunocompetência não foi testado pelos autores.

### **2.1.5 Características Secundárias em Equilíbrio com Sistema Imune**

Estudos teóricos e empíricos indicaram que os caracteres sexuais secundários dos machos podem transmitir informações quanto à sua capacidade de resistir a agentes patogênicos e a parasitas (HAMILTON e ZUK 1982; ANDERSSON 1994). Sugerindo que pode haver um equilíbrio entre a expressão características sexuais e a função imunológica (FOLSTAD e KARTER 1992; SHELDON e VERHULST, 1996). Por exemplo, se muitos recursos forem desviados do sistema imunológico a fim de maximizar a expressão de um traço sexual, os machos aumentariam a susceptibilidade a infecções patogênicas (FOLSTAD e KARTER 1992; SHELDON e VERHULST, 1996). E o contrário também seria verdadeiro; se muitos recursos forem utilizados pelo sistema imune, poderia haver perda de aptidão em outros componentes. Alguns exemplos que relacionam custos direcionados para o sistema imunológico em detrimento de outros componentes pode ser evidenciado por alguns indivíduos de *Drosophila melanogaster* que em resposta a um parasitóide larval, aumentam da taxa de encapsulação, reduzindo a capacidade de competição dessas moscas (KRAAIJEVELD e GODFRAY, 1997). O aumento da resistência a infecções por nematóides observada na espécie *Aedes Aegyptii*, reduz o sucesso reprodutivo dos mosquitos (FERDIG et al., 1993).

O equilíbrio entre a manutenção dos custos gerados pelo sistema imune e de dos custos trazidos por traços sexuais deve, provavelmente, ocorrer, pois estudos em insetos apóiam a idéia de que caracteres sexuais secundários são boas pistas sobre a imunidade dos indivíduos do sexo masculino para fêmeas (RANTALA et al 2000;. RYDER e SIVA-JOTHY 2000; SIVA-JOTHY 2000). Os feromônios também podem funcionar como um indicador honesto de resistência a parasitas (RANTALA et al., 2002; PENN e POTTS 1998).

## 2.2 MAMÍFEROS

Os mamíferos são um grupo animal bastante diversificado, contendo desde pequenos roedores a grandes vertebrados. Possuem características próprias como pelos, glândulas mamárias, placenta que possibilitaram a conquista de distintos ambientes no mundo.

### 2.2.1 Sistema Imune

Os animais estão constantemente expostos a agentes infecciosos e mesmo assim, não apresentam sintomatologia na maioria dos casos. Através do sistema imune os indivíduos são capazes de resistir aos diversos patógenos que entram em contato. O sistema imunológico apresenta duas subdivisões principais: sistema inato ou natural e sistema imune adaptativo ou específico. O sistema inato consiste na primeira linha de defesa inespecífica contra organismos invasores, apresentando tanto defesa celular quanto barreiras mecânicas e mecanismos fisiológicos que dificultam a entrada de microrganismos. O sistema imune adaptativo age como uma segunda linha de defesa. Por ser específico, lembra dos antígenos no qual já teve exposição e melhora a resposta quando reencontra o mesmo tipo de patógeno (ABBAS.,2008). Cada uma dessas subdivisões do sistema imune apresenta tanto componentes celulares como humorais, havendo uma interconexão entre os dois

ramos do sistema imune. Essa conexão aumenta a efetividade nos mecanismos de defesa, sendo importante para sobrevivência dos indivíduos.

Os dois ramos do sistema imune diferem de várias maneiras. O sistema imune inato reage prontamente a agentes infecciosos; por ser inespecífico, sua reação comporta-se da mesma maneira a distintos antígenos. O sistema imune adaptativo demora algum tempo para reagir, porém por ser específico pode induzir adiferentes respostas a variedades de antígenos. Possui, inclusive, mecanismos de memória imunológica, ou seja, esse sistema recorda dos organismos invasores do qual já entrou em contato, reagindo mais rapidamente e eficientemente à exposição subsequente do mesmo organismo. O sistema imune inato, ao contrário desse, não possui memória imunológica (ABBAS.,2008).

O sistema imune dos mamíferos possui várias propriedades fundamentais, bem como: especificidade, diversidade, memória e auto-regulação. O sistema imunológico consegue reconhecer o próprio do não próprio no organismo, através do complexo principal de histocompatibilidade e de mecanismos de seleção positiva e negativa realizadas no timo. A seleção positiva testa a capacidade dos timócitos (células T imaturas) de reconhecer moléculas de MHC próprio. Sobreviverão os timócitos capazes de se ligar ao MHC independentemente do peptídeo associado a este complexo. Na seleção negativa, o timócito será testado quanto a sua capacidade de reconhecer peptídeos próprios sendo apresentados a macrófagos e a células dendríticas presentes no timo. Desta vez, os timócitos que se ligarem às células próprias sofrerão apoptose, pois são considerados auto-reativos. As células que sobreviverem à seleção serão chamadas de linfócitos T maduros virgens, possuem a função de circular pelo organismo alternando sua localização entre circulação sangüínea/ linfática e órgãos linfóides secundários. Devido à rigorosa seleção do timo, os componentes do sistema imune são capazes de tolerar células próprias, distinguir invasores, gerando respostas (caso necessário) para destruí-los (ABBAS.,2008). Os componentes da resposta imunológica são células e moléculas que atuam por meio de mecanismos químicos e celulares coordenadamente.

#### 2.2.1.1. Impedimento Físico Inato

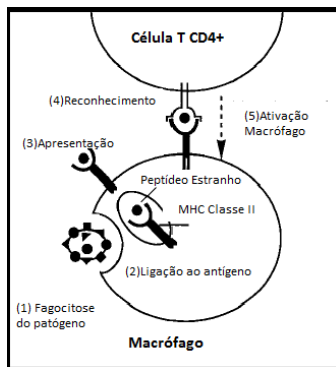
A pele é o primeiro obstáculo físico que precisa ser superado para a entrada e a proliferação de microrganismos. Essa barreira possui além da função de proteção mecânica, pH ácido que impede e /ou retarda a penetração e propagação de invasores. Quando sofre algum dano, precisa ser reparada rapidamente para assegurar sua eficiência. As outras superfícies corpóreas apresentam defesas simples que consistem basicamente em mecanismos de auto limpeza como tosse, espirro, vômito, muco, diarreia, fluxo urinário. O muco serve para aprisionar microrganismos estranhos, os cílios do epitélio ajudam a empurrá-los para fora do organismo. A presença de uma flora normal também é importante, pois compete com microrganismos invasores por nutrientes e sítios de adesão. Barreiras físicas não são completamente efetivas, com persistência, um invasor provavelmente as supere, por isso os organismos necessitam de outros mecanismos de defesa para proteção individual. As barreiras fisiológicas inatas podem contribuir com a desaceleração do crescimento dos microrganismos através da elevação da temperatura (febre), com a acidez do estômago que mata a maioria dos microrganismos ingeridos e por meio de mediadores químicos encontrados no sistema complemento.

O sistema complemento (SC) é composto por diversas moléculas efetoras e receptoras que estão envolvidas em múltiplas respostas imunológicas. (ZIPFEL e SKERKA,2009). Possui diversas proteínas plasmáticas (mais de 30) que interagem com células e mediadores do sistema imune, no qual agem em cooperação para promover inflamação a microrganismos (WAGNER e FRANK, 2010). O SC é reconhecido por seu papel altamente eficiente na defesa contra patógenos como bactérias, células infectadas por vírus e parasitas.

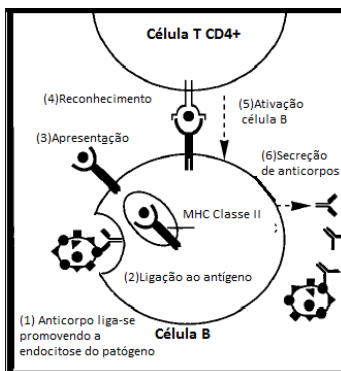
#### 2.2.1.2 Respostas Adaptativas

Existem respostas que são estimuladas pela exposição de agentes infecciosos cuja capacidade defensiva aumenta com a exposição de um microrganismo particular, desenvolvendo uma resposta que se adapta a infecção chamada de imunidade adaptativa ou adquirida. Essa consegue distinguir entre diferentes moléculas e é capaz de se lembrar de um mesmo tipo de organismo e responder com mais intensidade a exposição desses. Existem dois tipos de respostas imunológicas adquiridas, a imunidade humoral e a imunidade celular, que são mediadas por diferentes componentes do sistema imunológico, cuja função é eliminar diversos tipos de microrganismos. A imunidade humoral é mediada pelas moléculas presentes no sangue e nos anticorpos produzidos pelos linfócitos B. É o principal mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e suas toxinas. A imunidade celular é mediada pelos linfócitos T, que promovem a defesa intracelular. Alguns microrganismos sobrevivem e se proliferam no interior de fagócitos ou outras células do hospedeiro, onde os anticorpos não conseguem chegar. A imunidade celular age no interior dos fagócitos objetivando eliminar o microrganismo e promove a destruição das células infectadas para eliminar os reservatórios da infecção

Durante a resposta imuno-adquirida, porções selecionadas de organismos invasores são processadas e apresentadas por células apresentadoras de antígenos (APCs) para que células sensíveis que reconheçam antígenos possam verificar o conteúdo apresentado. Se forem antígenos próprios, a célula não desenvolverá resposta, porém se forem antígenos estranhos a célula tenderá a desenvolver uma resposta imune (Figura 2). A resposta específica induzida (adaptativa) no sistema imunológico é baseada na ativação de células B e células T que produzem anticorpos específicos capazes de se ligarem especificamente com antígenos estranhos e causar sua destruição (Figura 3). A especificidade das células T está ligada com os genes do complexo principal de histocompatibilidade, o MHC de classe I está presente em todas as células nucleadas e o MHC de classe II ocorre em células apresentadoras de antígenos (APCs). O MHC se tornou alvo de estudo nos eventos da imunologia evolutiva e ecológica (VON SCHANTZ et al 1996; PENN & POTTS, 1998; REUSCH et al. , 2001).



**Figura 2-** Macrófago engloba patógeno por fagocitose (1) antígenos patogênicos são processados e apresentados através das moléculas do MHC de classe II (2,3). Célula T *helper* reconhece antígeno (4) ativando o macrófago (5). Fonte: Penn e Potts (1999).



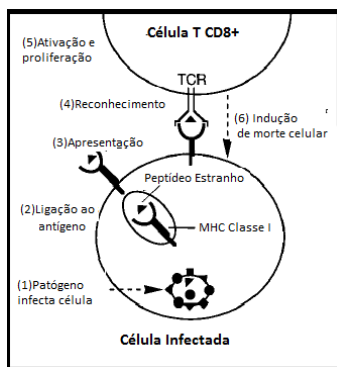
**Figura 3-** Anticorpo da célula B liga-se ao patógeno (1), apresenta o antígeno patogênico por meio das moléculas do MHC de classe II (2,3) no qual a célula T auxiliar irá identificar antígeno patogênico(4) e induzir a ativação da B (5) com a secreção de anticorpos contra o antígeno(6) Fonte: Penn e Potts (1999).

### 2.2.1.3 Complexo Principal de Histocompatibilidade

Para desencadear uma resposta imune é preciso que os antígenos estranhos sejam apresentados de forma correta ao sistema imune. Para isso, os antígenos precisam ser processados, fragmentados e posteriormente conjugados em uma molécula apresentadora de antígenos. Essas são chamadas de moléculas de histocompatibilidade, agem como receptores glicoprotéicos especializados, sendo codificados pelo complexo gênico chamado de complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Como a função das moléculas do MHC é de apresentar antígenos ao sistema imune, os genes do MHC regulam a resposta imunológica, determinam quais antígenos serão apresentados e processados, influenciando na

susceptibilidade a doenças, na resistência a agentes infecciosos e em doenças auto-imunes (TIZARD.,2002).

O sítio de ligação de uma molécula de MHC é específico a 1000 peptídeos antigênicos em média. O aumento da variedade de moléculas MHC amplia a quantidade de peptídeos que podem ser ligados, aumentando a resistência do indivíduo a doenças infecciosas. Os padrões de associação do antígeno a moléculas de classe I ou II do MHC determinam os tipos de linfócitos T que são estimulados por diferentes peptídeos antigênicos. Peptídeos sintetizados endogenamente, em geral, associam-se a moléculas do MHC classe I e são reconhecidos por linfócitos T CD8+ (Figura 4). Fragmentos de peptídicos derivados de proteínas extracelulares geralmente ligam-se através do MHC de classe II, sendo reconhecidos por linfócitos T auxiliares CD4+ (ABBAS.,2008).

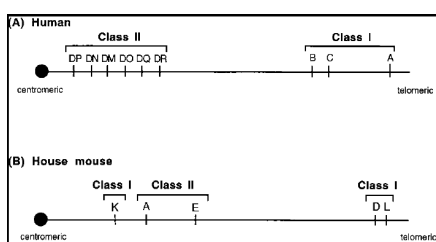


**Figura 4-** Patógeno infecta célula (1), antígeno não próprio é processado (2) e apresentado através do MHC de classe I (3). Célula T citotóxica reconhece antígeno estranho (4) é ativada, sofrendo proliferação (5) e finalmente, induzindo a morte celular (6). Fonte: Penn e Potts (1999).

Todos os vertebrados possuem genes do MHC que se apresentam ligados, cada MHC possui três classes de loci gênicos. Os genes que codificam para a molécula do MHC de classe I encontrados na superfície de todas as células nucleadas são altamente polimórficos. A segunda classe dos genes do MHC codifica moléculas de superfície de células apresentadoras de antígenos, como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B. Os genes da classe III não estão diretamente ligados à apresentação de antígenos, sua função consiste em codificar proteínas do complemento. O conjunto dos genes do MHC varia no seu número, disposição e nomenclatura entre diferentes animais. Nos humanos essas moléculas são chamadas HLA (antígenos leucocitários humanos), nos camundongos H-2 (Figura 5) e nos ratos são denominadas RT1. Muitas décadas de estudo foram necessárias

para revelar que em cada espécie, ocorre de um vasto número de alelos por loci do MHC de classe I. O conjunto completo de alelos do MHC é chamado haplótipo (TIZARD., 2002).

Os homens possuem 3 loci gênicos principais no MHC de classe I. São nomeados HLA-A, HLA- B e HLA-C. Os camundongos possuem 2 loci gênicos, chamados K e D. Existem grandes variações no número de genes de classe I entre diferentes espécies, os ratos possuem cerca de 60 genes, os camundongos 30 e os humanos 20. As células em que se encontram as moléculas do MHC de classe II variam entre as espécies. Nos roedores, são encontradas em células processadoras de antígenos profissionais, como células B, macrófagos ou células dendríticas. Podem ser induzidas nas células T, queratinócitos e células endoteliais vasculares (TIZARD, 2002).



**Figura 5-** Representação do HLA e H-2. Fonte: Penn e Potts (1999).

A variabilidade do MHC é resultado de vários mecanismos moleculares diferentes que podem levar a alteração de seqüências nucleotídicas. Os mais importantes são a recombinação recíproca, mutação pontual e conversão gênica. Com o uso desses mecanismos, os genes do MHC possuem a mais alta taxa de mutação comparada com quaisquer outros genes da linhagem germinativa. Podem apresentar  $10^3$  mutações por gene, por geração de camundongos. Essa alta taxa de mutação, provavelmente, é vantajosa, causando seleção positiva de indivíduos com genes do MHC altamente polimórficos (TIZARD, 2002).

Em virtude do grande polimorfismo do MHC, cada indivíduo poderá ter um conjunto gênico distinto capaz de se ligar a diferentes tipos de antígenos. Dessa maneira, cada indivíduo pode montar uma resposta singular a peptídeos estranhos, sendo esperado que alguns indivíduos respondam de forma mais adequada do que outros (TIZARD, 2002). É benéfico que cada membro da população seja diferente em loci de MHC, pois para um patógeno infectar grande parte dos indivíduos, ele



deverá se adaptar ao sistema imune de cada um. Animais que vivem em sociedades sofrem mais riscos de doenças que disseminam com facilidade, por isso esses grupos tendem a ter indivíduos com extenso polimorfismo do MHC.

Não existe uma molécula de MHC totalmente vantajosa para todas as condições ambientais. Em cada região, certos alelos podem ser favorecidos em detrimento de outros, mas ao examinarmos a população em geral, nota-se que não ocorre um alelo isolado dominante na população (TIZARD, 2002).

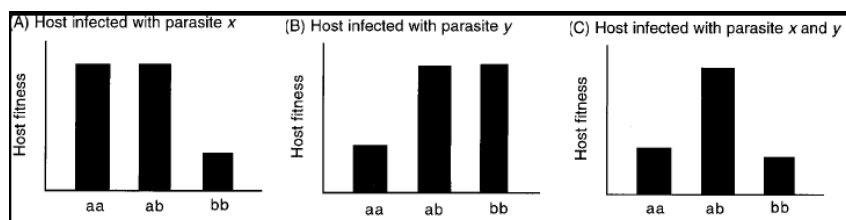
Apesar dos genes do MHC serem altamente polimórficos, cada pessoa expressa até seis diferentes moléculas de MHC de classe I. A razão para esse repertório não ser muito extenso consiste no fato que a presença de mais moléculas de MHC aumentaria a chance de ligação e apresentação de antígenos próprios com o posterior desenvolvimento de uma doença auto-imune. As seis diferentes moléculas do MHC são eficientes para o reconhecimento máximo de antígenos estranhos e mínimo de antígenos próprios (TIZARD, 2002).

#### 2.2.1.3.1 Possíveis Razões da Extensa Polimorfia dos Genes do MHC

Os genes do MHC são os mais polimórficos do genoma (ABBAS.,2008), a inesperada extensão de seu polimorfismo tenta ser entendida com base em diferentes hipóteses, que não são, necessariamente, excludentes.

### 2.2.1.3.1.1 Vantagem Heterozigota

A primeira idéia consiste no polimorfismo ser mantido por vantagem de indivíduos com MHC heterozigoto, fazendo com que esses expressem mais tipos de proteínas, apresentando um espectro amplo de peptídeos que possam ser apresentados. Os indivíduos homozigotos expressariam menos tipos funcionais de proteínas, fazendo com que seu espectro de apresentação de antígenos não seja tão abrangente e eficiente. A superioridade do heterozigoto ocorre devido à combinação entre alelos distintos em um mesmo indivíduo que pode levar a um repertório bioquímico diferente e mais eficiente (Figura 6). Cada produto MHC se liga diferentemente a uma variedade de peptídeos antigênicos, fazendo com que indivíduos com loci heterozigoto possuam vantagem sobre os indivíduos com loci homozigoto, pois podem apresentar uma variedade de peptídeos microbianos notavelmente maiores. Isso é titulado vantagem do heterozigoto, que pode ser observada em humanos infectados pelo vírus HIV. Os indivíduos heterozigotos que aos três loci de do MHC de classe I, sobrevivem por mais tempo que os indivíduos homozigotos para um ou mais desses loci (TIZARD, 2002).



**Figura 6-** Hospedeiros com genótipos aa e ab tem mais aptidão para resistir ao patógeno x. Hospedeiros com genótipos bb e ab tem mais aptidão para resistir ao patógeno y. Os hospedeiros com genótipo heterozigoto ab são aptos a resistir a infecção com ambos patógenos x e y. Fonte: Penn e Potts (1999).

### 2.2.1.3.1.2 Corrida Armamentista Hospedeiro-patógeno

A segunda hipótese versa sobre a corrida armamentista entre hospedeiros e patógenos. De acordo com essa concepção, os patógenos estão constantemente desenvolvendo mecanismos para passarem despercebidos pelo genoma do

hospedeiro, esse, entretanto, deve encontrar soluções para eliminar os patógenos de seu corpo, para isso a manutenção de um sistema de MHC altamente polimórfico é selecionada positivamente. A hipótese da rainha vermelha sugere que todo ganho com relação ao fitness por uma espécie é balanceado por um prejuízo equivalente no fitness de outra espécie. Dessa maneira, a evolução ocorre como um jogo nos quais os recursos são limitados e o ganho de um jogador resulta na perda do adversário potencial. Propõe que a evolução está sempre em movimento, e que a oscilação das espécies é um processo permanente de adaptação ao ambiente. O movimento é quesito fundamental para espécie permanecer no seu devido lugar. A adaptação das espécies não tem término nem perfeição, pois o que favorece a espécie hoje pode desfavorecer amanhã. Por essas razões os níveis de ajustamento ao ambiente precisam ser mantidos por meio de adaptações subseqüentes (LEWONTIN, 1978). A hipótese da rainha vermelha sugere a evolução parasita-hospedeiro como um processo dinâmico inerente aos sistemas vivos. Cada aperfeiçoamento na capacidade de adaptação de se apropriar dos recursos em uma espécie significa diminuição nos recursos disponíveis para uso das outras espécies. Assim sendo, a luta pela sobrevivência nunca se torna fácil, pois todas as populações estão constantemente sendo forçadas a aprimorar suas características para permanecer competitivas em um ambiente onde a disponibilidade de recursos é restrita (VAN VALEN, 1973, 1976, 1980). O parasitismo é um modelo para a evolução cíclica presa-predador da rainha vermelha os hospedeiros que visam resistir aos patógenos devem mudar continuamente seus genomas (HAMILTON *et al.*, 1990).

