

CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE DDT E OS TÍTULOS DE ANTICORPOS ANTIDIFITÉRICOS EM MENINAS *

Marisa C. Lobo da Costa **

RSPUB9/444

LOBO DA COSTA, M. C. *Correlação entre os níveis séricos de DDT e os títulos de anticorpos antidifitéricos em meninas.* Rev. Saúde públ., S. Paulo, 13: 32-42, 1979.

RESUMO: Foram determinados níveis séricos de DDT e títulos de anticorpos antidifitéricos em 28 meninas vacinadas, com a finalidade de estabelecer uma possível correlação. Para a determinação dos níveis de DDT empregou-se o método da cromatografia gasosa. Para a titulação de anticorpos empregou-se o método da inibição da hemaglutinação passiva. A análise estatística dos resultados, feita por métodos não paramétricos, mostrou existir correlação positiva entre presença de op-DDT, quantidade de pp-DDT e títulos de anticorpos. A possível influência do DDT no sistema AMP-cíclico das células imunocomponentes é discutida no trabalho, tentando explicar a correlação positiva encontrada.

UNITERMOS: DDT, níveis séricos. Anticorpos antidifitéricos. AMP cíclica. Crianças.

INTRODUÇÃO

O uso universal de inseticidas tem por objetivo a exterminação de vetores biológicos e a preservação da agro-pecuária contra a ação predatória de insetos. Essa finalidade tem sido amplamente alcançada, porém, à custa de um novo risco, isto é, dos efeitos potencialmente maléficos dos inseticidas. A literatura especializada é testemunha e espelho dessa grave preocupação.¹⁶

De todos os inseticidas sintéticos, o Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) tem sido o de uso mais universal e intensivo até anos recentes.⁵⁷ O poder inseticida do DDT foi descoberto por Paul Müller, em 1940, na Suíça, que o patenteou nos EUA

em 1944. Durante a 2ª Guerra Mundial foi amplamente utilizado pelo exército americano, em campanhas, em diversas regiões do mundo, e, a partir de então, seu uso se difundiu.¹⁶

Por suas características químicas e bioquímicas de persistência na cadeia alimentar, e por terem surgido já inúmeras raças resistentes de insetos, o DDT está sendo hoje paulatinamente substituído em muitos países desenvolvidos, por outras substâncias mais eficazes e menos persistentes. Entre nós, porém, e em alguns países com regiões malarígenas, continua em ampla utilização.³⁶ Como os interesses econômicos entram muitas vezes em conflito com as exigências de proteção ecológica, o DDT continua

* Resumo da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina da USP em 1977.

** Do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP — Av. Dr. Arnaldo, 455 — 01246 — São Paulo, SP — Brasil.

sendo produzido e exportado às toneladas por países que já proibiram o seu uso em seus próprios territórios.⁵⁷

A persistência do DDT (pó branco, pouco solúvel em água, solúvel em solventes orgânicos) é devida à sua grande estabilidade química e física e a sua biodegradação lenta e parcial. Como o DDT é portador de isomeria óptica, o produto comercial é uma mistura dos dois isômeros (op' DDT cerca de 23% e pp'DDT cerca de 77%) obtidos como composto de alto grau de pureza fazendo-se reagir uma molécula de clorobenzol com uma molécula de hidrato de cloral, em presença de ácido sulfúrico.³⁰ O DDT pode ser absorvido por inalação e ingestão, ou pela pele, dependendo do veículo utilizado. Normalmente é utilizado em dispersão aquosa de 75% de concentração, para borrifamento. Nos mamíferos, inclusive no homem, após ser absorvido por via oral ou respiratória, o DDT é degradado por duas vias: a via principal de metabolismo é a de sua transformação no composto insaturado DDE, através da perda de hidrogênio e cloro. O DDE é virtualmente não biodegradável, não sofrendo por isso transformação subsequente, e, por ser lipossolúvel, tenderá a ser depositado no organismo, especialmente no tecido adiposo. A via secundária de metabolização é a transformação no composto saturado DDD, através da substituição de um hidrogênio por um átomo de cloro, prosseguido então o metabolismo, através de uma série de compostos intermediários, até o DDA, que é hidrossolúvel e excretado pela bile, pelas fezes e pela urina²⁰.

