

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



Tatiana Mota Xavier de Meneses

Exposição ao dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), seus isômeros e metabólitos em diferentes fases da vida e o risco de câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos observacionais

Rio de Janeiro

2022

Tatiana Mota Xavier de Meneses

Exposição ao dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), seus isômeros e metabólitos em diferentes fases da vida e o risco de câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos observacionais

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientadora: Prof.^a Dra. Rosane Vianna-Jorge.
Coorientador: Prof. Dr. Francisco Jose Roma Paumgarten.

Rio de Janeiro

2022

Título do trabalho em inglês: Exposure to dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT), its isomers and metabolites at different stages of life and the risk of breast cancer: a systematic review of observational studies.

M543e Meneses, Tatiana Mota Xavier de.
Exposição ao dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), seus isômeros e metabólitos em diferentes fases da vida e o risco de câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos observacionais / Tatiana Mota Xavier de Meneses. -- 2022.
100 f. : il.

Orientadora: Rosane Vianna-Jorge.
Coorientador: Francisco Jose Roma Paumgarten.
Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2022.
Bibliografia: f. 53-68.

1. Neoplasias da Mama. 2. Disruptores Endócrinos. 3. Praguicidas. 4. Agrotóxicos. 5. DDT. I. Título.

CDD 616.994

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348
Biblioteca de Saúde Pública

Tatiana Mota Xavier de Meneses

Exposição ao dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), seus isômeros e metabólitos em diferentes fases da vida e o risco de câncer de mama: uma revisão sistemática de estudos observacionais

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 19 de setembro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. João Paulo Machado Torres
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Katia Soares da Poça
Instituto Nacional de Câncer

Prof.^a Dra. Jamila Alessandra Perini
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Rita de Cássia Elias Estrela
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

Prof. Dr. Francisco José Roma Paumgartten
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2022

AGRADECIMENTOS

À Deus, que permitiu que eu ingressasse no doutorado, e principalmente, me mantivesse viva após a pandemia de COVID 19, e conseguisse concluir a tese.

À minha família por todo o apoio e que soube compreender minhas ausências.

Ao professor Francisco Jose Roma Paumgarten e à professora Rosane Viana-Jorge por me acolherem e me aceitarem, e possibilitarem a conclusão desse trabalho.

À toda equipe de pesquisa, Ana Gabriela Brito, Victoria Lobianco, Karine Seba, Daniely Regina de Freitas-Alves, cujo apoio foi fundamental para a realização e conclusão desse trabalho.

RESUMO

O Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) é considerado o primeiro pesticida moderno, mas seu uso foi banido por ser danoso ao meio ambiente e representar risco à saúde humana. A possibilidade da exposição continuada ao DDT aumentar o risco de alguns tipos de câncer, assume relevância enquanto pergunta científica. Estudos observacionais realizados na década de 1990 sugeriram que a exposição crônica ao DDT/DDE (diclorodifenildicloroetileno) elevava o risco de câncer de mama. Meta-análises posteriores, entretanto, não evidenciaram uma associação entre a exposição ao DDT/DDE e ocorrência de câncer de mama. Esse estudo se justifica em razão das altas taxas de cancer de mama, um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres no último triênio. O presente trabalho teve como objetivo analisar as diferenças entre os estudos observacionais realizados para tentar identificar quais aspectos do desenho destes estudos poderiam explicar as diferenças entre os achados. Para tanto, foi realizada uma nova revisão sistemática sobre exposição ao DDT e o risco de câncer de mama em mulheres, cujo protocolo foi registrado na base PROSPERO sob nº CRD42020209548. A busca bibliográfica foi realizada em quatro bases de dados (Pubmed, Scopus, Web of Science e BVS/Bireme), abrangendo todo o período disponível até 2022. Foram identificados 556 registros não duplicados, cujos resumos foram avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Foram incluídos na revisão estudos epidemiológicos observacionais originais que investigaram a associação entre exposição ao DDT ou seu metabólito, DDE, e a ocorrência de câncer de mama em mulheres adultas. Ao todo, foram elegíveis 58 estudos, sendo todos considerados de boa qualidade, de acordo com a Declaracao Strobe. Os níveis individuais de exposição a DDE foram comparados entre casos e controles em 50 estudos, com diferença significativa nos níveis medidos em sangue em 10/32 estudos ou em tecido para 10/17 estudos. Apenas 10 estudos relataram aumento no risco de câncer de mama com níveis de DDE mais elevados. Destes 3 analisaram níveis teciduais e 7 analisaram níveis plasmáticos, sendo 3 com ajuste da concentração em função da massa. Entre os 17 estudos que analisaram os níveis de pp'-DDT, apenas 4 encontraram associação com o risco para o câncer de mama, dos quais 2 indicam relação do risco com a idade em que ocorreu a exposição. Em conclusão, a associação entre exposição ao DDT e ocorrência de câncer de mama parece ser influenciada pela idade em que ocorreu a exposição, e pela espécie química usada para avaliação da contaminação individual.

Palavras-chave: câncer de mama; desreguladores endócrinos; pesticidas; agrotóxicos; DDT.

ABSTRACT

Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane (DDT) is considered to be the first modern pesticide, but its use was banned due to its harmful effects to the environment and to human health. Some observational studies have suggested that chronic exposure to DDT increases the risk of breast cancer. However, meta-analyses have not been able to demonstrate significant association between individual levels of contamination with DDT and the occurrence of breast cancer. The lack of consensus in the findings among many studies may be related to differences regarding how and when the exposure to DDT or its metabolites occurred or yet regarding which chemical species of DDT was measured to characterize the individual levels of exposure. Thus, the present work aimed to perform a comprehensive review of original observational studies evaluating individual levels of exposure to DDT or its isomers and the occurrence of breast cancer in women with the perspective of identifying which variables may contribute to the potential risk association. Therefore, a new systematic review was carried out, registered in PROSPERO database (CRD42020209548). The literature search was performed in four databases (Pubmed, Scopus, Web of Science and BVS/Bireme), covering the entire period available until 2022, resulting in the identification of 556 non-duplicated records. First, abstracts were evaluated for inclusion criteria (studies original observational epidemiological studies investigating the association between individual exposure to DDT/DDE and the occurrence of breast cancer in adult women). Second, the available full-text records were read for data extraction. Finally, 58 studies were included for analysis, all of which were considered of good quality (according strobe statement). Individual levels of exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) were compared between cases and controls in 50 studies, with a significant difference in levels measured in blood in 10/32 studies or in tissue for 10/17 studies. Only 10 studies reported an increase in breast cancer risk as a function of DDE levels, 3 of which analyzed tissue levels, whereas the other 7 analyzed plasma levels, 3 of which with concentrations adjusted to the circulating lipid mass. Among the 17 studies that analyzed the levels of pp'-DDT, only 4 reported an association of risk for breast cancer, 2 of which indicated a strong dependence on the age window of exposure. In conclusion, the characterization of the association between exposure to DDT and the occurrence of breast cancer seems to be influenced by the age at which the exposure occurred and by the chemical species of DDT.

Keywords: breast cancer; endocrine disruptors; pesticides; DDT.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Modelo teórico da produção, comercio, uso e disposição de pesticidas.....	13
Figura 2 -	Fluxograma descrevendo o processo de identificação e seleção de artigos para a revisão (Busca até 2022, N=27.538).....	32
Figura 3 -	Gráfico do tipo Forest Plot dos dados de OR e respectivo intervalo de confiança 95% para associações entre a exposição ao DDE e câncer de mama.....	45
Figura 4 -	Gráfico tipo Forest Plot dos OR e intervalos de confiança 95% para associações do DDT total e câncer de mama.....	46
Figura 5 -	Gráfico do tipo Forest Plot dos OR e intervalos de confiança 95% para associações do p-p'DDT e câncer de mama.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Identificação química de pp' DDT, pp'DDE e pp'DDD.....	18
Tabela 2 -	Identificação química de op' DDT, op'DDE e op'DDD.....	18
Tabela 3 -	Principais características dos artigos incluídos na revisão sistemática.....	39
Tabela 4 -	Artigos que analisaram níveis de exposição de DDE em sangue.....	43
Tabela 5 -	Artigos que analisaram níveis de exposição de DDE em tecido adiposo...	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REFERENCIAL TEORICO.....	12
2.1	EXPOSIÇÃO QUÍMICA- PESTICIDAS.....	12
2.2	DICLORO-DIFENIL-TRICLOROETANO (DDT): HISTÓRICO E CONTEXTOS DE USO.....	15
2.2.1	Dicloro-Difenil-Tricloroetano, seus isômeros e metabólitos.....	17
2.2.2	Efeitos do Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) em seres humanos.....	19
2.2.2.1	DDT e efeitos desreguladores endócrinos.....	21
2.3	CANCER DE MAMA.....	23
2.3.1	Dados Epidemiologicos.....	23
2.3.2	Fisiologia da mama.....	23
2.3.3	Historia Natural.....	24
2.3.4	Fatores de Risco.....	25
2.4	EXPOSIÇÃO AO DDT E RISCO DE CANCER DE MAMA.....	25
2.4.1	Estudos com animais.....	25
2.4.2	Estudos em humanos.....	26
3	JUSTIFICATIVA.....	28
4	OBJETIVO GERAL.....	29
4.1	OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	29
5	MÉTODOS.....	30
5.1	CRITERIOS DE INCLUSÃO.....	30
5.2	CRITERIOS DE EXCLUSÃO.....	30
5.3	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	33
5.4	ANÁLISE DOS DADOS.....	33
5.4.1	Análise de qualidade.....	33
5.4.2	Revisão da síntese qualitativa.....	34
6	RESULTADOS.....	35
7	DISCUSSÃO.....	48
8	CONCLUSÃO.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	ANEXO I – PROTOCOLO PROSPERO.....	69

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas do século XX e nos primeiros 15 anos do século XXI houve um notável crescimento do consumo de pesticidas no Brasil e no mundo (ALVES FILHO, 2002; BOMBARDI, 2017). Pesticidas, praguicidas, agroquímicos ou ainda “agrotóxicos” (termo usado exclusivamente no Brasil a partir da Lei de 1989) são “Compostos de substâncias químicas destinadas ao controle, destruição ou prevenção, direta ou indireta, de agentes patogênicos para plantas e animais úteis e às pessoas” de acordo com a Lei Federal no 7.802, de 1989, regulamentada pelo Decreto no 4.074, de 2002 (BRASIL, 2002a).

O principal uso (em volume) dessas substâncias ocorre na agricultura (especialmente monocultura, em grandes extensões), mas também são utilizadas em saúde pública, na eliminação e controle de vetores transmissores de doenças endêmicas, e no tratamento de madeira para construção, no armazenamento de grãos e sementes, na produção de flores, para combate a piolhos e outros parasitas, na pecuária etc (BRASIL, 1996).

O Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) foi amplamente utilizado como inseticida sintético na agricultura e no combate à malária no período da 2ª guerra e subsequente, tendo sido de alta eficiência e baixo custo (D'AMATO, TORRES E MALM, 2001; FERREIRA, 2002). O livro primavera silenciosa, publicado na década de 60, revela os danos causados ao meio ambiente com o uso de agrotóxicos (CARSON, 2010). No entanto, o primeiro artigo que trata da exposição ao DDT e da ocorrência de câncer de mama em humanos é publicado na década de 90 (WOLFF et al., 1993), após o banimento da substância em vários países do mundo na década de 70. A discussão das últimas décadas sobre os desreguladores endócrinos fomenta essa discussão.

Embora o DDT não seja mais utilizado como inseticida na agricultura, e seja excepcionalmente usado para o controle de vetores em alguns países, a sua presença ainda se faz sentir pela presença do seu metabólito DDE no tecido adiposo de humanos e na biota. O desaparecimento do DDT e metabólitos do ambiente humano é extremamente lento e a ocorrência atual de tumores mamários pode ter sido influenciada por exposição ocorrida décadas atrás (ATSDR,2020).

A partir de então, vários estudos se dedicaram a demonstrar essa relação e sem haver consenso na literatura até o presente momento. As revisões feitas, inicialmente com número pequeno de artigos (KEY & REEVES, 1994; ADAMI et al., 1995) e depois com um número

amostral maior (PARK et al., 2014), mas com apenas uma substância em investigação, o DDE e, posteriormente, com análise também de DDT em tamanho amostral maior (INGBER et al., 2013), não incluíram estudos que contemplassem outras fases da vida para exposição além da fase adulta. A proposta desse trabalho contempla estudos em outras fases da vida e inclui DDE, Total DDT e pp'DDT como substâncias de análise.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

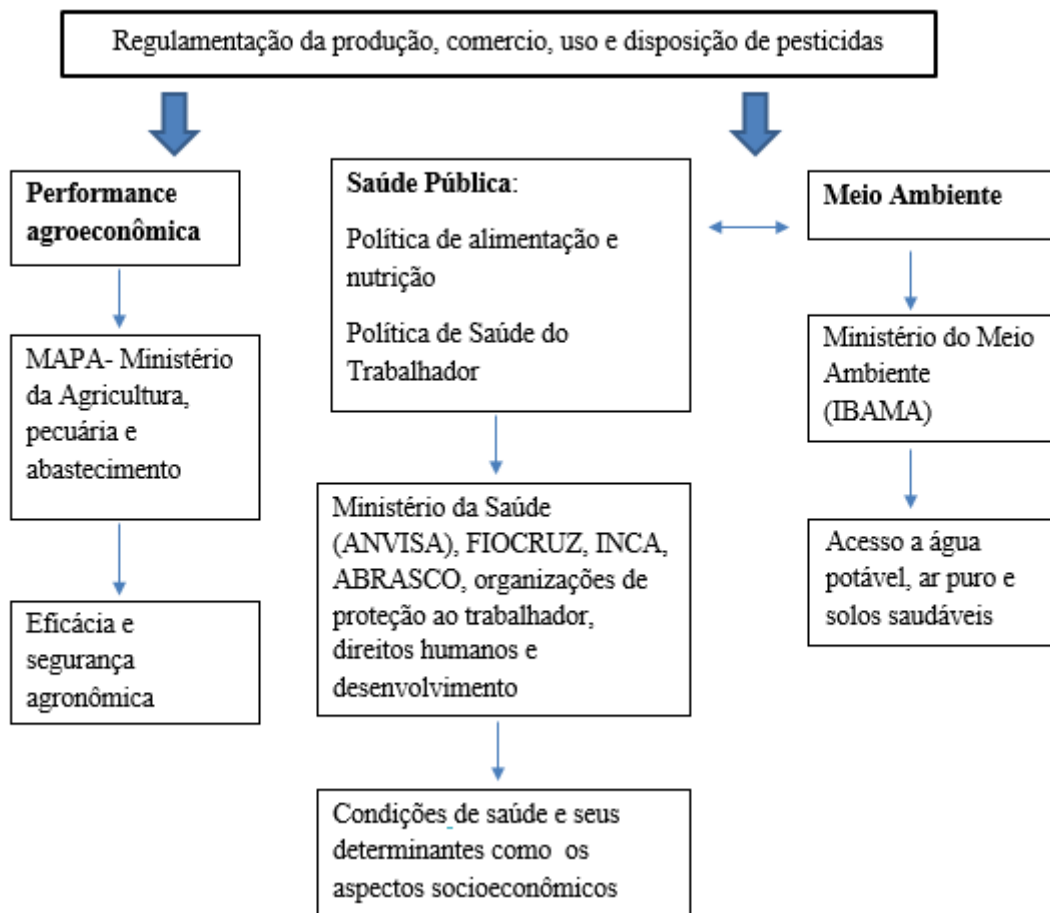
2.1 EXPOSIÇÃO QUÍMICA - PESTICIDAS

Nas últimas décadas do século XX, houve crescimento mundial do consumo de pesticidas de 4,3 vezes, na ordem de toneladas/ano, comumente interpretado como associado à revolução verde, que teria aumentado substancialmente a produtividade agrícola, particularmente nos países em desenvolvimento (ALVES FILHO, 2002; PAUMGARTTEN, 2020).

O Brasil é um dos maiores consumidores mundiais de pesticidas agrícolas. Nos primeiros 15 anos do século XXI, houve aumento de 135% no consumo de pesticidas no Brasil na ordem de tonelada/ano (BOMBARDI, 2017). A taxa de crescimento de importação de produtos formulados pelo país cresceu 700% a partir de 2008, 90% dos produtos formulados têm origem em material de outros países, especialmente da China (AUGUSTO et al., 2012). Entre 2007 e 2013, houve um aumento de 90,5% na comercialização de pesticidas e aumento de 19,5% de área plantada. O mercado nacional cresce mais que o dobro (190%) do que o crescimento mundial (93%) entre 2000 e 2010 (BRASIL, 2016a). É de grande importância o Ministério da Saúde estabelecer os padrões toxicológicos para essas substâncias e controlar seus locais de venda (Almeida et al., 1985).

Em relação à regulamentação relacionada aos pesticidas, há duas dimensões que se contrapõem que são a produção agrícola de um lado e os impactos ambientais e de saúde pública de outro (MORAES, 2019), conforme demonstrado no modelo teórico da Figura 1 abaixo.

Figura 1: Modelo teórico da produção, comércio, uso e disposição de pesticidas.



Fonte: A autora (adaptado a partir de MORAES, 2019).

Em relação aos aspectos de saúde pública, entre os determinantes de relevância para o presente estudo, encontram-se o trabalho rural infantil e da gestante. Segundo dados da organização internacional do trabalho (OIT) e do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), o trabalho infantil atingiu 160 milhões de crianças e adolescentes em todo o mundo em 2020, com aumento de 8,4 milhões nos últimos quatro anos (UNICEF e ILO, 2021).

Trabalhos perigosos, definidos como trabalhos que podem prejudicar a saúde, segurança ou moral, ou trabalho em atividades ilícitas, como uso para produção e tráfico de entorpecentes, ou em condições de escravidão, ou análogas à escravidão, em crianças de 05 a 17 anos chegaram a 79 milhões em 2020, aumento de 6,5 milhões de 2016 a 2020 (UNICEF e ILO, 2021). O setor agrícola é responsável por 70% das crianças e adolescentes

em trabalho infantil. A maior parte (72,1%) das crianças e adolescentes em trabalho infantil trabalham na sua unidade familiar (UNICEF e ILO, 2021). No contexto brasileiro, a PNAD (Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios) contínua de 2019 apresenta cenário semelhante: 1, 758 milhão de crianças de 05 a 17 anos em trabalho infantil, 706 mil nas piores formas. Chegam a 41,9% os que realizam trabalho perigoso no setor agrícola. Na condição de trabalhador familiar auxiliar estão 30,9% (IBGE,2020). No contexto familiar, cabe destaque também para a trabalhadora rural gestante. Apesar da escassez da literatura, Marchiori e Ferraz (2016) abordam o tema dos riscos para as gestantes rurais, tangenciando a temática no item do risco químico, sem, no entanto, abordar o uso dos agrotóxicos. Em relação aos trabalhadores em contato potencial com os agrotóxicos nas atividades laborais destacam-se: os dos setores agropecuários, os de saúde pública, os de firmas de eliminação de insetos, os de transporte e comércio e os de indústrias de formulação e síntese (BRASIL, 1996). Adicionalmente, há a intoxicação decorrente do uso doméstico de alguns pesticidas, principalmente inseticidas (AUGUSTO et al., 2012).

Pela Portaria 204 de 17 de fevereiro de 2016 (BRASIL, 2016b), a intoxicação exógena está entre as doenças e agravos de notificação compulsória, no entanto, em virtude do amplo uso dos pesticidas, permanece a lacuna donexo causal com o ambiente de exposição. Entre as dificuldades para o estabelecimento desse nexoo está o desconhecimento dos efeitos para a saúde associados com a exposição e a impossibilidade de exclusão de outras explicações causais, mormente quando se está diante de um caso particular (BRASIL, 2001). A contaminação direta pode ocorrer no ambiente ocupacional, pela manipulação de preparações concentradas dessas substâncias; ou ser ambiental (indireta), quando há contaminação de lençóis freáticos, córregos, lagoas, por poluição atmosférica, pulverização de produtos ou evaporação de produtos mal estocados ou por contaminação do solo, e por via alimentar pela exposição a resíduos nos alimentos ou a alimentos acidentalmente contaminados (MOREIRA et al., 2002).

Um estudo estimou que o custo social com intoxicações agudas do Paraná foi de 149 milhões de dólares custo esse que alguns autores alegam que poderia ser reduzido em 25 milhões de dólares a partir da implementação de políticas públicas de incentivo a agricultura orgânica (PORTO e SOARES; 2012).

Dados do Sinitox do período de 2007 a 2011 informam que os pesticidas são o terceiro grupo mais envolvido com intoxicações espontaneamente relatadas (incluindo principalmente intencionais ou tentativas de suicídio e acidentais) (11,8%), antecedidos por medicamentos (28,3%) e animais peçonhentos (23,7%). Ainda de acordo com essa

fonte, foram notificados 26.385 casos de intoxicações por pesticidas de uso agrícola, 13.922 por produtos de uso doméstico, 5.216 por produtos veterinários e 15.191 por raticidas. Em relação à subnotificação, para cada evento de agrotóxico notificado há 50 não notificados. Além da subnotificação, há lacuna de preenchimento nas fichas que alimentam o sistema, com ausência de informações importantes para vigilância epidemiológica, como, por exemplo, a identificação se é exposição ocupacional (PORTELA e TOURINHO; 2015).

Dados oficiais do Ministério da Saúde sobre agentes de combate às endemias indicam 5024 afastamentos do trabalho entre 2014 e 2018. Dos 319 óbitos, 109 foram fornecidos pelos familiares desses agentes para fins judiciais e 75 foram identificados e analisados entre 2013 e 2017. Mais de 75% morreram em idade produtiva e precoce em relação à expectativa de vida do brasileiro (FIOCRUZ, 2019). Historicamente, cabe destacar a exposição maciça desses trabalhadores aos agrotóxicos, em especial e de caráter emblemático, ao DDT. Corrobora com os achados de adoecimento e morte desses trabalhadores uma biografia relacionada ao combate à malária no Acre em que relata também que os cursos, na década de 60-70, não alertavam para o perigo da substância DDT nem para a necessidade de uso de EPI (Equipamentos de Proteção individual) ao manipulá-lo (MENDONÇA, 2019).