#### 2.2.1.3.1.3 Seleção sexual por indivíduos com MHC dissimilar

Alguns autores têm sugerido que polimorfismo do MHC também pode ser mantido por seleção sexual. O MHC de mamíferos contém genes que codificam receptores do olfato feromonas, os camundongos possuem pelo menos quatro genes para olfato na região do MHC de classe I. O MHC regula o reconhecimento de um odor individual de maneira alelo-específico e assim influencia as preferências de

acasalamento de animais. Em 1976, Yamazaki e seus colegas publicaram o primeiro resultado que interliga o sistema imune, através do complexo principal de histocompatibilidade, com os odores corporais influenciando no acasalamento preferencial em camundongos (*Mus musculus domesticus*). Esse trabalho demonstrou que ocorre preferência por parceiros com MHC incompatíveis, ou seja, os odores corporais de ratos com MHC mais dissimilares foram preferidos. A partir dessa proposição, vários pesquisadores começaram a estudar o papel do MHC nos odores corporais. Intuíram que o MHC influencia no reconhecimento social, no acasalamento preferencial em diversos animais como roedores, aves, lagartos, peixes e inclusive humanos, sendo fonte de odores individuais únicos.

A seleção por parceiros dissimilares é altamente adaptativa, pois gera uma progênie heterozigota saudável, com chances aumentadas a responder favoravelmente a desafios causados por patógenos no sistema imunológico (CARRINGTON et al., 1999). Isso faz com que esses indivíduos sejam mais resistentes a patógenos que tentam despistar o sistema imune. Outra vantagem é que a preferência por parceiros dissimilares diminui a chance de endocruzamento. A depressão endogâmica acarretada pelo acasalamento entre aparentados é a principal causa da redução do vigor na prole gerada por esses indivíduos. Isso porque indivíduos aparentados têm maior chance de compartilharem os mesmos alelos deletérios, que estão mascarados quando em heterozigose, mas trazem efeitos nocivos quando em homozigose. Assim diminuindo o fitness da prole.

#### 2.2.1.4 Mecanismos da Imunidade

##### 2.2.1.4.1 Imunidade a Microrganismos

O desenvolvimento de uma doença infecciosa no organismo envolve interações complexas entre o microrganismo e o hospedeiro. Os eventos fundamentais durante a infecção incluem a entrada do microrganismo, a invasão e

colonização dos tecidos do hospedeiro, e a lesão tecidual e prejuízo funcional. Os microrganismos produzem doença eliminando células do hospedeiro ou liberando toxinas, mesmo sem a colonização extensa nos tecidos dos hospedeiros, em algumas infecções, a resposta do hospedeiro é a principal responsável pelos danos teciduais e o desenvolvimento dos sintomas da doença. Isso ocorre, pois o custo causado pela lesão do hospedeiro torna-se vantajoso por eliminar o patógeno e garantir sua sobrevivência (ABBAS.,2008).

A defesa contra os microrganismos é mediada tanto pelos mecanismos efetores da resposta nativa quanto pela resposta adquirida (humoral e celular). A imunidade natural proporciona a defesa inicial, enquanto a adquirida proporciona uma resposta mais efetiva e sustentada, que inclui a expansão clonal de células B antígeno-específico. As respostas adquiridas induzem respostas efetoras que além de eliminar microrganismos, possuem células de memória, que tornam esse tipo de resposta mais efetiva a cada infecção pelo mesmo patógeno (ABBAS.,2008).

O sistema imunológico responde de diferentes maneiras a distintos patógenos a fim de manter a sua defesa sempre eficaz (Tabela 1). Como os microrganismos diferem enormemente em seus padrões de invasão e colonização do hospedeiro, o sistema imune precisa ser apto a responder da melhor maneira possível a cada tipo de agente infeccioso. Os microrganismos e seus hospedeiros estão sempre em uma corrida armamentista em que o patógeno luta para conseguir sobreviver e se reproduzir no hospedeiro, e este luta para eliminar o patógeno a partir de estratégias diferenciadas (ABBAS.,2008).

**Tabela 1 –**  
 Comparação entre os mecanismos usados pelos patógenos e repostas do sistema imune

<b>Patógeno</b>	<b>Mecanismos de Patogenicidade</b>	<b>Imunidade</b>	<b>Efeitos Lesivos</b>	<b>Mecanismos de Escape</b>
Bactérias Extracelulares - Capazes de se replicar fora das células do hospedeiro	Podem induzir inflamação. Produção de toxinas citotóxicas que podem destruir células. Algumas toxinas bacterianas funcionam como superantígenos que podem ativar muitos linfócitos T.	Ativação do complemento, resposta inflamatória. Estimulação de atividades microbicidas nos fagócitos, fagocitose. Neutralização de toxinas, opsonização, produção de células T CD4.	Inflamação podem induzir danos nos tecidos. Choque séptico, gerando colapso circulatório e coagulação intravascular disseminada	Varição Genética dos antígenos de superfície (pilina). Genes da pilina podem produzir até 10(6) moléculas antigênicamente diferentes.
Bactérias Intracelulares- Sobrevivem e se replicam dentro das células do hospedeiro	Fagocitadas pelos macrófagos, podendo sobreviver nos fagossomos e escapar para o interior do citoplasma da célula hospedeira. Estão em locais inacessíveis aos anticorpos circulantes, necessitando de imunidade mediada por células.	As células NK e os fagócitos proporcionam a defesa inicial a esses microrganismos, mediada por citocinas. As células T CD4+ respondem a peptídeos estranhos associados ao MHC de classe II . As células T CD8+ eliminam células infectadas associadas ao MHC classe I.	A ativação dos macrófagos em resposta a microrganismos intracelulares pode causar lesão tecidual. Bactérias persistentes podem levar a infecção granulomatosa, que está associada ao dano grave por necrose tecidual e fibrose.	Bactérias patogênicas intracelulares podem ser resistentes à degradação dentro dos fagócitos, através da fusão de fagolissomos ou escape para o citosol, ocultando e ou removendo mecanismos microbicidas.
Vírus - Organismos intracelulares obrigatórios	Utiliza a maquinaria da célula do hospedeiro para se replicar.	Inibição da replicação viral pelos IFNs tipo I, morte de células infectadas que bloquearam expressão de MHC de classe I pelas NK. Bloqueio de ligação do vírus pelos anticorpos, impedindo a entrada no hospedeiro. Eliminação de células infectadas por linfócitos T CD8+	Algumas proteínas virais contêm seqüências de aminoácidos muito semelhantes com antígenos próprios. Devido a esse mimetismo molecular, as respostas imunológicas contra antígenos próprios.	Alguns vírus são capazes de alterar seus antígenos de superfície e escapar do ataque dos anticorpos. Outros vírus podem inibir a apresentação de antígenos associados ao MHC de classe I. HIV pode infectar e destruir células do sistema imune.
Parasitas - Helmintos, protozoários, ectoparasitas	Ciclo de vida complexo com hospedeiro intermediário e final. Maioria das infecções parasitárias torna-se crônicas, devido a combinação da estratégia parasitária com a fraca imunidade natural.	O principal mecanismo da imunidade natural é a fagocitose e substâncias microbicidas secretadas por fagócitos para destruir organismos grandes. A defesa adquirida conta com intermédio der células TH2, produção de anticorpos IgE,ativação de eosinófilos.	Infestações parasitárias crônicas podem levar a formação de complexos antígenos parasitários e anticorpos específicos que se depositam em vasos sanguíneos, produzindo vasculites.	Alguns parasitas são resistentes a morte fagocítica. Tegumento duro dos helmintos dificulta ação de substâncias microbicidas. Parasitas modificam seus antígenos de superfície, driblando o sistema imune.

#### 2.2.1.4.2 Imunidade a Bactérias

As bactérias patogênicas podem se desenvolver de duas principais formas nos organismos: intracelularmente ou extracelularmente. As bactérias que são capazes de se replicar fora das células do hospedeiro, podem induzir inflamação com destruição do tecido do hospedeiro e ou liberação de toxinas, que podem ser citotóxicas e levarem a destruição de células por vários mecanismos bioquímicos. O sistema imune responde a essas bactérias ativando tanto o sistema imune natural, quanto o adaptativo. No natural, os principais mecanismos de defesa são a ativação do complemento, a fagocitose e a resposta inflamatória, enquanto no mecanismo adaptativo, a resposta humoral torna-se componente principal para eliminação de microrganismos e neutralização de toxinas. Algumas toxinas bacterianas conseguem ativar uma grande quantidade de células T, sendo chamadas de superantígenos. A maioria dos superantígenos opera colocando as células T e as células apresentadoras de antígenos (APCs) em contato direto, ligando ao mesmo tempo as moléculas MHC e os receptores TCRs das células T (ABBAS.,2008).

As bactérias intracelulares são capazes de sobreviver e se replicar no interior de fagócitos, onde estão inacessíveis a anticorpos circulantes. Para eliminar tais organismos é necessário mecanismos da imunidade mediados por células, principalmente pelas *Natural Killer* (NK). As NK ativam macrófagos a produzirem substâncias microbicidas, incluindo espécies reativas ao oxigênio (ROS), óxido nítrico e enzimas lisossômicas que acabam por promover a destruição das bactérias fagocitadas. As bactérias fagocitadas também estimulam as respostas dos linfócitos T CD8+ que eliminam possíveis antígenos bacterianos que se transportaram para o citosol ou para o citoplasma de células infectadas. No citoplasma, as bactérias estão protegidas quanto a mecanismos microbicidas dos macrófagos e a ROS, por isso é necessário um mecanismo de defesa especial que acabe com esse nicho favorável a proliferação das bactérias. Assim, tanto os linfócitos CD4+ quanto os CD8+ cooperam para a defesa contra bactérias intracelulares (ABBAS.,2008).

#### 2.2.1.4.3 Imunidade aos Vírus

Os vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios, eles não possuem células e dependem indispensavelmente do hospedeiro para se replicar. Os vírus infectam inúmeras populações celulares, utilizam moléculas de superfície como receptores para conseguirem penetrar dentro da célula do hospedeiro. Tiram proveito da maquinaria do hospedeiro para se replicar, interferindo drasticamente nos mecanismos normais da célula. As respostas imunológicas visam eliminar as células infectadas a partir dos sistemas de defesas naturais e adquiridas (ABBAS.,2008).

Alguns patógenos diminuem a apresentação e expressão dos antígenos virais pelo MHC de classe I, isso faz com que a célula infectada passe despercebida por linfócitos CD8+, porém as células NK distinguem células infectadas que bloquearam a expressão do MHC de classe I na superfície e levam a sua destruição. A imunidade humoral age principalmente na neutralização do vírus por meio dos anticorpos que impedem a ligação e a entrada nas células do hospedeiro e podem, inclusive, opsonizar partículas virais e promover sua exclusão por fagocitose. Os linfócitos T citotóxicos sofrem uma enorme proliferação específica para determinados peptídeos virais durante a infecção, participado, também, na eliminação de células infectadas, contudo podem causar danos teciduais no organismo (ABBAS.,2008).

Os vírus desenvolveram inúmeros mecanismos de variação antigênica para escaparem do sistema imune do hospedeiro. Os principais são mutações pontuais que podem tornar um vírus resistente a diversas facetas da imunidade. Determinados vírus são capazes de alterar seus antígenos de superfície e escapar dos anticorpos, outros inibem a apresentação e o processamento de antígenos virais através do MHC de classe I, porém essa estratégia viral já foi distinguida e adaptada pelo sistema imune através do reconhecimento, seguido de destruição celular pelas NK. Alguns vírus como os poxvírus desenvolveram moléculas capazes de inibir a imunidade natural e adquirida do hospedeiro, sugerindo que as aquisições de genes que codificam inibidores endógenos do sistema imune, por parte do vírus, evoluíram



especificamente para infectar o homem. Algumas proteínas virais contêm seqüências de aminoácidos muito semelhantes aos antígenos próprios ('mimetismo molecular'), isso pode causar respostas imunológicas acidentais contra antígenos próprios. Finalmente, há vírus que são capazes de destruir ou inativar células imunocompetentes exemplificado pelo HIV (ABBAS.,2008).

#### 2.2.1.4.4 Imunidade aos Parasitas

A defesa contra parasitismo pode ser baseada em diversos mecanismos de defesa comportamental (MOORE, 2002), de imunidade herdada dos parentais (ANDERSON e MAY,85) e de mudanças na ordem dos eventos desencadeados pelo sistema imunológico. Apesar dos vários benefícios provindos da redução de infecções e de doenças, vários organismos continuam sendo alvo de parasitas. Em vertebrados, a aquisição de imunidade contra um parasita pode promover proteção contra uma variedade de outros agentes infecciosos, entretanto essa correlação nem sempre é verdadeira

As infecções parasitárias referem-se à contaminação por protozoários, helmintos e ectoparasitas. Estima-se que 30% da população sofra de infestações parasitárias, essas são as maiores causas de morbidade e mortalidade comparadas com outros organismos infecciosos. A malária mata, aproximadamente, um milhão de pessoas por ano, o interesse pela saúde pública leva a intensa investigação quanto a imunidade aos parasitas (ABBAS.,2008).

A maioria dos parasitas passa por ciclos complexos que envolvem hospedeiros intermediários (mosquitos, carrapatos, caramujos) e hospedeiros finais (homem e ou outros vertebrados). Embora diferentes parasitas sejam capazes de ativar diferentes mecanismos da imunidade, eles comumente são capazes de sobreviver. Isso ocorre devido à combinação da fraca imunidade natural e a boa adaptação do agente infeccioso ao sistema imune do hospedeiro. Portanto, a maioria das infecções torna-se crônica, sendo necessário um tratamento contínuo com quimioterapia para matar o parasita. Infestações parasitárias persistentes estão

freqüentemente associadas com a formação de complexos de antígenos parasitários com anticorpos específicos. Os complexos podem se depositar nos vasos sanguíneos, levando ao desenvolvimento de vasculites (ABBAS.,2008).

A principal resposta aos protozoários é a fagocitose, mas essa nem sempre é efetiva, pois alguns podem sobreviver e se replicar no interior dos fagócitos, utilizando artifícios semelhantes aos das bactérias intracelulares. O mecanismo de defesa a esses parasitas intracelulares é mediado por células, possivelmente pelas CTL, que desempenham funções importantes para barrar a propagação desses (ABBAS.,2008).

Os fagócitos podem, ainda, atacar helmintos, secretando substâncias microbicidas para fragmentar e levar a destruição de organismos muito volumosos para serem fagocitados. Alguns helmintos possuem o tegumento duro, o que torna mais difícil a sua eliminação (ABBAS.,2008).

Parasitas desenvolveram diferentes estratégias para resistir à imunidade dos hospedeiros. Como se sabe, os parasitas possuem estágios de infecção com morfologias e padrões distintos ao longo do ciclo de vida, sendo capazes de alterar seus antígenos de superfície com facilidade. Assim, no momento em que o hospedeiro produz anticorpos que sejam capazes de reconhecer e matar o parasita, ele modifica seus antígenos, tornando-se resistente ao anticorpo originado (ABBAS.,2008).

#### 2.2.1.5 Diferenças Entre Sistema Imune de Roedores e de Humanos

Muitas semelhanças são encontradas entre o sistema imune de roedores e de humanos, porém diferenças também precisam ser levadas em consideração. A expectativa de vida, o tempo de amadurecimento e o tempo de gestação em humanos são muito superiores aos que ocorrem em roedores, fazendo com que a interação com patógenos ao longo da vida seja distinta nesses dois grupos. Apesar

das diferenças entre grupos, os roedores são alvos de estudos primários que visam entender as modulações do sistema imune e de doenças em mamíferos.

## **2.2.2 Roedores**

### **2.2.2.1 Metodologias em Estudos com Feromônios**

As metodologias utilizadas para estudos com feromônios, normalmente, são constituídas por pelo menos duas etapas. A primeira consiste na coleta dos feromônios da espécie estudada, a segunda etapa é feita através de testes comportamentais para avaliação de tais substâncias coletadas. Muitos estudos com roedores utilizam a urina como fonte de odor corporal, pois essa contém várias substâncias que dão informações sobre o indivíduo em questão, além de ser facilmente obtida. Normalmente, para tais pesquisas com odores corporais são utilizados distintos grupos de estudo. Cada grupo deve ter características próprias que poderão ser testadas e comparadas em experimentos comportamentais que solucionem as dúvidas levantadas no objetivo do projeto. Por exemplo, estudos que visem comparar a preferência de camundongos fêmeas por feromônios de camundongos machos com distintas condições de saúde. Dois grupos, pelo menos, precisam ser montados para solucionar tal objetivo, o primeiro poderia ser composto por indivíduos infectados e segundo por indivíduos não infectados. As substâncias químicas dos indivíduos precisariam ser coletadas por algum tipo de material absorvente (algodão, filtro de papel); para então esse material contendo amostras de odores ser exposto às fêmeas, através de experimentos comportamentais. Normalmente, o teste comportamental apresenta duas opções de odores (além de um odor controle), nos quais a fêmea poderá ser atraída (ou não) por um odor em particular. São considerados como fontes dos odores corporais preferidos, os materiais em que a fêmea permanece durante mais tempo sob o mesmo ou próxima dele. Para realização de um trabalho com resultados confiáveis, um delineamento adequado quanto aos objetivos, uma distinção clara entre os grupos estudados, um

teste comportamental adequado seguido de uma boa análise estatística deverão ser levados em consideração para obtenção do escopo do trabalho.

#### 2.2.2.1.1 Labirinto em Forma de Y

O labirinto em forma de Y é utilizado por pesquisadores para investigar a capacidade dos ratos treinados em discriminar odores de indivíduos da mesma linhagem ou de linhagem ligeiramente diferente, nos quais variam apenas nos alelos que compõem o MHC. Linhagens puras apresentam animais geneticamente uniformes e homocigotos para todos os seus genes, ou seja, cada par de cromossomos é idêntico um ao outro. Duas linhagens podem ser separadas por diferenças alélicas em um locus específico, enquanto todas as outras regiões são idênticas. O teste de "habituação deshabituação" consiste em uma técnica simples, mas poderosa que permite determinar se o sujeito de estudo pode detectar diferença entre os dois odores (SUNDBERG et al., 1982). Caso os camundongos consigam discriminar entre os odores das duas linhagens que apresentam diferenças alélicas somente nos loci do MHC, pode-se supor que o MHC está associado com assinaturas de odores específicos (SINGH, 2001).

O labirinto consiste em um aparato em forma de Y no qual contém dois braços que os animais podem escolher em qual entrar (Figura 7). Para treinar um camundongo a discriminar entre odores, pode ser utilizada a técnica de privação de água. No momento do teste, cada braço contém um odor em particular, quando os animais entram em um dos braços que contém um odor específico, recebem uma gota de água como recompensa. Se o animal entrar no outro braço, não receberá recompensa. O primeiro passo consiste no aprendizado do animal a perceber diferenças de odores, um no qual ele irá assimilar apenas um odor como sinal de recompensa. Considera-se que o animal tenha aprendido a habilidade de discriminar entre os dois odores quando ele escolhe o braço correto (recompensa), pelo menos, 80% do tempo. As tarefas se tornam mais difíceis e os ratos vão

sendo gradualmente treinados para discriminar entre duas linhagens puras que diferem apenas na alelos no MHC. No treinamento, após algumas etapas a recompensa é retirada, se o animal discriminar entre odores mesmo assim, é possível pressupor que ele consegue distinguir as diferenças sutis encontradas no odor de cada cepa, as pistas aromáticas devem-se às diferenças encontradas nos alelos do MHC. A utilização do labirinto em forma de Y para testar o poder de discriminação de animais a certos odores p<sup>o</sup>de pressupor que: a percepção sensorial olfativa é o bastante para distinguir entre tipos de MHC (YAMAZAKI et al., 1979); a urina é fonte de odor tão boa quanto o próprio animal (YAMAGUCHI et al., 1981); tanto machos quanto fêmeas são capazes de distinguir entre diferenças alélicas encontradas no MHC (YAMAGUCHI et al., 1981); roedores também podem discriminar diferenças entre alelos do MHC de classe II.