A deposição do DDT em tecido adiposo humano é de conhecimento já antigo. Em publicação recente foi estabelecida a "Cartografia epidemiológica de resíduos de organoclorados no homem"⁵³ onde se demonstrou que em nenhum local do globo se deixou de detectar a presença de resíduos de DDT. Como o DDT é eliminado pelo leite materno e atravessa a barreira placentária, mesmo os recém-nascidos e

lactentes são portadores de quantidades detectáveis.^{17,38}

A principal fonte de contaminação, para os indivíduos que não estão ocupacionalmente expostos ao DDT, é a alimentação, especialmente as gorduras animais e vegetais.^{10,11,34} Por essa razão a OMS desde 1967 vem reunindo uma Comissão de Peritos em Pesticidas, com a finalidade de estudar a contaminação alimentar, e estabelecer, como recomendação, os níveis residuais permissíveis. Essas recomendações vêm sendo publicadas na Série Informes Técnicos.^{35,41,42,43,44,45,46}

Não se constatou, até o momento, nenhuma alteração de saúde tendo como causa comprovada o DDT, mesmo nos ocupacionalmente expostos, cujos níveis residuais são muito mais altos que na população geral.²¹ Descobriu-se apenas que em indivíduos com longa exposição ocupacional há um moderado aumento da atividade enzimática microsômica do fígado,³³ como, aliás, já se sabia dos animais de experimentação.^{14,18}

Há atualmente um considerável cabedal de conhecimentos sobre os múltiplos efeitos toxicológicos, farmacológicos e enzimáticos do DDT, recentemente revistos e atualizados por abrangente publicação.²³

Em relação aos sistemas imunológicos, a primeira notícia de um efeito potencial do DDT foi feita por Remmer⁴⁰ num trabalho em que a ação do inseticida é comparada à dos hormônios glicocorticóides. Trabalhando com ratos, Wasserman e col.⁵⁴ obtiveram um efeito de inibição na produção de anticorpos, e, posteriormente, trabalhando com coelhos, obtiveram o mesmo tipo de efeito.⁵⁵ No homem, estudando a vacina anti-tifóidea, também foi comprovada discreta inibição de anticorpogênese induzida pelo DDT,⁴⁸ mas outros autores, ao quantificar o efeito de imunossupressão, constataram que o DDT exerce pequeno efeito sobre os títulos de anticorpos, e, quando há diminuição dos níveis de anticorpos circulantes, essa diminuição é decorrente de doses muito altas.⁵²

Como hoje vivemos num ambiente quimicamente contaminado por inúmeros poluentes, cuja ação se começa apenas a compreender, é impossível afirmar categoricamente a inocuidade de agentes do tipo do DDT. Isso é especialmente verdade no tocante às crianças, que agora já iniciam a vida com uma considerável carga de contaminação, que será aumentada através da alimentação, desde a amamentação ao seio materno. Como a poluição química do ambiente por ação humana é fato muito recente, não houve ainda tempo suficiente para uma correta avaliação.⁵⁰ Pode ser que o sistema imunológico de lactentes e crianças seja particularmente susceptível, da mesma forma que já se demonstrou para outros poluentes ambientais: o mercúrio e o chumbo.⁴ Por esse motivo, resolvemos pesquisar o efeito da exposição atual alimentar, ao DDT, sobre a resposta imunitária de crianças da zona urbana na cidade de São Paulo, em 1975.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi selecionado um grupo de crianças do sexo feminino (para evitar possível diferença sexual na produção de anticorpos³¹ e/ou a diferença no armazenamento de inseticidas organoclorados¹⁵); eutróficas por critério clínico e pondo-estatural²⁸ (pela mesma razão acima citada, em relação à desnutrição), em duas creches da Prefeitura Municipal de São Paulo em 1975. O número de crianças foi de 28 ao final do trabalho, com idades variando entre 14 e 74 meses. Não houve discriminação de raça ou cor, e eram todas nascidas e moradoras permanentemente na cidade de São Paulo. Essas crianças já haviam recebido a primo-imunização (DPT — difteria, pertussis-tetano) completa (3 doses) há pelo menos 3 meses, no caso da primo-imunização, ou pelo menos um mês, no caso de dose de reforço. Foi obtida autorização por escrito dos pais para a colheita das amostras de sangue. Os dados da população investigada constam da Tabela 1. Foram selecionadas crianças de creches

municipais porque nesses estabelecimentos havia a anotação fidedigna de peso e estatura, bem como das datas de imunização. O grupo etário foi escolhido apenas por ser o grupo em que usualmente se aplica a primo-imunização. O número final não foi previamente determinado, mas efetivamente obtido entre aquelas que: se enquadravam nos pré-requisitos estabelecidos, contavam com a autorização paterna, e compareceram no dia da colheita de sangue.