Tendo em vista o contexto dos usos dos pesticidas, cabe destacar o histórico e os contextos de uso do DDT.

2.2 DICLORO-DIFENIL-TRICLOROETANO (DDT): HISTÓRICO E CONTEXTOS DE USO

O Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) é um composto organoclorado de baixo custo, fácil síntese, estabilidade, persistência prolongada e elevada eficiência como inseticida segundo Agência Norte-Americana de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças (ATSDR) (TURUSOV et al., 2002; ATSDR, 2020). Tais propriedades, referidas no combate à malária, relatadas pelo entomologista suíço Paulo Muller, lhe conferiram o Prêmio Nobel de Medicina em 1939, apesar de ter sido sintetizado por Zeidler em 1874 (OMS, 1982 apud D'AMATO, TORRES E MALM, 2001). Inicialmente foi usado na saúde pública e na agricultura na chamada Revolução Verde. É um pesticida lipossolúvel amplamente usado após a 2ª guerra mundial no combate à dengue e à malária (TURUSOV et al., 2002; ATSDR, 2020).

Foi produzido em larga escala na Inglaterra em abril de 1943 e nos Estados Unidos, um mês depois. Inicialmente utilizado para controle de doenças, o uso em maior quantidade no setor agrícola ocorreu a partir de 1945, com o uso comercial (HARRISON, 1978 apud FERREIRA, 2002). Ficou mais amplamente conhecido por causa do livro Primavera Silenciosa de Rachel Carson que retratou danos ao meio ambiente (CARSON, 2010). Atualmente é produzido na Índia, sendo comercializado puro ou reformulado para países africanos. DDT também ainda é usado como um intermediário na produção do pesticida dicofol (Kelthane) e de tinta anti-incrustante (IARC, 2018).

O DDT é considerado um Poluente Orgânico Persistente (POP) e foi banido internacionalmente na década de 70, embora seu uso em escala limitada tenha sido posteriormente autorizado pela Convenção de Estocolmo em 2004 (BRANCO, 2016). Os POPs são substâncias que abrangem um conjunto de características de persistência; de possibilidade de serem transportados por longas distâncias; de capacidade de bioacumulação e de toxicidade para organismos vivos, incluindo os seres humanos. São substâncias provenientes de atividades antrópicas (WHO, 2003). Os POPs reconhecidos na Convenção de Estocolmo foram divididos em três grandes grupos: praguicidas; produtos industriais; e subprodutos da produção, uso ou incineração de organohalogenados (YOGUI et al, 2020).

No Brasil, a Campanha de Erradicação da Malária (CEM), que previa o uso do DDT para dedetizações com validade de 06 meses de efeito residual, se iniciou com a lei 4709 de 28-07-1965 e foi findada em 2001 (MENDONÇA, 2019). A CEM dispunha, além de autonomia administrativa e financeira, de quadro de pessoal e orçamento próprios. A campanha tinha capacidade técnica e operacional para executar suas ações de cobertura integral das medidas de controle em todas as áreas maláricas do país (LOIOLA et al., 2002). Mais tarde, a CEM mudaria seu nome para Superintendência de Campanhas de Saúde Pública (SUCAM). A última compra efetuada pela Fundação Nacional de Saúde (atual FUNASA) foi de 3 mil toneladas em 1991 (MENDONÇA, 2019) e a proibição de seu uso no Brasil foi formalizada pela Lei nº. 11.936 de 14 de maio de 2009 (BRASIL, 2009).

Foram observadas contaminações por DDT em cidade dos meninos, em Duque de Caxias, Estado do Rio de Janeiro. No local, funcionava o Centro de Promoção Social Abrigo Cristo Redentor, desde a década de 40, que abrigava internados de 03 a 18 anos de idade. A partir de 1947, nesse local, passou a funcionar o Instituto de Malariologia, vinculado ao Ministério da Educação e Saúde, à época, que sediava uma fábrica de organoclorados. Entre 1961 e 1965, o estabelecimento foi desativado e cerca de 300 a 400

toneladas de pesticidas foram deixados no local. A partir de então, apesar da ausência de informações sobre o uso das instalações e das sobras de pesticidas, as atividades do Centro de Promoção Social permaneciam. Apenas em 1995, a área ficou sob responsabilidade da secretaria de assistência social. Apenas a partir de 1989, surgiu a preocupação com as questões de saúde e com a contaminação ambiental em função da venda dos inseticidas em feira livre, noticiados pela imprensa. E essa área tornou-se alvo para estudos sobre contaminação com agrotóxicos organoclorados. Hoje a área compreende 1400 famílias, sendo cerca de 370 a população alvo das pesquisas por estar mais próxima fisicamente dos depósitos dos compostos químicos (BRASIL, 2003).

2.2.1 Dicloro-Difenil-Tricloroetano, seus isômeros e metabólitos

O termo DDT refere-se ao produto 1,1'-(2,2,2-tricloroetilideno) bis[4-clorobenzeno]), ou 1,1,1-tricloro-2,2-bis-(p-clorofenil) etano 14. O diclorodifeniltricloroetano (DDT) é o mais conhecido dentre os inseticidas do grupo dos organoclorados (D'AMATO et al., 2002). O termo também é aplicado a produtos comerciais constituídos principalmente pelo isômero p,p'- DDT (Tabela 1), com proporções menores de outros análogos, como o o,p'-DDT (Tabela 2) (ATSDR, 2020).

O inseticida DDT é constituído, em geral, pela seguinte formulação: p,p'- DDT (77,1%), o,p'- DDT (14,9%), p,p'- DDD (0,3%), o,p'- DDD (0,1%) e impurezas (3,5%). Todos os isômeros são substâncias sólidas, brancas, inodoras e insípidas, com a fórmula empírica C₁₄H₉Cl₅ (D'AMATO et al, 2002).

Tabela 1: Identificação química de p,p'-DDT e p,p'-DDE e p,p'-DDD

Sigla	p-p' DDT	p-p' DDE	p-p' DDD
Nome químico oficial e sinônimos	4,4'-DDT; 1,1,1-tricloro-2,2-bis(pclorofenil)etano, diclorodifeniltricloroetano; DDT; 1,1'-(2,2,2-tricloroetilideno)bis(4clorobenzeno); α-α-bis(p-clorofenil)-β-β-tricloroetano, Genitox, Anofex, Detoxan, Neocid, Geiscol, Pentaclorin, Dicofanoe Clorofenstano	4,4'-DDE; diclorodifenil-dicloroetano; 1,1-dicloro-2,2-bis(pclorofenil)etileno; 1,1'-(2-cloroetilideno)bis(4-clorobenzeno)-DDE	4,4'-DDD; DDD; 1,1-dicloro-2,2-bis(pclorofenil)etano; 1,1-bis(4clorofenil)-2,2-dicloroetano, TDE, tetraclorodifeniletano, Rothane; Dilene
Fórmula química	C ₄ H ₉ Cl ₅	C ₄ H ₈ Cl ₄	C ₄ H ₁₀ Cl ₄
Estrutura química			

Fonte: ATSDR, 2020

Tabela 2: Identificação química de o,p'-DDT e o,p'-DDE e o,p'-DDD

Sigla	o-p' DDT	o-p' DDE	o-p' DDD
Nome químico oficial e sinônimos	2,4'-DDT; 1,1,1-tricloro-2-(oclorofenil)-2-(pclorofenil)etano, diclorodifeniltricloroetano, o,p'-diclorodifenil-tricloroetano	2,4'-DDE; 1,1-dicloro-2(oclorofenil)-2(pclorofenil)etileno; 1 cloro-2-(2-2 dicloro)-1-(4-clorofenil)etilbenzeno	2,4'-DDD; Minotano, o-p' DDD; 1,1-dicloro-2-(oclorofenil) 2-(pclorofenil)etano; o-p'TDE, Choditano, 2-(oclorofenil) 2-(pclorofenil), Lisodren
Fórmula química	C ₄ H ₉ Cl ₅	C ₄ H ₈ Cl ₄	C ₄ H ₁₀ Cl ₄
Estrutura química			

Fonte: ATSDR, 2020

2.2.2 Efeitos do Dicloro-Difenil-Tricloroetano (DDT) em seres humanos

No contexto internacional, o DDT foi classificado pela Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (EPA-EUA) como pesticida pertencente à Classe Toxicológica B2, *i.e.*, ele foi capaz de causar câncer em animais de laboratório mas não há evidência de carcinogênese em humanos (EPA, 2021). Essa classificação foi corroborada pela IARC, que inseriu no grupo 2B a substância (IARC, 1991). A substância p,p'-DDT é a responsável pelo efeito inseticida (ATSDR,2020).

Apesar das proibições de produção e de uso, níveis de exposição para DDT podem ser especificados. Nos EUA, o Instituto Nacional de Segurança Ocupacional e Saúde (NIOSH) emitiu uma recomendação de nível máximo de exposição ponderada no tempo médio de 0,5 mg/m³. Já a Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais (ACGIH) destaca outro valor limite, com exposição máxima ponderada no tempo médio, de 1 mg/m³. Para a comissão européia, o limite máximo de resíduos é de 0,05 mg/kg (IARC, 2018). Timokhina, Yaglov e Nazimova, em estudo de revisão avaliando a associação entre a exposição ao DDT (inclusive pré- e pós-natal) e a ocorrência de efeitos na glândula supra-renal em animais, afirma que não há dose segura de consumo do DDT, mesmo abaixo das doses mínimas permitidas nos alimentos, em função de seus efeitos nos processos morfogenéticos (TIMOKHINA, YAGLOV E NAZIMOVA, 2021).

Uma base de dados de propriedades dos pesticidas da Universidade de Hertfordshire, na Inglaterra (LEWIS et al., 2016), descreve os efeitos do DDT e seus principais isômeros na saúde humana, como atuantes na carcinogênese, neurotoxicidade, efeitos negativos na reprodução e desenvolvimento e desregulação do sistema endócrino.

O DDT tem toxicidade aguda moderada quando administrado por via oral com LD50 de 250 mg/kg. Apesar de não atravessar a pele de mamíferos, é facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal (ATSDR,2020). Em humanos, doses orais de 11-30 mg/Kg/dia produzem quadros agudos de cefaleia ou náuseas reversíveis e convulsões ou tremores reversíveis (ATSDR, 2020).

Os efeitos agudos do DDT envolvem hiperexcitabilidade neuronal que se traduzem em descargas repetitivas de potenciais de ação após a estimulação sensorial, o que ocasiona hiper responsividade a estímulos e corresponde aos sintomas de tremores persistentes ou convulsões (KLAASSEN, 2008). Sintomas de envenenamento em humanos envolvem hiperestesia da boca e parte inferior da face, seguida de parestesia da mesma região e da

língua. Ocorrem, também, tonturas, tremores nas extremidades, confusão e vômitos, enquanto as convulsões ocorrem apenas em envenenamento grave (KLAASSEN, 2008).

Quanto à exposição crônica, o DDT é lipossolúvel e tende a se depositar no tecido adiposo (STELLMAN et al.,1998; SCHILDKRAUT et al.,1999). DDT e seus metabólitos são detectados em alimentos em todos os lugares no mundo (WHO, 2003) e o consumo de alimentos gordurosos de origem animal pode ser fonte de contaminação em humanos, já que a espécie humana está no topo da cadeia alimentar (NOREM & MEIRONITE,2000; HARRIS et al., 2001).

Níveis relativamente altos de DDT e seus metabólitos são encontrados em tecido adiposo humano, lipídeos séricos e na fração gordurosa do leite humano (BUSSER & SCHULTZ, 2000). Dados da Organização Mundial da Saúde indicam que DDT e DDE são encontrados em maior quantidade no leite materno do que no leite de vaca ou outros alimentos infantis, e sugerem que bebês amamentados podem receber maior exposição do que os não amamentados (WHO, 2003). Dessa forma, a exposição lactacional pode ser uma importante fonte de contaminação a ser considerada.

O DDT sofre biotransformação hepática, gerando DDE como principal metabólito. Este, por sua vez, é muito mais lentamente metabolizado do que o DDT (WHO, 1989), também se acumula nos tecidos gordurosos, e seu estudo é relevante por ser, entre isômeros e metabólitos, o que representa a maior carga corporal na população geral e indivíduos expostos no passado (IARC,1991). A excreção de DDT e seus metabólitos pode ocorrer na bile, na urina e no leite (ATSDR,2020).

Em relação aos efeitos em humanos, há elevado risco de câncer em função da exposição ao DDT decorrente do degelo que foi analisado em crianças que consomem peixes de rios da Cordilheira Oriental do Alasca (MINER et al,2018). Greenop et al. (2013) e Bagazoïtia et al. (2018) associaram a exposição a pesticidas diversos ao maior risco de desenvolvimento de tumores cerebrais em crianças de 0 a 15 anos. DDT está associado ao desenvolvimento de câncer de fígado, pulmão e linfomas em animas de laboratorio (RIBEIRO, 2012). Evidências sobre a exposição ao DDT em humanos é limitada. Há associação positiva para câncer de fígado, testículo e linfoma não Hodgkin (IARC,2018).

Há consistência nos estudos de exposição prolongada a DDT, DDE e DDD referentes ao aumento do risco de abortos e nascimentos prematuros, aumento de prevalência de sibilo em crianças, aumento de diabetes mellitus tipo 2 e aumento do risco de câncer de fígado. Não há consistência nas evidências para o desfecho de câncer de pâncreas, de endométrio e de mama em mulheres (ATSR, 2020), que é objeto desse estudo.

2.2.2.1 DDT e efeitos desreguladores endócrinos

De acordo com a *Environmental Protection Agency* (EPA), desreguladores endócrinos (DE) são definidos como “agente exógeno que interfere com síntese, secreção, transporte, ligação, ação ou eliminação de hormônio natural no corpo que são responsáveis pela manutenção, reprodução, desenvolvimento e/ou comportamento dos organismos” (EPA, 1997). O Programa Internacional de Segurança Química (IPCS), em acordo com o Japão, os EUA, o Canadá, a OECD e a União Européia, define os DE como "substância ou um composto exógeno que altera uma ou várias funções do sistema endócrino e tem, conseqüentemente, efeitos adversos sobre a saúde num organismo intacto, sua descendência, ou (sub) populações" (CEC,1999).

Alguns pesticidas, inclusive o DDT, são tidos como desreguladores endócrinos (DE), por serem substâncias de amplo alcance, sistêmico e intergeracional ao afetarem células germinativas (GORE et al., 2014). Os DE atuam em receptores específicos, e desencadeiam transcrição de genes e síntese de proteínas. Pode ocorrer estimulação ou inibição da ação do hormônio fisiológico e, também, a alteração da atividade das enzimas que participam da biossíntese ou degradação de hormônios esteróides (MEYER et al., 2003).

As vias de exposição aos DE são: respiratória, transplacentária, transdérmica ou digestiva, sendo que última opção é a responsável por aproximadamente 90% dos meios de exposição (WANG et al., 2017). A exposição aos DE está diretamente associada ao desenvolvimento de doenças, como obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica, alterações sexuais, reprodutivas, cardiovasculares e modificações neurológicas, além de variações na proliferação celular e carcinogênese (MUSCOGIURI et al., 2017; RODGERS et al., 2018).

São exemplos de efeitos de DE na saúde humana e animal, o câncer no sistema reprodutivo de filhas de mulheres que usaram dietilestilbestrol na gravidez, entre os anos de 1940 a 1970 (BIRKETT e LESTER, 2003); anomalias no sistema reprodutivo observadas em jacarés que habitavam um lago na Flórida contaminado com o pesticida DDT e seu metabólito DDE (GUILLETTE et al., 1996) e um estudo na Dinamarca que relata o declínio da qualidade do sêmen de homens durante aproximadamente 50 anos, entre os anos de 1938 e 1990 (CARLSEN et al., 1992).

Com relação aos possíveis efeitos de desregulação endócrina decorrentes da exposição ao DDT ou seus isômeros, Vafeiadi et al. (2015) reportaram associação entre

níveis de DDE no segundo trimestre de gestação e ocorrência de maior adiposidade em crianças de quatro anos. De forma semelhante, Tang-Péronard et al. (2014) e Coker et al. (2018) encontraram associação entre níveis de exposição a DDE durante o terceiro trimestre de gestação e desenvolvimento de obesidade em meninas de sete anos de idade. Warner et al. (2014) encontraram associação entre exposição a DDE na vida uterina, com gestantes acima de 20 semanas de gestação, entre o segundo e o terceiro trimestre, e obesidade infantil apenas para meninos de nove anos de idade, e não meninas. Já Høyer et al. (2014) não encontraram associações entre DDE, comparados o terceiro tercil com o primeiro (439,4-3122,0 com 5,3-205,2 ng/g lipídeos na Groelandia, 471,3-1750,1 com 88,1-302,8 ng/g lipídeos na Polônia, 790,5-4835,6 com 147,1-487,8 ng/g lipídeos na Ucrânia) em gestantes e valores de IMC (índice de massa corporal), em crianças de cinco a nove anos, filhos delas, comparados 11845,1-111728,9 com 169,2-4147,2 ng/g lipídeos na Groelandia, 15130,8-51498,9 com 929,1-7653,3 ng/g lipídeos na Polônia, 18005,6-165654,9 com 429,5-8078,2 ng/g lipídeos na Ucrânia.

Os DE também podem aumentar o risco de carcinogênese por favorecerem distorção da sinalização celular, adulterações epigenéticas, alteração na conformação de proteínas e DNA, contribuições indiretas para a instabilidade genética, ampliação da expressão de oncogenes, diminuição da expressão de genes supressores de tumor, mudanças no ciclo celular e interferência em processos como a apoptose (RUTKOWSKA et al., 2016; LECOMTE et al., 2017). Há estudos relatando que os desequilíbrios provocados pelos DE podem resultar em anormalidade na fase de iniciação, promoção ou progressão tumoral aumentando significativamente o risco de desenvolvimento de cânceres hormônio-dependentes, sobretudo o câncer de mama (WALKER; GORE, 2011; MACON; FENTON, 2013; LEÓN-OLEA et al., 2014; TAPIA-OROZCO et al., 2017).

O efeito estrogênico do DDT corresponde à puberdade precoce a partir da liberação de testosterona (BRYAN et al., 1989), no entanto, mais recentemente, foi comprovado seu efeito antiandrogênico (KELCE et al., 1995). Os efeitos antiestrogênicos incluem diminuição da incidência de tumores de mama espontâneos, diminuição do peso uterino, diminuição da atividade da peroxidase uterina, diminuição dos níveis de estrogênio e progesterona nos receptores uterinos e inibição de uma variedade de outras respostas induzidas por estrogênio. Os efeitos estrogênicos incluem aumento do peso uterino e cornificação do epitélio vaginal (ADAMI et al., 1995). A exposição a DEs durante o desenvolvimento da mama pode modular a suscetibilidade do adulto ao câncer de mama (HOOVER et al., 2011). O período pré-natal e a puberdade são janelas críticas para

exposições que alteram o desenvolvimento das glândulas mamárias (RUSSO AND RUSSO, 2004; RUDEL et al., 2011).

2.3 CÂNCER DE MAMA

2.3.1 Dados Epidemiológicos

O câncer de mama é o mais incidente em mulheres, representando 11,7% do total de casos de câncer no mundo, em 2020, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos naquele ano. É a quinta causa de morte por câncer em geral (684.996 óbitos) e a causa mais frequente de morte por câncer em mulheres (SUNG et al., 2021).

Segundo dados da Estimativa de incidência de câncer no Brasil, são estimados para cada ano do triênio 2020-2022, 625.000 casos novos de câncer no Brasil, (425.000, excluindo câncer de pele não melanoma), com o câncer de mama entre os mais incidentes, após o câncer de pele não melanoma. Há uma estimativa de 66.280 casos novos por ano durante o referido triênio, e um risco estimado de 61,61 casos novos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019).

2.3.2 Fisiologia da mama

A mama é constituída por gordura, tecido conectivo e tecido glandular que contem lóbulos e ductos. Os lóbulos são as estruturas que produzem o leite e os ductos o conduz até o mamilo. O tecido mamário se estende sob a pele até a axila. Um sistema delinfonodos, principalmente os linfonodos axilares e da cadeira mamaria interna, é responsável pela drenagem linfática da mama (BRASIL, 2013).

Em relação a fisiologia da mama, na infância há presença de um tecido mamário rudimentar. Na puberdade, com estímulo dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante da hipófise, há produção de estrogênio pelo ovário e início de desenvolvimento das mamas com multiplicação de ácinos e lóbulos. A progesterona, presente quando os ciclos menstruais passam a ser ovulatórios, responde pela diferenciação da árvore ducto-lobular. Na vida adulta, o estímulo desses hormônios, torna a mama túrgida por retenção de líquido na fase pré-menstrual. A progesterona, na segunda fase do ciclo é responsável por

endurecimento e dor por retenção de líquidos (BRASIL, 2002b). Após a menopausa, por carência hormonal, há atrofia glandular e substituição do tecido por gordura (PANDYA & MOORE, 2011). Apesar de um estudo com 50 mulheres na pós-menopausa não encontrar impacto na sobrevida global e na recidiva da doença, nem de alterações no perfil hormonal e lipídios, nem de alterações imunohistoquímicas e de IMC (índice de massa corporal), comuns na pós-menopausa (ALTINO E SOUZA, 2016), estudo com 463 pacientes, mostrou que mulheres com mamas densas, com diminuição da habitual substituição tecidual por gordura observada na menopausa, é 75% mais frequente a ocorrência de uma mutação denominada PVULL, que afeta o gene do receptor de estrógeno na mama e aumenta a ação hormonal nesse tecido, que predispõe a ocorrência de câncer de mama (SOUZA et al., 2013).

No período gestacional, o estímulo desses hormônios é máximo em função da sua produção pela placenta que em conjunto com outros hormônios também elevados como prolactina, hormônios da tireóide, corticosteróides e lactogênio placentário, promovem a lactação quando atingem sua maturidade funcional (BRASIL, 2002b).

2.3.3 História Natural

O câncer de mama é uma proliferação incontrolável de células anormais que surge em resposta a alterações genéticas, hereditárias ou adquiridas por exposição a fatores ambientais ou fisiológicos (BRASIL, 2013).