**Figura 7-** Labirinto em forma de Y.

As fêmeas têm um papel ativo na escolha de companheiros. Um estudo com roedores em condições semi naturais mostrou que as fêmeas preferem acasalar com parceiros que apresentam alelos do MHC diferente dos encontrados nelas (POTTS et al., 1991). Esta observação está de acordo as explicações teóricas, no qual prevêem que é mais importante para fêmeas escolher companheiros que incrementem a génetica de sua prole, pois o investimento parental é reduzido, e a fêmea terá responsabilidade pelo desenvolvimento e assistência da prole sozinha. Escolher machos saudáveis e com uma génetica que pode complementar a sua é de grande valor para a prole assistida pelas fêmeas.

#### **2.2.2.2 Sinais Químicos Dão Pistas Cruciais para os Organismos**

Os sinais químicos utilizados para reconhecimento social e para uma série de comportamentos reprodutivos em mamíferos também são essenciais para dar pistas sobre a condição de saúde dos indivíduos. O reconhecimento social é definido como a habilidade de reconhecer familiares e coespecíficos durante um curto período de tempo (BIELSKY e YOUNG, 2004).

Um dos maiores custos para os organismos é o aumento dos riscos a exposição de parasitas (KAVALIERS et al.,2005). Os animais estão constantemente expostos a distintos riscos, nos quais devem evitar através de inúmeros mecanismos os danos oriundos dessa grande exposição. Os indivíduos que foram mantidos por seleção natural, selecionaram ao longo do curso evolutivo, características que os fizessem perceber e evitar contato com indivíduos infectados. Os hospedeiros aprimoraram ao longo do curso evolutivo mecanismos para discriminar e evitar o parasitismo, enquanto os parasitas desenvolveram novas estratégias para passar despercebidos pelos hospedeiros, aumentando sua chance de infecção a outros organismos.

Comportamentos sociais apesar de gerarem inúmeros benefícios para os animais facilitam a proliferação de doenças. A probabilidade de adquirir infecção durante a seleção de parceiros para acasalamento é extremamente alta, devido o contato próximo entre indivíduos (KAVALIERS et al.,2005). Os malefícios oriundos da seleção de parceiros infectados são enormes, pois além de aumentar exponencialmente a chance do indivíduo contrair doenças, ainda contribui com um baixo padrão genético que dará origem a prole. A seleção criteriosa de parceiros torna-se essencial, pois além de prevenir riscos de contaminação do cônjuge, ainda provê bons genes para futura progênie. A habilidade de reconhecer pistas sobre o estado geral de outros indivíduos torna-se mecanismo de importância fundamental para manutenção da saúde do indivíduo.

Estudos têm mostrado que os parasitas podem afetar na escolha de parceiros, a infecção pela bactéria *wolbachia* em artrópodes, desenvolve embriões vivos apenas entre os cruzamentos de machos e fêmeas infectadas (VENETI,2004). Outros estudos mostram que as fêmeas conseguem discriminar, através do odor, diferentes condições de saúde dos machos e preferem acasalar com os livres de parasitas e/ ou resistentes a uma variedade de antígenos (ZUK, 1992; KAVALIERS

et al.,2004; KAVALIERS et al., 2005). Fêmeas podem exibir respostas aversivas e evitar o contato com machos infectados (ou a seus odores). A oxitocina e os genes de receptores para estrógeno estão envolvidos no reconhecimento de indivíduos infectados (KAVALIERS et al., 2005).

### **2.2.2.3 Urina é Fonte de Odores Individuais**

Os experimentos que objetivam estudar odores corporais, feromônios, características secundárias em camundongos e ou em ratos, normalmente, utilizam a urina como recurso, pois ela é considerada a fonte de odores mais forte e efetiva nesses organismos. A urina contém inúmeros componentes voláteis, peptídeos, proteínas principais da urina (MUPs), feromônios, além de informações quanto ao haplótipo de MHC que o indivíduo possui (RESTREPO et al.,2006). A urina é a maior fonte de feromônios (THOMPSON et al.,2007), sendo que alguns desses compostos orgânicos estão sob controle de andrógenos (KAVALIERS,2005). Machos castrados ou juvenis apresentam produção reduzida de feromônios mediados por andrógenos (THOMPSON et al.,2007). Diversos componentes presentes na urina dão informações sobre a condição de saúde, o estado reprodutivo e a identidade do indivíduo.

#### **2.2.2.3.1 Marcas aromáticas**

Os roedores machos depositam sua urina para marcar territórios próprios e até mesmo para disputar territórios que pertencem a outros machos. Como a urina contém diversos compostos voláteis, pode transmitir informações a certas distâncias (ZALA et al.,2004). A urina é produto de excreta notavelmente importante nos roedores, pois possibilita obter de informações do indivíduo que depositou a marca, por um segundo indivíduo sem que esse precise ter contato direto com o mesmo, diminuindo, assim, os riscos de combate e de proliferação de doenças.

A marcação de odores tem importante papel no comportamento de várias espécies de mamíferos, podendo influenciar nas interações de competição entre machos, especialmente em relações de dominância; na marcação territorial; bem como em pistas que auxiliem na escolha de parceiros sexuais. Essas marcações são depósitos de urina nos quais contém inúmeras substâncias, algumas delas dependentes de testosterona (ZALA et al.,2004 *apud* BROWN, 1979). Normalmente, são atrativas para fêmeas, especialmente quando provém de machos dominantes (ZALA et al.,2004 *apud* DRICKAMER,1992) e competitivos (ZALA et al.,2004 *apud* RICH e HURST,1998). Os machos possuem sinais químicos mediados por andrógenos em suas marcas, incluindo as proteínas principais da urina (MUPs), compostos voláteis aromáticos e feromônios (ZALA et al.,2004 *apud* HURTS et al., 1998). Normalmente, machos aumentam em número e em quantidade suas marcas aromáticas quando são estimulados por odores de fêmeas, e esse incremento, por sua vez, aumenta a atratividade das fêmeas de forma significativa, como mostrado no estudo em 2004 de Zala e colaboradores. Utilizam essa estratégia para demonstrar seus poderes de dominância e de competitividade.

As marcas territoriais contêm informações quanto ao estado de saúde dos machos a rivais e a potenciais parceiras sexuais. As fêmeas são capazes de ter acesso a informações cruciais durante o período de aproximação sexual, capacitando-as discernir quanto à escolha do macho mais adequado para doar bons genes para sua prole (ZALA et al.,2004). A partir de todas essas informações, vários autores inferiram que as marcas aromáticas são características sexuais secundárias utilizadas para seleção sexual.

#### **2.2.2.4 Características Sexuais Secundárias**

Muitas espécies baseiam-se em substâncias químicas para obterem informações quanto aos possíveis parceiros sexuais. Características secundárias elaboradas, como ornamentos coloridos em pássaros ou plumagens coloridas da cauda de pavões, são utilizadas para atração de fêmeas e para intimidação de potenciais rivais (ZALA et al.,2004). Os indivíduos que possuem características



genéticas interessantes com a presença de ornamentos exuberantes podem manter tais características através de uma taxa de reprodução diferencial por meio da seleção sexual. Os machos ao exibirem sua capacidade de manter todo um aparato sofisticado, indicam às fêmeas que possuem bons genes para compor uma prole viável e com um bom fitness, adaptada às condições ambientais e às pressões seletivas do local. Possivelmente, genes que permitem aos machos desenvolver grandes ornamentos podem capacitar o indivíduo a apresentar metabolismo mais eficiente e ou, simplesmente, maior resistência a doenças. Assim sendo, traços anatômicos e/ou comportamentais influenciam o sucesso de cruzamentos.

Características sexuais secundárias dão indícios honestos sobre a resistência dos machos a parasitas e a doenças infecciosas (CLAYTON,1991; HAMILTON e POULIN,1997). Essa resistência especula-se, pode ser herdada por transmissão vertical (KRAAIJEVELD e GODFRAY,1997).

Machos de mamíferos ostentam seus sinais químicos a fim de causar atração nas fêmeas. Seus sinais são compostos por uma mistura contendo diversas substâncias voláteis, dependente de andrógenos, sendo secretados por meio de glândulas de cheiro. Os odores dos machos podem causar diversos efeitos no comportamento e fisiologia das fêmeas, como antecipar a puberdade (efeito Wanderburg), provocar ovulação e a sincronia do ciclo estral (efeito Whitten), além de induzir taxas elevadas de abortos em gestantes (efeito Bruce).

Glândulas de cheiro, sinais olfativos voláteis, marcação de odores individuais e feromônios, geralmente, são diferentes entre machos e fêmeas da mesma espécie, mesmo quando essas não apresentam dimorfismo sexual (PENN e POTTS, 1998). Tem sido sugerido que todos os componentes odoríferos citados acima desempenham funções semelhantes, na seleção sexual, às de formas visuais exageradas e comportamentos de exibição de machos (PENN e POTTS, 1998).

#### **2.2.2.5 Marcas Derivadas de Machos Infectados Perdem Atratividade**

Fêmeas de camundongos são menos seduzidas por marcas aromáticas providas de machos infectados, sendo atraídas por marcas odoríferas de machos saudáveis, sugerindo, então, que são as marcas de indivíduos infectados perdem seu poder de atratividade. Esses resultados, mesmo que indiretos, indicam, que as fêmeas, ao se atraírem por odores providos de marcas de indivíduos saudáveis, são capazes de escolher os camundongos mais sadios como parceiros sexuais. Isso as favoreceria duplamente, pois diminuiria o risco delas contraírem doenças e aumentaria a resistência da sua prole a parasitas e a doenças infecciosas (KAVALIERS,2005).

#### **2.2.2.6 Melhor um Macho com Odor Desagradável a um Macho Morto**

Os machos, possivelmente, modulam suas marcas aromáticas quando infectados. Ao diminuírem a quantidade dessas, reduzem tanto os custos energéticos despendidos quanto a atração de potenciais predadores. As conseqüências da infecção podem ser observadas através da redução dos níveis de testosterona, a qual causa decréscimo na atração que as marcas aromáticas exercem sobre as fêmeas, contudo as baixas concentrações desse hormônio esteróide aumentam o potencial do sistema imune de responder contra patógenos. Mesmo possuindo um poder de atração muito menor, os benefícios conferidos ao indivíduo são evidentes através do aumento da resistência imunológica a patógenos, sugerindo uma possível escolha do macho no emprego dos recursos energéticos em mecanismos imprescindíveis para o momento pelo qual vive. Como Penn e Potts mencionaram em seu artigo de 1998 “melhor ser um macho com cheiro sem graça do que um macho morto”.

#### **2.2.2.7 Hipótese da Deficiência Imunológica**

A hipótese da deficiência imunológica (IH) defende que características secundárias elaboradas são sustentadas apenas por machos saudáveis que apresentam níveis apropriados de testosterona para manter tais características. Esse hormônio esteróide tem efeito imunossupressor, portanto indivíduos infectados ou com muitos parasitas não poderão manter as características elaboradas devido ao baixo nível de testosterona e ao conseqüente dano que essa causa no sistema imune (WEDEKIND e FOLSTAD, 1994). Além dos custos elevados para manutenção, essas marcações ainda atraem predadores, diminuindo ainda mais a chance de indivíduos pouco saudáveis conseguirem manter tal recurso, ou até mesmo de custear uma falsa exibição de odores saudáveis ou de ornamentos (VIITALA et al., 1995).

Numerosos estudos têm indicado que as marcas aromáticas contêm indicadores da condição de saúde e de infecção, sugerindo que através delas é possível evidenciar machos infectados ou não infectados (KLEIN et al., 1999; PENN e POTTS, 1998; WILLIS e POULIN, 2000). A infecção pode induzir alterações nos produtos excretados por indivíduos afetados, podendo ser conseqüência direta ou indireta da presença de parasitas ou, até mesmo, da resposta do hospedeiro a tal distúrbio. Machos, normalmente, baixam seus níveis de testosterona durante períodos de infecção. Isso ocorre devido aos altos custos que esse hormônio requer para sustentar características secundárias e devido seu efeito prejudicial ao sistema imunológico. Como as marcas são dependentes de testosterona, elas sofrem influência através da redução dos níveis de hormônio, advertindo fêmeas que baixas quantidades desse indicam qualidade reduzida do macho e algum grau de infecção.

A correlação entre atratividade dos feromônios e a competência imunológica deve ser verdadeira, pois apenas indivíduos com maiores qualidades fenotípicas podem arcar com os custos da produção de feromônios e de manutenção de um eficiente sistema imune. Acha-se que os feromônios preferidos podem ser biprodutos originados das funções do sistema imunológico, podendo ser indicadores honestos da qualidade dos organismos. Outra suposição pressupõe que indivíduos infectados produzem menos quantidade desses mediadores químicos, e essa quantidade reduzida poderia ter atratividade inferior ao de mediadores com mais

quantidade, decorrente de indivíduos bem capacitados imunologicamente (RANTALA,2002).

#### **2.2.2.8 Como as Fêmeas Percebem a Condição de Saúde dos Machos**

As fêmeas conseguem perceber a condição de saúde através dos odores de machos que foram previamente estimulados (ZALA et al.,2004). A atratividade e a quantidade de marcas originada por machos infectados, geralmente, são reduzidas devido a vários fatores que são condicionados, inclusive, por agentes infecciosos (PENN et al., 1998). Estudos têm sugerido que os machos podem revelar através de suas marcas, seu estado de saúde debilitado a partir da combinação de diversos fatores, entre eles constam: a redução na produção de testosterona e de MUPs, o aumento da expressão de genes do MHC, a composição alterada de microrganismos, a presença de excretas decorrentes do sistema imune e do endócrino, o aumento dos níveis de corticosterona e a baixa concentração de hormônios andrógenos. Possivelmente, a combinação desses fatores possibilita o reconhecimento de machos infectados pelas fêmeas.

Diversos estudos realizados com camundongos obtiveram resultados parecidos quanto à percepção das fêmeas a condição de saúde através de odores de machos infectados. A maioria dos estudos obteve resultados concordantes e complementares: as fêmeas conseguem discriminar sem grandes esforços os odores de machos infectados aos de não infectados. As fêmeas percebem através dos odores dos machos infecções por bactérias, vírus, helmintos e outros parasitas de forma rápida e eficiente. O odor de machos saudáveis é mais atrativo as fêmeas, porém os odores dos machos infectados perdem a atratividade, não sendo, necessariamente, aversivo (PENN e POTTS,1998; KAVALIERS e COLWELL'S,1995a).

### 2.2.2.9 Fêmeas Preferem Odores de Machos Saudáveis

As fêmeas que escolhem machos saudáveis como parceiros sexuais são beneficiadas tanto direta quanto indiretamente. Diminuem a sua exposição a agentes infecciosos e garantem bons genes para sua futura prole. A progênie, possivelmente, terá mais aptidão para lidar com patógenos locais e para responder de forma eficaz a parasitas. As fêmeas podem reconhecer machos saudáveis a partir de características secundárias, as marcações territoriais são exemplos dessas, que quando abundantes e com compostos mediados por andrógenos provém normalmente, de machos que apresentam bom estado de saúde. As características secundárias estão ligadas diretamente com os níveis de testosterona presente no macho. Apenas machos que não estão lidando com agentes infecciosos são capazes de arcar com o custo trazido por aparatos visuais e marcas aromáticas com substâncias dependentes de andrógenos devido o efeito imunossupressivo causado pela testosterona. Os ornamentos visuais possuem menos efetividade na falta de luz, os sinais químicos atuam mesmo na ausência claridade. Provavelmente, os animais utilizam tanto pistas visuais, quanto químicas para a escolha do parceiro mais adequado. A combinação de diversos fatores deve favorecer a seleção sexual de indivíduos mais aptos e atraentes, os quais deixam maior número de descendentes, esses, por sua vez, serão adaptados às pressões naturais e sexuais existentes no local de origem.

Vários experimentos comportamentais comprovaram o que vinha sendo proposto na teoria: as fêmeas da espécie *Mus musculus* conseguem distinguir, sem muitas dificuldades, odores de indivíduos infectados por espécies de nematóides, de artrópodes, de platelmintos, de protozoários, de bactérias ou até mesmo de vírus.

*Heligmosomoides polygyrus* é um nematóide que vive no intestino de camundongo no qual modifica os odores dos indivíduos que infecta. Diversos autores mostraram os comportamentos evidenciados entre indivíduos infectados e não infectados por tal parasita intestinal. Fêmeas não só preferem os odores da urina de machos saudáveis (EHMAN e SCOTT., 2001), como também mostram respostas aversivas aos odores de machos infectados, tais odores causam efeitos

analgésicos nelas (KAVALIERS e COLWELL.,1995). Essa resposta analgésica pode indicar às fêmeas risco de infecção próximo. A distinção entre os odores de machos com distintas condições de saúde, a memória e as respostas comportamentais a eles são dependentes do neuropeptídeo oxitocina. Alguns resultados mostraram que as fêmeas preferencialmente cruzam com machos saudáveis, sendo que algumas após a exposição de odores de machos infectados evitam o odor de qualquer macho-mesmo que não seja infectado- (KAVALIERS., 2003). Os machos também conseguem reconhecer entre odores de fêmeas infectadas e saudáveis, demonstrando respostas aversivas aos odores das enfermas (KAVALIERS., 1998).

Camundongos fêmeas (*M. musculus*) discriminam e evitam os odores de machos infectados com o protozoário *Eimeria vermiformis* (KAVALIERS e COLWELL.,1995). Os odores dos machos infectados produzem analgesia nas fêmeas. A magnitude das respostas aversivas das fêmeas e a modulação de opióides dos machos dependem do grau de infecção que eles apresentam no momento (KAVALIERS.,2003).

Fêmeas de camundongos mostram respostas aversivas a machos infestados por piolhos da espécie *Polyplax serrata*. As respostas femininas são moduladas através da familiaridade que elas têm com os machos infectados. A distinção entre indivíduos é dependente de oxitocina (KAVALIERS.,2003). Fêmeas sofrem efeitos analgésicos quando expostas a machos infectados, porém a magnitude desses efeitos é dependente da familiaridade que elas têm com tais machos. Se forem familiares, a analgesia é atenuada, porém se são estranhos às fêmeas, a analgesia é mais forte (KAVALIERS et al., 2005). A analgesia deve ser um sinal para as fêmeas que o indivíduo que está se aproximando é contagioso, sendo um risco para sua condição de saúde.

Machos infectados por *Babesia microti* (protozoário transmitido por carrapato) ou por *Taenia crassiceps* (platelminto) mostraram interesse sexual reduzido por fêmeas e seus odores (SMITH,1996; GOURBAL e GABRION.,2004). Machos de *M.musculus* infectados com o vírus da gripe eliminam a atratividade de seus odores (PENN et al.,1998), a mesma espécie e gênero infectada com a bactéria *Salmonella enterica* deixa suas marcas aromáticas menos atraentes (ZALA et al.,2004).

Tanto machos, quanto fêmeas de camundongos conseguem distinguir entre odores de indivíduos que foram infectados por um vírus que causa tumor na mama (YAMAZAKI et al.,2002). Diferentemente de todos os outros resultados citados acima, as fêmeas de camundongos preferem os odores de machos infectados pelo vírus que causa encefalite do carrapato (*tick-borne encephalitis*) aos odores de machos que não estão infectados por tal agente infeccioso (MOSHKIN et al.,2002). Os machos infectados possuem mais altos níveis de testosterona comparados com os saudáveis. Surpreendentemente, o sistema imune consegue manter esse hormônio que normalmente tem efeito imunossupressivo nos animais infectados por agentes virais, bacterianos entre outros. Provavelmente essa deve ser uma estratégia do vírus para conseguir disseminar entre indivíduos.

É importante ressaltar que a maioria desses resultados mostram que as fêmeas sentem-se mais atraídas por odores de machos saudáveis e são repelidas ou perdem a atração por odores de machos infectados. Os autores sugerem que a preferência pelos odores provindos de machos saudáveis irá resultar na prioridade pelo acasalamento com os machos não infectados, mas esse resultado diretamente nem sempre é mostrado. Mesmo que fortes, esses resultados oferecem, somente, uma forte sugestão ao acasalamento preferencial de camundongos fêmeas com machos não infectados. Indivíduos não infectados não apresentam, necessariamente, melhor imunocompetência do que os infectados, porém não apresentam riscos de contaminar outros indivíduos (Kavaliers et al,2005).