A titulação de anticorpos foi feita através do método da hemaglutinação passiva segundo a técnica descrita por Stavitzki⁵¹ e Horsfall.²² Foram titulados anticorpos antidiftéricos por ser o toxóide diftérico um antígeno empregado de rotina na imunização básica, com eficácia comprovada,^{7,8,9,32} e para cuja titulação o método empregado já se revelou eficaz e reprodutível² inclusive entre nós.^{12,24}

Para a dosagem de DDT foi usado o método da cromatografia gasosa, após a extração do soro com n-hexana¹³, por ser o método mais sensível³⁷ e já empregado entre nós com comprovada eficácia pelos autores já citados.^{1,29,39,47,56} O cromatógrafo empregado foi do tipo Beckman, modelo CG 270, com detector de captura de elétrons de fonte de trítium.

O tratamento estatístico dos resultados foi feito através dos métodos não paramétricos (por causa do número de casos e da natureza não contínua das medidas-títulos-empregados) de independência de Fischer e Mann-Whitney (teste U) e teste de correlação de Kendall.⁴⁹

Com base nos resultados da dosagem de antitoxina padrão, estabeleceu-se um fator que foi utilizado para converter os títulos hemaglutinantes obtidos nos soros humanos em unidades antitóxicas por ml (UA/ml). Estes valores são apresentados na Tabela 2. Os dados dessa Tabela foram submetidos a tratamento estatístico a fim de

TABELA 1

Distribuição das crianças segundo a idade (meses), o peso (kg), a altura (cm) e o intervalo de tempo (Δt) entre a última vacina e a colheita de sangue (meses), nas creches municipais da Penha e Brooklin em 1975.

Identificação (iniciais)	Idade (meses)	Peso (kg)	Altura (cm)	Δt Intervalo (meses)
S.A.L.	14	9,800	75	5
A.C.O.	21	11,600	82	8
E.V.S.	31	14,100	90	13
E.M.S.	32	13,200	91	6
T.T.	32	12,300	87	12
C.P.	34	13,800	89	4
P.R.G.	34	15,200	92	15
C.P.C.	35	13,100	90	15
A.A.R.	35	15,500	92	10
J.M.S.	36	15,300	93	22
A.S.P.	37	18,000	109	4
P.P.M.	37	15,800	95	15
C.S.	38	17,400	101	19
C.S.S.	44	16,900	105	13
E.M.N.	52	16,300	104	1
P.M.S.	16	11,000	77	11
J.C.A.	17	12,000	76	12
A.M.C.	23	13,100	86	2
S.R.A.	24	12,800	87	7
D.S.P.	37	15,000	99	19
A.M.A.	44	16,600	97	15
E.P.A.	47	18,100	104	4
A.F.	47	17,500	101	17
C.S.L.	47	15,900	103	3
C.L.	50	16,000	102	14
A.S.P.	55	13,500	95	2
S.R.B.	70	28,000	114	1
A.F.D.	74	24,300	109	17

determinar se a idade das crianças, o intervalo entre a data da última dose de vacina e a data da colheita de sangue, e as duas variáveis associadas (idade e o inter-

valo de tempo) estão influenciando nos títulos de anticorpos. Para isso foi empregado o teste de correlação de Kendall, encontrando-se, a nível de 5%:

- | | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| a) idade X títulos | não correlacionados $\delta = 0$ |
| b) Δt X títulos | não correlacionados $\delta = 0$ |
| c) Δt e idade X títulos | não correlacionados $\delta = 0$ |

O resultado obtido equivale, do ponto de vista estatístico, à afirmação de que, para as análises subseqüentes, o grupo amostral pode ser tomado como homogêneo, isto é, como se todas as crianças tivessem a mesma idade e houvessem sido vacinadas

dentro do mesmo intervalo de tempo em relação à colheita de sangue.

As dosagens de DDT são apresentadas na Tabela 3, em que os casos foram distribuídos segundo a ordem crescente dos títulos de anticorpos. A esses dados foram

TABELA 2

Distribuição das crianças segundo a idade (meses), o intervalo de tempo (Δt) entre a última vacina e a coleta de sangue (meses) e o título de anticorpos anti-diftéricos e em unidades anti-tóxicas por ml (UA/ml) nas creches municipais da Penha e Brooklin em 1975.