Em relação a sua história natural, há a fase pré-clínica que compreende o intervalo do surgimento da primeira célula maligna e o desenvolvimento do tumor até poder ser diagnosticado clinicamente e a fase clínica que se sucede a partir desse momento. Admite-se que o carcinoma passe por uma fase *in situ* onde está com a membrana basal preservada, evoluindo para a ruptura dessa membrana. A disseminação ocorre pela via linfática. Além da rede linfática existente ocorrem formação de novos vasos linfáticos peritumorais. Esses vasos são permeáveis permitindo a entrada das células malignas no interior do vaso, sendo transportadas pela linfa até o gânglio de drenagem da região tumoral. Poderão seguir para outros linfonodos, principalmente os dos gânglios axilares (BRASIL, 2013).

O câncer de mama é uma doença heterogênea com variadas manifestações clínicas e morfológicas. Há subtipos mais agressivos, mas a maioria tem características de menor agressividade e melhor prognóstico. Desenvolve-se mais frequentemente nos ductos

mamários (carcinoma ductal), podendo se desenvolver nos lobos mamários. Pode ocorrer como tumor *in situ* ou invasivo, o primeiro quando não rompeu a membrana basal do tecido epitelial e o segundo com o rompimento da membrana mesmo que ainda restrito à mama. Carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum com diversidade no comportamento biológico do tumor, a depender do prognóstico (INCA,2021).

O processo de carcinogênese possui três estágios: a iniciação- quando os genes sofrem ação de fatores cancerígenos, a promoção- quando genes oncopromotores atuam na célula já alterada e a progressão- multiplicação descontrolada e irreversível da célula (BRASIL, 2013).

2.3.4 Fatores de risco

Entre os fatores de risco para o câncer de mama encontram-se a idade, os fatores comportamentais e ambientais, a hereditariedade e os fatores endócrinos e a história reprodutiva. Mulheres a partir de 50 anos tem mais chance de desenvolver câncer de mama em função do acúmulo de fatores de risco ao longo da vida e alterações provenientes do envelhecimento. Como fatores comportamentais e ambientais, há sobrepeso e obesidade observados após a menopausa, ingestão de bebida alcoólica e exposição à radiação ionizante decorrente de exames. A hereditariedade ocorre por mutação de alguns genes transmitidos na família. Nem todo câncer de mama na família predispõe à herança genética. Histórico de câncer de ovário, várias mulheres na família com câncer de mama, em idade jovem e parentes de primeiro grau, e câncer de mama em homem predispõe à herança. A exposição ao hormônio estrogênio, endógeno ou exógeno (pílulas anticoncepcionais) é considerada risco para câncer de mama. Esse risco também aumenta em função de algumas características da vida reprodutiva da mulher: menarca precoce (início da menstruação antes dos 12 anos), menopausa tardia (após os 55 anos); nuliparidade (nenhum parto), primeira gravidez após os 30 anos, uso de terapia de reposição hormonal (estrogênio-progesterona) por mais de cinco anos e uso de contraceptivos orais (estrogênio-progesterona) (INCA, 2021).

2.4 EXPOSIÇÃO AO DDT E RISCO DE CÂNCER DE MAMA

2.4.1 Estudos com animais

Estudos com animais (SCRIBNER, J.D. e MOTTET, N.K.; 1981; DEES et al., 1997; CRUZ et al., 2020) sugerem que exposições ao longo da vida a altas doses diárias de DDT pode elevar a incidência de câncer de mama em roedores. Outro estudo sugere maior predisposição ao câncer de mama na prole a partir da exposição paterna (CRUZ et al., 2020). Brown e Lamartiniere (1995) destacam alterações de diferenciação de glândula mamaria e sua proliferação celular.

2.4.2 Estudos em humanos

Apesar das evidências em animais, ainda não há explicação conclusiva sobre os mecanismos de carcinogenicidade para o DDT. Possíveis explicações a toxicidade direta de p,p'-DDT são: a indução de enzimas que produzem outros intermediários genotóxicos e adutos de DNA, ou a covariância com outro fator ainda desconhecido (COHN et al., 2007). As substâncias p,p'-DDT e p,p'-DDE foram associadas com danos no DNA *in vivo* para mulheres (YANEZ et al.; 2004) e crianças (PEREZ- MALDONADO et al.; 2006), bem como *in vitro* (YANEZ et al., 2004). O mecanismo de apoptose do DNA, é demonstrado ser induzido, *in vitro*, por estresse oxidativo (PEREZ-MALDONADO et al., 2005).

As revisões sistemáticas de estudos em humanos em relação à exposição ao DDE e/ou DDT, realizadas entre 1994 e 2014, não apontaram aumento significativo da razão de chance de desenvolvimento de câncer de mama (KEY & REEVES, 1994; ADAMI et al., 1995; INGBER et al., 2013; PARK et al., 2014).

Key & Reeves (1994) calcularam medida sumário de 06 estudos sobre DDE, utilizando-se de medida em gordura ou sangue, num conjunto de 301 casos e 412 controles, com resultado de 1,11 (IC99% 0,97 - 1,26). Resultado semelhante, com medida sumário de 1,08 (IC95% 0,98-1,19) foi encontrado em publicação do ano seguinte (ADAMI et al., 1995).

Estudo de revisão realizou análise com 46 estudos dos 500 selecionados com publicações a partir de junho de 2012 (INGBER et al., 2013). Foram encontradas como medidas sumário, OR de 1,04 (IC 95% 0,94 - 1,15) para o DDE e OR de 1,02 (IC 95% 0,92 - 1,13) para o DDT.

De forma semelhante, outro estudo que analisou DDE com 35 casos-controle, com

total de 8160 casos e 9280 controles, com publicações até agosto de 2012, encontraram como medida sumário OR de 1,03 (IC95% 0,95 - 1,12) (PARK et al., 2014).

Algumas revisões (WOLFF, 1995; BRODY et al, 2007; INGBER et al, 2013; PARK et al, 2014; RODGERS et al,2018; ZEINOMAR et al., 2020) indicam como de interesse variáveis como a idade de exposição, supondo-se ser mais relevante a exposição precoce durante o desenvolvimento do indivíduo.

Nas últimas décadas, a discussão sobre os desreguladores endócrinos alertam para o alcance sistêmico e para a possibilidade dessas substâncias afetarem as células germinativas e as futuras gerações. Os estudos desenvolvidos a partir de uma única coorte na Califórnia, publicados nos anos de 2007, 2015 e 2019, apresentam análises de dados que corroboram maior risco de desenvolvimento de câncer de mama quando a exposição ocorre em idades precoces, antes da puberdade (COHN et al., 2007; COHN et al., 2015; COHN et al., 2019).

3. JUSTIFICATIVA

O uso em larga escala do DDT, na agricultura e no controle de vetores, foi banido no mundo a partir dos anos 1970s, mas continuou a ser usado de forma limitada para fins de saúde pública em alguns países em desenvolvimento (HERRERA-PORTUGAL et al, 2009; ESQUENAZI et al, 2009). No Brasil, estoques remanescentes de DDT foram usados pela FUNASA, principalmente no controle da malária, nas regiões Norte e Centro- Oeste, até fins da década de 1990 (MENDONÇA,1999). Entretanto, o metabólito persistente DDE continua a circular – através da presença em alimentos contendo gordura animal – na população geral até os dias atuais. Os efeitos anti-androgênicos e estrogênicos de isômeros e metabolitos do DDT, incluindo o DDE, demonstrados *in vitro*, podem – em tese – funcionar como desreguladores endócrinos (DE) em tecidos que expressam receptores destes hormônios sexuais. Em função da susceptibilidade da diferenciação celular e o desenvolvimento do tecido formador das glândulas mamárias à modulação hormonal por estrógenos, é plausível supor que a exposição a estes presumidos DE possa determinar alterações epigenéticas que aumentem a susceptibilidade de mulheres expostas nestes períodos ao câncer de mama na vida adulta (GORE et al., 2014).

Como a última revisão sistemática sobre esse tema foi realizada em 2014, um dos objetivos desse estudo é atualizá-la e destacar o impacto da exposição em janelas críticas para o desenvolvimento da glândula mamaria.

As taxas de incidência de câncer de mama são altas e crescentes no mundo, e a identificação de potenciais fatores de risco ambientais para a doença é de fundamental relevância para desenhar estratégias de saúde pública voltadas para diminuir a prevalência deste tipo de tumor (FOROUZANFAR et al., 2011; YOULDEN et al.,2012).

No atual contexto de ampliação do uso dos pesticidas na agricultura, o foco deste estudo voltado para as consequências do uso do DDT – um pesticida em desuso - cabe destacar seu histórico de uso e a existência de estudos sobre câncer de mama. Trata-se, portanto, de um estudo sobre os impactos sobre a saúde humana de um organoclorado persistente, com alegadas propriedades de desregulação endócrina.

4. OBJETIVO GERAL

Realizar revisão sistemática dos estudos observacionais sobre a associação entre a exposição ao DDT ou seus isômeros e/ou metabólitos e o risco de desenvolvimento de câncer de mama.

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Analisar criticamente a metodologia das investigações sobre a associação entre DDT e câncer de mama para identificar as deficiências de desenho do estudo que poderiam explicar resultados discrepantes e as possíveis limitações (fragilidades) das conclusões alcançadas.
- Atualizar a revisão sistemática e destacar o impacto da exposição em janelas críticas para o desenvolvimento da glândula mamária.
- Realizar análise quantitativa e qualitativa dos artigos encontrados

5. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de investigações observacionais da associação entre exposição ao DDT/DDE e câncer de mama, registrada na base PROSPERO sob nº *CRD42020209548*, cujo protocolo encontra-se no ANEXO I.

Uma busca foi realizada no PubMed (usando termos gerais e MeSH) a fim de estabelecer as palavras-chave da pesquisa. Web of Science, Bases de dados eletrônicas Scopus e BVS/BIREME também foram utilizadas, abrangendo o período entre o início da base de dados e 2022, que foi o ano da pesquisa. Uma triagem manual de listas de referências de artigos, revisões e outros documentos também foi realizado para identificar outros estudos potencialmente elegíveis para revisão que não foram detectados pela busca eletrônica.

Os termos de busca foram construídos com termos MeSH e conectores *booleanos* “OR” e “AND”. Foram utilizadas as bases de dados com os seguintes descritores: 1) PubMed e Web of Science: ("DDT"[Mesh] OR "o.p'-DDT" [Supplementary Concept] OR "alpha-chloro-DDT" [Supplementary Concept] OR DDT) AND ("Breast Neoplasms" [Mesh] OR "Unilateral Breast Neoplasms" [Mesh] OR "Triple Negative Breast Neoplasms" [Mesh] OR "Inflammatory Breast Neoplasms" [Mesh] OR breast cancer); 2) Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("DDT") AND TITLE-ABS-KEY (("Breast Neoplasms" OR "Unilateral Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Inflammatory Breast Neoplasms" OR breast AND cancer))); 3) BVS/Bireme: "DDT" AND ("neoplasias da mama" OR "neoplasias unilaterais da mama" OR cancer de mama).

5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão usados nesta revisão foram: estudos epidemiológicos observacionais originais (com desenho caso-controle simples ou aninhado em coortes prospectivas ou retrospectivas) investigando a associação entre a exposição a isômeros do DDT e/ou metabólitos durante qualquer fase da vida e a ocorrência de câncer de mama em mulheres adultas.

5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

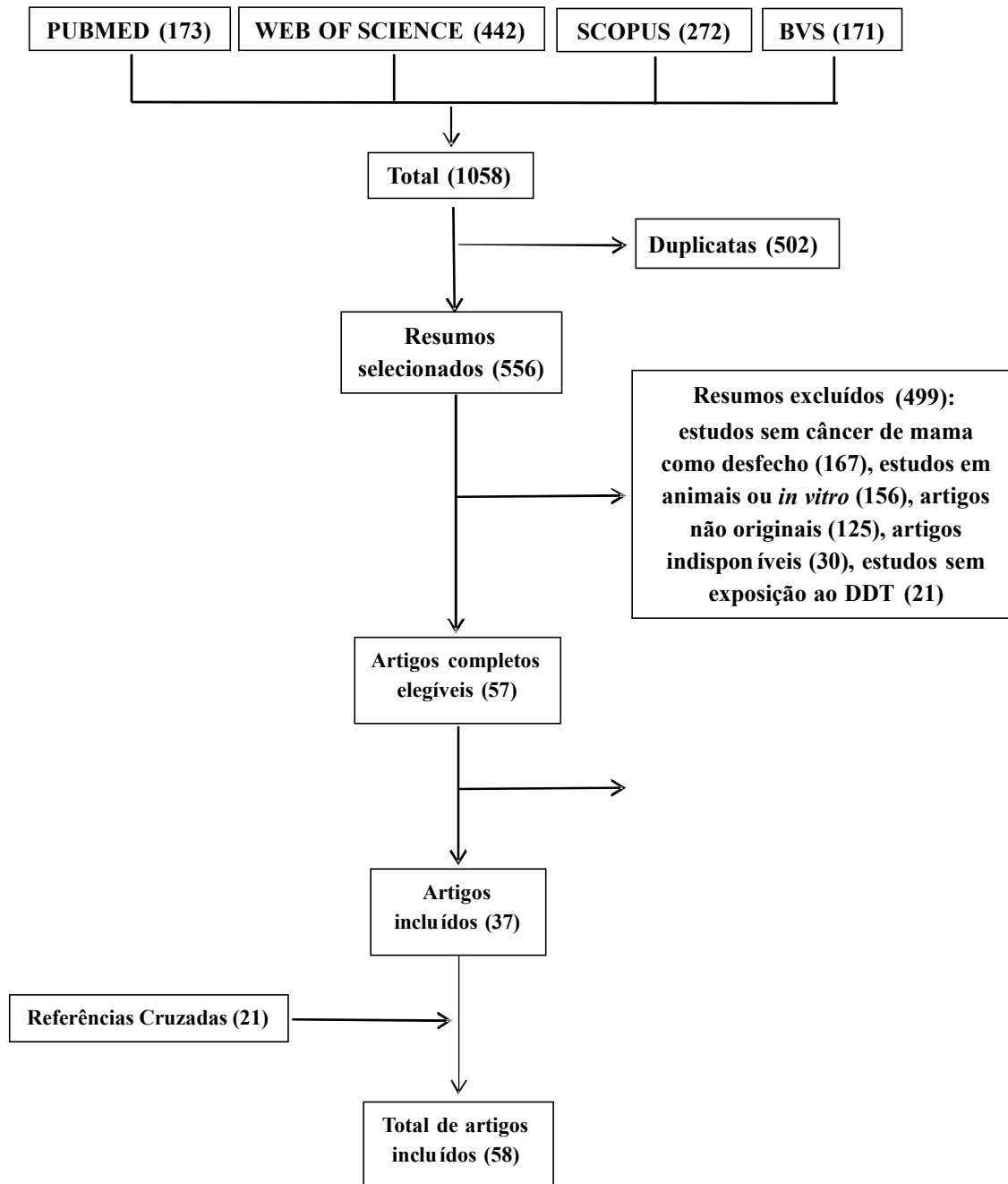
Foram considerados critérios de exclusão: falta de confirmação laboratorial (imagem/histopatologia) do diagnóstico de câncer de mama; câncer de mama em homens;

falta de informação da exposição individual ao DDT, isômeros ou metabólitos; texto completo indisponível; textos completos em idiomas diferentes de inglês português, espanhol, francês ou alemão.

Todos os estudos identificados na busca foram avaliados quanto à duplicidade e as duplicatas foram excluídas. Dois pesquisadores (TM e AGB), de forma independente, aplicaram os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos selecionando os estudos potencialmente elegíveis, em etapas sucessivas, considerando inicialmente títulos e resumos (primeiro passo) e, em seguida, os textos completos do artigo (segundo passo), conforme fluxograma apresentado na Figura 2. Dúvidas a respeito da elegibilidade dos estudos foram resolvidas preferencialmente por discussão e consenso e, quando isto não era possível, pela intervenção de um terceiro avaliador (RV-J).

A busca identificou 1058 títulos, que após a retirada de 501 duplicatas, resultou em 557 documentos. O exame dos títulos e resumos quanto aos critérios pré-estabelecidos de inclusão e exclusão levou à retirada de 499 artigos. Os 58 resumos considerados elegíveis foram recuperados e lidos na íntegra. Após a análise do texto completo, 37 artigos foram selecionados para análise e elaboração da síntese qualitativa e quantitativa. Além desses, foram incluídos 21 artigos via referência cruzada, totalizando 58 artigos originais, conforme ilustrado no fluxograma (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma descrevendo o processo de identificação e seleção de artigos para a revisão (Busca até 2022, N=27.538)



Fonte: A autora.

5.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração dos dados foi feita para cada estudo selecionado e baseou-se nas recomendações da “Declaração STROBE” (MALTA et al.,2010) de itens que devem ser incluídos em relatórios de estudos observacionais, também de forma independente, por três investigadores (TM, AGB e KS). Um quarto investigador (RV-J) examinou os dados compilados e os resumos do estudo e resolveu as discrepâncias existentes.

Os investigadores trabalharam seguindo protocolo pré-estabelecido, destacando em planilha os autores e o ano de publicação, o local do estudo (país), o tipo de estudo, as características principais da população (idade, origem e condições de pareamento de casos e de controles), o tamanho da amostra, a avaliação da exposição ao DDT e isômeros, a matriz biológica, as medidas de associação e as variáveis de ajuste para as análises

5.4 ANÁLISE DOS DADOS

5.4.1 Análise de qualidade

Para análise da qualidade (propensão a vieses) dos estudos incluídos empregaremos a escala de avaliação de qualidade Newcastle-Ottawa com as versões para estudos caso-controle e de coorte, com ênfase nos domínios de seleção, comparabilidade e exposição ou resultados, este último de acordo com o tipo de estudo em questão (WELLS, SHEA & O’CONNELL, 2021).

Três revisores realizaram a análise de forma independente (TM, AGB e VV). Discordâncias foram resolvidas com discussão e, quando não se chegou a um consenso, o quarto revisor foi consultado (RV-J).

Dois revisores, independentemente, avaliaram a qualidade metodológica dos 58 estudos incluídos nesta revisão, utilizando os critérios do instrumento STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Vinte e dois itens de avaliação receberam uma pontuação de 0 a 1. Esses itens referem-se ao título e resumo do artigo (item 1), à introdução (itens 2 e 3), aos métodos (itens de 4 a 12), aos resultados (itens de 13 a 17), à discussão (itens de 18 a 21) e à informação sobre o financiamento (item 22). Depois da avaliação de todos os critérios, cada artigo recebeu uma nota de 0 a 22 de cada pesquisador. Para a pontuação final foi realizada uma média das duas notas, sendo transformada em percentual para melhor avaliar a qualidade dos artigos. Os revisores

definiram, previamente, que os artigos que atingissem um percentual superior a 50% seriam considerados satisfatórios.

5.4.2 Revisão da síntese qualitativa

Todos os estudos incluídos com exposição ao DDT, seus isômeros e metabólitos durante períodos específicos de desenvolvimento (pré-natal, puberdade e idade adulta) foram analisados e sintetizados separadamente, assim como a qualidade das evidências e as lacunas de pesquisa identificadas. Para cada resultado avaliado apresentamos as características e achados de todos os estudos incluídos. Uma síntese qualitativa (narrativa) da revisão final resumiu as evidências disponíveis para os três períodos de desenvolvimento específicos de interesse para este estudo.

Consideramos realizar uma síntese quantitativa para janelas de desenvolvimento específicas de relevância para o risco de câncer de mama, meta-análises. Contudo, não foram realizados devido à alta heterogeneidade no desenho e nas características dos estudos incluídos e ao pequeno número de investigações observacionais diferentes daquelas que avaliam quantitativamente a exposição na idade adulta, no momento em que o câncer de mama foi diagnosticado.

Os dados de razões de chance (OR) calculados em função dos níveis de exposição sanguínea ou tecidual de DDE, DDT total e pp'DDT foram compilados em forma de gráficos de floresta (Forest plot). Os critérios usados para seleção dos dados foram: valores de OR ajustados sempre que disponíveis, sendo valores com significância estatística, o valor obtido para a categoria de maior nível de exposição em comparação com a categoria de referência.

6. RESULTADOS

A avaliação da qualidade e risco de vieses dos artigos incluídos nessa revisão revela que os estudos em sua maioria são de boa qualidade. A pontuação de acordo com a declaração strobe variou de 11 (50%) a 21 (95,45%), com valor médio de 17,27. Todos os 58 estudos seguiram desenho de caso-controle, sendo que 14 (24,13%) foram caso-controle aninhados. Todos os casos são pacientes com diagnósticos confirmados para câncer de mama. Os controles foram recrutados em ambiente de base hospitalar em 32 estudos (53,17%), sendo pacientes com doença benigna da mama em 14 estudos (43,75%), com outra doença em seis estudos (18,75%), sem doença em 10 estudos (31,25%) e dois artigos (6,25%) sem descrição. O recrutamento de controles em ambiente comunitário ocorreu em 27 (46,5%) estudos. A taxa de não resposta durante o recrutamento não foi informada na maior parte dos estudos (N = 48; 82,7%). Quanto aos 28 estudos em comunidade, corresponde a um N total de 16.950 participantes, 15 (53,57%) estudos foram realizados nos Estados Unidos, 26 (92,85%) estudos avaliaram amostra em sangue, três estudos com significância estatística entre casos e controles (RUBIN et al., 2006; TANG et al., 2014; ROMIEU et al., 2020) e associação positiva em seis estudos (WOLFF et al., 1993; ROMIEU et al., 2000; COHN et al., 2007; TANG et al., 2014; COHN et al., 2015; COHN et al., 2019). Um estudo teve análise no hospital e na comunidade (DEMERS et al., 2000). Dos 31 estudos em base hospitalar, corresponde um N total de 10.588 participantes, 14 (45,16%) dos estudos nos países da América do Norte, sendo EUA 6 (19,35%), Canadá 5 (16,12%) e México 3 (9,6%); 17 (54,83%) estudos avaliaram amostra em sangue, nove estudos com diferença significativa entre exposição entre casos e controles (DEWAILLY et al., 1994; OLAYA-CONTRERAS et al., 1998; BAGGA et al., 2000; CHARLIER et al., 2003; PAVUK et al., 2003; CHARLIER et al., 2004; WALISZEWSKI et al., 2005; ARREBOLA et al., 2015; HUANG et al., 2019) e cinco estudos com associação significativa positiva (DEWAILLY et al., 1994; CHARLIER et al., 2003; CHARLIER et al., 2004; WALISZEWSKI et al., 2005; ARREBOLA et al., 2015).