#### **2.2.2.10 Gene da Oxitocina**

Para que as fêmeas consigam discriminar entre machos infectados e não infectados, precisam ao menos ter um alelo normal para o gene da oxitocina (KAVALIERS,2005). Fêmeas que tiveram o gene da oxitocina totalmente deletado, obtiveram dificuldades no reconhecimento social e na discriminação de indivíduos

com distintas condições de saúde, gerando maiores riscos de aproximação com indivíduos infectados (KAVALIERS,2005). A exposição de odores de machos infectados, durante um minuto, causou respostas analgésicas a fêmeas homozigotas e heterozigotas para o alelo da oxitocina. A resposta analgésica diminui o interesse das fêmeas a machos infectados (KAVALIERS,2005).

#### 2.2.2.10.1 Papéis da Oxitocina e Vasopressina

A oxitocina está envolvida em vários comportamentos sociais, atuando na ligação entre mãe-bebê (DOUGLAS, 2010), nas relações de acasalamento (KAVALIERS et al.,2004), no reconhecimento social e na discriminação de organismos infectados (BRIELSKY e YOUNG,2004).

Os roedores utilizam odores sociais para distinguir entre organismos infectados e não infectados, demonstrando respostas aversivas aos indivíduos infectados. São capazes de reconhecer o odor de diferentes tipos infecção por patógenos, desde bactérias a helmintos. Estudos têm demonstrado os possíveis papéis da oxitocina (OT) e vasopressina (AVP) como hormônios neuropeptídios responsáveis pelo reconhecimento social e pela discriminação de organismos infectados (BIELSKY e YOUNG, 2004).

Oxitocina e vasopressina são neuropeptídios bastante relacionados (BIELSKY e YOUNG, 2004). Esses dois hormônios neuropeptídios possuem mecanismos de ação que podem apresentar papéis centrais nos indivíduos. Isso tem sido sugerido, pois receptores para ambos são encontrados em diversos locais do cérebro.

A vasopressina participa de importantes processos que interligam memória a olfato, podendo facilitar o reconhecimento social e os mecanismos de afaste a indivíduos infectados. A oxitocina é importante para reconhecimento social e para mecanismos de memória tanto em machos quanto em fêmeas. Sua ação na memória e reconhecimento, entretanto, é dependente inversamente da dose, ou seja, altas doses de OT atenuam os processos de reconhecimento e memória,



porém pequenas doses facilitam tais comportamentos (BIELSKY e YOUNG, 2004). Interessantemente, a oxitocina também tem papel no reconhecimento de indivíduos infectados, pois fêmeas que tiveram os genes da OT deletados não apresentavam perda somente em reconhecimento social, mas também prejudicavam vastamente a habilidade de distinguir entre machos saudáveis e infectados. A oxitocina e vasopressina desempenham importante papel para formar e manter memórias, de curto e longo prazo, que são cruciais para o reconhecimento social e relações entre parceiros sexuais. Memórias de longo prazo dependentes desses dois neuropeptídios podem ser exemplificadas através das ratazanas da pradaria (roedores nativos da América do norte). Essas ratazanas são espécies monogâmicas, que formam e mantêm os mesmos parceiros durante toda vida. A oxitocina parece exercer papel fundamental para esses casais, pois participa tanto da formação dos pares quanto na manutenção dos mesmos. A administração de OT nessa espécie facilita a formação dos pares, porém a administração de um antagonista de OT impede a formação de casais (INSEL e HULIHAN, 1995)

A distribuição de receptores para os neuropeptídios oxitocina e vasopressina varia entre espécies monogâmicas e promíscuas. As ratazanas da pradaria possuem receptores de OT no núcleo accumbens e os receptores de AVP estão localizados no pálido ventral. As ratazanas da montanha, espécie promiscua, não apresentam tal distribuição de receptores para ambos neuropeptídeos (INSEL e SHARPIO 1992).

#### **2.2.2.11 Teoria do Investimento Parental Diferencial**

Os machos e as fêmeas possuem, geralmente, diferentes estratégias para seleção de parceiros sexuais. Ocorre uma tendência dos machos serem menos rigorosos, investindo em grandes quantidades de parceiras de reprodução a fim de assegurar um grande número de descendentes, sem, no entanto, ter que investir recursos significativos em cuidado parental. Enquanto as fêmeas, por serem mais

rigorosas, procuram qualidade ao invés de quantidade, buscando machos que possuem caracteres interessantes e recursos que poderão aumentar o fitness de sua prole. Devido às diferentes estratégias, machos e fêmeas apresentaram distintas pressões seletivas ao longo do curso da evolução.

#### **2.2.2.12 Diferenças entre Sistema Imune de Machos e de Fêmeas**

Machos imunocompetentes, geralmente, têm mais sucesso no acasalamento e na produção de progênie (MOLLER et al., 1999). Em vertebrados, a resposta imune e a resistência a infecções pelas fêmeas são, aparentemente, melhor do que as que ocorrem em machos (MOLLER et al., 1999). Isso poderia ser explicado pelo fato que machos possuem mais altos níveis de testosterona que fêmeas. A hipótese da desvantagem sugere que altos níveis de testosterona aumentam o sucesso no acasalamento, mas podem atenuar a resposta imune (FOLSTAD e KARTER, 1992). Algumas evidências sugerem a relação entre testosterona e redução da função imunológica. Aves machos da espécie *Junco hyemalis* mantidas em cativeiro ao receberem testosterona durante tempo estendido reduziram a produção de anticorpos (CASTO et al., 2001). Lagartos que foram expostos a testosterona por tempo prolongado, diminuíram parâmetros da imunidade hematológica e aumentaram a contaminação por carrapato, reduzindo a chance de sobrevivência (SALVADOR et al., 1996).

A seleção sexual afetou e continua afetando os sexos de formas distintas, fazendo com que a história evolutiva e imunológica das fêmeas seja diferente dos machos (ROLFF, 2001).

#### **2.2.2.13 Linhagens de Camundongos e a Preferências Quanto ao MHC**

Algumas linhagens de camundongos no qual devem conter todo genoma idêntico, tirando a parte dos genes que codificam o complexo principal de

histocompatibilidade apresentaram diferença quanto a preferência por odores relacionados ao MHC. Das seis linhagens de camundongos estudadas, quatro apresentam preferência por odores de indivíduos com MHC mais diferente, enquanto as duas outras cepas, uma mostrou preferência pelo MHC mais similar e outra não mostrou preferência alguma. Isso permite pressupor duas hipóteses, a primeira, que ocorrem mais diferenças no genoma dessas cepas do que somente o esperado, a outra sugere que características/ mutações podem ter sido selecionadas ao longo das gerações das cepas. Em 2006 Willse e colaboradores compararam, utilizando dois haplótipos de MHC (H2b e H2k), os perfis dos compostos encontrados na urina de duas linhagens de camundongos (C57BL/6J e BALBc). Alguns integrantes dessas linhagens cruzaram entre si, formando 6 genótipos distintos. Dentre os 148 compostos encontrados, 108 diferem entre os seis genótipos. Devido a grande diferença dos compostos encontrados na urina de duas cepas de camundongos, é provável que a percepção e alguns comportamentos sejam dependentes da concentração e do padrão da urina encontrado nesses animais (WILLSE et al.,2006). Os compostos que diferem entre as linhagens devem conferir especificidades de cada cepa através de diferenças aromáticas entre elas. Devido à grande diferença entre os compostos encontrados nas cepas, podemos pressupor que diferenças genéticas e comportamentais devem existir entre elas, o que podem ter causado diferentes preferências quando a semelhança dos alelos do MHC. Foi encontrado que os indivíduos com genótipo heterozigoto possuem odor específico, que não é resultado da união dos odores dos dois genótipos homozigotos que os originou. Os componentes que dão o aroma específico para heterozigose não são encontrados em ambos parentais (WILLSE et al.,2006). Assim, os camundongos podem ter pistas aromáticas confiáveis para distinguir entre perfis de urina oriundos de homozigotos ou heterozigotos

### **2.2.3 Humanos**

### 2.2.3.1 Odores Corporais em Humanos

Os seres humanos carregam consigo uma química única, uma assinatura que consiste em diversos compostos que podem diferir em relação a outros indivíduos. Os odores corporais são modificados pela dieta, doenças, (MENNELLA e BEAUCHAMP, 1991) alterações do humor e do estado emocional em humanos (CHEN e HAVILAND-JONES, 1999 e 2000; ACKERI et al., 2002). Possuem uma base genética através dos genes do MHC (HLA em humanos) nos quais conferem um odor único e individual, no qual que pode influenciar na escolha de parceiros (BARD et al., 2000 ; YAMAZAKI et al., 2000; JACOB et al., 2002). A comunicação feromonal em humanos pode ser processada em áreas do cérebro que são responsáveis por adaptações comportamentais básicas, tais como aproximação ou retirada (PAUSE et al.,2003). Assim, possuindo uma incidência automática sobre o comportamento.

### 2.2.3.2 Fontes de Odores Corporais Humanos

As principais fontes de odores corporais humanos são a pele; as glândulas salivares; as glândulas acessórias dos olhos; urina e fezes; secreções de esperma e vaginais. As glândulas apócrinas e apoécrinas são consideradas fontes possíveis de feromônios, secreções das glândulas écrinas e sebáceas também podem adicionar informações relevantes para o sinal químico (COHN et al.,1994). A axila é uma das principais fontes de odor, possuindo uma alta densidade de glândulas écrinas, sebáceas e apócrinas (LABOWs et al., 1982). Extratos axilares humanos contêm uma mistura complexa de substâncias químicas voláteis, sendo que algumas dessas moléculas podem ter função feromonal. O odor é formado a partir da interação de moléculas precursoras inodoras com os microorganismos presentes na flora axilar (LABOWS et al., 1982; ZENG et al., 1992). Tem sido demonstrado que a flora axilar masculina parece ser dominada por bactérias corineformes que desenvolvem um odor pungente, e que nas mulheres há predominância de bactérias micrococci em

suas axilas, gerando um tipo de suor identificado como ácido isovalérico (LEYDEN et al., 1988).

Secreções axilares parecem ser fontes ideais de feromônios, pois são secretadas para uma área que frequentemente contém cabelo, que pode aumentar muito a área de dispersão, são aquecidos para auxiliar na volatilização, e estão posicionados quase no nível do nariz do destinatário quando perto de outra pessoa. Os constituintes axilares mais frequentemente citados como feromônios humanos são esteróides voláteis como androstenone, androstenol e 4,16-androstadien-3-one (androstadienone).

#### 2.2.3.3 Como MHC Influencia nos Odores Corporais

Mecanismos têm sido propostos para explicar como o MHC pode produzir um odor de individualidade. Moléculas do MHC não são encontradas ligadas somente nas membranas das células, também ocorrem em líquidos corporais como na saliva, suor, urina, sangue (plasma) (WOBS et al., 1998), podendo influenciar diretamente na produção de odores nesses locais. A segunda hipótese propõe que o MHC pode influenciar na composição de microrganismos que vivem na superfície dos organismos. Os feromônios são substâncias químicas inodoras que apresentam aromas quando são decompostos por microrganismos presentes nas superfícies em que são exalados, a composição diferente na microflora axilar pode levar a degradação de substâncias de forma distinta, originando diferentes odores. Outra hipótese propões que os peptídeos que influenciam no odor corporal e compostos voláteis podem se ligar às moléculas de MHC e serem transportados delas até as glândulas apócrinas.

#### 2.2.3.4 Metodologia

#### 2.2.3.4.1 Teste de Experiências Olfativas

Uma metodologia amplamente utilizada para analisar a preferência quanto odores corporais em humanos é o teste de experiências olfativas, chamado de experiência da camiseta, descrito por Hold & Schleidt 1977; Wedekind e colaboradores em 1995. Nesse teste, cada participante recebe uma camiseta de algodão branca e nova, que deve ter sido previamente lavada com um sabão sem cheiro, dentro de um saco plástico identificado. Essa camiseta deve ser usada pelo participante enquanto ele dorme, durante duas noites consecutivas. Logo ao acordar, a camiseta deve ser colocada de volta ao saco plástico. Durante as duas noites de experimento, o participante precisa seguir algumas restrições alimentares e comportamentais, bem como: utilizar a camiseta em contato direto com a pele; não usar desodorantes com cheiro, sabonetes perfumados, loção pós-barba, perfume, fragrância; não comer alimentos com muita produção de odor como alho, cebola, repolho, calabresa, temperos picantes, aipo, aspargos; não fumar cigarros e nem ingerir bebidas alcoólicas; não praticar atividade sexual; evitar pubs e casas noturnas devido ao ar enfumaçado.

No terceiro dia, as camisetas utilizadas devem ser devolvidas dentro dos sacos plásticos, para ser realizada a segunda parte do teste: avaliação do odor de cada camiseta. Essa avaliação normalmente é realizada pelo sexo oposto ao que a utilizou. Para cada camiseta, os avaliadores são convidados a abrir o saco plástico e, sem tocar na mesma, sentir o cheiro (podendo ou não ter estímulos visuais nessa etapa). Os participantes devem pontuar essa interação entre o estímulo visual (se houver) e o olfativo em escores de atratividade, normalmente, de três dimensões em escalas que variam de um ponto a dez pontos: agradável em que o menor valor significa que o odor é muito desagradável e o maior, muito agradável; sensual que abrange o odor em nada sensual até muito sensual; intensidade, podendo ser considerado nada intenso ou extremamente intenso.

Os avaliadores não podem ser fumantes e recomenda-se que as mulheres não utilizem pílulas anticoncepcionais, pois foi visto que pode alterar a percepção delas quanto aos odores. Normalmente, coloca-se um grupo de camisetas controle

(que não foram utilizadas) a fim de evitar possíveis erros de interpretação dos resultados. Para controlar a variação hormonal, cada mulher deve ser avaliada quanto ao ciclo menstrual, o comprimento, o período fértil. Isso se torna necessário, pois a percepção feminina dos feromônios masculinos varia com a fase do ciclo menstrual. Por isso, as participantes do sexo feminino normalmente são divididas em dois grupos das fases de fertilidade (ver BAKER e BELLIS 1995, p. 161): as menos férteis, do dia 1 ao 4 e 17 ao 32 do ciclo menstrual e as mais férteis, que vão dos dias 5 ao 16 do ciclo menstrual. Geralmente, as mulheres na fase mais fértil avaliam o odor do corpo masculino como mais sensual do que as mulheres na fase menos fértil.

#### 2.2.3.5 Odores Preferenciais Quanto a Similaridade do MHC

Depois de evidências em camundongos que, através dos odores corporais, identificavam os genes que os indivíduos carregam dentro do complexo principal de histocompatibilidade e, normalmente, preferiam os parceiros com alelos mais dissimilares aos seus, pesquisadores começaram a estudar se esse fenômeno ocorria em humanos. Muitas evidências mostraram que o complexo principal de histocompatibilidade influencia no odor corporal e no acasalamento preferencial em humanos (CLAUS et al., 2000).

O primeiro estudo foi publicado em 1995 por Wedekind e colegas, em que 49 mulheres e 44 homens foram convidados a participar do teste da camiseta que teve como objetivo identificar a preferência quanto à similaridade ou a dissimilaridade do MHC em odores corporais do sexo oposto (Tabela 2). As mulheres que não utilizavam anticoncepcionais acharam o odor de homens dissimilar mais agradável que o esperado, além disso, elas se lembraram de seus parceiros sexuais a partir desses odores. As mulheres que utilizavam anticoncepcionais preferiram o odor de homens com MHC mais similar aos seus, possivelmente porque os contraceptivos femininos possuem os mesmos hormônios de mulheres grávidas, isso pode ter alterado a percepção de odor dessas mulheres. Uma explicação para tanto consiste

no fato que mulheres grávidas iriam preferir indivíduos com genética similar, que poderiam ajudar no cuidado da sua futura prole. Esse comportamento é percebido em gestantes de camundongos que preferem indivíduos com MHC similar para auxiliar no cuidado de sua prole, visto que parentes teriam benefícios ajudando no cuidado de descendentes que compartilham alelos semelhantes aos seus. Esse primeiro trabalho foi alvo de muitas críticas.

Visando não cometer os mesmos erros do estudo de 1995, Wedekind e Fürti em 1997 realizaram outro teste metodológico com o experimento da camiseta para avaliar a preferência quanto aos odores de pessoas com MHC similar ou dissimilar. Nesse estudo, os avaliadores não foram sensibilizados quanto ao experimento. O grupo experimental foi composto por 4 homens e duas mulheres, o grupo de avaliadores apresentava 63 homens e 58 mulheres. Os integrantes foram tipados com os mesmos loci gênicos do estudo anterior (HLA-A, HLA-B, HLA-DR). Os resultados desse experimento confirmaram a preferência dos avaliadores quanto ao cheiro de pessoas com MHC dissimilar em ambos os sexos.

Jacob e colaboradores em 2002 coletaram odores através do teste da camiseta de 6 homens, nos quais foram avaliados por 49 mulheres. Os loci gênicos tipados foram HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR e HLA-DQ. A avaliação das mulheres foi através da escolha do odor preferido e do mais desagradável que encontraram nas amostras (deveriam pensar que sentiriam tais odores diariamente). Os odores corporais mais preferidos foram os de homens que compartilhavam mais alelos com as avaliadoras. Curiosamente, os alelos das mulheres semelhantes aos dos homens (com odores mais atraentes) eram herdados do pai dessas avaliadoras. A etnia dos participantes era extremamente extensa contendo holandeses, ingleses, alemães, poloneses, escoceses e espanhóis.

Em 2003, Thornhill e colaboradores convidaram 56 homens e 48 mulheres para participar do experimento da camiseta. Seus odores foram avaliados, posteriormente, por 65 mulheres e 77 homens, respectivamente. Além da preferência dos odores associados a similaridade dos loci gênicos HLA-A, HLA-B, HLA-DR, a assimetria corporal dos integrantes também foi considerada. Os resultados encontrados foram diferentes conforme o sexo. As avaliadoras não tiveram preferência pelos odores tanto de homens similares quanto dissimilares.



Homens, entretanto, julgaram como mais atraentes os odores das mulheres que apresentavam MHC mais dissimilares. A atratividade dos odores dos homens apresentaram correlação negativa com as flutuações da assimetria, com isso os autores propuseram que devem ocorrer dois sistemas de feromônios, aqueles que dão informações sobre o MHC, e outros que são pistas sobre as qualidades fenotípicas dos homens.

Um estudo realizado em 2005 por um grupo de pesquisadores brasileiros demonstrou novas evidências quanto à influência do MHC em odores humanos. O grupo experimental era composto por 29 homens e 29 mulheres estudantes da Universidade Federal do Paraná. Dentre as mulheres, nove utilizavam pílulas anticoncepcionais. A idade dos participantes encontrava-se na faixa dos 18 aos 27 anos. Todos integrantes foram tipados quanto ao HLA-A e HLA-B e sabiam o objetivo do projeto. O método utilizado para coleta de odores consistia na utilização de um colar de algodão absorvente colocado em contato com o peito durante cinco dias. Os mesmos indivíduos que utilizaram o colar foram avaliadores em etapa subsequente. O único resultado significativo foi encontrado em mulheres que compartilhavam maior proporção de alelos com alguns homens, no qual julgaram os odores desses como indiferentes (SANTOS et al., 2005).

#### 2.2.3.5.1 Críticas aos Experimentos Sobre Preferência Quanto ao MHC

Os experimentos citados acima apresentaram diferenças no desenho metodológico que podem ter levado a resultados discordantes. Os loci analisados variaram entre trabalhos, sabe-se que os loci do MHC de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) podem ter mais influências nos odores do que os loci de classe II, pois são encontrados em todas as células nucleadas do indivíduo. Além disso, os receptores de genes olfatórios estão conectados com o MHC de classe I (ZIEGLER et al., 2000) Provavelmente, devem ocorrer efeitos específicos para em loci gênico, como a maior

influência que o HLA-B exerce comparado com outros loci gênicos (THORNHILL et al., 2003). Entretanto, os loci gênicos são considerados iguais nos trabalhos.

O estudo publicado 1995 por Wedekind e colegas teve muitas críticas. Hendrick e Loeschcke discordaram dos autores pelo uso de sprays nasais que abririam a passagem de ar pelas narinas e pelo incentivo dado aos participantes a ler o romance perfume de Patrick Süskind. A hipótese levantada pelos autores na qual sugere que as mulheres que utilizavam anticoncepcionais imitavam os sinais da gravidez, fazendo com que suas preferências olfativas fossem de homens mais assemelhados, como irmãos e pais que ajudariam a cuidar da prole, não é muito aceita, pois os contraceptivos femininos utilizam apenas dois hormônios iguais ao de gestantes. Outra desaprovação foi quanto ao resultado que homens preferiram em intensidade semelhante o odor de mulheres e de homens, fazendo com que a preferência por odores que transmitam informações sobre possíveis parceiros sexuais seja incoerente.