Idade	Δt	Títulos	Unidades anti-tóxicas/ml
14	5	1/512	5,7
16	11	1/2048	22,7
17	12	1/2048	22,7
21	8	1/32	0,35
23	2	1/2048	22,7
24	7	1/1024	11,4
31	13	1/2	< 0,02
32	6	1/16	0,18
32	12	1/512	5,7
34	4	1/16	0,18
34	15	1/1028	1,4
35	10	1/512	5,7
35	15	1/2	< 0,02
36	22	1/512	5,7
37	4	1/128	1,4
37	15	1/32	0,35
37	19	1/2048	22,7
38	19	1/2	< 0,02
44	13	1/128	1,4
44	15	1/1024	11,4
47	4	1/1024	11,4
47	3	1/2048	22,7
47	17	1/1024	11,4
50	14	1/1024	11,4
52	1	1/512	5,7
55	2	1/2048	22,7
70	1	1/4096	45,5
74	17	1/1024	11,4

aplicados os testes de correlação de Kendall e de independência de Fischer e Mann-Whitney, e encontrou-se que:

a) *Em relação ao op' DDT*

— *Teste de Kendall* (teste de correlação) a nível de 5% admite-se que as variáveis título e op' DDT *estão correlacionadas* estatisticamente, e o coeficiente de correlação estimado é $\delta = 0,47$.

op' presente \longrightarrow título alto.

op' ausente \longrightarrow título baixo.

Não foi aplicado o teste de Mann-Whitney, pois há um grande número de observações repetidas (ausência de op' DDT) e isso distorce o resultado do teste.)

— *Teste de Fischer* (teste de independência)

a nível de 5% admite-se que as variáveis *título* e *op' DDT* são dependentes estatisticamente.

O teste da presença "versus" ausência de op' DDT em relação aos títulos é o único tratamento possível para esses dados.

TABELA 3

Distribuição dos soros das crianças, segundo os títulos de anticorpos antidiftéricos (UA/ml), as concentrações de op'DDT, pp'DDT e pp'DDE (em p.p.b.) nas creches municipais da Penha e Brooklin, em 1975.

Títulos de anticorpos (UA/ml)	op'DDT (ppb)	pp'DDT (ppb)	pp'DDE (ppb)
< 0,02	—	9	10
< 0,02	—	2	6
< 0,02	—	—	1
0,18	—	10	7
0,18	—	9	5
0,35	—	—	7
0,35	—	—	10
1,4	—	—	1
1,4	—	12	29
1,4	—	5	12
5,7	—	—	12
5,7	—	—	8
5,7	—	7	10
5,7	—	7	9
5,7	—	6	8
11,4	—	21	1
11,4	11	10	6
11,4	—	—	7
11,4	—	3	9
11,4	—	8	9
11,4	9	8	3
22,7	—	2	6
22,7	—	13	4
22,7	—	3	11
22,7	—	14	8
22,7	42	33	8
22,7	21	20	6
45,5	17	18	2

b) *Em relação ao pp'DDT*

— *Teste de Kendall* (teste de correlação) a nível de 5%, admite-se que as variáveis título x pp'DDT estão correlacionadas estatisticamente, e o coeficiente de correlação estimado é $\delta = 0,35$.

— *Teste de Mann Whitney* (ou teste U) a nível de 5% admite-se que a posição do pp'DDT difere quanto a títulos altos e baixos, e mais ainda, que a média de pp'DDT para títulos

altos é maior que a média de pp'DDT para títulos baixos, com $\delta = 0,35$; assim, admite-se que:

pp'DDT alto \longrightarrow título alto.
pp'DDT baixo \longrightarrow título baixo.

c) *Em relação ao pp'DDE*

A nível de 5% não existe evidência estatística para supor que as variáveis estejam correlacionadas, isto é, admite-se como sendo não correlacionadas ($\delta = 0$).

— *Teste de Mann Whitney* (ou teste U) a nível de 5% não existe evidência estatística para supor que o fato de os títulos serem altos ou baixos altere a distribuição (quanto à posição) da variável pp'DDE.

Em resumo, o tratamento estatístico dos resultados evidenciou que a presença de op'DDT está correlacionada com títulos mais altos de anticorpos; a maior concentração de pp'DDT está correlacionada com títulos mais altos de anticorpos e, os níveis de pp'DDE (altos ou baixos) não estão correlacionados com os títulos de anticorpos.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a presença de op'DDT e pp'DDT no sangue reflete exposição recente a inseticida (circulando não metabolizado) ao passo que os traços de pp'DDE constituem índice de exposição crônica.¹⁵ A ausência de op'DDT em muitos casos que contêm pp'DDT é explicada não só pela maior concentração deste isômero no produto comercial, como também pelo mais rápido desaparecimento do op'DDT, que seria o isômero mais ativo, pelo menos em tecidos animais.¹⁹ Os níveis de inseticida encontrados são compatíveis com os da literatura para crianças da mesma faixa etária.⁵³ O mesmo se pode dizer dos títulos de anticorpos.^{2,32} Como 21 dos 28 casos estudados revelaram indícios de exposição recente ao DDT (presença de pp'DDT) pode-se afirmar que entre nós a contaminação com este composto continua sendo importante.