Em relação ao tamanho da amostra, os estudos variaram de 37 a 4172 participantes. Tamanhos de amostra superiores a 200 participantes foram descritos para 45 (77,58%) dos estudos incluídos. A mediana do tamanho amostral foi de 395,5 (IIQ 160 - 555), com tamanho amostral total de 27.538 participantes.

Casos e controles foram pareados apenas por uma variável em 12 estudos (20,68%), sendo idade usado em 10 estudos (17,24%) e residência em dois estudos (3,44%).

Pareamento por duas ou mais variáveis foi observado em 35 estudos (60,34%), sendo as mais frequentes: idade, local de residência, *status* de menopausa, etnia, momento de coleta de sangue, local de estudo, prática de amamentação e estatísticas vitais. Não houve descrição de pareamento em 13 estudos (22,41%).

Quanto à idade, em 38 estudos (65,5%), as participantes tinham idade média ou mediana maior do que 50 anos. Sete estudos (12,06%) tiveram média ou mediana de idade entre 40 e 50 anos e três (5,17%) entre 20 e 40 anos. Dois estudos (3,44%) não informaram. Outros oito estudos (13,79%) informaram a idade de forma global para casos e controles, descrevendo apenas idade mínima, o intervalo total de variação ou a faixa etária majoritária.

A Tabela 3 descreve as principais características dos artigos analisados nessa revisão. Amostras de sangue e de tecido foram obtidas em 41 (70,68%) e 17 (29,31%) estudos, respectivamente (um dos estudos analisou sangue e tecido). As amostras de tecido adiposo foram obtidas a partir da mama (10 estudos)(58,82%), da região abdominal (4 estudos)(23,52%), das nádegas (2 estudos) (11,76%) ou de fontes diversas (1 estudo)(5,88%). Em relação à substância de interesse, o DDE foi o metabólito mais frequentemente avaliado, tendo resultados de nível de exposição e/ou de associação com o câncer de mama descritos em 57(98,27%) dos 58 artigos analisados. Apenas um estudo apresentou achados exclusivamente em função do DDT total (CHARLIER et al., 2003). Nos 57 artigos que avaliaram DDE foi possível verificar que os autores também incluíram avaliação de associação em relação ao DDT total (10) ou em relação ao pp'-DDT (17).

As Tabelas 4 e 5 apresentam os artigos que relataram níveis de exposição de DDE em sangue ou tecido, respectivamente, comparando-os entre casos e controles. Houve grande diversidade de níveis de exposição encontradas, tanto para casos quanto para controles, com valores de média ou mediana de concentração plasmática variando entre 0,064 e 43 PPB quando medidos em razão M/V, isto é, sem ajuste para a massa lipídica ou entre 3,9 e 4912 PPB com ajuste para a fração lipídica (M/M). Considerando os estudos que avaliaram os níveis de exposição em tecido adiposo, as médias e/ou medianas concentrações descritas variaram entre 307 e 4639 PPB.

As figuras 3, 4 e 5 apresentam os gráficos em floresta com os valores de razão de chances de desenvolvimento de câncer de mama pela exposição ao DDE, DDT total e p,p'-DDT, respectivamente. Entre os 46 estudos que avaliaram a exposição ao DDE (Figura 3), apenas 9 (19,56%) encontraram associação de risco para a ocorrência de câncer de mama,

dos quais 3 (33,33%) analisaram níveis teciduais de DDE (MCCREADY et al., 2004; WALISZEWSKI et al., 2005, HUANG et al., 2019) e 6 (66,66%) analisaram níveis plasmáticos (WOLFF et al., 1993; OLAYA-CONTRERAS et al., 1998; ROMIEU et al., 2000; CHARLIER et al., 2004; TANG et al., 2014; ARREBOLA et al., 2015) sendo 3 (50%) com ajuste da concentração em função da massa lipídica (ROMIEU et al., 2000; CHARLIER et al., 2004; ARREBOLA et al., 2015) e 3 (50%) sem ajuste, usando a concentração em razão massa/volume (WOLFF et al., 1993; OLAYA- CONTRERAS et al., 1998,; TANG et al., 2014). Entre os 10 estudos que avaliaram DDT total, apenas 2 (20%) descreveram associação significativa de risco (CHARLIER et al., 2003; WALISZEWSKI et al., 2005), sendo que também haviam achado associação em relação aos níveis de DDE. E entre os 17 estudos que analisaram os níveis de p,p'-DDT, apenas 4 (23,52%) relataram associação de risco para o câncer de mama, dos quais 2 (50%) indicam dependência da idade de exposição. No total,entre os 58 estudos avaliados, apenas 11 (18,96%) estudos sem estratificação da população por idade ou período de exposição conseguiram demonstrar associação entre nível de exposição ao DDT ou seus isômeros e risco de câncer de mama (WOLFF et al., 1993; DEWAILLY et al., 1994; OLAYA-CONTRERAS et al., 1998; ROMIEU et al., 2000; CHARLIER et al., 2003; CHARLIER et al., 2004, MCCREADY et al., 2004; WALISEWSKI et al., 2005; TANG et al., 2014; ARREBOLA et al., 2015; HUANG ET AL., 2019).

Estudo na Califórnia informa que altos níveis séricos de p,p' DDT, $> 13.90 \mu\text{g/L}$, predizem um risco cinco vezes maior de câncer de mama (OR = 5,4; IC95% 1,7 - 17,1) em mulheres que tinham menos de 14 anos de idade durante o período de exposição ao DDT em 1945. Mulheres não expostas antes dos 14 anos de idade não tiveram associação com o câncer de mama (COHN et al., 2007).

Trabalhando com a mesma coorte, outro estudo na Califórnia, mostrou associação de risco para câncer de mama em mulheres cujas mães apresentavam níveis plasmáticos de o,p' DDT acima de $0,78 \text{ ng/ml}$ no período perinatal (OR = 3,7; IC95% 1,5 - 9,0) (COHN et al., 2015).

Em 2019, a mesma autora e seu grupo observam que a exposição ao p,p' DDT, para todas as idades, esteve associada ao dobro do risco de câncer de mama na pós-menopausa, em mulheres com idade entre 50 e 54 anos (OR = 1,95 IC95% = 1,34 - 2,83). Esta análise foi feita em modelo ajustado considerando p,p'DDE, o,p' DDT e pp' DDT indicando que o pp'-DDT é a espécie responsável pelo aumento do risco. Os autores ainda indicam que a exposição em idade pré-puberal (< 13 anos) aumenta significativamente o risco de

desenvolvimento de câncer de mama na pré-menopausa (em idades < 50 anos), enquanto exposições ao DDT em idades > 14 anos aumentam o risco de câncer pós-menopausa, em mulheres com 50 - 54 anos de idade (COHN et al., 2019).

Cabe destacar que para os estudos de mesma coorte na Califórnia (COHN et al., 2007; COHN et al., 2015; COHN et al., 2019), a coleta de sangue ocorreu no período de maior exposição ao DDT 1959-1967.

Outros estudos que utilizaram a mesma coorte para análise de dados: Programa de Assistência Médica Permanente Kaiser (KRIEGER et al, 1994; BAGGA et al, 2000), sem significância estatística, embora o estudo de 1994 tenha mais que o dobro de participantes, realizado em comunidade e com coleta de sangue e o estudo de 2000 tenha sido de base hospitalar e com uso de tecido adiposo. Estudo de saúde das enfermeiras (HUNTER et al., 1997; LADEN et al., 2001), sem significância estatística, embora ambos em comunidade e com coleta de sangue e tamanho amostral cerca de 50% maior em 2001 ; Hospital de Yale- New Haven (ZHENG et al., 1999; ZHENG et al., 2000), sem significância estatística, ambos de base hospitalar, tamanho amostral maior em 2000, com coleta de sangue em 2000 e amostra de tecido adiposo em 1999; Estudo do coração da cidade de Copenhagen (HOYER et al., 1998; HOYER et al., 2000; HOYER et al., 2001) estudos sem significância estatística, em 2001 coleta de sangue com ajuste para massa lipídica, em 1998 e 2000 sem ajuste, tamanho amostral maior em 1998 e similar em 2000 e 2001, em 2001 estudo de base hospitalar e em comunidade nos outros anos.

Tabela 3: Principais características dos artigos incluídos na revisão sistemática

Autores, ano	País	Desenho do estudo	Origem/definição dos controles	Casos/Controles		Tecido analisado	Análise da exposição			Pontuação Strobe (%)
				Idade (Média, anos)	Tamanho (N)		Sanguínea	Tecidual	OR/RR	
Mussalo-Rauhamaa et al., 1990	Finlândia	caso-controle	comunidade/ sem doença	58	44/33	Tecido adiposo mamário	–	X	–	13 (59,09%)
Wolff et al., 1993	EUA	caso-controle aninhado	comunidade/ sem doença	50,7	58/171	Sangue	X	–	X	16 (72,72%)
Dewailly et al., 1994	Canadá	caso-controle	hospital* /sem doença	54,1/ 51,2	20/17	Tecido adiposo mamário	–	X	X	12 (54,54%)
Krieger et al., 1994	EUA	caso-controle aninhado	comunidade/ sem doença	45,2	150/150	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Hunter et al., 1997	EUA	caso-controle aninhado	comunidade/ sem doença	59	236/236	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Lopez-Carrillo et al., 1997	México	caso-controle	hospital*/ sem doença	não informado	141/141	Sangue	X	–	X	20 (90,90%)
Schecter et al., 1997	Vietnã	caso-controle	hospital*/ sem doença	42,3	21/21	Sangue	X	–	X	20 (90,90%)
Vant Veer et al., 1997	5 Países europeus	caso-controle	comunidade /sem doença	62,3	265/341	Tecido adiposo das nádegas	–	X	X	21 (95,45%)
Guttes et al., 1998	Alemanha	caso-controle	hospital*/ sem doença	60/48	45/20	Tecido adiposo mamário	–	X	–	16 (72,72%),
Hoyer et al., 1998	Dinamarca	caso-controle	comunidade /sem doença	não informado	240/477	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Moysich et al., 1998	EUA	caso-controle	comunidade/ sem doença	64,1	154/192	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Olaya-Contreras et al., 1998	Colômbia	caso-controle	hospital*/ sem doença	50	153/153	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Dello Iacovo et al., 1999	Itália	caso-controle	comunidade/ sem doença	54,2/ 52,0	170/190	Sangue	X	–	X	11 (50%)
Dorgan et al., 1999	EUA	caso-controle aninhado	comunidade/ sem doença	57,4	105/208	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Helzlsouer et al., 1999	EUA	caso-controle aninhado	comunidade/ sem doença	não informado	346/346	Sangue	X	–	X	20 (90,90%)
Mendonça et al., 1999	Brasil	caso-controle	hospital*/ sem doença	56,9	177/350	Sangue	X	–	X	17 (77,27%)

Tabela 3 (Continuação): Principais características dos artigos incluídos na revisão sistemática

Autores, ano	País	Desenho do estudo	Origem/definição dos controles	Casos/Controles		Tecido analisado	Análise da exposição			Pontuação Strobe (%)
				Idade (Média, anos)	Tamanho (N)		Sanguínea	Tecidual	OR/RR	
Zheng et al., 1999	EUA	caso-controle	hospital*/sem doença	56,3/52,6	304/186	Tecido adiposo mamário	–	X	X	15 (68,18%)
Aronson et al., 2000	Canadá	caso-controle	hospital*/sem doença	57,7	217/213	Tecido adiposo mamário	–	X	X	18 (81,81%)
Bagga et al., 2000	EUA	caso-controle	hospital*/sem doença	57,5/ 42,7	73/73	Tecido adiposo mamário	–	X	X	15 (68,18%)
Demers et al., 2000	Canadá	caso-controle	hospital*/sem doença comunidade/sem doença	53	314/218+305	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Hoyer et al., 2000	Dinamarca	caso-controle aninhado	comunidade/sem doença	54,6	155/274	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Millikan et al., 2000	EUA	caso-controle	comunidade/sem doença	50,2/51,5	292/270	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Romieu et al., 2000	México	caso-controle	comunidade/sem doença	48 / 52	126/120	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Stellman et al, 2000	EUA	caso-controle	hospital*/sem doença	51,03/42,06	232/323	Tecido adiposo (não mamário)	–	X	X	11 (50%)
Ward et al., 2000	Noruega	caso-controle aninhado	comunidade/sem doença	não informado	150/150	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Wolff et al., 2000	EUA	caso-controle	hospital*/sem doença	56	164/341	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Zheng et al., 2000	EUA	caso-controle	hospital*/sem doença	54,73/ 53,84	475/502	Sangue	X	–	X	20 (90,90%)
Hoyer et al., 2001	Dinamarca	caso-controle aninhado	hospital*/sem doença	não informado	161/318	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Laden et al., 2001	EUA	caso-controle aninhado	comunidade/sem doença	60	372/372	Sangue	X	–	X	20 (90,90%)
Woolcott et al., 2001	Canadá	caso-controle	hospital*/sem doença	54 (11)	217/213	Tecido adiposo mamário	–	X	X	19 (86,36%)
Gammon et al., 2002	EUA	caso-controle	comunidade/sem doença	não informado	643/427	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)

Tabela 3 (Continuação): Principais características dos artigos incluídos na revisão sistemática

Autores, ano	País	Desenho do estudo	Origem dos controles	Casos/Controles		Tecido analisado	Análise da exposição			Pontuação Strobe (%)
				Idade (Média, anos)	Tamanho (N)		Sanguínea	Tecidual	OR/RR	
Charlier et al., 2003	Bélgica	caso-controle	hospital	54,21/ 53,29	159/250	Sangue	X	–	X	14 (63,63%)
Muscat et al., 2003	EUA	caso-controle	hospital	51,95	30/194	Tecido adiposo mamário	–	X	X	16 (72,72%)
Pavuk et al., 2003	Eslováquia	caso-controle	hospital	51,5/ 46,0	24/88	Sangue	X	–	X	15 (68,18%)
Soliman et al., 2003	Egito	caso-controle	hospital	39,8/ 34,2	69/53	Sangue	X	–	X	16 (72,72%)
Waliszewski et al., 2003	México	caso-controle	hospital	50,3	21/21	Tecido adiposo mamário (casos) e abdominal (controles)	–	X	–	12 (54,54%)
Charlier et al., 2004	Bélgica	caso-controle	hospital	53,6 / 51,7	231/290	Sangue	X	–	X	17 (77,27%)
Ibarluzea et al., 2004	Espanha	caso-controle	hospital	54,8/ 56,8	198/260	Tecido adiposo mamário e abdominal	–	X	X	17 (77,27%)
McCready et al., 2004	Canadá	caso-controle	hospital	52,5/ 48,0	70/69	Tecido adiposo mamário	–	X	X	19 (86,36%)
Raaschou-Nielsen et al., 2005	Dinamarca	caso-controle aninhado	hospital	57,5	409/409	Tecido adiposo e das nádegas	–	X	X	17 (77,27%)
Siddiqui et al., 2005	Índia	caso-controle	hospital	49,7/48,2	25/25	Sangue e tecido mamário	X	X	–	15 (68,18%)
Waliszewski et al., 2005	México	caso-controle	hospital	48/49/44	127/127/127	Tecido adiposo mamário (casos) e abdominal (controles)	–	X	X	13 (59,09%)
Rubin et al., 2006	EUA	caso-controle	comunidade e	não informado	63/63	Sangue	X	–	X	17 (77,27%)
Cohn et al., 2007	EUA	caso-controle aninhado	comunidade e	26	129/129	Sangue	X	–	X	21 (95,45%)
Gatto et al., 2007	EUA	caso-controle	comunidade e	48,2 / 49,7	355/327	Sangue	X	–	X	20 (90,90%)
Itoh et al., 2008	Japão	caso-controle	hospital	53,7/ 53,9	403/403	Sangue	X	–	X	21 (95,45%)

Tabela 3 (Continuação): Principais características dos artigos incluídos na revisão sistemática

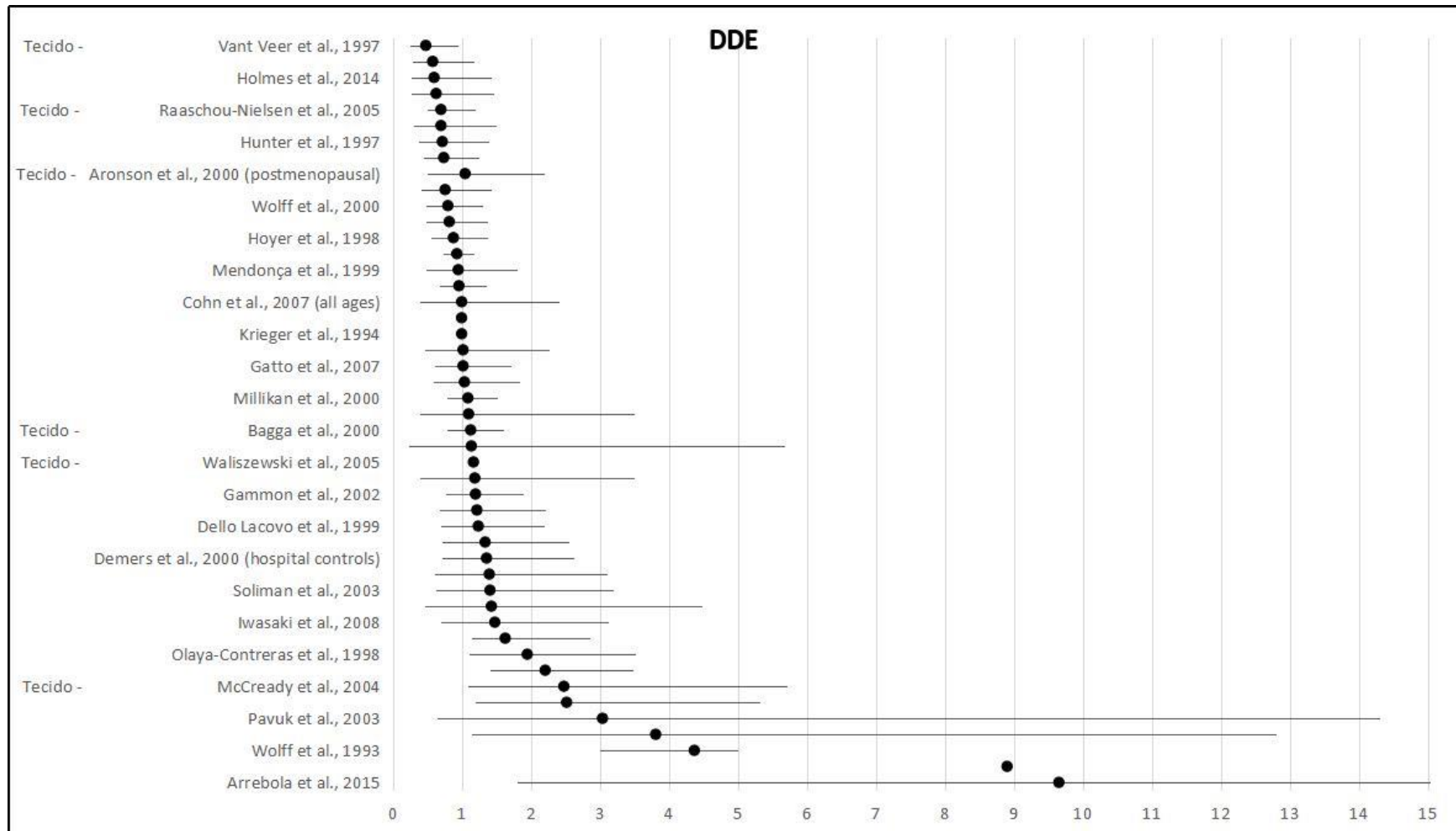
Autores, ano	País	Desenho do estudo	Origem dos controles	Casos/Controles		Tecido analisado	Análise da exposição			Pontuação Strobe(%)
				Idade (Média, anos)	Tamanho (N)		Sanguínea	Tecidual	OR/RR	
Iwasaki et al., 2008	Japão	caso-controle aninhado	comunidade	51,8 / 51,9	139/278	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Xu et al., 2010	EUA	caso-controle	comunidade	59,12/ 41,8	63/4109	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Boada et al., 2012	Espanha	caso-controle	comunidade	58,0/ 45,3	121/103	Sangue	X	–	X	15 (68,18%)
Holmes et al., 2014	EUA	caso-controle	hospital	51	75/95	Sangue	X	–	X	17 (77,27%)
Tang et al., 2014	China	caso-controle	comunidade	não informado	78/72	Sangue	X	–	X	14 (63,63%)
Arrebola et al., 2015	Tunisia	caso-controle	hospital	49,9/43,9	69/54	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Cohn et al., 2015	EUA	caso-controle aninhado	comunidade	26,9	103/315	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Pastor-Barriuso et al., 2016	Espanha	caso-controle	comunidade	58,9	186/196	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Bachelet et al., 2019	França	caso-controle	comunidade	57,62/ 54,10	695/1055	Sangue	X	–	X	18 (81,81%)
Cohn et al., 2019	EUA	caso-controle aninhado	comunidade	50-54	153/432	Sangue	X	–	X	19 (86,36%)
Huang et al., 2019	China	caso-controle	hospital	52,00/ 48,64	209/165	Tecido adiposo mamário e abdominal	–	X	X	18 (81,81%)
Paydar et al., 2019	Irã	caso-controle	hospital	49,48/ 45,74	27/27	Sangue	X	–	–	14 (63,63%)