Mesmo cuidando para não cometer os mesmos erros anteriores, Wedekind e Fürti em 1997 também foram criticados quanto seu experimento, pois o sexo dos participantes do grupo experimental não foi levado em consideração na análise dos resultados. Além disso, o número de indivíduos do grupo experimental foi muito reduzido.

O trabalho de Jacob et al., 2002 pode ter sido influenciado por fatores étnicos, pois diferentes populações foram alvo de estudo contando como alemães, holandeses, Ingleses, poloneses, escoceses, espanhóis. Isso pode ter de fato influenciado nos resultados do estudo, visto que a percepção quando aos sinais químicos podem ser diferentes em populações distintas. Como esse estudo utilizou cinco populações diferentes, pode ter levado a resultados pouco confiáveis. Estudos que utilizam populações muito heterogêneas normalmente resultam em falta de preferência ou preferência por odores de MHC similares (SANTOS et al., 2005 e Jacob et al., 2002).

Estudos que utilizam vários grupos étnicos estão aumentando muito as variáveis, tornando o experimento mais difícil de ser controlado e os resultados difíceis de serem interpretados. Pois cada região deve apresentar diferentes

seleções para alelos de MHC, algumas priorizam alelos locais, outras combinações de alelos diferentes e outras, alelos heterozigotos. A mistura de grupos étnicos em que cada um apresenta distintas percepções e seleções de alelo de MHC, pode causar confusão na avaliação dos resultados, tornando-os pouco confiáveis.

A população brasileira escolhida por Santos (2005) é conhecida por conter inúmeras misturas étnicas devido a alta taxa de imigração de descendentes de portugueses, alemães, italianos, espanhóis, africanos e povos de outras nacionalidades que vieram colonizar o Brasil (LEVY, 1974). Os estados no Brasil como Paraná, Santa Catarina, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Rio Grande do Sul receberam quantidades expressivas de imigrantes. Os indicadores de saúde mostram que os migrantes possuem uma maior vulnerabilidade a doenças e a agentes infecciosos (CARBALLO et al., 1998; JANSÀ, 2004). Uma possível explicação para isso consiste na população local já estar adaptada aos patógenos. Os migrantes chegam resistentes à patocenose do local de origem e são selecionados pela patocenose do ambiente local, fazendo com que os migrantes que resistam ao novo ambiente possuam um sistema imune adaptado a patógenos de ambos locais, aumentando sua aptidão.

As críticas recebidas pelo estudo realizado por Jacob e colaboradores em 2002, foram dadas principalmente pelo artigo de Wedeking publicado no mesmo ano. Os participantes apresentavam diferentes etnias, as avaliadoras vieram de uma comunidade muito específica e religiosa em que altos níveis de endocruzamento foram encontrados. O grupo experimental teve número muito reduzido, talvez a preferência por odores similares fosse causada pelo odor de um homem em particular considerado desagradável por apresentar um alelo raro no MHC. A faixa etária dos participantes também foi muito abrangente.

O estudo realizado por Santos em 2005 recebeu críticas por não discriminar entre mulheres que utilizavam ou não anticoncepcionais, pois a percepção quanto aos odores masculinos muda significativamente em mulheres que utilizam métodos contraceptivos hormonais (ROBERTS et al., 2008). Além disso, cada participante contribuiu duas vezes no experimento, sendo utilizados como grupo experimental e grupo avaliador. Esses dois aspectos metodológicos podem ter levado a resultados conflitantes e pouco confiáveis.

Estudo	Etnia	N (S) G.E	N (S) A	Idade G.E	Metodologia	HLA utilizado	Avaliação ( n)	Conhecimento sobre o teste
Wedekind et al, 95		44 H	49 M	21-27 (G.E) e 21-29 (A)	Teste da Camiseta, homens utilizaram camiseta para dormir durante duas noites consecutivas, seguindo restrições comportamentais	HLA-A, HLA-B, HLA-DR	Algumas horas após a entrega da camiseta utilizada (em torno de 10 horas) começou o teste de experiências olfativas. Não houve informações visuais sobre o homem que a utilizou.	As avaliadoras foram sensibilizadas quanto ao experimento, conheciam objetivos e foram incentivadas a ler o romance intitulado perfume de Patrick Süskind.
Wedekind e Füre,97		4 H / 2 M	58 M / 63 H		Teste da Camiseta, homens utilizaram camiseta para dormir durante duas noites consecutivas, seguindo restrições comportamentais	HLA-A, HLA-B, HLA-DR	Algumas horas após a entrega da camiseta utilizada.	Avaliadores não foram sensibilizados quanto ao experimento
Jacob et al,2002	Holandesa, Inglesa, Alemã, Polonesa, Escocesa, Espanhola	6 H	49 M	23-46(G.E) e 13-56(A)	Teste da Camiseta, homens utilizaram camiseta para dormir durante duas noites consecutivas, seguindo restrições comportamentais	HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ		
Thornhill et al,2003		1) 56H 2) 48M	1) 65M 2) 77H		Teste da Camiseta, homens utilizaram camiseta para dormir durante duas noites consecutivas, seguindo restrições comportamentais	HLA-A HLA-B, HLA-DR	A avaliação ocorreu em torno de 34 horas após a utilização da camiseta.	
Santos et al, 2005	Brasileira	29 H/ 29 M	29 M 29 H	18-27	Colar de algodão absorvente colocado em contato com o peito durante 5 dias. Os mesmos utilizaram esse, foram avaliadores em etapa subsequente.	HLA-A, HLA-B	O teste olfativo ocorreu de 10 a 34 horas após arrecadar os colares.	

Estudo	Anticoncepcional	Período do Ciclo	Resultado Preferência MHC	Comentários	Críticas
Wedekind et al, 95	18 mulheres utilizavam contraceptivos e 31 mulheres não utilizavam	Duas semanas após a menstruação (período fértil)	Mulheres que não utilizavam anticoncepcionais preferiram o odor de homens com MHC Dissimilar, porém as que utilizavam, preferiram o odor de homens com MHC Similar	Uma hipótese levantada pelos autores sugere que as mulheres que utilizavam anticoncepcionais "imitavam" os sinais da gravidez, fazendo com que suas preferências olfativas fossem de homens mais assemelhados, como irmãos e pais que ajudariam a cuidar da prole, porém essa idéia não é muito aceita, pois os anticoncepcionais utilizam apenas dois hormônios similares ao de grávidas. Talvez parâmetros comportamentais sejam mais relevantes.	Hendrick e Loeschcke, 96 criticaram o conhecimento prévio do experimento pelas avaliadoras e o baixo número experimental.
Wedekind e Furi,97			MHC Dissimilar foi preferido tanto pelos avaliadores homens quanto mulheres.	O sexo dos participantes do grupo experimental não foi levado em consideração na análise dos resultados.	O sexo dos participantes do grupo experimental não foi levado em consideração na análise dos resultados.
Jacob et al,2002			Os odores corporais mais preferidos foram os de homens que compartilhavam mais alelos com as avaliadoras.	Autores sugeriram que uma distância genética intermediária é preferida devido a mediana entre avaliadores e grupo experimental coincidir em 2 (variação de 0 a 7). A grande preferência das avaliadoras foi dos odores dos homens que compartilhavam os mesmos alelos que elas herdaram dos pais, não das mães.	A faixa de idades da amostra escolhida foi muito abrangente. As avaliadoras vieram de uma comunidade muito específica e religiosa em que altos níveis de endocruzamento foram encontrados. O grupo experimental teve número muito reduzido, com populações bastante diversas, podendo levar resultados aleatórios pouco confiáveis
Thornhill et al,2003	Mulheres não utilizavam		Não ocorreu preferência significativa pelos odores de homens tanto similares quanto dissimilares julgado por mulheres. Homens julgaram como mais atraentes os odores das mulheres com MHC mais dissimilar.	A atratividade dos odores dos homens apresentaram uma correlação negativa com as flutuações da assimetria. Devem ocorrer dois sistemas de feromônios, aqueles que dão informações sobre o MHC, e outros que são pistas sobre as qualidades fenotípicas dos homens.	
Santos et al, 2005	9 mulheres utilizavam		Mulheres que compartilhavam maior proporção de alelos com alguns homens julgaram os odores desses como indiferentes.		9 mulheres que utilizavam anticoncepcionais não foram discriminadas e cada participante contribuiu duas vezes no experimento, podendo levar a resultados conflitantes e pouco confiáveis.

### 2.2.3.6 Similaridade do MHC entre Casais Pré-existentes

Diversos estudos utilizam testes comportamentais para avaliar a preferência quanto aos odores de pessoas que compartilham maior ou menor número de alelos do MHC. A hipótese da seleção sexual sugere atração incrementada entre indivíduos que compartilham menos alelos, pois seria adaptativo na geração de prole saudável, heterozigota e resistente a parasitas. Se ocorrer mesmo seleção sexual por odores de pessoas que apresentam MHC mais dissimilares entre si, casais formados terão número menor de alelos compartilhados do que esperado ao acaso. Para verificar se tais hipóteses acontecem, diversos pesquisadores avaliam a similaridade genética entre os alelos do MHC dos cônjuges (OBER et al., 1997; CHAIX et al., 2008).

Ober e colaboradores ao tiparem HLAs clássicos em 411 casais da comunidade hutterite, encontraram o baixo acordo (menor do que esperava) entre os HLA de esposas com seus respectivos maridos, sugerindo acasalamento preferencial entre indivíduos com MHC dissimilar. Chaix e colaboradores em 2008 testaram através do conjunto de dados HapMap II a similaridade entre os alelos HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQA, HLA-DQB, HLA-DRB de 30 casais euro-americanos, vindos de Utah e 30 casais africanos oriundos da Nigéria. Os casais euro-americanos apresentaram mais diferenças quanto aos HLAs testados, sugerindo que os indivíduos escolhem como parceiros sexuais quem apresenta alelos do MHC mais dissimilar ao seus. Entre os casais africanos não foi observado tal preferência quanto MHC dissimilar. Esses resultados dão fortes indícios que a preferência quanto a o MHC varia de acordo com a população estudada. Os indivíduos da África, provavelmente, por apresentarem mais contato com agentes infecciosos, selecionaram os alelos mais aptos de MHC para lidar com a patocenose local. A seleção por alelos locais, em certas situações, pode oferecer mais resistência a infecções e parasitas do que a seleção de alelos dissimilares.

Há fortes evidências de que as frequências alélicas MHC podem ser conduzidas por patógenos. O melhor exemplo é o alelo HLA-Bw53 do MHC classe I que parece conferir resistência à malária em seres humanos (HILL et al., 1991). O

alelo Bw53 é 55% maior em indivíduos não infectados do que em crianças infectadas com malária severa. No Norte da Europa, onde malária não é endêmica, a incidência do alelo Bw53 é muito baixa, enquanto que cerca de 40% de uma amostra de nigerianos foi encontrada como sendo homozigota ou heterozigota para esse alelo (SINGH, 2001). Esse exemplo demonstra claramente que as frequências alélicas do MHC são dependentes dos patógenos locais, a seleção dos indivíduos mais bem adaptados varia por região. Um nigeriano, que vive na África, homozigoto para o alelo HLA-Bw53 apresenta vantagens adaptativas comparados a nigerianos que não possuem tal alelo. Não só a seleção natural, mas a seleção sexual também deve favorecer os indivíduos que possuam tal resistência à malária na região. Quem sabe, nessa região a seleção sexual favoreça a continuação do alelo na prole, fazendo com que indivíduos que possuam tal alelo sejam mais atrativos. Talvez nesse exemplo a seleção por indivíduos dissimilares quanto ao MHC não seja favorecida, pois a seleção para um alelo específico que torna o indivíduo mais capaz de responder as pressões do ambiente seja favorecida

Rosenberg e colaboradores compararam a similaridade entre os loci HLA-A e HLA-B de 1017 casais. A amostra utilizada era etnicamente heterogênea, contendo participantes japoneses, afro-americanos, latinos. Foi observado que os casais compartilhavam mais alelos do que esperado ao acaso. Devido a grande variedade étnica da amostra estudada, os autores inferiram que o resultado encontrado foi devido a heterogeneidade populacional amostral. A preferência para alelos seria entre os grupos étnicos, ou seja, latinos preferiam cônjuges da mesma etnia (ROSENBERG et al.,1983). Devido as diferenças entre a patocenose local, as frequências de HLA variam de forma considerável entre diferentes populações (HAVLICEK e ROBERTS,2008).

Diversos estudos realizados para verificar a semelhança entre os loci HLA de casais foram realizados, entretanto, muitos não encontraram evidências que demonstrassem que o a semelhança ou disparidade genética era levada em conta entre a escolha de parceiros. As frequências de similaridade genética entre casais levaram a conclusões de escolha de parceiros é realizada ao acaso, pois não ocorreu compartilhamento de alelos entre casais diferente do esperado (JIN et al.,1995; NORDLANDER et al.,1983; SANS et al.,199).

### 2.2.3.7 Fatores que Influenciam na Percepção e nos Odores Corporais

O gênero (masculino ou feminino) bem como a orientação sexual pode causar diferenças na produção quanto na percepção de odores corporais. As substâncias produzidas pelas glândulas apócrinas são inodoras, as bactérias presentes na superfície da pele que irão causar cheiro, a flora axilar masculina apresenta composição diferente da flora axilar feminina. As bactérias presentes nas axilas dos homens são principalmente corineformes enquanto nas mulheres ocorre predominância de micrococci em suas axilas (LEYDEN,1988). Koelega and Kfster em 1974 concluíram com base em vários experimentos que as mulheres são mais sensíveis a odores comparadas com os homens. A orientação sexual pode influenciar tanto nos odores corporais produzidos, quanto na percepção a esses odores. Odores corporais de pessoas com orientação heterossexual são, em geral, preferidos a odores corporais de pessoas com orientação homossexual. Odores corporais de homens homossexuais são os menos preferidos em comparação a odores de homens heterossexuais, mulheres heterossexuais e mulheres homossexuais, tomando como avaliadores os três últimos grupos citados. Somente homens homossexuais preferem os odores de outros homens homossexuais (MARTINS et al.,2005).

Os odores corporais estão correlacionados com a assimetria corporal, quanto mais simétrico o corpo do indivíduo, mais atrativo é considerado seu cheiro (RIKOWSKI e GRAMMER,1999). A assimetria facial está negativamente correlacionada com a atratividade. Diferentes espécies levam em conta baixos níveis de assimetria para escolha de parceiros (MOLLER e THORNHILL,1998). A simetria dá indícios de boa saúde e qualidade genotípica, indivíduos assimétricos podem indicar desenvolvimento individual instável (WATSON e THORNHILL,1994). Diversos estudos têm demonstrado que os indivíduos são atraídos por pessoas mais simétricas.



Comidas marcantes como alho, cebola, aspargos podem modificar os odores corporais, tanto que experimentos que utilizam o teste da camiseta apresentam restrições alimentares que incluem os três itens citados. A idade também pode influenciar nos odores corporais, os feromônios sexuais são secretados apenas por indivíduos maduros sexualmente. O período do ciclo menstrual e a utilização de anticoncepcionais em mulheres modificam tanto os odores corporais, quanto a percepção delas aos aromas dos homens. Na fase fértil as mulheres julgam os odores dos homens como sendo mais atrativos não sendo repelidas pelo cheiro de androstenona como ocorre em outras fases do ciclo estral.

Roberts em 2008 realizou um teste comportamental para avaliar o efeito que os anticoncepcionais geram na percepção das mulheres quanto aos odores masculinos correlacionados com os alelos do MHC. Para isso, 110 homens e 97 mulheres foram tipados quanto aos loci HLA-A, HLA-B, HLA-DR. O teste ocorreu em duas etapas. Na primeira fase, nenhuma estava sobre o efeito de pílulas anticoncepcionais, após aproximadamente duas semanas, todas começaram a usar métodos contraceptivos hormonais. A segunda etapa foi realizada três meses após o primeiro teste olfativo. Não foi encontrado efeito significativo na preferência das mulheres aos aromas masculinos em ambas as fases, contrariando o efeito descrito por Wedekind e co-autores (1995). Roberts encontrou significativa diferença entre a percepção e preferência de mulheres solteiras ou comprometidas aos odores masculinos. Mulheres solteiras tendem a preferir cheiros de homens com MHC parecido ao seu, enquanto mulheres comprometidas preferem odor de homens com MHC mais diferente. Talvez as comprometidas, devido ao contato íntimo com homens, são mais capazes de discriminar e escolher parceiros que podem conferir melhor genética para sua prole. As mulheres solteiras poderiam ser menos seletivas para escolha de parceiros, ou estariam buscando outros fatores do homem que não estariam correlacionados com sua genética.

### 2.2.3.8 Heterozigosidade Pode Ser Percebida

Estudos comportamentais em humanos que interligam o sistema imune com sistema olfativo em humanos, normalmente, avaliam se ocorre preferência por odores de pessoas com MHC mais dissimilar entre si e se níveis mais altos de heterozigosidade podem ser percebidos e preferidos. Essas duas características podem aumentar o fitness da prole, sendo adaptativo para as espécies reconhecer indivíduos que possam incrementar a chance de sobrevivência da progênie através de uma genética adequada para lidar com as condições ambientais. A heterozigosidade parece conferir vantagens adaptativas por incrementar o sucesso reprodutivo em algumas espécies (SEDDON et al.,2004). Para testar se tal acréscimo ocorre em humanos heterozigotos para o MHC, alguns autores testaram através de testes comportamentais se o odor e o rosto desses indivíduos são significativamente mais atraentes comparados com os dos homozigotos. O poder de atração facial é extremamente ligado com o sucesso reprodutivo em humanos (ROBERTS E LITTLE,2008). Estudos encontraram que o nível de heterozigosidade do MHC apresenta correlação positiva com atratividade facial em homens (COETZEE et al.,2007; THORNHILL et al.,2003). Homens que apresentavam os três loci heterozigotos no complexo principal de histocompatibilidade foram considerados mais atraentes, comparados com homens que apresentavam algum loci do MHC homozigoto (ROBERTS et al.,2005c). Lie e colaboradores encontraram o mesmo padrão de atratividade em homens heterozigotos. Interessantemente, tal padrão entre atratividade facial e heterozigosidade não foi encontrado em mulheres. Sugerindo maior sensibilidade delas na percepção de traços que dão dicas sobre a qualidade masculina. O estudo desenvolvido Roberts e colaboradores em 2005 mostrou que indivíduos sentem-se mais atraídos por rostos de pessoas que apresentam MHC similar ao seu. Esse autor propôs que deve ocorrer preferência por parceiros que apresentam um nível de intermediário de similaridade nos alelos do MHC, visto que a preferência por odores de indivíduos com MHC mais diferentes são os mais preferidos, enquanto os rostos de pessoas com MHC mais semelhantes são considerados mais atraentes. Isso pode se dever ao fato que o nível

intermediário de variabilidade do complexo principal de histocompatibilidade é mais adaptativo, pois confere aptidão máxima em resposta a antígenos estranhos e reatividade mínima a antígenos próprios. A união conferida pela combinação de alelos diferentes e pelo aumento da heterozigosidade pode incrementar a ação do sistema imune quando casado com alelos locais altamente adaptados. Essa combinação de fatores deve ser dependente da área estudada, acarretando diferentes níveis de participação que cada um desempenha. O alelo que confere resistência à malária deve ter participação prioritária na seleção sexual de indivíduos na Nigéria.

#### 2.2.3.9 Seleção Deve ser Distinta entre Populações

O estado de saúde de uma população é resultado de redes complexas de determinantes que envolvem fatores biológicos, genéticos, psicossociais, estilos de vida e comportamentos, meio ambiente físico, socioeconômico e cultural, e ainda aspectos relacionados com os sistemas de saúde (REIJNEVELD, 1998).

Ao notarmos que camundongos vivendo em laboratório, com condições controladas se afastaram geneticamente em gerações, podemos pressupor que diferentes populações humanas ao longo dos anos foram adquirindo características próprias e favoráveis para viver no ambiente local. A partir desses resultados, fica fácil de compreender o porquê de estudos com humanos encontrarem resultados tão diferentes. Além da metodologia diferenciada em cada estudo, da faixa etária distinta populações amostrais também apresentam diferentes etnias (Tabela comparação). Talvez alelos do MHC mais bem adaptados a doenças e a patocenose do local foram sendo selecionadas ao longo das gerações, fazendo com que populações tenham diferentes percepções ou até mesmo diferentes seleções dos alelos no MHC. Em algumas populações poderia ser favorecido o MHC com muitos alelos distintos entre si, em outros alelos heterozigotos e talvez em alguma, seleção por alelos que são adaptados às doenças locais. Todas as três chances citadas acima são possíveis de ocorrer, combinação entre elas também. Poderíamos imaginar que

em locais onde a seleção dos alelos do MHC é fortemente direcionada para resistir aos patógenos locais, talvez os sinais químicos dêem pistas quanto a presença de tais alelos resistentes a patocenose local. O alelo HLA-Bw53 que oferece resistência a malária, encontrado em altas frequências nos africanos, oferece, provavelmente, mais aptidão aos indivíduos que o possuem. Esse alelo, possivelmente, oferece mais vantagens do que alelos encontrados em heterozigose MHC ou até mesmo combinação de alelos de MHC dissimilares. Indivíduos que possuem alelos resistentes a patocenose local poderiam ser selecionados sexualmente em detrimento da seleção por indivíduos que possuem MHC diferente entre si ou heterozigoto. Isso porque os patógenos seriam fator principal de seleção natural nessa população.