Quanto à correlação positiva encontrada, que está em desacordo com alguns dados experimentais já citados da literatura, pode ter uma explicação em descobertas recentes dos mecanismos de anticorpogênese. Os imunologistas vem estudando algumas drogas capazes de influenciar favoravelmente a formação de anticorpos, e entre essas drogas se destacam a teofilina e a cafeína, quando empregadas em doses moderadas,

e após a administração de antígenos.^{5,6} Essa potencialização na anticorpogênese, é dose-dependente, e pode estar ausente ou mesmo levar a uma resposta contrária, de inibição, quando níveis mais altos das drogas são empregados. A potencialização na anticorpogênese tanto se manifesta em termos de velocidade de ativação nas células imunocompetentes, quanto em termos dos títulos séricos de anticorpos. Como tanto a teofilina quanto a cafeína são drogas conhecidas como estabilizadoras dos níveis da AMP cíclica, os pesquisadores chegaram à conclusão de que "*eventos mediados pela AMP cíclica são componentes críticos da ativação e da regulação das células imune competentes.*"^{3,25} Assim, para os imunologistas, não restam dúvidas que drogas capazes de estabilizar ou aumentar os níveis de AMP cíclica junto às células imunocompetentes, serão, por essa razão, drogas imonoestimuladoras.

Ora, na literatura já existem muitos trabalhos a respeito dos efeitos do DDT sobre a AMP cíclica de vários tecidos. O aumento da neoglicogênese do fígado, do rim e do útero sob o efeito do DDT (em partes por milhão- ppm-) administrado a ratos é devido a alterações do metabolismo da AMP cíclica desses tecidos, segundo HRDINA e col.²³

Outro autor demonstrou que a adição de op'DDT e pp'DDT (em ppm) em cultura de tecidos aumenta a formação de AMP cíclica marcada desses tecidos — fragmentos de rim e de fígado.²⁷ Também "in vivo" se demonstrou que o tratamento com pp'DDT na dieta aumenta a síntese de AMP cíclica marcada no fígado e no rim.²⁶ Provou-se que o pp'DDT aumenta de até 65% os valores de AMP cíclica anteriores à sua administração.²³

Até o momento, não encontramos na literatura nenhuma referência aos efeitos do DDT sobre os níveis de AMP cíclica do sistema imunocompetente, mas julgamos válido especular que, para explicar os resultados desta pesquisa, se possa admitir que o DDT nos níveis séricos aqui encontrados, esteja agindo como um estabiliza-

dor dos níveis de APM cíclica, e por isso, um estimulador dos níveis de anticorpos. Assim também se entenderia que, à semelhança das outras drogas estudadas (teofilina, cafeína), se os níveis séricos de DDT fossem muito mais altos que os encontrados, aproximando-se das doses experimentais usadas, o seu efeito poderia passar a ser o contrário, isto é, agiria como imunodepressor. Os experimentos relatados não teriam, pois, resultado contrário ao desta pesquisa, mas apenas espelhariam a consequência sobre o sistema imunológico, que seria obtida se os níveis de DDT fossem muito maiores. Desta forma, o resultado inócuo — ou até benéfico — a que chegamos, não deve nos trazer confiança, mas apenas servir de cauteloso alerta — a serem válidas as idéias teóricas expostas nesta discussão.

Finalmente, é preciso não esquecer a advertência de Deichmann¹⁶ de que uma simples correlação estatística, mesmo que existente, não pode ser imediatamente interpretada como correlação causal, uma vez que atualmente todos vivemos submetidos a um sem número de drogas e poluentes, não apenas inseticidas, mas também medicamentos, aditivos alimentares e resíduos industriais. Assim, os resultados obtidos no presente trabalho, apontam um novo caminho de pesquisa, bem como a necessidade de prosseguimento neste campo de investigação.