X - Indica avaliação presente no artigo; - Indica ausência de informação

Tabela 4: Artigos que analisaram níveis de exposição da BDE em sangue					
Autoria, ano	Tamanho (N) Casos/Controles	Níveis de Exposição (ppb) Média ± DP / Mediana (95%CI)		P	Escala
		Casos	Controles		
Fryba et al., 2019	23/27	0,110 ± 0,048	0,072 ± 0,024	0,032	MIV
Tang et al., 2014	18/72	0,115 (0,0171 – 3,782)	0,064 (0,0095 – 1,162)	≠ 0,01	MIV
Pastor-Humbao et al., 2016	186/198	2,45 ± 4,42	2,09 ± 3,04	0,56	MIV
Olayo-Contreras et al., 1998	152/152	3,20 ± 4,11	2,50 ± 3,60	0,025	MIV
Holman et al., 2014	73/93	3,866 (3,303 – 4,866)	3,944 (3,229 – 4,817)	0,91	M/M
Wolff et al., 2000	164/341	4,1 ± 3,06	4,3 ± 2,82	NS	MIV
Hunter et al., 1997	228/236	6,01 ± 4,36	6,97 ± 3,93	0,14	MIV
Ivanoff et al., 2008	138/278	7,04	6,08	0,42	MIV
Rubin et al., 2006	63/83	9,43 (7,60 – 10,80)	7,86 (6,32 – 8,96)	0,02	MIV
Dalle-Inverso et al., 1999	170/190	9,55 ± 5,42	8,95 ± 5,17	0,028	MIV
Wolff et al., 1993	58/171	11,0 ± 9,1	7,7 ± 6,8	0,021	MIV
Moyasich et al., 1998	154/192	11,47 ± 10,49	10,77 ± 10,64	0,54	M/M
Siddiqui et al., 2005	23/23	11,69 ± 3,29	20,66 ± 8,24	NS	MIV
Scheester et al., 1997	21/21	12,17 ± 2,41	16,67 ± 4,14	NS	MIV
Seliman et al., 2003	60/53	12,7 ± 20,3	16,6 ± 30,1	0,4	MIV
Krieger et al., 1994	130/130	43,3 ± 25,9	43,1 ± 23,7	NS	MIV
Woods et al., 2012	121/105	257,4 ± 226,0	198,0 ± 187,5	≠ 0,001	M/M
Itah et al., 2008	403/403	360 (190 – 620)	370 (220 – 660)	0,10	M/M
Hachset et al., 2009	695/1055	374,2	342,3	NS	M/M
Arrebola et al., 2015	69/54	180,97	215,65	0,005	M/M
Zheng et al., 2000	473/902	506,2 (404,2 – 633,6)	436,2 (420,3 – 493,3)	0,89	M/M
Demers et al., 2000	314/218+303	508,9 ± 491,1	462,9 ± 447,7 hospital!	0,39	M/M
Lopez-Camillo et al., 1997	141/141	582,48 ± 676,18	305,46 ± 367,22	0,444	M/M
Charlier et al., 2004	121/290	580 ± 580	310 ± 350	≠ 0,0001	M/M
Garrison et al., 2002	643/427	671,96 ± 2,76	643,74 ± 2,59	0,52	M/M
Laden et al., 2001	372/372	768	617	0,28	M/M
Ward et al., 2000	130/130	1260	1230	0,84	M/M
Costo et al., 2007	333/327	1400 ± 1540	1230 ± 1260	0,14	M/M
Helsouer et al., 1999	346/346	1696,9 ± 926,3	1920,3 ± 1409,0	0,2	M/M
Millikan et al., 2000	262/270	1660 ± 2300	1690 ± 1700	0,29	M/M
Romieu et al., 2000	126/126	2640 ± 5980	2510 ± 1970	≠ 0,05	M/M
Favre et al., 2005	24/85	4912	3129,1	0,04	M/M

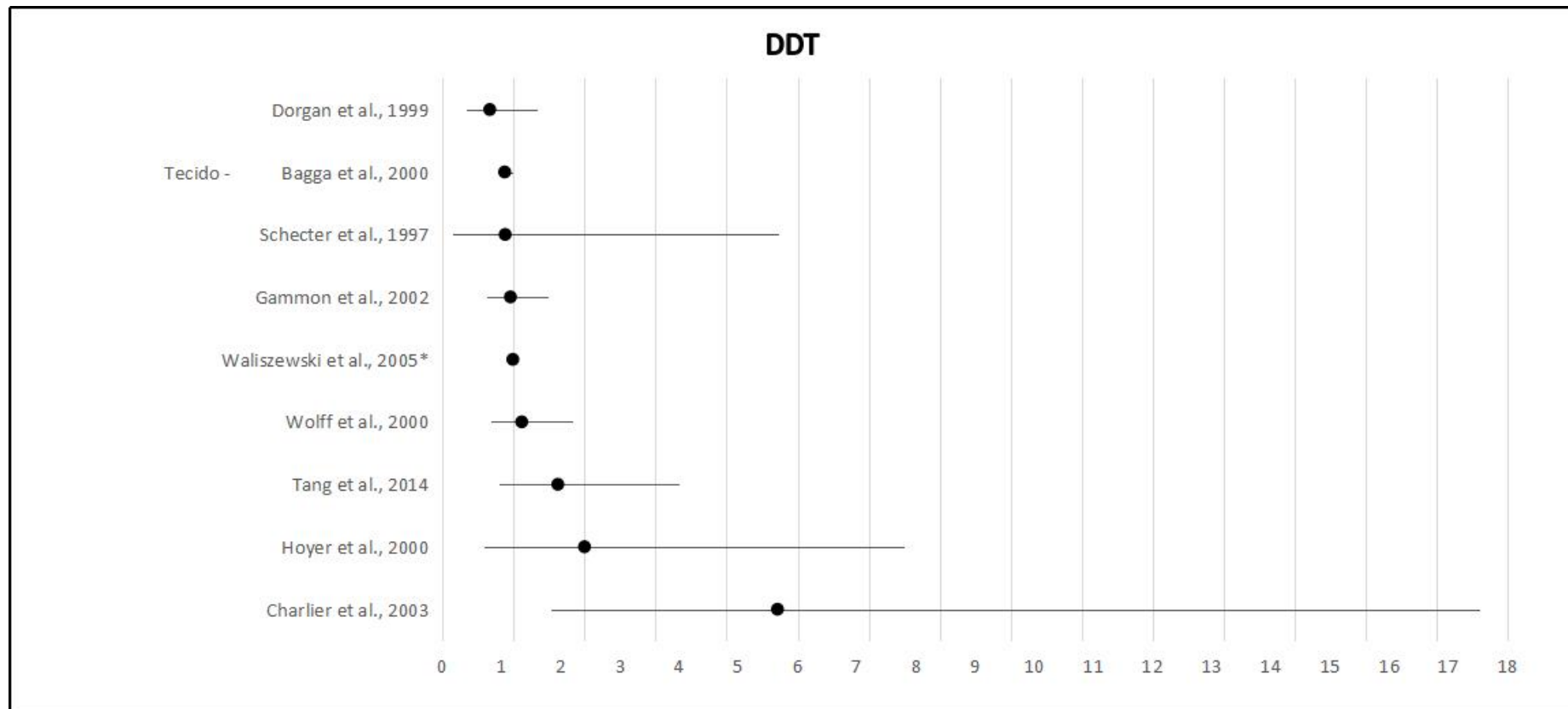
Tabela 5: Artigos que analisaram níveis de exposição de DDE em tecido adiposo					
Autores, ano	Tamanho(N) Casos/Controles	Níveis de exposição (PPB) Media ± DP / Mediana (95%CI)		P	Local de origem do tecido adiposo
		Casos	Controles		
Ibarluzea et al., 2004	198/260	326,86 ± 2,78	307,34 ± 3,62	0,57	mama
Stellman et al., 2000	232/323	419,2	374,1	0,2	abdominal
Raaschou-Nielsen et al., 2005	409/409	476,7	507,1	0,29	nádegas
Muscat et al., 2003	30/194	507,7 ± 390,9	633,9 ± 643,2	0,27	mama
Woolcott et al., 2001	150 ER+/213	638 (557 - 730)	596 (530 - 670)		mama
Aronson et al., 2000	217/213	693 (615 – 780)	596 (530 – 670)	0,045	mama
Zheng et al., 1999	304/186	736,5	784,1	0,41	mama
Bagga et al., 2000	73/73	800 (657 – 943,4)	709,1 (457,7 – 960,5)	0,006	mama
Guttes et al., 1998	45/20	805	496	0,017	mama
Woolcott et al., 2001	51 ER- /213	906 (682 - 1203)	596 (530 - 670)	0,045	mama
Mussalo-Rauhamaa et al., 1990	44/33	960 ± 630	980 ± 890	0,87	mama
Waliszewski et al., 2005	127/127	980 ± 627	782 ± 282	0,045	mama(casos) e abdominal (controles)
Waliszewski et al., 2003	21/21	1098 ± 379	746 ± 269	0,001	mama (casos) e abdominal (controles)
McCready et al., 2004	70/69	1241,75 ±	616,13 ± 456,88	0,005	mama
Vant Veer et al., 1997	265/341	1350 (1150 - 1590)	1510 (1310 -1730)	0,36	subcutâneo
Huang et al., 2019	209/165	1885,04 (915,6 – 3467,45)	1746,47 (477,52 – 2810,74)	0,008	mama(casos) e abdominal (controles)
Dewailly et al., 1994	20/17	2132,2 ± 2049,9	765,3 ± 526,9	0,01	mama
Siddiqui et al., 2005	25/25	3302,76 ± 530,86	4639,12 ± 698,82	0,045	mama

Figura 3: Gráfico do tipo Forest Plot dos dados de OR e respectivo intervalo de confiança 95% para associações entre a exposição ao DDE e câncer de mama.



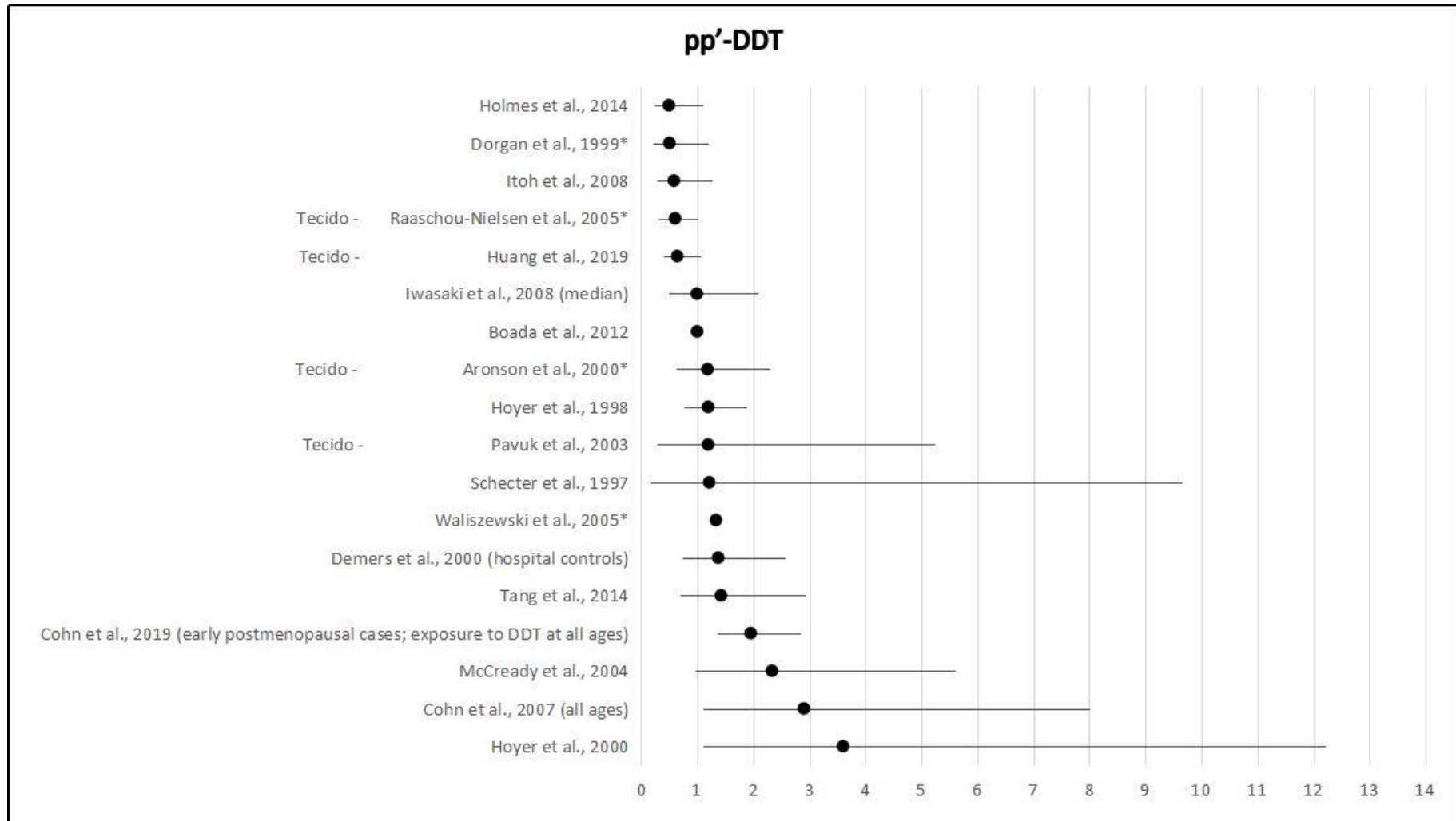
Fonte: A autora.

Figura 4: Gráfico tipo Forest Plot dos OR e intervalos de confiança 95% para associações do DDT total e câncer de mama.



Fonte: A autora.

Figura 5: Gráfico do tipo Forest Plot dos OR e intervalos de confiança 95% para associações do p-p' DDT e câncer de mama.



Fonte: A autora.

7. DISCUSSÃO

Tendo em vista a alta permanência do DDT e seus metabólitos no meio ambiente e seus possíveis efeitos adversos de longo prazo, particularmente o potencial de desregulação endócrina e suposto aumento do risco de câncer de mama, dá-se a importância desse trabalho. A escolha das bases de dados e condução com palavras-chave parece ter sido adequada com o resultado de 1058 títulos para serem avaliados e 58 artigos lidos na íntegra incluídos. A condução do trabalho com uso de protocolos para análise de viés e para extração de dados, específicos para estudos observacionais, com uso de planilha única de Excel para plotagem dos dados, permitiu aos pesquisadores uniformizar a extração e análise de dados diante do objeto de estudo e visualizar para melhor avaliar.

Quanto à seleção de casos e controles e ao controle de vieses, a qualidade pode ser considerada boa, uma vez que todos os casos tiveram diagnóstico confirmado, e os controles foram pareados pelo menos para idade e para a região geográfica de origem, podendo ser mulheres da mesma comunidade sem diagnóstico ou sintomas sugestivos de câncer de mama ou pacientes hospitalares com avaliação diagnóstica que excluísse lesões malignas da mama. Os estudos apresentavam adequada descrição de dados de exposição e dos métodos analíticos, e as análises de associação foram feitas com ajustes de variáveis consideradas como fatores de risco para o câncer de mama, tendo em vista eliminar a interferência de variáveis que possam influenciar na associação entre a exposição e o desfecho. Apesar disso, as variáveis utilizadas para ajuste das medidas de associação variaram bastante. As mais utilizadas foram: idade, índice de massa corporal, pré-menopausa ou pós-menopausa no momento do diagnóstico, história familiar de câncer de mama, número de filhos e idade no nascimento do primeiro filho ou do nascimento a termo. Outras variáveis contempladas foram: altura, peso, estado civil, raça, educação, ocupação, renda, local de estudo ou de residência ou hospital de referência, hábito de fumar, consumo de álcool, gordura na dieta, vegetais e peixes, mês e ano da coleta de sangue, fração lipídica no sangue, níveis séricos de DDT, data do ciclo menstrual, idade da menarca e da menopausa, ter tido gestação pós-termo ou ter ficado grávida, tempo decorrido desde o primeiro nascimento, história de problemas de fertilidade, número de anos férteis, lactação ou duração da lactação ou duração da lactação no primeiro filho, uso ou tempo de duração da terapia de reposição hormonal, história de doença benigna da mama, histórico de biópsia, status de doença.

Quanto às espécies de DDT analisadas, a maior parte dos trabalhos se baseou nos níveis de DDE para comparação entre casos e controles, bem como para avaliação de

associação de risco. Alguns estudos avaliaram também os níveis de p,p'-DDT e de DDT total, mas, de uma maneira geral, os achados não sugerem associação de risco quando considerando todos os casos de câncer de mama, com diagnóstico em qualquer idade. Muitos estudos investiram em caracterizar os níveis de exposição ao DDT ou seus metabólitos em diferentes extratos, de forma a avaliar possíveis associações de risco em situações de maior exposição. Contudo, os níveis absolutos de exposição, com base nos níveis séricos ou teciduais de DDE principalmente, variaram muito entre os diversos estudos, e, portanto, as formas de estratificação e as categorias avaliadas quanto ao potencial risco foram também muito diversas. Neste cenário, a realização de metanálises, embora possível, apresenta muitas controvérsias quanto à validade e segurança que se possa atribuir a uma medida sumário.

Em comparação com os estudos envolvendo coortes prospectivas, os desenhos de estudo do tipo caso-controle não permitem excluir satisfatoriamente a possibilidade de explicações não causais (fatores de confundimento, vieses) para as associações observadas, portanto, são limitados para inferências de causalidade (PAUMGARTTEN, 2020). No entanto, são muito raras as coortes com longo acompanhamento de indivíduos que foram expostos ao DDT e mais raras ainda as informações sobre exposição em fases precoces da vida. Nesse sentido, os estudos da coorte da Califórnia têm destaque especial por investigarem uma coorte de longa duração, com indivíduos que tiveram alta exposição ao DDT entre 1959 e 1967 (COHN et al., 2007; COHN et al., 2015; COHN et al., 2019). Muitas das mulheres dessa coorte que têm sido acompanhadas quanto ao desenvolvimento de câncer de mama eram crianças ou adolescentes durante o período de maior exposição direta. Essa exposição, tendo em vista a proibição de uso da substância, não é mais possível nos tempos atuais, onde a exposição é pelo DDE, pela contaminação a partir da ingesta alimentar.

Por conta dessa vantagem de acompanhar uma coorte de longa duração e de ter informação sobre a exposição ao DDT em diferentes faixas etárias, os autores puderam avaliar a associação com o desenvolvimento de câncer de mama a partir de janelas potencialmente críticas de exposição, tais como as fases pré-natal ou pré-puberal bem como investigar a existência de associação entre as exposições precoces e o desenvolvimento do câncer na pré- ou na pós-menopausa. Os autores puderam constatar, em modelo ajustado incluindo as três principais espécies de DDT, isto é, p,p'-DDE, o,p'-DDT e p,p'-DDT, que o p,p'-DDT é a espécie responsável pelo aumento do risco (COHN et al., 2007, 2019).

Quanto à contribuição da presente revisão, considerando a existência de várias revisões publicadas previamente (KEY & REEVES, 1994; ADAMI et al., 1995; INGBER et al., 2013; PARK et al., 2014, ZEINOMAR et al., 2020), destacamos o foco nas janelas

críticas de exposição, ainda que baseado apenas nos trabalhos da coorte da Califórnia (COHN et al., 2007; COHN et al., 2015; COHN et al., 2019) e na avaliação de associação pelas diferentes espécies de DDT. As revisões anteriores tiveram ênfase na realização de metanálises e, portanto, de forma geral, basearam-se apenas nos dados de DDE ou consideraram, indistintamente a exposição a DDE ou DDT total. Apenas a revisão de 2013 (INGBER et al., 2013) apresentou separadamente a investigação de associação considerando os níveis de DDE e de DDT.

Após a revisão de 2013 (INGBER et al., 2013), foram publicados mais nove estudos investigando a possível associação entre exposição a DDT e seus metabólitos e o desenvolvimento de câncer de mama (HOLMES et al., 2014; TANG et al., 2014; ARREBOLA et al., 2015; COHN et al., 2015; PASTOR-BARRIUSO et al., 2016; BACHELET et al., 2019; COHN et al., 2019; HUANG et al., 2019; PAYDAR et al., 2019). Na última revisão publicada acerca do tema, (ZEINOMAR et al., 2020), apenas quatro desses novos estudos foram contemplados (COHN et al., 2015; PASTOR-BARRIUSO et al., 2016; BACHELET et al., 2019; COHN et al., 2019). Dois estudos (PASTOR-BARRIUSO et al., 2016; BACHELET et al., 2019) avaliaram a exposição a DDE na idade adulta sem encontrar significância estatística.

Restou então um subgrupo de cinco novos artigos que foram incorporados no presente trabalho (HOLMES et al., 2014; TANG et al., 2014, ARREBOLA et al., 2015; HUANG et al., 2019; PAYDAR et al., 2019). Dentre esses, apenas um avaliou amostras de tecido adiposo mamário ou abdominal (HUANG et al., 2019), os demais avaliaram a exposição com base nos níveis sanguíneos. Apenas dois desses estudos (ARREBOLA et al., 2015; HUANG et al., 2019) encontraram significância em associações entre níveis sanguíneos (ARREBOLA et al., 2015) ou teciduais (HUANG et al., 2019) de DDE e a ocorrência de câncer de mama. Com relação aos achados do estudo com amostra em níveis sanguíneos e com significância estatística, embora o valor relatado de razão de chance (OR = 8,9) seja aparentemente maior do que os valores relatados por outros autores (variando entre 0,48 e 4,37), o intervalo de confiança é muito grande (1,81 - 63,3), provavelmente em razão do baixo tamanho da população avaliada, com 69 casos e 54 controles (ARREBOLA et al., 2015). Assim, embora não tenhamos realizado nova metanálise a partir do conjunto completo de artigos incluídos na revisão, podemos afirmar que os novos estudos publicados mais recentemente não parecem modificar a avaliação global de não associação de risco entre os níveis acumulados de DDE no organismo e a ocorrência de câncer de mama em mulheres adultas de qualquer idade.

Em comparação entre população de origem comunitária ou de base hospitalar, pode

ser observado, na de base hospitalar, maior quantitativo de análises em tecido e maior quantidade de diferenças significativas de valores de exposição.

Por fim, o maior percentual de estudos com diferença estatisticamente significativa na comparação entre casos e controles quantos aos valores de exposição ao DDE considerando amostras teciduais em vez de sanguíneas, sugerem que a forma como é medida pode ser importante também para as avaliações de associação de risco para o desenvolvimento do câncer de mama.