#### 2.2.3.9.1 Superantígenos

Os superantígenos são proteínas que exercem potente efeito no sistema imune. Os antígenos ativam em torno de 0,01% a 0,1% da população de linfócitos T, enquanto os superantígenos ativam até 30% da população dos linfócitos T. Os superantígenos têm papel importante no desencadeamento e na manutenção da resposta inflamatória pela sua grande capacidade de estimular as células T, tal ativação pode ter diferentes conseqüências, como proliferação ou deleção celular. A resposta exacerbada dos linfócitos T pode levar a morte de um terço dos linfócitos por apoptose. Os superantígenos podem ser expressos por uma grande variedade de microrganismos, como bactérias, vírus e algumas espécies de micoplasmas. Não por acaso a população de linfócitos morta por bactérias e vírus, são geralmente a que tinha receptores específicos para reconhecer tais agentes infecciosos. Esse repertório selecionado acaba gerando uma depleção no repertório de linfócitos T no sistema imunológico. Talvez diferentes populações podem ter diferentes repertórios de superantígenos no genoma devido às diferenças dos patógenos encontrados em cada região. Se isso realmente acontecer, cada população poderá ter perfis de linfócitos T selecionados pelos superantígenos que por sua vez foram selecionados pela patocenose local.

### 2.2.3.9.2 Dados WHO – World Health Organization

De acordo com os dados da organização mundial da saúde de 2004, os fatores predominantes de risco não são exclusivos das condições bióticas do local, mas também são dependentes da renda de cada região. Dados apresentados a seguir são separados por continente e renda, cada subdivisão corresponde a países que integram as regiões WHO. A África e o sudeste da Ásia são duas regiões WHO no qual contém apenas uma subdivisão que agrega países de baixa e média renda. América, Europa, parte leste do Mediterrâneo e o oeste do Pacífico apresentam suas subdivisões uma é composta por países de alta renda e a segunda agrega países com média e baixa renda.

Incluindo a todas as causas de mortes registradas em 2004, as regiões que apresentaram maior percentual de óbitos na Ásia, Pacífico e África com respectivamente, 26%, 21% e 19% do total mundial (Figura 8).

Do total de crianças que sofrem riscos de pesos abaixo do normal, 42,5% encontram-se na África e 37,8% na Ásia. Dentre todas as regiões WHO, a que mais corre risco com sexo inseguro é a África, possuindo o exorbitante percentual de 72,5%. O percentual de mortes causadas por SIDA no mesmo ano e região correspondeu a 80% (Figura 13) do total mundial o percentual de mortes causadas por outras doenças sexualmente transmissíveis (DSTs), excluindo SIDA foi maior na Ásia correspondendo a 46% (Figura 12).

Os riscos ambientais devido à falta de condições adequadas de saneamento, de saúde, de água tratada ocorrem predominantemente na África e Ásia, correspondendo a 44,6% e a 32,4%, respectivamente. Das mortes causadas por doenças diarréicas 46,4% são registradas na África no ano de 2004 (Figura 14). dos óbitos causados por infecções intestinais por nematóides no ano de 2004, 50% foi na região da Ásia (Figura 17).

Os riscos causados por sobrepeso ou obesidade são mais freqüentes da Europa e na América possuindo 32,8% e 22,0% respectivamente (dados WHO).

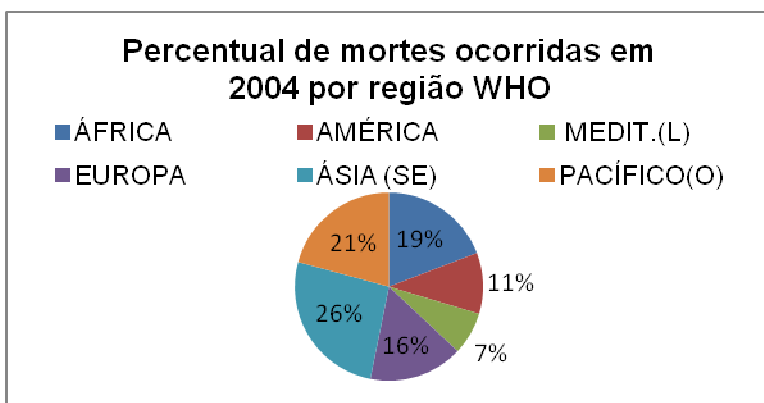
Do total das mortes causadas por doenças parasitárias e infecciosas (Figura 9), 51% ocorreram na África, 28% no sudeste (SE) da Ásia, 8% no leste (L) do mediterrâneo, 7% no oeste (O) do Pacífico, 4% na América e apenas 2% na Europa.

As mortes em 2004 causadas por malária (Figura 15), doenças tropicais (Figura 16) como tripanosoma (Figura 16a) e esquistossomose (Figura 16c) ocorreram predominantemente em indivíduos africanos. A doença de Chagas causou óbitos apenas na região americana, totalizando 100% (Figura 16b). Os dados referentes às mortes por tripanosoma em 2004 foram expressivamente na África com 96% os outros 4% foram oriundos da região do Mediterrâneo. A esquistossomose, também causou morte expressiva nos africanos, totalizando 88% do total mundial.

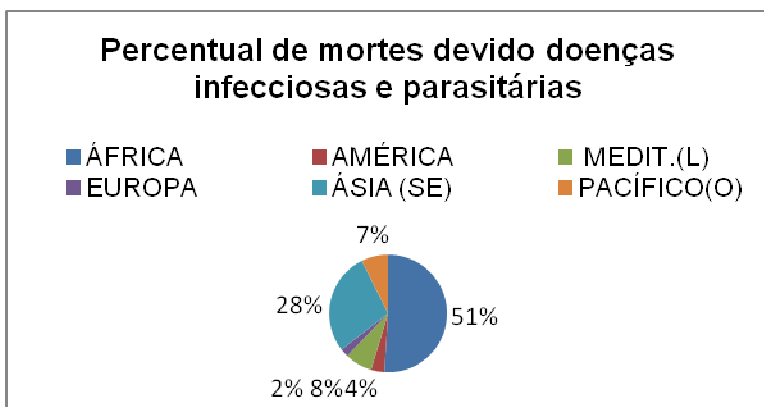
As mortes por malária na África corresponderam a mais de 90% do total mundial. A anemia falciforme (AF) é uma doença genética recessiva que ocorre nas mesmas regiões de alta incidência de malária. Os indivíduos heterozigotos para AF têm altas taxas de sobrevivência à malária, sendo parcialmente resistentes a ela, pois o agente infectante da malária não reconhece a hemácia falciforme devido sua anormalidade na conformação, assim os indivíduos heterozigotos para anemia falciforme sofrem seleção positiva na África.

Percentual de mortes em 2004 causados por doenças da infância (Figura 10) incluindo coqueluche, poliomielite, difteria, sarampo e tétano afetam principalmente a África e a Ásia. Tuberculose causou mais óbitos em 2004 na região da Ásia (35%), África (28%) e Pacífico (21%).

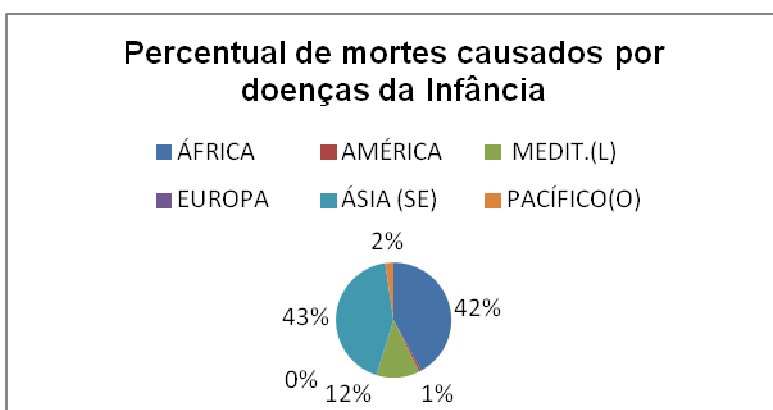
A partir das figuras 8 a 17 nota-se que o percentual de mortes é dependente de várias causas, atingindo de formas distintas cada região WHO.



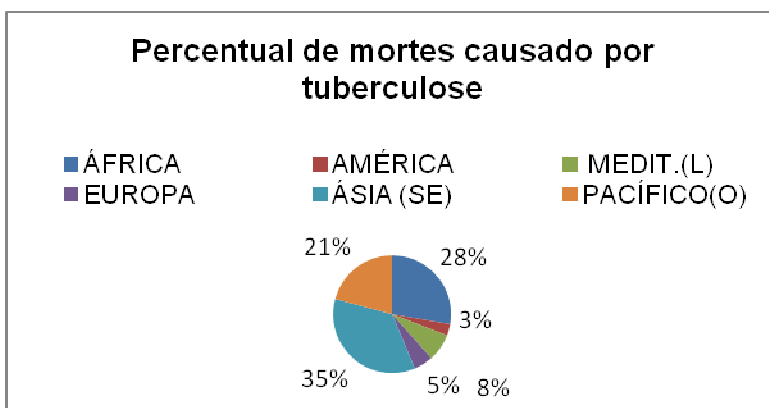
**Figura 8-** Percentual de mortes ocorridas em 2004 por todas as causas de acordo com as regiões WHO



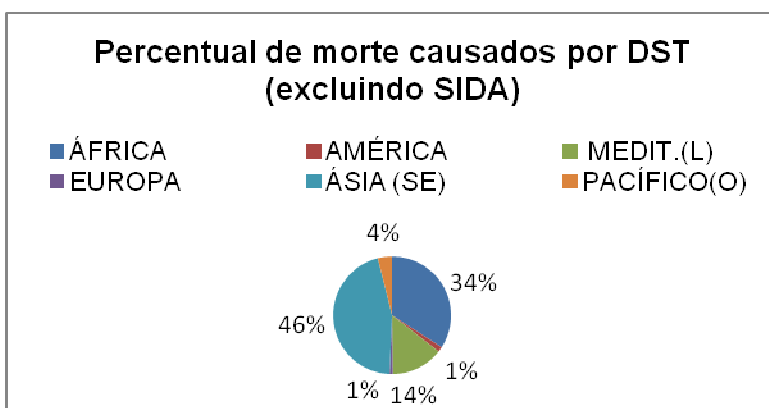
**Figura 9-** Percentual de mortes em 2004 causadas por doenças infecciosas e parasitárias incluindo tuberculose, DSTs, SIDA, doenças diarreicas, doenças da infância, meningite, hepatite, malária, doenças tropicais, lepra, dengue, encefalite japonesa, tracoma, infecções intestinais por nematóides e infecções intestinais por outras causas em diferentes regiões WHO.



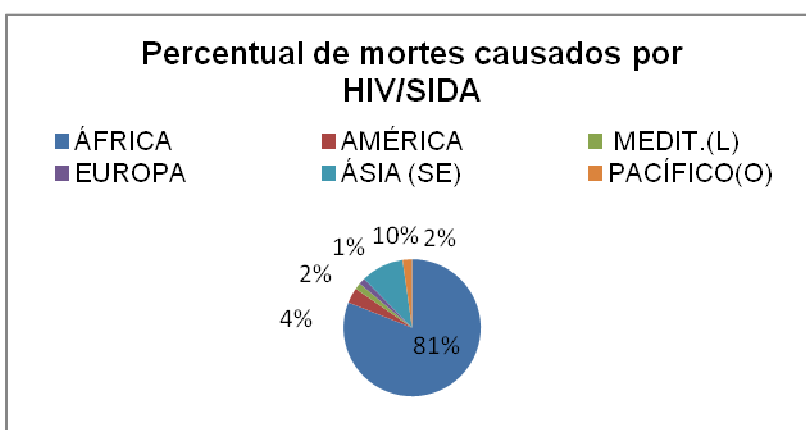
**Figura 10-** Percentual de mortes em 2004 causados por doenças da infância incluindo coqueluche, poliomielite, difteria, sarampo e tétano em diferentes regiões WHO.



**Figura 11-** Percentual de mortes em 2004 causados por tuberculose em diferentes regiões WHO.

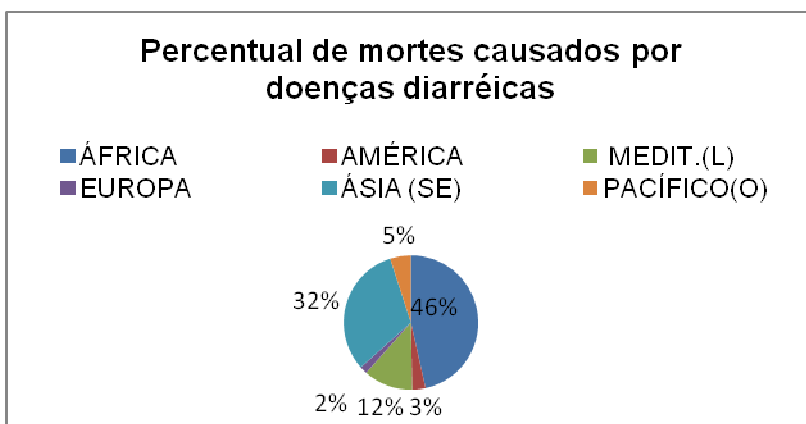


**Figura 12–** Percentual de mortes em 2004 causados por DSTs incluindo sífilis, clamídia, gonorréia, e outras DST, excluindo SIDA em diferentes regiões WHO.

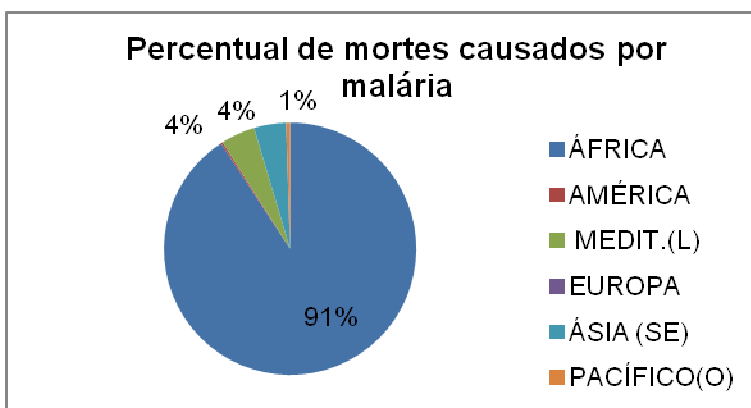


**Figura 13-** Percentual de mortes em 2004 causados por HIV/SIDA em diferentes regiões WHO.

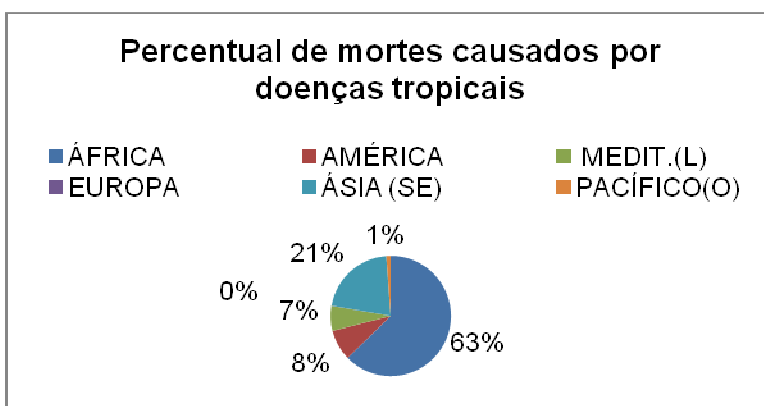




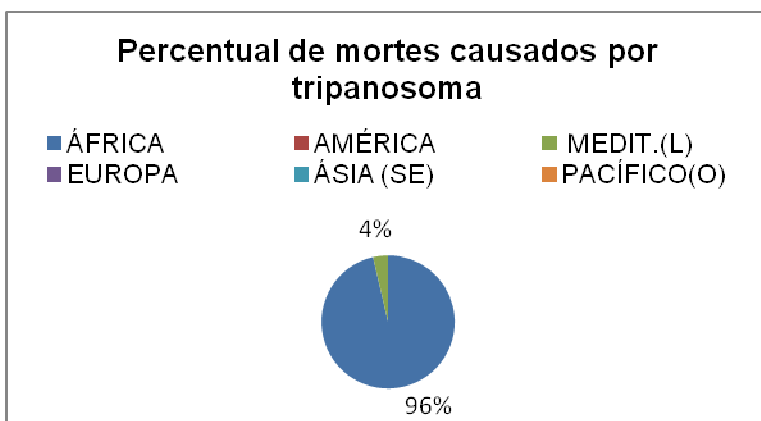
**Figura 14-** Percentual de mortes em 2004 causados por doenças diarréicas em diferentes regiões WHO.



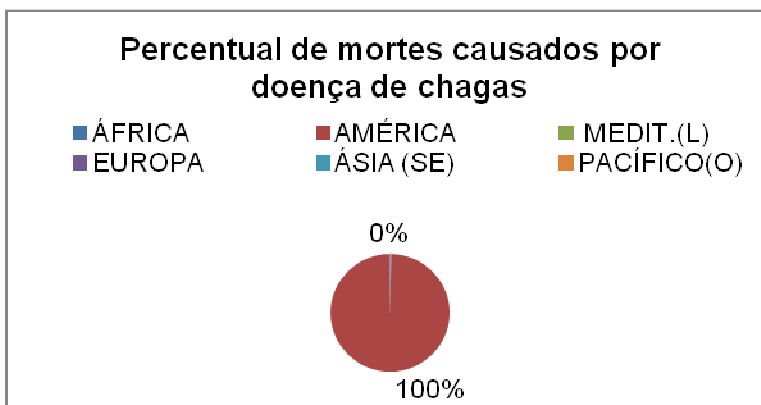
**Figura 15-** Percentual de mortes em 2004 causados por malária em diferentes regiões WHO.



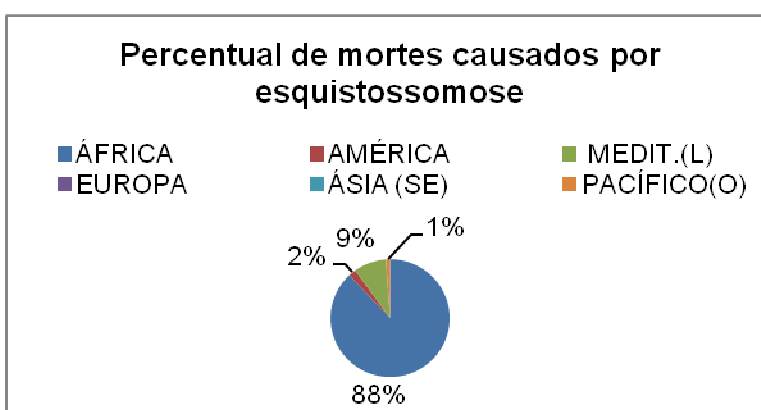
**Figura 16-** Percentual de mortes em 2004 causados por doenças tropicais, incluindo tripanosoma, doença de chagas, esquistossomose, leishmaniose, filariose linfática e oncocercose em diferentes regiões WHO.



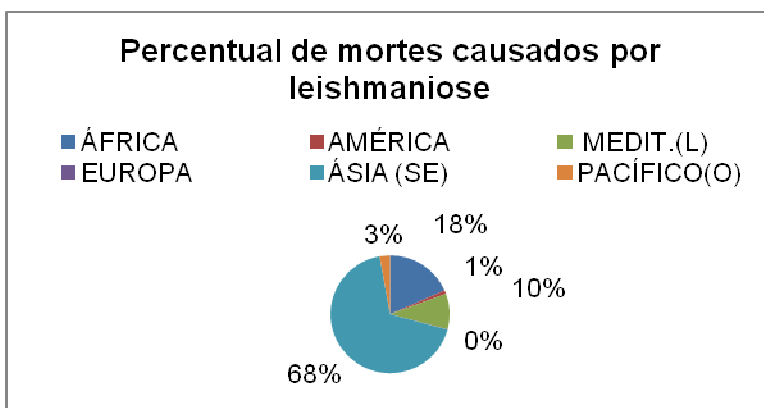
**Figura 16a-** Percentual de mortes em 2004 causados por tripanosoma em diferentes regiões WHO.