CONCLUSÕES

- 1 — A titulação de anticorpos antidiftéricos circulantes demonstrou níveis detectáveis, por hemaglutinação passiva, na maioria altos, porém compatíveis com os da literatura, para crianças previamente imunizadas de mesmo grupo etário.
- 2 — A análise estatística dos dados estabeleceu a não correlação e a independência entre os títulos de anticorpos e a idade das crianças, os títulos de anticorpos e o intervalo de tempo entre a última vacina aplicada e a colheita do sangue, e entre a idade e o intervalo de tempo associados e os títulos de anticorpos.
- 3 — As dosagens de DDT revelaram quantidades detectáveis do inseticida em todas as crianças da população amostral, em níveis compatíveis com os da literatura para o mesmo grupo etário, não ocupacionalmente exposto, de zona urbana, dosados pelo mesmo método.
- 4 — A análise estatística dos resultados revelou correlação positiva entre títulos de anticorpos e presença de op'DDT e pp'DDT no soro; a correlação foi negativa para o pp'DDE.
- 5 — A presença de pp'DDT detectado na maioria das crianças estudadas (21/28 casos) revela a exposição recente ao inseticida.
- 6 — A correlação positiva encontrada poderia ser explicada através da ação do DDT no sistema AMP cíclico dos linfócitos imunocompetentes, por analogia com o efeito neoglicogênico do inseticida no fígado e nos rins, através do mecanismo já demonstrado.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Samuel Schvartsman, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da USP, pela orientação deste trabalho e pela disponibilização dos meios para as dosagens de DDT. Ao Dr. Sebastião Timo Iaria, do Instituto de Ciências Biomédicas da USP, pela discussão e sugestões sobre titulação de anticorpos. Ao Dr. Hélio Ferreira, do Laboratório Syntex do Brasil, S.A., pela disponibilização de meios, e ao Sr. José Tavares, do mesmo laboratório pela realização das reações de hemaglutinação.

LOBO da COSTA, M. C. [Correlation between DDT serum levels and the diphtheric antibody titer in the female.] *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 13:32-42, 1979.

ABSTRACT: Diphtheric antibody titer and blood levels of DDT were determined in 28 female children in order to establish some possible correlation between the two. To measure the DDT level in the blood, the gas chromatographic method was employed; to titrate the antibodies, passive hemagglutination-inhibition was performed. The presence of *op*'DDT and the amount of *pp*'DDT were statistically correlated to the titer, and a positive correlation was established by non-parametric statistical methods. The possible influence of DDT on the cyclic AMP system of immune-active cells is discussed explaining these results.

UNITERMS: DDT, serum levels. Antibodies, diphtheric. Cyclic AMP. Child.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, W. F. *Níveis sanguíneos de DDT em indivíduos ocupacionalmente expostos e em pessoas sem exposição direta a este inseticida no Brasil*. São Paulo, 1972. [Tese de doutoramento — Faculdade de Saúde Pública USP].
2. ANUSZ, Z. & ABGARWICZ, A. Levels of diphteria and tetanus antibodies in children aged 0 — 14 years, determined by the passive haemagglutination test. *Prezegl. Epidemiol.*, 27:109-18, 1973.
3. ATKINSON, H. J. et al. Two novel stimuli of cyclic adenosine 3', 5' monophosphate (CAMP) in human lymphocytes. *J. Immunol.*, 115:1023-7, 1975.
4. BELANTI, J. Immunological responses to chemical pollutants. *Pediatrics*, 53: 843-4, 1974.
5. BRAUN, W. et al. Stimulation of antibody formation by pyran copolymer. *Proc. Soc. exp. Biol.*, New York, 133:171-5, 1970.
6. BRAUN, W. & ISHIZUKA, M. Cyclic AMP and immune response II — Phosphodiesterase inhibitors as potentiators of polynucleotide effects on antibody formation. *J. Immunol.*, 107:1036-42, 1971.
7. CHEN, B. L. et al. Studies on diphteria-pertussis-tetanus combined immunization in children. I — Heterologus interference of pertussis agglutinin and tetanus antitoxin response by preexisting latent diphteria immunity. *J. Immunol.*, 77:144-55, 1956.
8. CHEN, B. L. et al. Studies on diphteria-pertussis-tetanus combined immunization. II — Immune response after the primary vaccination. *J. Immunol.*, 79: 39-45, 1957.
9. CHEN, B. L. et al. Studies on diphteria-pertussis-tetanus combined immunization in children. III — Immune response after the booster vaccination. *J. Immunol.*, 79:393-400, 1957.
10. CORNELIUSS, P. E. Pesticide residues in total diet samples. *Pestic. Monit. J.*, 2:140-52, 1969.
11. CORNELIUSS, P. E. Pesticide residues in total diet samples. *Pestic. Monit. J.*, 5:313-30, 1972.
12. COTILLO Z., L. G. et al. Prova de Schick e dosagem de antitoxina diftérica circulante pela reação de hemaglutinação passiva em grupos populacionais de Serra do Navio e Vila Amazonas, no território federal do Amapá. *Arq. Fac. Hig. S. Paulo*, 20:215-21, 1966.
13. DALE, W. E. & MILLES, J. W. Quantitative method for determination of DDT and DDT metabolites in blood serum. *J. Ass. off. anal. chem.*, 53:1287-92, 1970.