A despeito dos achados desse estudo, o câncer é uma doença resultante de múltiplos processos, multifatorial e complexa. Nesse contexto, pode ser resultante, também, de exposições ambientais (SHIELDS & HARRIS, 1990). Dessa forma, considerado um problema de saúde pública, destaca-se seu caráter intersetorial e, por isso, são contemplados outros setores da sociedade, além do científico, com interesses e objetivos antagônicos. Assim, o consenso vigente para tomada de decisões é resultante dessas forças atuantes e esse fato apresenta-se narrado para a questão do DDT e da carcinogênese em relação à publicação de Mary Wolff de 1993 e do livro “O futuro roubado” de 1996. A clausa Delaney, que é uma regulamentação de proteção à saúde, também se orienta por evidências científicas que não aparecem tendo em vista a falta de consenso no setor (CONIS, 2022).

8. CONCLUSÕES

Esta revisão não encontrou evidências de aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama em associação à exposição ao DDT, quando a exposição foi avaliada na idade adulta. Há entretanto, poucos estudos, sobre a exposição durante o desenvolvimento do tecido mamário, pré-puberais, ou ainda durante a vida intrauterina. Os níveis sanguíneos ou teciduais de DDE apresentam grande variabilidade dependendo de fatores como peso corporal e o material biológico analisado. A heterogeneidade das avaliações de exposição compromete a realização de meta-análises e, em consequência, achados conclusivos de ausência de efeito.

REFERÊNCIAS

ADAMI, H.; LIPWORTH, L.; TITUS-ERNSTOFF, L.; HSIEH, C.; HANBERG, A.; AHLBORG, U.; BARON, J.; TRICHOPOULOS, D. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes and Control*, v.6, p. 551-566, 1995.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY (ATSDR).

Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD. Disponível em:

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp35-p.pdf>. Acesso em: 05 nov 2020.

ALMEIDA, W. F.; FIUZA, J.; MAGALHAES, C.M.; JUNGER, C.M. Agrotóxicos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 1, n. 2, p. 220–249, 1985.

ALTINO, J.; SOUZA, D.R. Correlação entre perfil lipídico, estado menopausal e câncer de mama. *Clin Onc Let*, v.2, n.1, 2016.

ALVES FILHO, J. P. Uso de agrotóxicos no Brasil: controle social e interesses corporativos. São Paulo: Annablume: Fapesp, 2002.

ARONSON, K. J.; MILLER, A. B.; WOOLCOTT, C. G.; STERNS, E. E.; MCCREADY, D. R.; LICKLEY, L. A.; FISH, E.B.; HIRAKI, G.Y.; HOLLOWAY, C.; ROSS, T.; HANNA, W. M.; SENGUPTA, S. K. AND WEBER, J. Breast Adipose Tissue Concentrations of Polychlorinated Biphenyls and Other Organochlorines and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 9, p.55–63, 2000.

ARREBOLA, J. P.; BELHASSEN, H.; ARTACHO-CORDÓN, F. GHALI, R.; GHORBEL, H.; BOUSSEN, H.; PEREZ-CARRASCOSA, F. M.; EXPÓSITO, J.; HEDHILI, A.; OLEA, N. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: A case–control study in Tunisia, *Science of The Total Environment*, v.520, p.106-113, 2015.

AUGUSTO, L. G. S.; CARNEIRO, F. F.; PIGNATI, W. et al. Parte 2 - Agrotóxicos, Saúde, Ambiente e Sustentabilidade. In: Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2012.

BACHELET, D., VERNER, M. A., NERI, M., et al. Breast cancer and exposure to organochlorines in the CECILE study: associations with plasma levels measured at the time of diagnosis and estimated during adolescence. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*, v.16, n.2, 2019.

BAGAZGOÏTIA, N. V. D.; BAILEY, H. D.; ORSI, L.; LACOUR, B.; GUERRINIROUSSEAU, L.; BERTOZZI, A. I.; LEBLOND, P.; FAURE-CONTER, C.; PELLIER, I.; FREYCON, C.; DOZ, F.; PUGET, S.; DUCASSOU, S. CLAVEL, J. Maternal

residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). *Int J Cancer*. v. 142, n. 3, p. 489-497, 2018.

BAGGA, D.; ANDERS, K. H.; WANG, H.; ROBERTS, E.; GLASPY, J. A. Organochlorine Pesticide Content of Breast Adipose Tissue From Women With Breast Cancer and Control Subjects. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 92, n. 9, 2000.

BIRKETT, J. W.; LESTER, J. N. *Endocrine Disrupters in Wastewater and Sludge Treatment Process*, 1st ed., Lewis Publishers, 2003.

BOADA, L. D.; ZUMBADO, M.; HENRÍQUEZ-HERNÁNDEZ, L. A.; ALMEIDA-GONZÁLEZ, M.; ÁLVAREZ-LEÓN, E. E., SERRA-MAJEM, L.; LUZARDO, O. P. Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Environmental Health*, v. 11, n. 28, 2012.

BOMBARDI, L. MIES. *Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia*. São Paulo: FFLCH-USP, 2017.

BRANCO, J. C. CONVENÇÃO DE ESTOCOLMO SOBRE POLUENTES ORGÂNICOS PERSISTENTES: IMPACTOS AMBIENTAIS, SOCIAIS E ECONÔMICOS ASSOCIADOS. 2016. Dissertação. Programa de Pós-Graduação em Análise Ambiental Integrado Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas) - Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema, 2016.

BRASIL. Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos. [s.l.] OPAS/OMS, 1996.

BRASIL. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil, 2001.

BRASIL. DECRETO Nº 4.074, DE 4 DE JANEIRO DE 2002. Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. *Diário Oficial*. 2002a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância – (Conprev) Falando sobre câncer de mama. – Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Exposição humana a resíduos organoclorados na

Cidade dos Meninos, Município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro: relatório de trabalho da Comissão Técnica Assessora ao Ministério da Saúde, instituída pela Portaria /GM n.o 896, de 9 de maio de 2002./ Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2 ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Lei 11936, 14 de maio de 2009. Proíbe a fabricação, a importação, a exportação, a manutenção em estoque, a comercialização e o uso de diclorodifeniltricloreto (DDT) e dá outras providências. Disponível em : http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2009/lei/11936.htm. Acesso em 14 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Controle dos cânceres do colo do útero e da mama / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Agrotóxicos na ótica do Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a.

BRASIL. Portaria nº204 de 17 de fevereiro de 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências. 2016b.

BRODY, J. G.; MOYSICH, K. B.; HUMBLET, O.; ATTFIELD, K. R.; BEEHLER, G. P.; RUDEL, R. A. Environmental Pollutants and Breast Cancer. *Cancer Supplement*, v.109, n.12, 2007.

BROWN, N. M.; LAMARTINIERE, C. A. Xenoestrogens Alter Mammary Gland Differentiation and Cell Proliferation in the Rat. *Environmental Health Perspectives*, v.103, n. 7-8, 1995.

BRYAN, T. E.; GILDERSLEEVE, R. P.; WIARD, R. P. Exposure of Japanese quail embryos to p-DDT has long-term effects on reproductive behaviors, hematology, and feather morphology. *Teratology*, v. 396, p. 525 – 536, 1989.

BUSSER, J. e SCHULTZ, J. Drugs in breast milk 2000. *Frontiers in fetal health*, v.31, p.11-22, 2001.

CARLSEN E.; GIWERCMAN, A.; KEIDING, N.; SKAKKEBAEK, N. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years due to decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical J*, v.305, p.609-613, 1992.

CARSON, R. [traduzido por Claudia Sant'Anna. Martins]. Primavera silenciosa - 1. ed. - São Paulo : Gaia, 2010.

CEC - Commission of the European communities. Community strategy for endocrine disrupters: a range of substances suspected of interfering with the hormone systems of humans and wildlife. Communication from the commission to the council and the European parliament, Brussels, COM(1999) 706 final, 1999.

CHARLIER, C.; ALBERT, A.; HERMAN, P.; HAMOIR, E.; GASPARD, U.; EURISSE, M.; PLOMTEUX, G. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med*, v.60, p.348–351, 2003.

CHARLIER, C.; FOIDART, J.; PITANCE, F.; HERMAN, P.; GASPARD, U.; MEURISSE, M.; PLOMTEUX, G. Environmental dichlorodiphenyltrichlorethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk? *Clin Chem Lab Med*, v.42, n.2, p.222–227, 2004.

COHN, B. A.; WOLFF, M. S.; CIRILLO, P. M.; SHOLTZ, R. DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure *Environmental Health Perspectives*, v.115, n.10, 2007.

COHN, B.A.; LA MERRILL, M.; KRIGBAUM, N.Y.; YEH,G.; PARK, J.; ZIMMERMANN, L.AND CIRILLO, P. M. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer.*J Clin Endocrinol Metab*,v.100, n.8, p. 2865–2872, 2015.

COHN, B. A.; CIRILLO, P. M.; TERRY; M. B. DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows *JNCI J Natl Cancer Inst*, v. 111, n. 8, 2019.

CONIS, E. Chapter 24: Nested study IN: _____. *How to sell a poison: the rise, fall, and toxic return of DDT*. New York: Bold Type Books, 2022. p. 256-286.

CONIS, E. Chapter 25:Disruption IN: _____. *How to sell a poison: the rise, fall, and toxic return of DDT*. New York: Bold Type Books, 2022. p. 256-286.

CONIS, E. Chapter 26: Delaney Falls IN: _____. *How to sell a poison: the rise, fall, and toxic return of DDT*. New York: Bold Type Books, 2022. p. 256-286.

COKER, E.; CHEVRIER, J.; RAUCH, S.; BRADMAN, A.; OBIDA, M.; CRAUSE, M.;BORNMAN, R.; ESKENAZI, B. Association between prenatal exposure to multiple insecticides and child body weight and body composition in the VHEMBE South African birth cohort. *Environment International*, v. 113, p. 122-132, 2018.

CRUZ, R.S.; CAO, H; FONTELLAS, C. C.; NASIR, A.; KREBS, A.; CRUZ, M.I.; JIN, L.; ASSIS, S. Paternal exposure to the pesticide DDT induces intergenerational programming

of breast cancer predisposition via sperm miRNA. Disponível em:
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.004135v2.full.pdf> Acesso em:13 fev. 2020

D'AMATO, C.; TORRES, J. P. M.; MALM, O. DDT (DICLORO DIFENILTRICLOROETANO): TOXICIDADE E CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL UMA REVISÃO. *Quimica Nova*, v.25, n. 6a, 2002.

DEES, C.; ASKARI, M.; FOSTER, J. S.; AHAMED, S.; WIMALASENA J. DDT Mimicks Estradiol Stimulation of Breast Cancer Cells to Enter the Cell Cycle. *MOLECULAR CARCINOGENESIS*, v.17, p.107–114, 1997.

DELLO IACOVO, R.; CELENTANO, E.; STROLLO, A. M.; IAZZETTA, G.; CAPASSO, I. AND RANDAZZO, G. Organochlorines and breast cancer A Study on Neapolitan Women. *Advances in Nutrition and Cancer* 2, v. 472, p. 57-66,1999.

DEMERS, A.; AYOTTE, P.; BRISSON, J.; DODIN, S.; ROBERT, J. AND DEWAILLY, E. Risk and Aggressiveness of Breast Cancer in Relation to Plasma Organochlorine Concentrations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 9, p.161–166, 2000.

DEWAILLY, E.; DODIN, S.; VERREAULT, R.; AYOTTE, P.; SAUVI, L.; MORIN, J.; BRISSON, J. High Organochlorine Body Burden in Women With Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute, Brief Communications*, v.86, n.3, 1994.

DORGAN, J. F.; BROCK, J. W.; ROTHMAN, N.; NEEDHAM, L. L.; MILLER, R.; STEPHENSON JR., H. E.; SCHUSSLER, N.; TAYLOR, P.R. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes and Control*, v. 10, p. 1-11, 1999.

EPA. United States Environmental Protection Agency. Special Report on Environmental Endocrine Disruption: An Effects Assessment and Analysis, U.S. Environmental Protection Agency, Report No. EPA/630/R-96/012, Washington D. C, 1997.

EPA. United States Environmental Protection Agency. DDT-a brief story and status. Disponível em: <http://npic.orst.edu/factsheets/archive/ddttech.pdf> Acesso em 11 dez. 2021.

ESKENAZI, B., CHEVRIER, J.; ROSAS, L. G. et al. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. *Environ Health Perspect*, v.117, p.1359 –1367, 2009.

FERREIRA, C. P. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO DDT EM ATIVIDADES DE CONTROLE DA MALÁRIA NO ESTADO DO PARÁ - UM ESTUDO DE CASO. 2002. 138 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.

FIOCRUZ. ESCOLA NACIONAL DE SAUDE PUBLICA. CENTRO DE ESTUDOS EM SAUDE DO TRABALHADOR E ECOLOGIA HUMANA. Saude & Trabalho Mata-mosquitos. Estudo do impacto à saude dos agentes de combate as endemias-RJ, ano II, 02, Maio/2019. Disponível em :http://www.cesteh.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/boletim_no_2_0.pdf. Acesso em 04 abr. 2022.

FOROUZANFAR, M. H.; FOREMAN, K. J.; DELOSSANTOS, A. M.; LOZANO, R.; LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. et al Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 378, p.1461–1484, 2011.

GAMMON, M. D.; WOLFF, M.S.; NEUGUT, A.I. et al. Environmental Toxins and Breast Cancer on Long Island. II. Organochlorines levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v. 11, p. 686–697, 2002.

GATTO, N. M.; LONGNECKER, M. P.; PRESS, M. F.; SULLIVAN-HALLEY, J.; MCKEAN-COWDIN, R.; BERNSTEIN, L. Serum organochlorines and breast cancer: a case-control study among African-American women. *Cancer Causes & Control*, v 18, n 1, p. 29–39, 2007.

GORE, A. C.; CREWS, D.; DOAN, L.L. et al. Introdução aos disruptores endócrinos (DEs). p. 82, 2014.

GREENOP, K. R.; PETERS, S.; BAILEY, H. D.; FRITSCHI, L.; ATTIA, J.; SCOTT, R. J.; GLASS, D. C.; DE KLERK, N. H.; ALVARO, F.; ARMSTRONG, B. K.; MILNE, E. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control*. v. 24, n. 7, p. 1269-1278, 2013.

GUILLETTE, L. J. J.; PICKFORD, D. B.; CRAIN, D. A.; ROONEY, A. A.; PERCIVAL, H. F. Reduction in penis size and plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *Gen. Comp. Endocrinol*, v. 101, n.1, p. 32-42, 1996.

GUTTES, S.; FAILING, K.; NEUMANN, K.; KLEINSTEIN, J.; GEORGII, S.; BRUNN H. Chlororganic Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Breast Tissue of Women with Benign and Malignant Breast Disease *Arch. Environ. Contam. Toxicol*, v.35, p. 140–147, 1998.

HARRIS, M. A.; WOOLRIDGE, M. W.; HAY, A. W. M. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breast milk. *Chemosphere*, v.43, p.243-256, 2001.

HELZLSOUER, K. J., ALBERG, A. J., HUANG, H.Y., et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.8, n. 6, p.525–532, 1999.

HERRERA-PORTUGAL C., OCHOA H., FRANCO-SANCHEZ G., YANEZ L., DIAZ- BARRIGA F. Environmental pathways of exposure to DDT for children living in a malarious area of Chiapas, Mexico. *Environ Res*, v. 99, p.158 –163, 2009.

HOLMES, A. K.; KOLLER, K. R.; KIESZAK, S. M.; SJODIN, A.; CALAFAT, A. M.; SACCO, F. D.; VARNER, D. W.; LANIER, A. P.; RUBIN, C. H. Case–control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women, *International Journal of Circumpolar Health*, v.73, n.1, 2014

HOOVER, R.N.; HYER, M.; PFEIFFER, R. M.; ADAM, E.; BOND, B.; CHEVILLE, A. L. et al. Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N. Engl. J. Med.* v. 365, n.14, p.1304–1314, 2011.

HØYER, A. P.; GRANDJEAN, P.; JØRGENSEN, T.; BROCK, J. W.; HARTVIG, H.B. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, v. 352, p. 1816–20, 1998.

HOYER, A. P.; JØRGENSEN, T.; GRANDJEAN, P.; HARTVIG, H.B. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes and Control*, v.11, p. 177-184, 2000.

HØYER, A. P.; JØRGENSEN, T.; RANK, F.; AND GRANDJEAN, P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study *BMC Cancer*, v.1, n.8, 2001.

HØYER, B. B.; RAMLAU-HANSEN, C. H.; HENRIKSEN, T. B.; PEDERSEN, H. S.; GÓRALCZYK, K.; ZVIEZDAI, V.; JÖNSSON, B. A. G.; HEEDERIK, D.; LENTERS, V.; VERMEULEN, R.; BONDE, J. P.; TOFT, G. Body mass index in young school-age children in relation to organochlorine compounds in early life: a prospective study. *International Journal of Obesity*, v. 38, p. 919-925, 2014.

HUANG, W; HE, Y.; XIAO, J.; HUANG, Y.; LI, A.; HE, M.; WU, K. Risk of breast cancer and adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides: a hospital-based case-control study in Chinese women. *Environmental Science and Pollution Research*, v.26, n.31, p. 32128-32136, 2019.

HUNTER, D. J.; HANKINSON, S. E.; LADEN, F.; COLDITZ, G. A.; MANSON, J. E.; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E.; WOLFF, M. S. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer, v.337, n.18, 1997.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides DDT and Associated Compounds, *IARC Monographs*, v. 53, p.179-248, 1991.

IARC. International Agency for Research on Cancer. *Iarc Monographs On The Evaluation of Carcinogenic Risks To Humans. DDT, LINDANE, and 2,4-D* volume 113. 2018 World Health Organization (WHO), 2018. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/iarc->

monographs-on- the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-3/. Acesso em: 14 jan. 2020.

IBARLUZEA, J. M.; FERNANDEZ, M. F.; SANTA-MARINA, L.; OLEA-SERRANO, M. F.; RIVAS, A. M.; AURREKOETXEA, J. J.; EXPOSITO, J.; LORENZO, M.; TORNE, P.; VILLALOBOS, M.; PEDRAZA, V.; SASCO, A. J. & OLEA, N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes and Control*, v. 15, p. 591–600, 2004.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATISTICA. Pesquisa Nacional de Amostras por Domicílio (PNAD). Trabalho de crianças e adolescentes de 05 a 17 anos de idade 2016-2019. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, IBGE, 2020.

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil-Rio de Janeiro: INCA,2019.

INCA. Detecção precoce do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.– Rio de Janeiro : INCA, 2021.

INGBER, S. Z.; BUSER, M. C.; POHL, H. R.; ABADIN, H. G.; MURRAY, H. E.; SCINICARIELLO, F. DDT/DDE and breast cancer: A meta-analysis *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v.67, p. 421–433, 2013.

ITOH, H.; IWASAKI, M.; HANAOKA, T. et al. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case–control study. *Cancer Causes & Control*, v. 20, n.5, p. 567–580, 2008.

IWASAKI, M.; INOUE, M.; SASAZUKI, S. et al. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case–control study. *Sci. Total Environ.*, v. 402, n. 2, p.176–183, 2008.

KELCE, W. R.; STONE, C. R.; LAWS, S.C.; GRAY, L.E.; KEMPPAINEN, J. A.; WILSON, E.M. Persistent DDT metabolite p,p'DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, v. 375, p.581–85, 1995.

KEY, T.; REEVES, G. Organochlorines in the environment and breast cancer. *BMJ*, v.308,1994.

KLAASSEN, C. D. Casarett and Doull's Toxicology : The Basic Science of Poisons. Companion HandBook. Seventh Edition. McGraw-Hill Ed. 2008.

KRIEGER, N.; WOLFF, M. S.; HIATT, R. A.; RIVERA, M.; VOGELMAN, J.; ORENTREICH, N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, Black, and asian women. *JNCI. J. Natl. Cancer Inst.*, v. 86, n.8, p. 589–599, 1994.

LADEN, F.; HANKINSON, S. E.; WOLFF, M. S.; COLDITZ, G. A. ; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E.; HUNTER, D. J. Plasma Organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the nurses' health study. *Int. J. Cancer*, v. 91, p. 568–574, 2001.

LECOMTE, S.; HABAUZIT, D.; CHARLIER, T. D.; PAKDEL, F. Emerging Estrogenic Pollutants in the Aquatic Environment and Breast Cancer. *Genes*, v. 8, n. 9, p.229-249, 2017.

LEÓN-OLEA, M.; MARTYNIUK, C. J.; ORLANDO, E. F. et al. Current concepts in neuroendocrine disruption. *General And Comparative Endocrinology*, v. 203, p.158-173, 2014.

LEWIS, K. A.; TZILIVAKIS, J.; WARNER, D.; GREEN, A. An international database for pesticide risk assessments and management. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, v.22, n.4, p. 1050-1064, 2016. DOI:10.1080/10807039.2015.1133242. Disponível em: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/3141.htm> Acesso em: 11 dez. 2021

LOIOLA, C. C. P.; SILVA, C. J. M.; TAUIL, P. L. Controle da malária no Brasil: 1965 a 2001. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 11, n. 4, p. 235- 244, 2002.

LOPEZ-CARRILLO, L., BLAIR, A.; LOPEZ-CERVANTES, M. et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Canc. Res.*, v. 57, n.17, p. 3728–3732, 1997.

MACON, M. B.; FENTON, S. E. Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *Journal Of Mammary Gland Biology And Neoplasia*, v. 18, n. 1, p.43-61, 2013.

MALTA, M.; CARDOSO, L.O.; BASTOS, F.I. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública* [online], v. 44, n. 3, p. 559- 565, 2010.

MARCHIORI, P. M.; FERRAZ, L. Pregnant rural worker: occupational harms and risks. *Rev TerOcup*, v. 27, n. 2, p. 190-198, 2016.

MCCREADY, D.; ARONSON, K. J.; CHU, W.; FAN, W.; VESPRINI, D.; NAROD, S. A. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk Canada. *Cancer Causes and Control*, v. 15, p. 399–418, 2004.