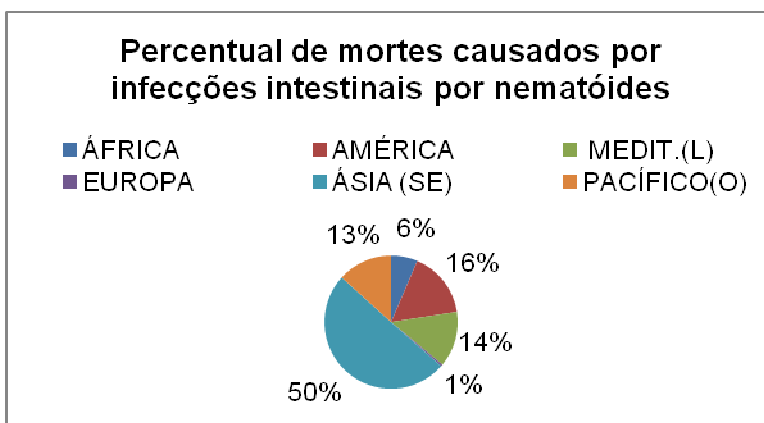
**Figura 16b-** Percentual de mortes em 2004 causados por doença de chagas em diferentes regiões WHO.



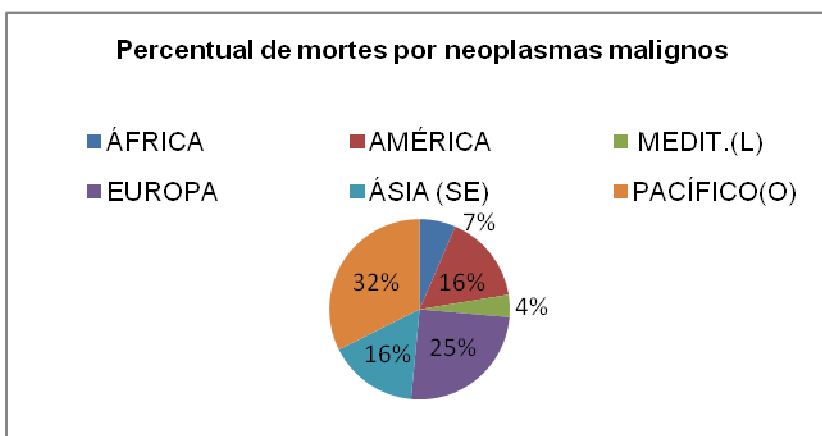
**Figura 16c-** Percentual de mortes em 2004 causados por esquistossomose em diferentes regiões WHO.



**Figura 16d-** Percentual de mortes em 2004 causados por leishmaniose em diferentes regiões WHO.



**Figura 17-** Percentual de mortes em 2004 causados por infecções intestinais por nematóides, incluindo ascaridíase, tricuriase e ancilostomíase em diferentes regiões WHO.



**Figura 18-** Percentual de mortes em 2004 causados por neoplasmas malignos.

#### 2.2.3.10 Cães que Detectam Câncer em Humanos

O olfato dos cães é muito mais sensível do que os dos seres humanos. Willis e colaboradores mostraram através de experimentos que cães treinados têm a capacidade de detectar, com base no odor da urina, pacientes com câncer de bexiga com mais sucesso do que seria esperado pelo acaso em humanos (WILLIS et al.,2004).

#### 2.2.3.11 Odores Corporais Humanos Podem Ser Diagnósticos de Doenças

Médicos e veterinários utilizam há muito tempo o cheiro do corpo de seus pacientes para diagnosticar possíveis doenças (PENN e POTTS, 1998 *apud* LIDDELL, 1976 e BROWN, 1995). Há mais de cem anos, médicos Hindus e Árabes notaram que através de odores em particular, doenças poderiam ser reconhecidas. Observaram até mesmo o gosto da urina mudava em pacientes enfermos. Alguns autores sugerem que o mau hálito é pouco atrativo sexualmente, pois pode dar indícios de moléstia. Os pacientes infectados por de varíola (vírus), por bactérias vaginais e por uma doença não infecciosa chamada de escorbuto, causada pela deficiência de vitamina C, apresentam cheiro de podridão em seus corpos. Já infecção por febre tifóide (bactéria), curiosamente, tem cheiro de pão integral recém-assado. O suor e o hálito de diabéticos possuem aroma frutado semelhante ao de maçãs em decomposição. Pacientes com deficiência ou incapacidade de metabolizar metionina possuem hálito, suor e urina com odor de repolho cozido. Já o odor de quem possui difteria (bactéria) é adocicado, de pacientes com febre amarela (vírus) assemelha-se ao cheiro de açougue e o de tuberculosos lembra o de cerveja choca (PENN e POTTS,1998 *apud* LIDDELL,1976 e BROWN,1995).

## PERSPECTIVAS

Demonstrar através de testes comportamentais se homens e mulheres são capazes de perceber, através dos odores corporais, a condição de saúde do sexo oposto. Visto que outros mamíferos são capazes de discriminar através do odor indivíduos saudáveis e infectados e, normalmente, preferem os odores dos indivíduos sadios.

Para averiguar essa situação problema dois grupos com condições de saúde distinta seriam necessários, O primeiro, poderia ser composto por indivíduos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e o segundo por indivíduos saudáveis que não apresentam tal síndrome. O teste da camiseta seguido das experiências olfativas seria ideal para esclarecer tais respostas e não causaria dano algum aos participantes.

Os aidéticos seriam necessários por sua condição de saúde extremamente debilitada. Homens com SIDA apresentam níveis de testosterona abaixo do normal, talvez essa seja uma pista química para mulheres distinguir entre indivíduos saudáveis e infectados. Quem sabe o vírus influencie aumentando a libido de soropositivos, sendo uma estratégia interessante para o mesmo se perpetuar e se manter na população. Essas questões não são esclarecidas, necessitando estudos prévios com odores corporais de pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana, comparando com os dados de pessoas que não são portadoras desse vírus. Outras informações quanto ao vírus HIV poderiam ser desvendadas com esse experimento

## CONCLUSÃO

Os odores corporais estão ligados ao sistema imune de diversas maneiras. Os alelos que compõe o complexo principal de histocompatibilidade influenciam no acasalamento preferencial em algumas populações de humanos. Nessas, encontram-se mais casais com MHC dissimilar entre si, e as pessoas sentem-se atraídas por parceiros com MHC mais diferente do seu. Entretanto, nem todas as populações apresentam o mesmo tipo de seleção do MHC, alguns estudos demonstram preferência por alelos similares ou complementares quanto ao MHC. Provavelmente a seleção dos alelos varia de acordo com a patocenose e condições bióticas do local de origem dos participantes dos testes comportamentais. Em estudos que utilizam pessoas com etnias muito heterogêneas, normalmente há resultados pouco confiáveis e um tanto conflitantes. Muitas variáveis influenciam nos odores corporais e na percepção a esses. O gênero, orientação sexual, estado civil, comidas, prática de exercícios, hormônios contraceptivos, época do ciclo menstrual, condições de higiene, condição de saúde. Muitas dessas não há como controlar, porém os experimentos com odores corporais devem ter restrições e passos bem fundamentados para o resultado obtido ser confiável. Estudos que utilizam vários grupos étnicos estão aumentando muito as variáveis, tornando o experimento mais difícil de ser controlado e os resultados difíceis de serem interpretados.

Os dados obtidos da organização mundial da saúde (WHO) demonstram claramente que as causas de seleção em uma região diferem extraordinariamente para outra. Os indivíduos se adaptam as condições locais, favorecendo determinados genótipos em detrimento de outros. Determinados alelos do MHC podem ser extremamente vantajosos em alguns locais e nada úteis em outros, a seleção por alelos dissimilares, heterozigotos ou próprios deve ocorrer de acordo com as condições de cada região em particular.

Insetos e roedores apresentam mecanismos químicos extraordinários, no quais as pistas que contém informações quanto ao estado geral de um indivíduo podem ser interpretadas por outros. Essa comunicação química age em diversas

interações comportamentais, no reconhecimento social, na escolha de parceiros sendo essencial para os organismos. Um camundongo anósmico está fadado à morte.

A fonte de sinais químicos nos camundongos é a urina, essa contém diversos compostos voláteis e não-voláteis que são pistas sobre o indivíduo. Depósitos de urina são utilizados como marcação territorial que serve tanto para atrair parceiros sexuais, quanto para afastar competidores. Essas marcas aromáticas variam em quantidade e qualidade dependendo do estado de saúde e sexual do macho. Machos que são excitados por odores de fêmeas depositam marcações abundantes, essas atraem as fêmeas de maneira intensa. As marcas aromáticas são extremamente custosas para os indivíduos. Elas contêm compostos mediados por andrógenos, que diminuem a capacidade de ação do sistema imune. Machos infectados por vírus, bactérias, helmintos entre outros diminuem a quantidade de hormônio estrogênio em suas marcas a fim de aumentar a resposta contra parasitas. As fêmeas podem perceber essas mudanças nas marcações e ainda diminuir a percepção a dor quando entram em contato com tais marcas ou indivíduos infectados. As fêmeas perdem a atratividade ou até mesmo repelem machos infectados. Vários experimentos mostram que as fêmeas de camundongos discriminam facilmente entre odores de indivíduos saudáveis e enfermos, preferindo os cheiros dos indivíduos saudáveis. É possível imaginar que elas optarão por esses machos na hora do acasalamento, escolhendo machos saudáveis que podem aumentar o fitness de sua prole. Esses resultados, entretanto, nem sempre são mostrados nos estudos.

Seria adaptativo para o homem desenvolver mecanismos olfativos que pudessem indicar pistas sobre o estado de saúde dos possíveis parceiros sexuais. Os benefícios são múltiplos quando os indivíduos optam por parceiros sadios: a chance de infecção é reduzida, o fitness da prole poderia ser incrementado bem como o tempo de cuidado parental despendido por esse indivíduo.

## BIBLIOGRAFIA

- ABBAS, A. K. - **Imunologia celular e molecular**. 6 ed. São Paulo : Elsevier, 2008
- ALVES, S. B. Patologia e controle microbiano: vantagens e desvantagens. **Controle microbiano de insetos**., Piracicaba, 2.ed, p.21-37, 1998
- ANDERSON, R. M. & MAY, R. M. Vaccination and herd immunity to infectious disease. **Nature**, p.318, 323–329. 1985
- ANGGRAENI, T.; RATCLIFFE, N. A. Studies on cell-cell co-operation during phagocytosis by purified haemocyte populations of the wax moth, *Galleria mellonella*. **Journal of Insect Physiology**, Oxford, v.37, n.6, p.453-460, 1991
- ASHIDA, M. & BREY, P. T. Recent advances in research on the insect prophenoloxidase cascade. In **Molecular mechanisms of immune response in insects**. London: Chapman & Hall, (ed. P. Brey & D. Hultmark), p. 135–172. 1998
- BEAUCHAMP et al. BEAUCHAMP, G.K., DOTY, R.L., MOULTON, D.G., and MUGFORD, R.A. The pheromone concept in mammalian chemical communication, R.L. Doty, Editor, **Mammalian Olfaction, Reproductive Processes, and Behavior**, Academic Press, New York, p. 143–160. 1976.
- BEAUCHAMP GK, YAMAZAKI K. Chemical signalling in mice. **Biochem Soc Trans** 31:147-151. 2003.
- BOLETIM COMMEMORATIVO DA EXPOSIÇÃO NACIONAL DE 1908. Rio de Janeiro, 1912.
- BOUCIAS, D. G.; PENDLAND, J. C. The galactose binding lectin from the beet armyworm, *Spodoptera exigua*: distribution and site of synthesis. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, n.2, v.23, p.233-242, 1993.
- BROWN RE. Mammalian social odors: a critical review. **Adv Study Behav** 10, p. 103–162. 1979.



BROWN, R. What is the role of the immune system in determining individually distinct body odours? **Int. J. Immunopharmacol.** 17, p. 655–661. 1995

BRUCE HM. An exteroceptive block to pregnancy in the mouse. **Nature** 184:105. 1959.

BULET, P.; HETRU, C.; DIMARCQ, J.; HOFFMANN, D. Antimicrobial peptides in insects; structure and function. **Developmental and Comparative Immunology.** New York, v.23.p.329-344, 1999.

CARRINGTON, M., NELSON, G.W., MARTIN, M.P., KISSNER, T., VLAHOV, D., GOEDERT, J.J., KASLOW, R., BUCHBINDER, S., HOOTS, K., O'BRIEN, S.J., HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B\*35- Cw\*04 disadvantage. **Science**, n. 283, p. 1748—1752. 1999.

CHAIX R., CAO C., DONNELLY P., Is Mate Choice in Humans MHC-Dependent? **PLoS Genet** 4(9): e1000184. doi:10.1371/journal.pgen.1000184. 2008.

CHIANG, A. S.; GUPTA, A. P.; HAN, S. S. Arthropod immune system: I-comparative light and electron microscopic accounts of immunocytes and others hemocytes of *Blattellagermanica* (Dictyoptera: Blattellidae). **Journal of Morphology**, New York, v.198, p.257-267, 1988.

CLAYTON DH, The influence of parasites on host sexual selection. **Parasitol Today** 7 p. 329–334. 1991.

COCIANCICH, S., GHAZI, A., HETRU, C., HOFFMAN, J. A. & LATELLIER, L.; Insect defensin, an inducible antibacterial peptide, forms voltage-dependent channels in *Micrococceusluteus*. **J. Biol. Chem.** 268, 19 239–19 245. 1993.

COETZEE, V., BARRETT, L., GREEFF, J.M., HENZI, S.P., PERRETT, D.I., WADEE, A.A.; Common HLA alleles associated with health, but not with facial attractiveness. **PLoS One** 2, e640. 2007.

D'ÁVILA, F. B. – L'immigration au Brésil. Rio de Janeiro, Agir, 1956.

DOUGLAS J.A., Baby Love? Oxytocin-Dopamine Interactions in Mother-Infant Bonding. **Endocrinology**, 151(5):1978–1980, May 2010.

- DOVING, K. B. and TROTIER, D. Structure and function of the vomeronasal organ. **J. Exp. Biol.** 201, p. 2913-2925. 1998.
- DRICKAMER LC; Oestrous female house mice discriminate dominant from subordinate males and sons of dominant from sons of subordinate males by odour cues. **AnimBehav** 43:868–870. 1992.
- DULAC, C. and WAGNER, S. Genetic Analysis of Brain Circuits Underlying Pheromone Signaling. **Annual Review of Genetics**. Vol. 40: 449-467, 2006.
- DUNN, P. E. Biochemical aspects of insect immunity. **Annual Review of Entomology**, Stanford, v.31, p.321-339, 1986.
- EDWARDS, J.C. and BARNARD, C.J. The effects of *Trichinella* infection on intersexual interactions between mice. **Anim. Behav.** 38, p. 533–540, 1987.
- EHMAN, K.D. and SCOTT M.E. Urinary odour preferences of MHC congeneric female mice, *Mus domesticus*: implications for kin recognition and detection of parasitized males. **Anim. Behav.** 62, 781–789, 2001
- ENGSTROM, Y. Induction and regulation of antimicrobial peptides in *Drosophila*. **Devl Comp. Immunol.** 23, 345–358, 1999.
- FERDIG, M. T., BEERNSTEN, B. T., SPRAY, F. J., Li, J. & CHRISTENSEN, B. M. Reproductive costs associated with resistance in a mosquito–filarial worm system. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 49, 756–762. 1993.
- FOLSTAD, I. & KARTER A. J. Parasites, bright males, and the immunocompetence handicap. **Am. Nat.** 139, 603–622. 1992.
- FRANC, N. C.; WHITE, K. Innate recognition in insect immunity and development: new approaches in *Drosophila*. Special issue: Innate recognition systems in host defence. **Microbes and Infection**, Paris, v.2, n.30, p.243-250, 2000.
- GILLESPIE, J. P., KANOST, M. R. & TRENZCEK, T. Biological mediators of insect immunity. **A. Rev. Entomol.** 42, 611–643. 1997.

GÖTZ, P.; BOMAN, H. G. Insect immunity. In: KERKUT, G. A.; GILBERT, L. I. (Ed.). *Comprehensive insect physiology, biochemistry and pharmacology*. **Great Britain: Pergamon Press**, p.453-485. 1985.

GOURBAL, B.E. and GABRION, C. A study of mate choice in mice with experimental *Taenia crassiceps* cysticercosis: can males choose? *Can. J. Zool.* 82, 635–643. 2004.

GROZINGER, CM; SHARABASH, NM; WHITWELD, CW; ROBINSON, GE; Pheromone-mediated gene expression in the honey bee brain. **Proc Natl Acad Sci USA** 100(Suppl 2):14519–14525. 2003.

HAMILTON, W; AXELROD R and TANESE R; Sexual selection as an adaptation to resist parasites(a review). **Proc Natl Acad Sci U S A** 87:3566–3573. 1990.

HAMILTON, WJ; POULIN R .The Hamilton and Zuk hypothesis revisited: a meta-analytical approach. **Behaviour** 134:299–320. 1997.

HAVLICEK, J., ROBERTS, S.C., FLEGR, J. Women's preference for dominant male odour: effects of menstrual cycle and relationship status. **Biol. Lett.** 1, 256 - 259. 2005.

HEDRICK, P.W., BLACK, F.L., HLA and mate selection: no evidence in South Amerindians. **Am. J. Hum. Genet.** 61, 505—511. 1997.

HEDRICK, P.W., LOESCHCKE, V.; MHC and mate selection in humans? **Trends Ecol. Evol.** 11, 24. 1996.

HILDEBRAND JG. Analysis of chemical signals by nervous systems. **Proc**

HILL, A. V. S., E.M. ALLSOPP, D. DWIATKOWSKI, N.M. ANSTEY, P. TWUMASI, P. A. ROWE, S. BENNETT, D. BREWSTER, A. J. MCMICHAEL, and B. M. GREENWOOD. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. **Nature**. London, 352: 595–600. 1991.

HOOVER SE, KEELING CI, WINSTON ML, SLESSOR KN. The effect of queen pheromones on worker honey bee ovary development. **Naturwissenschaften** 90(10):477–480. 2003.

HURST JL. Urine marking in populations of wild house mice *Mus domesticus* Rutt. III. Communications between the sexes. **Anim Behav** 40:233–243. 1990.

INSEL TR, HULIHAN T. A gender-specific mechanism for pair bonding: oxytocin and partner preference formation in monogamous voles. **Behav Neurosci**; 109:782–9. 1995.

INSEL TR, SHAPIRO LE. Oxytocin receptor distribution reflects social organization in monogamous and polygamous voles. **Proc Natl Acad Sci, USA**; 89:5981–5. 1992.

JACOB, S., MCCLINTOCK, M.K., ZELANO, B., OBER, C., Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. **Nat. Genet.** 30, 175—179. 2002.

JIN, K., SPEED, T.P., THOMSON, G.; Tests of random mating for a highly polymorphic locus — application to HLA data. **Biometrics** 51, 1064—1076. 1995.

KARLSON P, LUSCHER M. PHEROMONES: a new term for a class of biologically active substances. **Nature** 183:55– 6. 1959.

KAVALIERS M, CHOLERIS E., and PFAFF W D. Genes, odours and the recognition of parasitized individuals by rodents. **TRENDS in Parasitology** Vol.21 No.9 September 2005

KAVALIERS, M. and COLWELL, D.D. Aversive and avoidance responses of female mice to the odors of parasitized males: neuromodulatory mechanisms and implications for mate choice. **Ethology** 95, 202–212. 2003.

KAVALIERS, M. and COLWELL, D.D. Odours of parasitized males induce aversive response in female mice. **Anim. Behav.** 50, 1161–1169. 1995.

KAVALIERS, M. et al. Altered responses to female odors in parasitized male mice: neuromodulatory mechanisms and relations to female choice. **Behav. Ecol. Sociobiol.** 40, 373–384. 1997.

KAVALIERS, M. et al. Analgesic responses of male mice exposed to the odours of parasitized females: effects of male sexual experience and infection status. **Behav. Neurosci.** 112, 1001–1011. 1998.

KAVALIERS, M. et al. Aversive and avoidance responses of female mice to the odors of males infected with an ectoparasite and the effects of prior familiarity. **Behav. Ecol. Sociobiol.** 54, 423–430. 2003.

KAVALIERS, M. et al. Brief exposure to the odour of a parasitized male alters the subsequent mate odour response of female mice. **Anim. Behav.** 65, 59–68. 2003.

KAVALIERS, M. et al. Impaired discrimination of and aversion to parasitized male odors by female oxytocin knockout mice. **Genes Brain Behav.** 2, 220–230. 2003.