14. DAVIES, J. E. Los plaguicidas y el ambiente. Cambios en el efecto de los plaguicidas sobre la salud del hombre. *Bol. Ofic. sanit. panamer.*, 74:480-90, 1973.
15. DAVIES, J. E. et al. An epidemiologic application of the study of DDE levels in whole blood. *Amer. J. publ. Hlth*, 59:435-41, 1969.
16. DEICHMANN, W. B. Chronic toxicity of organochlorine pesticides in man. In: Deichmann, W. B., ed. *Pesticides and environment; a continuing controversy*. New York, Intercontinental Medical Book, 1973, p. 347-20.
17. FISEROVA-BERGAROVA, V. et al. Levels of chlorinated hydrocarbon pesticides in human tissues. *Industr. Med. Surg.*, 36:65-70, 1967.
18. HART, L. G. & FOUTS, J. R. Effects of acute and chronic DDT administration on hepatic microsomal drug metabolism in the rat. *Proc. Soc. exp. Biol.*, New York, 114:388-92, 1963.
19. HAYES Jr., W. J. Dosage relationship associated with DDT in milk. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 38:19-28, 1976.
20. HAYES Jr., W. J. Review of the metabolism of chlorinated hydrogenated insecticides, specially in mammals. *Amer. Rev. Pharmacol.*, 5:27-52, 1965.
21. HOFFMANN, W. S. Clinical evaluation of the effects of pesticides on man. *Industr. Med. Surg.*, 38:289-92, 1968.
22. HORSFALL Jr., F. L. & TAMM, I. Fractional dilution procedures for precise titration of hemagglutinating viruses and hemagglutination-inhibiting antibodies. *J. Immunol.*, 70:253-9, 1953.
23. HRDINA, P. D. et al. DDT and related hydrocarbon insecticides: pharmacological basis of their toxicity in mammals. *Advanc. Pharmacol. Chemother.*, 12:33-88, 1975.
24. IARIA, S. T. & SANTOS, J. A. A. Dosegem de antitoxina diftérica circulante e prova de Schick em crianças escolares não vacinadas, internadas em uma instituição de assistência à infância no Município de S. Paulo (1962). *Arq. Fac. Hig. S. Paulo*, 18: 119-32, 1964.
25. ISHIZUKA, M. et al. Cyclic AMP effects on antibody formation and their similarities to hormone-mediated events. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 134:963-71, 1970.
26. KACEW, S. et al. Changes in kidney cortex gluconeogenic enzymes induced by 1,1,1, trichloro 2,2, bisparachloropheniletano (DDT). *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 181:234-43, 1972.
27. KACEW, S. et al. DDT induced stimulation of key gluconeogenic enzymes in rat kidney cortex. *Canad. J. Biochem.*, 50:225-9, 1972.
28. MARCONDES, E. et al. Estudo antropométrico de crianças brasileiras de zero a doze anos de idade. *An. Nestlé*, (84):74-5, 1970.
29. MELLO, A. M. Níveis residuais de DDT e DDE no soro de 200 crianças, na faixa etária de 7 a 10 anos, das zonas rural e urbana de Marília. Campinas, 1974. [Tese de Doutorado — Faculdade de Medicina, UNICAMP].
30. METCLAFF, R. L. Organic Inseticides: their chemistry and mode of action. *Advanc. Pest Control Res.*, 1:46-9, 1957.
31. MICHAELS, R. H. A sex difference in immunologic responsiveness. *Pediatrics*, 47:120-4, 1971.
32. MIURA, H. Response of infants to DPT inoculation combined with oral poliomyelites vaccine or inactivated measles vaccine. *Acta Paediat. jap.*, 10:79-80, 1968.
33. MORGAN, D. P. & ROAN, C. Liver function in workers having high tissues stores of chlorinated hydrocarbon pesticides. *Arch. environm. Hlth*, 29: 14-7, 1974.
34. OEHME, F. W. Significance of chemical residues in USA food-producing animals. *Toxicology*, 1:205-15, 1973.
35. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Comité de Expertos en Inseticidas, Ginebra, 1966. *Empleo Inócuo de los plaguicidas en Salud Pública; 16º informe*. Ginebra, 1967. (Ser. Inf. técn., 356).
36. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Comité de Expertos en Inseticidas, Ginebra, 1972. *El empleo inócuo de plaguicidas; 20º informe*. Ginebra, 1973. (Ser. Inf. técn., 513)
37. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Grupo Científico sobre Evaluación por Metodos Químicos y Bioquímicos de los Peligros de los Plaguicidas para el Hombre, Ginebra, 1974. *Informe*. Ginebra, 1975. (Ser. Inf. técn., 560).