MENDONÇA, G. A. S.; ELUF-NETO, J.; ANDRADA-SERPA, M. J.; CARMO, P. A. O.; BARRETO, H. H. C.; INOMATA, O. N. K.; KUSSUMI, T. A. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int. J. Cancer*, v. 83, p. 596–600, 1999.

MENDONCA, E. R. Vítimas do DDT - um caso real. Estrela Grafica e Editora, 2019.

MEYER, A.; SARCINELLI, P. N.; ABREU-VILLAÇA, Y., MOREIRA, J. C. Os agrotóxicos e sua ação como desregulares endócrinos. In: PERES, F. (Ed.). É veneno ou é remédio?: agrotóxicos, saúde e ambiente [online]. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003. p. 101–118.

MILLIKAN, R.; DEVOTO, E.; DUELL, E. J.; TSE, C.; SAVITZ, D. A.; BEACH, J.; EDMISTON, S.; JACKSON, S.; NEWMAN, B. Dichlorodiphenyldichloroethene, Polychlorinated Biphenyls, and Breast Cancer among African-American and White Women in North Carolina, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 9, p. 1233–1240, 2000.

MINER, K.R.; KREUTZ, K.J.; JAIN, S.; CAMPBELL, S.; LILJEDAHL, A. A screening-level approach to quantifying risk from glacial release of organochlorine pollutants in the Alaskan Arctic. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, v.29, n.3, p.293-301, 2019.

MORAES, R. F. Agrotóxicos no Brasil: Padrões de uso, Política da regulação e prevenção da captura regulatória. Texto para discussão. IPEA-Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, Brasília, 2019.

MOREIRA, J. C. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 7, n. 2, p. 299–311, 2002.

MOYSICH, K. B.; AMBROSONE, C. B.; VENA, J. E.; SHIELDS, P. G.; MENDOLA, P.; KOSTYNIK, P.; GREIZERSTEIN, H.; GRAHAM, S.; MARSHALL, J. R.; SCHISTERMAN, E. F.; FREUDENHEIM, J. L. Environmental Organochlorine Exposure and Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 7, p.181-188, 1998.

MUSCAT, J. E.; BRITTON, J. A.; DJORDJEVIC, M.V.; CITRON, M. L.; KEMENY, M.; BUSCH-DEVEREAUX, E.; PITTMAN, B.; STELLMAN, S. D. Adipose Concentrations of Organochlorine Compounds and Breast Cancer Recurrence in Long Island, New York, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 12, p.1474-1478, 2003.

MUSCOGIURI, G.; BARREA, L.; LAUDISIO, D. et al. Obesogenic endocrine disruptors and obesity: myths and truths. *Archives Of Toxicology*, v.91, n.11, p. 3469-3475, 2017.

MUSSALO-RAUHAMAA, H. ; HASANEN, E. ; PYYSALO, H.; ANTERVO, K.; KAUPPILA, R.; PANTZAR, P. Occurrence of Beta-Hexachlorocyclohexane in Breast Cancer Patients. *Cancer*, v. 66, p.2124-2128, 1990.

NOREM, K. e MEIRONITE, D. Certain organochlorine and organobromine contaminants

in Swedish human milk in perspective of past 20-30 years. *Chemosphere*, v. 40, p. 1111-1123, 2000.

OLAYA-CONTRERAS, P., RODRIGUEZ-VILLAMIL, J., POSSO-VALENCIA, H. J., CORTEZ, J. E. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad.Saude Publica*, v. 14, Suppl. 3, p.125–132, 1998.

PANDYA, S. & MOORE, R. G. Breast Development and Anatomy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, v. 54, n.1, p. 91–95, 2011.

PARK, J.; CHA, E. S.; KO, Y.; HWANG, M.; HONG, J., LEE W. J. Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect*, v.5, n.2, 2014.

PASTOR-BARRIUSO, R.; FERNÁNDEZ, M. F.; CASTAÑO-VINYALS, G.; WHELAN, D.; PÉREZ-GÓMEZ, B.; LLORCA, J.; VILLANUEVA, C. M.; GUEVARA, M.; MOLINA-MOLINA, J.; ARTACHO-CORDÓN, F.; BARRIUSO-LAPRESA, L.; TUSQUETS, I.; DIERSSEN-SOTOS, T.; ARAGONÉS, N.; OLEA, N.; KOGEVINAS, M.; POLLÁN, M. Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase–Control Study in Spain. *Environ Health Perspect*, v. 124, p.1575–1582, 2016.

PAUMGARTTEN, F.J.R. Pesticides and public health in Brazil. *Current Opinion in Toxicology*, v. 22, p.7-11, 2020.

PAVUK, M.; CERHAN, J. R.; LYNCH, C. F.; KOCAN, A.; PETRIK, J.; CHOVANCOVA, J. Case–control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, v.13, p. 267–275, 2003.

PAYDAR, P.; ASADIKARAM, G.; FALLAH, H.; NEJAD, H. Z.; AKBARI, H.; ABOLHASSANI, M.; MOAZED, V.; KHAZAEI, P.; HEIDARI, M. R. Serum levels of Organochlorine Pesticides and Breast Cancer Risk in Iranian Women *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 77, n.4, p. 480-489, 2019.

PEREZ-MALDONADO, I. N.; ATHANASIADOU, M.; YANEZ, L.; GONZALEZAMARO, R.; BERGMAN, A.; DIAZ-BARRIGA, F. DDE-induced apoptosis in children exposed to the DDT metabolite. *Sci Total Environ*, v.370, n.2-3, p. 343–351, 2006.

PEREZ-MALDONADO, I. N.; HERRERA, C.; BATRES, L.E.; GONZALEZ-AMARO, R.; DIAZ-BARRIGA, F.; YANEZ, L. DDT-induced oxidative damage in human blood mononuclear cells. *Environ Res*, v.98, n.2, p.177–184, 2005.

PORTELA, G.; TOURINHO, R. Artigo relaciona morte de trabalhadores por agrotóxicos e sua subnotificação. ICICT/FIOCRUZ, 8 dez. 2015. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/artigo-relaciona-morte-de-trabalhadores-por-agrotoxicos-e-sua-subnotificacao>. Acesso em: 14 jan. 2020

PORTO, M. F.; SOARES, W. L. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, v. 37, n. 125, p. 17–31, 2012.

RAASCHOU-NIELSEN, O.; PAVUK, M.; LEBLANC, A.; DUMAS, P.; WEBER, J. P.; OLSEN, A.; TJØNNELAND, A.; OVERVAD, K.; OLSEN, J.H. Adipose Organochlorine Concentrations and Risk of Breast Cancer Among Postmenopausal Danish Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v.14, n.1, p.67–74, 2005.

RIBEIRO, F.S.N.(org) Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância, Área de Vigilância do Câncer relacionado ao Trabalho e ao Ambiente. Rio de Janeiro : Inca, 2012.

RODGERS, K. M.; UDESKY J. O.; RUDEL R. A., BRODY J. G. Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms. *Environmental Research*, v.160, p. 152–182, 2018.

ROMIEU, I.; HERNANDEZ-AVILA, M.; LAZCANO-PONCE, E.; WEBER, J. P.; DEWAILLY, E. Breast Cancer, Lactation History, and Serum Organochlorines. *American Journal of Epidemiology*, v.152, n.4, 2000.

RUBIN, C.; LANIER, A.; KIESZAK, S.; BROCK, J.; KOLLER, K.; STROSNIDER, H.; NEEDHAM, L.; ZAHM, S.; HARPSTER, A. Breast cancer among Alaska Native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. *International Journal of Circumpolar Health*, v.65, n.1, p.18-27, 2006.

RUDEL, R. A., FENTON, S. E., ACKERMAN, J. M., EULING, S.Y., MAKRIS, S.L. Environmental exposures and mammary gland development: state of the science, public health implications, and research recommendations. *Environ. Health Perspect.*, v. 119, n.8, p. 1053– 1061, 2011.

RUSSO, J.; RUSSO, IRMA, H. *Molecular Basis of Breast Cancer: Prevention and Treatment*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2004

RUTKOWSKA, A. Z.; SZYBIAK, A.; SERKIES, K.; RACHOŃ, D. Endocrine disrupting chemicals as the potential risk factor for estrogen-dependent cancers. *Polish Archives Of Internal Medicine*, v.126, n.(7-8), p.562-570, 2016.

SCHECTER, A.; TONIOLO, P.; DAI, L. C.; THUY, L. T. B., WOLFF M. S. Blood Levels of DDT and Breast Cancer Risk Among Women Living in the North of Vietnam. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, v. 33, p. 453–456, 1997.

SCHILDKRAUT, J.; DEMARK-WAHNEFRIED, W.; DE VOTO, E.; HUGHES, C.; LASETER, J.; NEWMAN, B. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidem Biomark Prev*, v.8, p.179–183, 1999.

SCRIBNER, J. D.; MOTTET, N. K. DDT acceleration of mammary gland tumors induced in the male Sprague-Dawley rat by 2-acetamin- dophenathrene. *Carcinogenesis*, v.2, p.1235–1239,1981.

SHIELDS, PETER G.; HARRIS, CURTIS C. Environmental causes of cancer. *IN: UPTON, ARTHUR C. & POSITANO, ROCK. The medical clinics of north america*, v. 74, n.2, 1990, p. 263-277.

SIDDIQUI, M. K. J.; ANAND, M.;MEHROTRA, P. K.; SARANGI, R.; MATHUR, N. Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease, *Environmental Research*, v. 98, p. 250-257, 2005.

SINITOX. Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e circunstância [Internet].Brasil; 2017. SISTEMA NACIONAL DE INFORMAÇÕES TÓXICO-FARMACOLÓGICAS/FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2017. Disponível em: <http://sinitox.icict.fiocruz.br>. Acesso em: 14 jan. 2020

SOLIMAN, A. S.; WANG, X.; DIGIOVANNI, J.; EISSA, S.; MORAD, M.; VULIMIRI, S.; MAHGOUB, K. G.; JOHNSTON, D. A.; DO, K.; SEIFELDIN, I. A.; BOFFETTA, P.; BONDYD, M. L. Serum organochlorine levels and history of lactation in Egypt, *EnvironmentalResearch*, v. 92, p. 110-117, 2003.

SOUZA, M. A.; FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R.; DE BARROS, N.; HORTENSE, V. H. S.et al. Polymorphisms in the Estrogen Receptor Alpha Gene and Mammographic Density Result Study in Brazilian Women. *J Cancer Sci Ther*, v. 5, p. 446-451, 2013.

STELLMAN, S.; DJORDJEVIC, M.; MUSCAT, J.; GONG, L.; BERNSTEIN, D.; CITRON, M.;WHITE, A.; KEMENY, M.; BUSCH, E.; NAFZIGER, A. Relative abundance of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in adipose tissue and serum in women of Long Island,New York. *Cancer Epidem Biomark Prev*, v. 7, p.489–496, 1998.

STELLMAN, S.; DJORDJEVIC, M.; BRITTON, J. A.; MUSCAT, J. E.; CITRON, M.L.; KEMENY, M.; BUSCH, E.; GONG, L. Breast Cancer Risk in Relation to Adipose Concentrations of Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Long Island, New York, *Cancer Epidem Biomark Prev*, v. 9, p.1241-1249, 2000.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L. et al . Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 countries. *CA CANCER J CLIN*, v.71, p.209–249, 2021.

TANG, M.; ZHAO, M.; ZHOU, S.; CHEN, K.; ZHANG, C.; LIU, W. Assessing the underlying breast cancer risk of chinese females contributed by dietary intake of residual

DDT from agricultural soils. *Environmental International*, v. 73, p. 208-2015, 2014.

TANG-PÉRONARD, J. L.; HEITMANN, B. L.; ANDERSEN, H. R.; STEUERWALD, U.; GRANDJEAN, P.; WEIHE, P.; JENSE, T. K. Association between prenatal polychlorinated biphenyl exposure and obesity development at ages 5 and 7 y: a prospective cohort study of 656 children from the Faroe Islands. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 99, n. 1, p. 5-13, 2014.

TAPIA-OROZCO, N.; SANTIAGO-TOLEDO, G.; BARRON, V. et al. Environmental epigenomics: Current approaches to assess epigenetic effects of endocrine disrupting compounds (EDC's) on human health. *Environmental Toxicology And Pharmacology*, v. 51, p.94-99, 2017.

TIMOKHINA, E. P.; YAGLOV, V.V.; NAZIMOVA, S .V. Dichlorodiphenyltrichloroethane and the Adrenal Gland: From Toxicity to Endocrine Disruption. *Toxics*, v.9, n. 243, p.1-13, 2021.

TURUSOV, V.; RAKITSKY, V.; TOMATIS L. Dichlorodiphenyltrichloro-ethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect*, v. 110, n.2, p.125-8, 2002.

UNICEF. United Nations International Children's Emergency Fund. ILO. International Labour Organization. INTERNATIONAL LABOUR OFFICE AND UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. *Child Labour: Global estimates 2020, trends and the road forward*, ILO and UNICEF, New York, 2021

VAFEIADI, M.; ROUMELIOTAKI, T.; MYRIDAKIS, A.; CHALKIDI AKI, G.; FTHENOU, E.; DERMITZAKI, E.; KARACHALIOU, M.; SARRI, K.; VASSILAKI, M.; STEPHANOU, E. G.; KOGEVINAS, M.; CHATZI, L. Association of early life exposure to bisphenol A with obesity and cardiometabolic traits in childhood. *Environmental Research*, v. 146, p. 379-387, 2016.

VAN 'T VEER, P.; LOBBEZOO, I. E.; MARTÍN-MORENO, J. M. et al DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ*, v.315, 1997.

XU, X.; DAILEY, A.B.; TALBOTT, E. O.; ILACQUA, V.A.; KEARNEY, G. AND ASAL, N. R. of Associations Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides with Breast Cancer and Prostate Cancer in U.S. Adults, *Environ Health Perspect*, v.118, p.60-66, 2010.

YANEZ, L.; BORJA-ABURTO, V.H.; ROJAS, E.; DE LA FUENTE, H.; GONZALEZAMARO, R.; GOMEZ, H.; et al. DDT induces DNA damage in blood cells. Studies in vitro and in women chronically exposed to this insecticide. *Environ Res*, v.94, n.1, p.18-24, 2004.

YOGUI, G.T.; LEONEL, J.; COMBI, T. Poluentes Organicos Persistentes. 2020. Disponível em: <https://www.ufpe.br/documents/951030/2133912/Yogui+et+al.+2020/f7102492-a589-4289-9aa5-52dead8b1b54> Acesso em 08 abr.2022.

YOULDEN, D. R. et al. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer epidemiology*, v.36, p. 237–248, 2012.

ZEINOMAR, N.; OSKAR, S.; KEHM, R. D.; SAHEBZEDA, S.; TERRY, M. B. Environmental exposures and breast cancer risk in the context of underlying susceptibility: A systematic review of the epidemiological literature. *Environmental Research*, v.187, 2020.

ZHENG, T.; HOLFORD, T. R.;MAYNE, S.T.; WARD, B.; CARTER, D.; OWENS, P. H., DUBROW, R.; ZAHM, S. H.; BOYLE, P.; ARCHIBEQUE, S.; TESSARR, J. DDE and DDT in Breast Adipose Tissue and Risk of Female Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*, v.150, n. 5, 1999.

ZHENG, T.; HOLFORD, T. R.; MAYNE, S.T.; TESSARI, J.; WARD, B.; CARTER, D.; OWENS, P. H.; BOYLE, P.; DUBROW, R.; ARCHIBEQUE-ENGLE, S.; DAWOOD, O.; ZAHM, S.H. Risk of Female Breast Cancer Associated with Serum Polychlorinated Biphenyls and 1,1-Dichloro-2,2,9-bis(*p*-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v.9, p.167–174, 2000.

WALISZEWSKI, S. M.; MEZA HERNÁNDEZ, M.V.; INFANZÓN, R. M.; TRUJILLO, M. P.; MORALES GUZMÁN, M.I. Persistent organochlorine pesticide levels in women with breast cancer in Veracruz, México. *Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, v.19, n.2, p.59–65, 2003.

WALISZEWSKI, S.; BERMUDEZ, M.; INFANZON, R.; SILVA, C.; CARVAJAL, O.; TRUJILLO, P. et al. Persistent organochlorine pesticide levels in breast adipose tissue in women with malignant and benign breast tumors. *BULLETIN OF ENVIRONMENTAL CONTAMINATION AND TOXICOLOGY*, v.75, n.4, p.752–9, 2005.

WANG, Z.; LIU, H.; LIU, S. Low-Dose Bisphenol A Exposure: A Seemingly Instigating Carcinogenic Effect on Breast Cancer. *Advanced Science*, v. 4, n. 2, p.1600248- 1600261, 2017.

WALKER, D. M.; GORE, A. C. Transgenerational neuroendocrine disruption of reproduction. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 7, n. 4, p.197-207, 2011.

WARD, E. M.; SCHULTE, P.; GRAJEWSKI, B.; ANDERSEN, A.; PATTERSON, D. G. JR.; TURNER, W.;JELLUM,E.;DEDDENS, J.A.;FRIEDLAND, J.;ROELEVELD,N.;WATERS,M.; BUTLER,M. A.;DIPIETRO,E. AND NEEDHAM, L. L. Serum Organochlorine Levels and Breast Cancer: A Nested Case-Control Study of Norwegian Women, *Cancer Epidemiology, Biomarkers&Prevention*, v. 9, p. 1357–1367, 2000.

WARNER, M.; WESSELINK A.; HARLEY, K. G.; BRADMAN, A.; KOGUT, K.;

ESKENAZI, B. Prenatal Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and Obesity at 9 Years of Age in the CHAMACOS Study Cohort. *American Journal of Epidemiology*, v. 179, n.11, p. 1312-1322, 2014.

WELLS, G. A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [webpage on the Internet]. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2021. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em 12 mar.2021.

WOLFF, M. S.; TONIOLO, P. G.; LEE, E. W.; RIVERA, M.; DUBIN, N. Blood Levels of Organochlorine Residues and Risk of Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute, Reports*, v.85, n.8, 1993.

WOLFF, M.S. Pesticides How Research Has Succeeded and Failed in Informing Policy: DDT and the Link with Breast Cancer. *Environmental Health Perspectives*, v.103, s.6, 1995.

WOLFF, M.S.; BERKOWITZ, G.S.; BROWER, S.; SENIE, R.; BLEIWEISS, I. J.; TARTTER, P.; PACE, B.; ROY, N.; WALLENSTEIN, S.; WESTON, A. Organochlorine Exposures and Breast Cancer Risk in New York City Women. *Environmental Research Section A*, v.84, p.151-161, 2000.

WOOLCOOT, C.G.; ARONSON, K.J.; HANNA, W.M.; SENGUPTA, S.K.; MCCREADY, D.R.; STERNS, E.E.; MILLER, A.B. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size and grade (Canada). *Cancer Causes and Control*, v.12, p.395-404, 2001.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Environmental Health Criteria, 83. DDT and its Derivatives – Environmental Aspects. Vanmala – Finland 1989.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. HEALTH RISKS OF PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS FROM LONG-RANGE TRANSBOUNDARY AIR POLLUTION- Denmark, 2003.

ANEXO I - PROTOCOLO PROSPERO

Prenatal, pre-pubertal and later exposures to DDT, its isomers and/or metabolites and risk of breast cancer development

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Rosane Vianna-Jorge, Francisco Paumgarten, Tatiana Meneses, Victoria Vieira, Ana Gabriela Brito. Prenatal, pre-pubertal and later exposures to DDT, its isomers and/or metabolites and risk of breast cancer development. PROSPERO 2020 CRD42020209548 Available from:
https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020209548

Review question

Does prenatal and/or prepubertal and/or later lifetime exposures to DDT isomers and/or metabolites increase risks of breast cancer?

Searches

A systematic search will be performed in PubMed, Web of Science, BVS/Bireme and Scopus/ScienceDirect electronic bibliographic databases

Types of study to be included

Observational studies (including prospective or retrospective cohort studies and case-control studies).

Inclusion criteria:

- 1)- Original Papers (full articles) of any publication year, written in English, Portuguese, Spanish, French or German.
- 2)- Papers reporting exposure to DDT isomers and/or metabolites during prenatal and/or prepubertal and/or a later period of development in humans.
- 3)- Papers reporting cases of female breast cancer.

Exclusion criteria:

- 1)- Papers reporting non-original data, literature reviews, comment, opinion, case-report, case series
- 2)- Papers reporting data obtained from studies in animals or with cell lines.
- 3)- Papers lacking information on exposure to DDT
- 4)- Papers reporting descriptive (non-analytical) studies

Condition or domain being studied

Female breast cancer

Participants/population

Women with a confirmed diagnosis of breast cancer of any histopathological type (ductal or lobular carcinoma), any grade and at any stage.

Intervention(s), exposure(s)

- blood levels of DDT, its isomers or metabolites (DDE) expressed by volume (whole blood, plasma serum) or blood fat (lipids)

- levels in body tissues and/or adipose tissue

Comparator(s)/control

Breast cancer in women not exposed or less exposed during the prenatal and/or pre-pubertal and/or later periods

Context

Epidemiological studies regarding the association between DDT exposure and breast cancer development

Main outcome(s)

Female breast cancer of any histopathological type (ductal or lobular carcinoma), of any grade and at any stage.

Measures of effect

relative risks and odds ratios

Additional outcome(s)

None

Measures of effect

Not applicable

Data extraction (selection and coding)

A systematic search will be conducted in PubMed, Web of Science, Scopus and BVS/Bireme electronic databases.

Titles, Abstracts and full text of articles will be independently screened by two reviewers to identify studies that potentially meet the inclusion criteria.

Two reviewers will independently assess the full texts of potentially eligible studies. Any disagreement over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion or if no consensus is reached by a third reviewer.

A pre-plotted form will be used to extract data from the included studies for assessment of the study quality and for the evidence synthesis.

Extracted information will include items of STROBE Statement checklist applied for observational studies such as study design, period of exposure assessed, levels of exposure, how exposure was assessed, isomers measured participant variables, main results, limitations.

Two reviewers will independently extract the data. Discrepancies in data extraction will be resolved through discussion (with a third review author whenever necessary).