KAVALIERS, M. et al. Olfactory-mediated parasite recognition and avoidance: linking genes to behavior. **Horm. Behav.** 46, 272–283. 2004.

KAVALIERS, M. et al. Recognition and avoidance of parasitized individuals in male mice involves genes for oxytocin and estrogen receptor a and b. **Genes Brain Behav.** (in press)

KAWASAKI, K.; KUBO, T.; NATORI, S. Presence of the Periplanetalectin-related protein family in the American cockroach *Periplaneta americana*. **Insect Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, v.26, n.4, p.355-364, 1996.

KELLIHER K.R. The combined role of the main olfactory and vomeronasal systems in social communication in mammals, **Hormones and Behavior**, 52 (5), pp. 561-570, 2007.

KLEIN SL, GAMBLE HR, NELSON RJ. *Trichinella spiralis* infection in voles alters female odor preference but not partner preference. **Behav Ecol Sociobiol** 45:323–329. 1999.

KLEIN, S.L. and NELSON, R.J. Activation of the immune– endocrine system with lipopolysaccharide reduces affiliative behaviors in voles. **Behav. Neurosci.** 113, 1042–1045. 1999.

KLEIN, S.L. et al. *Trichinella spiralis* alters female odor preferences, but not mate preferences, in voles. **Behav. Ecol. Sociobiol.** 45, 323–329. 1999.

KOELEGA, H.S., KFSTER, E.P. Some experiments on sex differences in odor perception. **Acad. Sci.** Ann N. Y.; 237, 234–246. 1974.

KOLATA, G. Gripe: a história da pandemia de 1918. Rio de Janeiro: Record, 382p. 2002.

KRAAIJEVELD, A. R. & GODFRAY, H. J. C. Trade-off between parasitoid resistance and larval competitive ability in *Drosophila melanogaster*. **Nature** 389, 278–280. 1997.

LEINDERS-ZUFALL T, BRENNAN P, WIDMAYER P, S PC, MAUL-PAVICIC A, et al. MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. **Science** 306:1033–37. 2004.

LEVY MSF, O papel da migração internacional na evolução da população brasileira (1872 a 1972). **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, vol.8 suppl.0 Junho, 1974.

LEWONTIN R Adaptation. **Sci Am** 239:213–230. 1978.

LEYDEN JJ. Bacteriology of the human axilla: Relationship to axillary odor. In: LADEN K, FELGER CB, editors. Antiperspirants and deodorants. **Cosmetic Science and Technology**, New York: Marcel Dekker, vol. 7, p. 311 – 20. 1988.

LIDDELL, K. Smell as a diagnostic marker, **Postgrad. Med. J.** 52, 136–138. 1976.

LITVINOWA, E.A. et al. High levels of circulating testosterone abolishes decline in scent attractiveness in antigen treated male mice. **Anim. Behav.** 27, 603–608. 2005.

LOCHMILLER, R. L. & DEERENBERG, C.; Trade-offs in evolutionary immunology: just what is the cost of immunity? **Oikos** 88, 87–98. 2000.

MCCLINTOCK MK. Human pheromones: primers, releasers, signalers, or modulators? In: WALLEN K, SCHNEIDER JE, editors. **Reproduction in context**. Cambridge, MA: MIT Press. p 355–420. 2000.

MEREDITH M. Human vomeronasal organ function: a critical review of best and worst cases. **Chem Senses**; 26:433– 45. 2001.

MEYER-FERNANDES, J. R.; LANZ-MENDOZA, H.; GONDIM, K. C.; WILLOTT, E.; WELLS, M. A. Ectonucleotid diphosphohydrolase activities in hemocytes of larvae *Manduca sexta*. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v.382, n.1, p.152- 159, 2000.

MÖLLER, A. P. & THORNHILL, R.; Bilateral symmetry and sexual selection: a meta-analysis. **Am. Nat.** 151, 174–192. 1998.

MØLLER, A. P., CHRISTE, P. & LUX, E. Parasitism, host Proc. R. Soc. Lond. B (2003) immune function, and sexual selection. Q. **Rev. Biol.** 74, 3–20. 1999.

MOORE, J. Parasites and the behavior of animals. Oxford series in ecology and evolution. Oxford University Press. 2002.

**Natl Acad Sci U S A** ;92:67 – 74. 1995.

NEGREIRO, M. C. C. de; ANDRADE, F. G. de; FALLEIROS, A. M. F. Sistema imunológico de defesa em insetos: uma abordagem em lagartas da soja, *Anticarsia gemmatilis* Hübner (Lepidoptera: Noctuidae), resistentes ao AgMNPV. Semina: **Ciências Agrárias**, Londrina, v. 25, n. 4, p. 293-308, out./dez. 2004.

NIERE, M; MEIBLITZER; DETTLOFF, M; WEISE, C; ZIEGLER, M; WIESNER, A. Insect immune activation by recombinant *Galleria mellonella* apoloporphin III. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v.1433. p.16- 26, 1999.

NORDLANDER, C., HAMMARSTRÖM, L., LINDBLOM, B., EDVARD SMITH, C.I.E., No role of HLA in mate selection. **Immunogenetics** 18, 429—431. 1983.

OBER, C., WEITKAMP, L.R., COX, N., DYTCH, H., KOSTYU, D., ELIAS, S., HLA and mate choice in humans. **Am. J. Hum. Genet.** 61, 497—504. 1997.

OMOTO, C.; ALVES, S. B. Mecanismos de defesa de insetos contra entomopatógenos. In: ALVES, S. B. (Ed.). **Controle microbiano de insetos**. 2.ed. Piracicaba: FEALQ, p.55-73. 1998.

PAUSE BM, RAACK N, SOJKA B, GFDER R, ALDENHOFF JB, FERSTL R.; Convergent and divergent effects of odors and emotions in depression. **Psychophysiology**; 40:209– 25. 2003.

PENN D, POTTS WK.; Chemical signals and parasite-mediated sexual selection. **Trends Ecol Evol** vol 13:391–396. 1998.

PENN, D. et al. Influenza infection neutralizes the attractiveness of male odours to female mice (*Mus musculus*). **Ethology** 104, 685–694. 1998.

PRETI G, CUTLER WB, HUGGINS GR, GARCIA CR, LAWLEY HJ..Human axillary secretions influence women' s menstrual cycles: the role of donor extracts from women. **HormBehav** 20:474-482. 1986.

RANTALA, J. MARKUS, JOKINEN . I, KORTET R, VAINIKKA A AND SUHONEN J. Do pheromones reveal male immunocompetence? **Proc. R. Soc. Lond. B** vol. 269 no. 1501 1681-1685. 22 August 2002.

RATCLIFFE, N. A. Insect cellular immunity and the recognition of foreignness. In: LACKIE, A. M. (Ed.). Zoological Symposium: immune mechanisms in invertebrate vectors. London: **The Zoological Society of London**, p.21-43. 1986.

RATCLIFFE, N. A.; ROWLEY, A. F. Cellular defence reactions of insect hemocytes in vitro: phagocytosis in a new suspension culture system. **Journal of Invertebrate Pathology**, San Diego, v.26, p.225-233, 1975.

RATCLIFFE, N. A.; ROWLEY, A. F.; FITZGEALD, S. W.; RHODES, C. P. Invertebrate immunity: basic concepts and recent advances. **International Review of Cytology**, New York, v.97, p.183-279, 1985.

RENWRANTZ, L. Lectins in molluscs and arthropods: their occurrence origin and roles in immunity. In: LACKIE, A. M. (Ed). **Immunity mechanisms in invertebrate vectors**. Oxford: Clarendon Press, p.81-93. 1986.

RICH TJ, HURST JL.; Scent marks as reliable signals of the competitive ability of mates. **AnimBehav** 56:727-735. 1998.

RIKOWSKI, A., GRAMMER, K., Human body odour, symmetry and attractiveness. **Proc. R. Soc. Lond. B** 266, 869-874. 1999.

ROBERTS, S.C., GOSLING, L.M., CARTER, V., PETRIE, M., MHC correlated odour preferences in humans and the use of oral contraceptives. **Proc. R. Soc. Lond. B** 275, 2715-2722. 2008..

ROBERTS, S.C., GOSLING, L.M., SPECTOR, T.D., MILLER, P., PENN, D.J., PETRIE, M., Body odor similarity of non-cohabiting twins. **Chem. Senses** 30, 651-656. 2005a.



ROBERTS, S.C., LITTLE, A.C., Good genes, complementary genes and human mate choice. **Genetica** 132, 309—321. 2008.

ROBERTS, S.C., LITTLE, A.C., GOSLING, L.M., JONES, B.C., PERRETT, D.I., CARTER, V., PETRIE, M.,. MHC-assortative facial preferences in humans. **Biol. Lett.** 1, 400—403. 2005b.

ROBERTS, S.C., LITTLE, A.C., GOSLING, L.M., PERRETT, D.I., CARTER, V., JONES, B.C., PENTON-VOAK, I.S., PETRIE, M., MHC-heterozygosity and human facial attractiveness. **Evol. Hum. Behav.** 26, 213—226. 2005c.

RODRIGUEZ I, FEINSTEIN P, MOMBAERTS P. Variable patterns of axonal projections of sensory neurons in the mouse vomeronasal system. **Cell** 97:199–208. 1999.

ROLFF, J. 2001 Bateman's principle and immunity. **Proc. R. Soc. Lond. B** 269, 867–872. (DOI 10.1098/rspb.2002.1959.)

ROSENBERG, L.T., COOPERMAN, D., PAYNE, R., HLA and mate selection. **Immunogenetics** 17, 89—93. 1983.

RUSSO, J.; BREHÉLIN, M.; CARTON, Y. Haemocyte changes in resistant and susceptible strains of *Drosophila melanogaster* caused by virulent and avirulent strains of the parasitic wasp *Leptopilina boulardi*. **Journal of Insect Physiology**, Oxford, v.47, p.167-172, 2001.

RYDER, J. J. & SIVA-JOTHY, M. T.; Quantitative genetics of immune function and body size in the house cricket, *Acheta domesticus*. **J. Evol. Biol.** 14, 646–653. 2001.

RYDER, J. J. & SIVA-JOTHY, M. T.; Male calling song provides a reliable signal of immune function in a cricket. **Proc. R. Soc. Lond. B** 267, 1171–1175. (DOI 10.1098/rspb.2000.1125.) 2000.

SALVADOR, A., VEIGA, J. P., MARTIN, J., LOPEZ, P., ABELANDA, M. & PUERTA, M. The cost of producing a sexual signal: testosterone increases the susceptibility of male lizards to ectoparasitic infestation. **Behav. Ecol.** 7, 145–150. 1996.

- SANS, M., ALVAREZ, I., CALLEGARI-JACQUES, S.M., SALZANO, F.M., Genetic similarity and mate selection in Uruguay. **J. Biosoc. Sci.** 26, 285—289. 1994.
- SANTOS, P.S.C., SCHINEMANN, J.A., GABARDO, J., BICALHO, M.D., New evidence that the MHC influences odor perception in humans: a study with 58 Southern Brazilian students. **Horm. Behav.** 47, 384—388. 2005.
- SCHAAL, B., COUREAUD, G., LANGLOLS, D., GINLÈS, C., SÉMON, E. AND PERRIER, G.; Chemical and behavioural characterization of the rabbit mammary pheromone. **Nature** 424, 68-72. 2003.
- SCHMID-HEMPEL, Paul. Variation in immune defence as a question of evolutionary ecology. **Proc. R. Soc. Lond. B** vol. 270 no. 1513 357-366. 22 February 2003.
- SEDDON, N., AMOS, W., MULDER, R.A., TOBIAS, J.A., Male heterozygosity predicts territory size, song structure and reproductive success in a cooperatively breeding bird. **Proc. Roy. Soc. Lond. B** 271, 1823—1829. 2004.
- SILVA, C. C. Aspectos do sistema imunológico dos insetos. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, Brasília, v.24, p.68-72, 2002.
- SINGH B. P., Chemosensation and genetic individuality. **Reproduction and fertility** 121, 529–539. 2001.
- SINGH, P. B., J. HERBERT, B. ROSER, L. ARNOTT, D. TUCKER, AND R. BROWN. Rearing rats in a germ-free environment eliminates their odors of individuality. **Journal of Chemical Ecology** 16:1667–1682. 1990.
- SIVA-JOTHY, M. T. A mechanistic link between parasite resistance and expression of a sexually selected trait in a damselfly. **Proc. R. Soc. Lond. B** 267, 2523–2527. (DOI 10.1098/rspb.2000.1315.) 2000.
- SMITH, F.V. et al. Social odours, hormone modulation and resistance to disease in male laboratory mice. **Anim. Behav.** 52, 141–157. 1996.
- SÖDERHÄLL, K. The prophenoloxidase activating system and melanization a recognition mechanism of arthropods: a review. **Development Comparative Immunology**, New York, v.6, p.601-611, 1982.

STERN K, MCCLINTOCK MK. Regulation of ovulation by human pheromones. **Nature** 392:177-179. 1998.

STRAND, M. R.; PECH, L. L. Immunological basis for compatibility in parasitoid-host relationships. **Annual Review of Entomology**, Stanford, v.40, p.31-56, 1995.

SUNDBERG H, DOVING K, NOVIKOV S AND URSIN H.; A method for studying responses and habituation to odors in rats **Behaviour Neural Biology** 34 113-119. 1998.

TANADA, Y.; KAYA, H. K. **Insect pathology**. San Diego: Academic Press, 1993.

TEIXEIRA, LUIZ ANTONIO. Medo e morte: Sobre a epidemia de gripe espanhola de 1918. **Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Instituto de Medicina Social**, 32p. Série Estudos em Saúde Coletiva, n.59. 1993.

THOMPSON N.R., MCMILLON R., NAPIER A. AND WEKESA S.K; Pregnancy block by MHC class I peptides is mediated via the production of inositol 1,4,5-trisphosphate in the mouse vomeronasal organ. **The Journal of Experimental Biology** 210, 1406-1412. 2007.

THORNHILL, R. & GANGESTAD, S. W. Human fluctuating asymmetry and sexual behavior. **Psychol. Sci.** 5, 297-302. 1994

THORNHILL, R., GANGESTAD, S.W., MILLER, R., SCHEYD, G., MCCOLLOUGH, J.K., FRANKLIN, M., Major histocompatibility complex genes, symmetry, and body scent attractiveness in men and women. **Behav. Ecol.** 14, 668-678. 2003.

THORNHILL, R., GANGESTAD, S.W., MILLER, R., SCHEYD, G., MCCOLLOUGH, J.K., FRANKLIN, M., Major histocompatibility complex genes, symmetry, and body scent attractiveness in men and women. **Behav. Ecol.** 14, 668-678. 2003.

TIZARD R IAN. – Imunologia Veterinária uma introdução - 6ª Ed. Roca Biomedicina, 2002

VAN DER LEE S, BOOT LM. Spontaneous pseudopregnancy in mice. **Acta Physiol Pharmacol Nee**;4:442-3. 1955.

VAN VALEN L. A New Evolutionary Law. **Evol Theory** 1:1-30. 1973.

- VAN VALEN L. Energy and Evolution. **Evol Theory** 1:179–229. 1976.
- VAN VALEN L. Evolution as a zero-sum game for energy. **Evol Theory** 4:289–300. 1980.
- VANDENBURGH JG. Effect of the presence of the male on the sexual maturation of female mice. **Endocrinology**; 81:345–9. 1967
- VENETI ZOE, CLARK E MICHAEL. KARR L. TIMOTHY , SAVAKIS CHARALAMBOS, AND BOURTZIS KOSTAS. Heads or Tails: Host-Parasite Interactions in the Drosophila-Wolbachia System. **Appl. Environ. Microbiol.** vol. 70 no. 9 5366-5372, September 2004.
- VENETI, ZC, MICHAEL E K, TIMOTHY L ,SAVAKIS C, AND BOURTZISK.HEADS or Tails: Host-Parasite Interactions in the Drosophila-Wolbachia System. **APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY**, p. 5366–5372 Vol. 70, No. 9. Sept. 2004.
- VIITALA J, KORPIMAKI E, PALOKANGAS P, KOIVULA M, Attraction of kestrels to vole scent marks visible in ultraviolet light. **Nature** 373: 425–427. 1995.
- WAGNER E, FRANK MM. Therapeutic potential of complement modulation. **Nat Rev Drug Discov**;9(1):43-56. 2010.
- WATSON, P.W. & THORNHILL, R. Fluctuating asymmetry and sexual selection. **Trends Ecol. Evol.** 9, 21–25. 1994.
- WEDEKIND C, FOLSTAD I, Adaptive or nonadaptive immunosuppression by sex hormones? **Am Nat** 143:936–938. 1994.
- WEKESA, K. S. AND ANHOLT, R. R. H. Differential expression of G proteins in the mouse olfactory system. **Brain Res.** 837, 117-126. 1999.
- WELLER L, WELLER A.; Human menstrual synchrony: a critical assessment. **Neurosci Biobehav Rev** 17:427-439. 1993.
- WHITTEN WK. Modification of the estrous cycle of the mouse by external stimuli associated with the male. **J Endocrinol**;13: 399–404. 1956.

WHO. World Health Organization. *Constitution of the World Health Organization – Basic Documents*, Forty-fifth edition, Supplement, 1-18p, October 2006.

WILLIS C, POULIN R, Preference of female rats for the odour of non-parasitized males: the smell of good genes. **Folia Parasitol** 47:6–10. 2000.

WILLIS C, POULIN R, Preference of females for the odours of non-parasitized males: the smell of good genes. **Folia Parasitol**. (Praha) 47, 6–10. 2002.

WILLOTT, E.; TRENCZEK, T.; THROWER, L.; KANOST, M. R. Immunochemical identification of insect populations monoclonal antibodies distinguish four major hemocytotypes in *Manduca sexta*. **European Journal of Cell Biology, Stuttgart**, v.65, p.417-423, 1994.

WILLSE A., KWAK J., YAMAZAKI K., PRETI G., WAHL J. H., BEAUCHAMP G. K. ; Individual odortypes: interaction of MHC and background genes. **Immunogenetics** 58, 967–982. (doi:10.1007/s00251-006-0162-x). 2006.

WILSON, R.; CHEN, C.; RATCLIFFE, N. A.; CHEN, C. W. Innate immunity in insects: the role of multiple, endogenous serum lectins in the recognition of foreign invaders in the cockroach, *Blaberus discoidalis*. **Journal of Immunology**, Baltimore, v.162, p.1590-1596, 1999.

WOBST B, ZAVAZAVA N, LUSZYK D, LANGE K, USSAT S, EGGERT F, FERSTL R AND MULLER-RUCHHOLTZ W; Molecular forms of soluble HLA in body fluids: potential determinants of body odor cues. **Genetica** 104 275–283. 1999.

WYATT TD. Pheromones and animal behaviour. **Cambridge7** Cambridge

WYSOCKI, C. J. AND LEPRI, J. J.; Consequence of removing the vomeronasal organ. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.** 39, 661-669. 1991.

YAMAGUCHI M, YAMAZAKI K, BEAUCHAMP GK, BARD J, THOMAS L AND BOYSE EA ; Distinctive urinary odors governed by the major histocompatibility locus of the mouse. **Proceedings National Academy of Sciences USA** 78 5817–5820. 1981.

YAMAZAKI K, YAMAGUCHI M, BARANOSKI L, BARD J, BOYSE EA AND THOMAS L; Recognition among mice. Evidence from the use of a Y-maze differentially scented by congenic mice of different major histocompatibility types **Journal of Experimental Medicine** 150 755–760. 1979.

YAMAZAKI, K. et al. Presence of mouse mammary tumor virus specifically alters the body odor of mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.** 99, 5612–5615. 2002.

ZALA SM, POTTS WK, PENN DJ; Scent-marking displays provide honest signals of health and infection. **Behavioral Ecology** 15:338-344. 2004.

ZARBIN, PAULO H. G.; FERREIRA, J. TÉRCIO B.; LEAL, WALTER S.. Metodologias gerais empregadas no isolamento e identificação estrutural de feromônios de insetos. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 22, n. 2, Apr. 1999 .

ZASLOFF, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. **Nature**. 415, 389–395. 2002.

ZIEGLER, A., EHLERS, A., FORBES, S., TROWSDALE, J., VOLZ, A., YOUNGER, R., BECK, S., Polymorphisms in olfactory receptor genes: a cautionary note. **Hum. Immunol.** 61, 1281–1284. 2000.

ZIPFEL PF, SKERKA C. Complement regulators and inhibitory proteins. **Nat Rev Immunol**;9(10):729-40. 2009.

ZUK, M.; Parasites, bright males and the immunocompetence handicap. **Am. Nat.** 139, 603–622. 1993.