38. POLISHUK, Z. W. et al. Effects of pregnancy on storage of organochlorine insecticides. *Arch. environm. Hlth*, 20:215-7, 1970.
39. PROCIANOY, R. S. *Contribuição ao estudo de níveis séricos de DDT em crianças em várias faixas de desenvolvimento e em adultos não expostos ocupacionalmente a esse inseticida na cidade de São Paulo*. São Paulo, 1975. [Dissertação para Mestrado — Faculdade de Medicina USP].
40. REMMER, H. Drugs as activators of drug enzymes. [Apresentado no 1st INTERNATIONAL PHARMACOLOGICAL MEETING, 1962]
41. REUNIÓN CONJUNTA FAO/OMS SOBRE RESÍDUOS DE PLAGUICIDAS, Ginebra, 1966. *Resíduos de plaguicidas en los alimentos; informe*. Ginebra, 1967. (OMS — Ser. Inf. técn., 370/FAO — Estudios Agropecuários, 73).
42. REUNIÓN CONJUNTA FAO/OMS SOBRE RESÍDUOS DE PLAGUICIDAS, Ginebra, 1968. *Resíduos de plaguicidas en los alimentos; informe*. Ginebra, 1969. (OMS — Ser. Inf. técn., 417/FAO — Estudios Agropecuários, 78).
43. REUNIÓN CONJUNTA FAO/OMS SOBRE RESÍDUOS DE PLAGUICIDAS, Roma, 1969. *Resíduos de plaguicidas en los alimentos; informe*. Ginebra, 1971. (OMS — Ser. Inf. técn., 458/FAO — Estudios Agropecuários, 84).
44. REUNIÓN CONJUNTA FAO/OMS SOBRE RESÍDUOS DE PLAGUICIDAS, Ginebra, 1971. *Resíduos de plaguicidas en los alimentos; informe*. Ginebra, 1972. (OMS — Ser. Inf. técn., 502/FAO — Estudios Agropecuários, 88).
45. REUNIÓN CONJUNTA FAO/OMS SOBRE RESÍDUOS DE PLAGUICIDAS, Roma, 1972. *Resíduos de plaguicidas en los alimentos; informe*. Ginebra, 1973. (OMS — Ser. Inf. técn., 525/FAO — Estudios Agropecuários, 90).
46. REUNIÓN CONJUNTA FAO/OMS SOBRE RESÍDUOS DE PLAGUICIDAS, Ginebra, 1973. *Resíduos de plaguicidas en los alimentos; informe*. Ginebra, 1975. (OMS — Ser. Inf. técn., 545/FAO — Estudios Agropecuários, 92).
47. SCHVARTSMAN, S. et al. Blood levels of DDT in non occupationally exposed mothers and new-born infants in a city in Brazil. *Environm. Qual. Safety*, 3:154-6, 1974.
48. SHIPLOV, J. Effect of DDT on antibody to typhoid vaccine in rabbits and man. *Immunol. Commun.*, 1:385-94, 1972.
49. SIEGEL, S. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. New York. McGraw-Hill, 1956.
50. STANDIFER, S. H. The susceptibility of the fetus and child to chemical pollutants. Industrial and agricultural chemicals. *Pediatrics*, 53:843-4, 1974.
51. STAVITSKY, A. B. Micromethods for the study of proteins and antibodies. I — Procedure and general applications of hemagglutination and hemagglutination-inhibition reactions with tannic acid and protein treated red blood cells. *J. Immunol.*, 72:360-7, 1954.
52. STREET, J. C. & SHARMA, R. P. Alteration of induced cellular and humoral immune responses by pesticides and chemicals of environmental concern: quantitative studies of immunosuppression by DDT, arochlor 1254, carbaryl, carbofuran and methylparathion. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 32: 587-602, 1975.
53. WASSERMANN, M. et al. Cartographie épidémiologique des résidus de composés organochlorés chez l'homme. *Bull. Med. leg. Toxicol.*, 18:255-65, 1975.
54. WASSERMAN, M. et al. Effects of organochlorine insecticides on body defense systems. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 160: 393-401, 1969.
55. WASSERMANN, M. et al. Immunological and detoxication interaction in pp'DDT fed rabbits. *Bull. environm. Contam. Toxicol.*, 6:426-35, 1971.
56. WASSERMANN, M. et al. Storage of organochlorine insecticides in the adipose tissue of people of S. Paulo, Brazil. *Industr. Med. Surg.*, 41:22-5, 1972.
57. WOODWELL, G. M. et al. DDT in the biosphere: where does it go. *Science*, 174:1101-7, 1971.

Recebido para publicação em 08/06/1978

Aprovado para publicação em 09/08/1978