Risk of bias (quality) assessment

The methodological quality of the observational study will be assessed with an adapted version of the Newcastle-Ottawa scale (for cohort and case-control designs).

The methodological quality assessment will be done (independently) by two reviewers. Disagreement between them over the risk of bias in particular studies will be resolved by discussion, and, if a consensus is not reached, a third reviewer will be consulted for clarification.

Strategy for data synthesis

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the times/period of exposure to DDT assessed (prenatal, pre-pubertal and adulthood), the levels of exposure and the age of diagnosis.

If feasible, we will provide summaries of exposure effects for each study by calculating risk ratios.

Depending on the number, quality and homogeneity of included studies, we will also pool the results using a random-effects meta-analysis with risk ratios, and calculate 95% confidence intervals.

Analysis of subgroups or subsets

Additional associations will be analyzed if there are data available.

- 1) Sub-analyses for different time-periods of exposure
- 2) Sub-analyses for different levels of exposure

Sensitivity analysis will be done for:

- 1) Different types of confounders
- 2) For methodological quality (Newcastle Ottawa scale)

Comparisons will be made with the results of the studies included in the systematic review and the results of already existing reviews of the literature.

Contact details for further information

Rosane Vianna-Jorge
rosanevj@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Review team members and their organisational affiliations

Professor Rosane Vianna-Jorge. Universidade Federal do Rio de Janeiro
Professor Francisco Paumgarten. FIOCRUZ
Tatiana Meneses. ENSP-FIOCRUZ

Victoria Vieira. UFRJ

Ana Gabriela Brito. UFRJ

Type and method of review

Narrative synthesis, Systematic review

Anticipated or actual start date

01 October 2020

Anticipated completion date

31 July 2022

Funding sources/sponsors

CNPq

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

310580/2018-8

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Breast Neoplasms; DDT; Female; Humans; Pregnancy; Prenatal Exposure Delayed Effects; Puberty

Date of registration in PROSPERO

16 October 2020

Date of first submission

15 September 2020

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

16 October 2020

ANEXO II – ARTIGO

Exposure to dichloro-diphenyl-trichloroethane (DDT) during prenatal development, puberty or adulthood and risk of breast cancer: a systematic review of observational studies

Tatiana M X de Meneses^a, Ana Gabriela Brito^b, Victoria Vieira^b, Karine Souza Seba^c, Daniely Regina de Freitas-Alves^d, Rosane Vianna-Jorge, PharmD, PhD^{a,d}, Francisco J.R. Paumgarten, PharmD, PhD^{a,e}

Authors' Affiliations

^aPrograma de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ^bEscola de Enfermagem Anna Nery, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

^c

^d

^eInstituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; ^fEscola Nacional de Saúde Pública, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

Corresponding Author

Prof^a. Rosane Vianna-Jorge

Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. RJ. Brasil

Av. Carlos Chagas. 373. Bl.J. 1º andar. sala 27. Centro de Ciências da Saúde. Cidade Universitária. Ilha do Fundão. Rio de Janeiro. RJ. CEP 21941-902. Phone: +55 21 39386733
Email: rosanevj@gmail.com

Short Title: Exposure to DDT and risk of breast cancer: a systematic review

Keywords: breast cancer, endocrine disruptors, pesticides, DDT

Abstract

Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane (DDT) is considered to be the first modern pesticide, but its use was banned due to its harmful effects to the environment and to human health. Some observational studies have suggested that chronic exposure to DDT increases the risk of breast cancer. However, meta-analyses have not been able to demonstrate significant association between individual levels of contamination with DDT and the occurrence of breast cancer. This study is justified by the high rates of breast cancer, an estimated risk of 81.61 new cases per 100.000 women in the last three years. The lack of consensus in the findings among many studies may be related to differences regarding how and when the exposure to DDT or its metabolites occurred or yet regarding which chemical species of DDT was measured to characterize the individual levels of exposure. Thus, the present work aimed to perform a comprehensive review of original observational studies evaluating individual levels of exposure to DDT or its isomers and the occurrence of breast cancer in women with the perspective of identifying which variables may contribute to the potential risk association. Therefore, a new systematic review was carried out, whose protocol was registered in the PROSPERO database under number CRD42020209548. The literature search was performed in four databases (Pubmed, Scopus, Web of Science and BVS/Bireme), covering the entire period available until 2022, resulting in the identification of 556 non-duplicated records. First, abstracts were evaluated for inclusion criteria (studies original observational epidemiological studies investigating the association between individual exposure to DDT/DDE (dichlorodiphenyldichloroethylene) and the occurrence of breast cancer in adult women). Second, the available full-text records were read for data extraction. Finally, 58 studies were included for analysis, all of which were considered of good quality (according to the strobe statement score). Individual levels of exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) were compared between cases and controls in 50 studies, with a significant difference in levels measured in blood in 10/32 studies or in tissue for 10/17 studies. Only ten studies reported an increase in breast cancer risk as a function of DDE levels, three of which analyzed tissue levels, whereas the other seven analyzed plasma levels, three of which, with concentrations adjusted to the circulating lipid mass. Among the 17 studies that analyzed the levels of pp'-DDT, only four reported an association of risk for breast cancer, two of which indicated a strong dependence on the age window of exposure. In conclusion, the characterization of the association between exposure to DDT and the occurrence of breast cancer seems to be influenced by the age at which the exposure occurred and by the chemical species of DDT.

Introduction

In the last 30 years, the notion that exposure to DDT might constitute a risk factor for development of breast cancer in pre- and post-menopausal women was challenged by several observational studies, the overall evidence of which was synthesized in various systematic reviews, either with or without meta-analyses. As of 1993, concerns on the cancer risks posed by DDT, its isomers and metabolites, have been considerably raised by a strong association found between DDE serum levels and breast cancer found by a case-control study nested in a large cohort of New York City women (WOLF et al., 1993). Further studies either corroborated (DEWAILLY et al., 1994) or refuted (KRIEGER et al., 1994; HUNTER et al., 1997) this hypothesis, and the results from the meta-analyses generally failed to detect an excess of risk of breast cancer among women presenting higher fat or serum levels of DDE (KEY & REEVES, 1994; ADAMI et al., 1995; INGBER et al., 2013; PARK et al., 2014).

The fact that levels of DDT/DDE were determined (generally in case-control studies) at a time point not far from that when the outcome (breast cancer diagnosis) was assessed is a major drawback shared by most of the studies combined in these meta-analyses. It is plausible to think that exposures that modulate the risk of chronic health conditions such as cancer are past exposures that took place a long time before the adverse health outcome came to light and was detected by the investigators. In this case, relevant exposures certainly are not those measured at the time of breast cancer diagnostic, but possibly those occurring much earlier during in utero mammary gland tissue differentiation, or at the puberty or near it when dormant mammary gland stem cells are awakened by hormonal stimuli. Unless DDT/DDE levels in adults reliably predict past exposures covering the critical periods of mammary tissue development, they should be regarded as flawed exposure indicators to clarify whether DDT/DDE might be indeed a risk factor for breast cancer. The main objective of this study was to answer a public health question of relevance: Is there epidemiologic evidence indicating that exposure to DDT, its isomers or metabolites (e.g. DDE) enhances the risk of breast cancer in pre- and/or postmenopausal women? If not, are there research gaps regarding the exposure to DDT/DDE during specific periods of mammary gland development that preclude reaching a definitive answer to this question?

The present systematic review adds to existing ones due to its research question focused on specific developmental periods and because it is updated and reviewed a greater number of observational that were critically appraised for their methodological limitations.

Material and Methods

This review of observational studies on the association of exposure to DDT during development and/or adulthood and breast cancer was performed according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE et al, 2021). The systematic review protocol was registered with the PROSPERO (ID: CRD42020209548).

Search strategy

A search was performed on PubMed (using both general and MeSH terms), Web of Science, Scopus and BVS/BIREME electronic databases, covering the period between the inception of the database and 2022, which was the year of the search. A manual screening of lists of references of articles, reviews and other documents was also conducted to identify other studies potentially eligible for reviewing that were not detected by the electronic search.

The search strings combined specific searching terms using Boolean connectors as follows: 1) PubMed and Web of Science ("DDT"[Mesh] OR "o.p'-DDT" [Supplementary Concept] OR "alpha-chloro-DDT" [Supplementary Concept] OR DDT) AND ("Breast Neoplasms" [Mesh] OR "Unilateral Breast Neoplasms" [Mesh] OR "Triple Negative Breast Neoplasms" [Mesh] OR "Inflammatory Breast Neoplasms" [Mesh] OR breast cancer); 2) Scopus (TITLE-ABS-KEY ("DDT") AND TITLE-ABS-KEY (("Breast Neoplasms" OR "Unilateral Breast Neoplasms" OR "Triple Negative Breast Neoplasms" OR "Inflammatory Breast Neoplasms" OR breast AND cancer))); 3) BVS/BIREME. "DDT" AND ("neoplasias da mama" OR "neoplasias unilaterais da mama" OR cancer de mama).

Study selection

Inclusion criteria

Original observational studies (prospective or retrospective cohorts, case-control studies) were eligible for inclusion in this review if they evaluate associations between exposure to pp'-DDT, its isomers and/or metabolites and occurrence of breast cancer of any type diagnosed in pre- or postmenopausal women.

Exclusion criteria

Articles/studies were not eligible for reviewing if they met any of the exclusion criteria defined as follows: lack of a laboratory (image / histopathology) confirmation of breast cancer diagnosis, non-malignant tumors of breast, breast tumors diagnosed in males, non-observational study designs, *in vivo* studies conducted in animals, *in vitro/ex-vivo* investigations, ecologic and non-analytic epidemiology studies, prevalence (cross-sectional) studies, studies not assessing individual exposures to DDT isomers or metabolites; articles reporting descriptive (non-analytical) studies, case-reports, case-series, letters, editorials, reviews of any type, meta-analyses, notes, comments, clinical guidelines, opinion papers, full-paper not available and articles in any language other than English, Portuguese, Spanish, German or French.

After elimination of duplicates, the selection of studies was a two-step screening process: the retrieved articles were first screened by titles and abstracts and if potentially eligible. Full texts were then retrieved and read. Two investigators (TM and AGB) independently screened the articles for eligibility and if they failed to reach a consensus, a third investigator (RVJ) was asked to resolve it.

The selection of studies for inclusion in the review is illustrated by the PRISMA diagram depicted in Figure 1.

Data extraction and management

The extraction of data from studies selected for reviewing was based on the STROBE statement checklist of items that should be included in reports from observational studies (MALTA et al, 2010). The extracted data included first author's name, publication year, geographic location, the time period when the study was conducted and/or the year when it was published, sample size, the assessment of

exposure to DDT(isomers or metabolites), the biological matrix and analytical method used for measuring DDT levels, the time when exposure was assessed relative to the time of breast cancer diagnostic, strengths and limitations of the study, variables matched in case control studies findings, outcome with risk estimates and 95% confidence intervals (95%CI), adjusted confounders and study conclusions.

Data were independently extracted by three investigators (TM, AGB and KS). A fourth investigator (RV-J) examined the compiled data and study summaries and resolved existing discrepancies.

Assessment of the methodological quality (risk of bias) of included studies

The risk of bias or the methodological quality of each individual study was assessed employing an adapted version of the Newcastle-Ottawa scale (for cohort and case-control designs) (WELLS et al, 2021). Three reviewers performed the analysis independently (TM, AGB and VV). Disagreements were resolved by discussion and when a consensus was not reached a fourth reviewer was consulted (RV-J).

Review qualitative synthesis

Findings from all included studies covering exposure to DDT during specific developmental periods (prenatal, puberty and adulthood) were separately analyzed and synthesized and so were the quality of the evidence and the research gaps identified. For each outcome evaluated, we present the characteristics and findings of all included studies. A final review qualitative (narrative) synthesis summarized the evidence available for the three specific developmental periods of interest for this study. The overall qualitative synthesis took into account not only the results of the reviewed studies but also their methodological limitations and residual confounding. We considered undertaking a quantitative synthesis for specific developmental windows of relevance for breast cancer risk. Meta-analyses, however, were not performed because of the high heterogeneity in design and characteristics of the included studies and the small number of observational investigations other than those assessing quantitatively the exposure in adulthood at the time when the breast cancer was diagnosed.

Results

Bibliographic search, study selection and quality evaluation

The bibliographic search whose steps are described in a flowchart (Figure1) resulted in 58 original studies that were identified as evaluating the association between systemic accumulation of DDT or its isomers and the development of breast cancer. Table 1 shows the main characteristics of the retrieved studies. In brief, all articles referred to case-control studies, 14 of which were nested into a previous cohort.

The score according to the strobe statement ranged from 11 (50%) to 21 (95.45%), with a mean value of 17.27. All cases are patients with confirmed diagnoses of breast cancer. Controls were recruited in a hospital-based setting in 32 studies (53.17%), with patients with benign breast disease in 14 studies (43.75%).

Regarding the sample size, the studies ranged from 37 to 4172 participants. Sample sizes greater than 200 participants were described for 45 (77.58%) of the included studies. The median sample size was 395.5 (IQR 160 - 555), with a total sample size of 27.538 participants.

Blood and tissue samples were obtained from 41 (70.68%) and 17 (29.31%) studies, respectively (one of the studies analyzed blood and tissue). Adipose tissue samples were obtained from the breast in ten studies(58.82%), the abdominal region in four studies (23.52%), the buttocks in two studies (11.76%) or from different sources in one study (5.88%). Regarding the substance of interest, DDE was the most frequently evaluated metabolite, with results of exposure level and/or association with breast cancer described in 57 (98.27%) of the 58 articles analyzed. Only one study presented findings exclusively in terms of total DDT (CHARLIER et al., 2003).

Tables 2 and 3 present the articles that reported DDE exposure levels in blood or tissue, respectively, comparing them between cases and controls. There was a great diversity of exposure levels found, both for cases and for controls, with mean or median plasma concentration values ranging between 0.064 and 43 PPB when measured in M/V ratio, that is, without adjustment for lipid mass or between 3.9 and 4912 PPB with adjustment for lipid fraction (M/M).

Figures 2, 3 and 4 show the forest graphs with the odds ratio values for developing breast cancer by exposure to DDE, total DDT and p,p'-DDT, respectively. Among the 46 studies that evaluated exposure to DDE (Figure 3), only nine (19.56%) found a risk association for the occurrence of breast cancer, of which 3 (33.33%) analyzed tissue levels of DDE (MCCREADY et al., 2004; WALISZEWSKI et al., 2005,

HUANG et al., 2019) and six (66.66%) analyzed plasma levels (WOLFF et al., 1993; OLAYA-CONTRERAS et al., 1998; ROMIEU et al., 2000; CHARLIER et al., 2004; TANG et al., 2014; ARREBOLA et al., 2015) with three (50%) adjusting the concentration as a function of lipid mass (ROMIEU et al., 2000; CHARLIER et al., 2004; ARREBOLA et al., 2015) and three (50%) without adjustment, using the mass/volume ratio concentration (WOLFF et al., 1993; OLAYA- CONTRERAS et al., 1998; TANG et al., 2014). Among the ten studies that evaluated total DDT, only two (20%) described a significant risk association (CHARLIER et al., 2003; WALISZEWSKI et al., 2005), and they had also found an association with DDE levels. And among the 17 studies that analyzed p,p'-DDT levels, only four (23.52%) reported an association with risk for breast cancer, of which two (50%) indicate dependence on age of exposure. In total, among the 58 studies evaluated, only 11 (18.96%) studies without stratifying the population by age or period of exposure were able to demonstrate an association between the level of exposure to DDT or its isomers and the risk of breast cancer (WOLFF et al., 1993; DEWAILLY et al., 1994; OLAYA-CONTRERAS et al., 1998; ROMIEU et al., 2000; CHARLIER et al., 2003; CHARLIER et al., 2004, MCCREADY et al., 2004; WALISEWSKI et al., 2005; TANG et al., 2014; ARREBOLA et al., 2015; HUANG et al., 2019).

Discussion

In view of the high permanence of DDT and its metabolites in the environment and its possible long-term adverse effects, particularly the potential for endocrine disruption and a supposed increase in the risk of breast cancer, this work is important.

As for the analyzed DDT species, most studies were based on DDE levels for comparison between cases and controls, as well as for risk association assessment. Some studies also evaluated the levels of p, p' DDT and total DDT, but, in general, the findings do not suggest a risk association when considering all cases of breast cancer, diagnosed at any age. Many studies have invested in characterizing the levels of exposure to DDT or its metabolites in different extracts, in order to assess possible risk associations in situations of greater exposure. However, the absolute levels of exposure, mainly based on

serum or tissue levels of DDE, varied a lot between the different studies, and therefore, the ways of stratification and the categories evaluated regarding the potential risk were also very diverse. In this scenario, performing meta-analyses, although possible, presents many controversies regarding the validity and safety that can be attributed to a summary measure.

The California cohort studies are particularly noteworthy for investigating a long-term cohort, with individuals who had high exposure to DDT between 1959 and 1967 (COHN et al., 2007; COHN et al., 2015; COHN et al.; 2019). Many of the women in this cohort who have been followed for the development of breast cancer were children or adolescents during the period of greatest direct exposure. This exposure, in view of the ban on the use of the substance, is no longer possible nowadays, where exposure is by DDE, by contamination from food intake.

Due to this advantage of following a long-term cohort and having information on exposure to DDT in different age groups, the authors were able to assess the association with the development of breast cancer from potentially critical windows of exposure, such as the prenatal or prepubertal phases, as well as to investigate the existence of an association between early exposures and the development of pre- or postmenopausal cancer. The authors were able to verify, in an adjusted model including the three main species of DDT, that is, p,p'DDE, o,p'DDT and p,p'DDT, that p,p'-DDT is the species responsible for the increase in risk (COHN et al., 2007, 2019).

As for the contribution of this review, considering the existence of several previously published reviews (KEY & REEVES, 1994; ADAMI et al., 1995; INGBER et al., 2013; PARK et al., 2014, ZEINOMAR et al. 2020), we highlight the focus on critical exposure windows, although based only on the work of the California cohort (COHN et al., 2007; COHN et al., 2015; COHN et al., 2019) and on the assessment of association between different species of DDT. Previous reviews have emphasized performing meta-analyses and therefore have generally relied only on DDE data or have considered DDE or total DDT exposure interchangeably. Only the 2013 review (INGBER et al., 2013) separately presented the association investigation considering DDE and DDT levels.

Finally, the highest percentage of studies with a statistically significant difference in the comparison between cases and controls in terms of DDE exposure values considering tissue samples instead of blood samples, suggest that the way in which it is measured may also be important for evaluations of the association of risk for developing breast cancer.

Despite the findings of this study, cancer is a disease resulting from multiple processes, multifactorial and complex. In this context, it can also result from environmental exposures (SHIELDS & HARRIS, 1990). Thus, considering it a public health problem, its intersectoral character stands out and, therefore, other sectors of society are contemplated, in addition to the scientific sector, with antagonistic interests and objectives. Thus, the current consensus for decision-making is the result of these active forces and this fact is narrated for the issue of DDT and carcinogenesis in relation to the publication of Mary Wolff in 1993 and the book "The Stolen Future" in 1996. Clausa Delaney, which is a health protection regulation, is also guided by scientific evidence that does not appear in view of the lack of consensus in the sector (CONIS, 2022).

Conclusion

This review found no evidence of an increased risk of developing breast cancer in association with exposure to DDT when exposure was assessed in adulthood. There are, however, few studies on exposure during breast tissue development, prepubertal, or even during intrauterine life. Blood or tissue levels of DDE show great variability depending on factors such as body weight and the biological material analyzed. The heterogeneity of exposure assessments compromises the performance of meta-analyses and, consequently, conclusive findings of absence of effect.

Funding

The authors declare that they have no **funding** to give this research.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data Sharing

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

References

- ADAMI, H.; LIPWORTH, L.; TITUS-ERNSTOFF, L.; HSIEH, C.; HANBERG, A.; AHLBORG, U.; BARON, J.; TRICHOPOULOS, D. Organochlorine compounds and estrogen-related cancers in women. *Cancer Causes and Control*, v.6, p. 551-566, 1995.
- ARONSON, K. J.; MILLER, A. B.; WOOLCOTT, C. G.; STERNS, E. E.; MCCREARY, D. R.; LICKLEY, L. A.; FISH, E. B.; HIRAKI, G. Y.; HOLLOWAY, C.; ROSS, T.; HANNA, W. M.; SENGUPTA, S. K. AND WEBER, J. Breast Adipose Tissue Concentrations of Polychlorinated Biphenyls and Other Organochlorines and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 9, p.55-63, 2000.
- ARREBOLA, J. P.; BELHASSEN, H.; ARTACHO-CORDÓN, F. GHALI, R.; GHORBEL, H.; BOUSSEN, H.; PEREZ-CARRASCOSA, F. M.; EXPÓSITO, J.; HEDHILI, A.; OLEA, N. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: A case-control study in Tunisia. *Science of The Total Environment*, v.520, p.106-113, 2015.
- BACHELET, D., VERNER, M. A., NERI, M., et al. Breast cancer and exposure to organochlorines in the CECILE study: associations with plasma levels measured at the time of diagnosis and estimated during adolescence. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*, v.16, n.2, 2019.
- BAGGA, D.; ANDERS, K. H.; WANG, H.; ROBERTS, E.; GLASPY, J. A. Organochlorine Pesticide Content of Breast Adipose Tissue From Women With Breast Cancer and Control Subjects. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 92, n. 9, 2000.
- BOADA, L. D.; ZUMBADO, M.; HENRÍQUEZ-HERNÁNDEZ, L. A.; ALMEIDA-GONZÁLEZ, M.; ÁLVAREZ-LEÓN, E. E., SERRA-MAJEM, L.; LUZARDO, O. P. Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain). *Environmental Health*, v. 11, n. 28, 2012.
- CHARLIER, C.; ALBERT, A.; HERMAN, P.; HAMOIR, E.; GASPARD, U.; EURISSE, M.; PLOMTEUX, G. Breast cancer and serum organochlorine residues. *Occup Environ Med*, v.60, p.348-351, 2003.
- CHARLIER, C.; FOIDART, J., PITANCE, F.; HERMAN, P., GASPARD, U.; MEURISSE, M.; PLOMTEUX, G. Environmental dichlorodiphenyltrichlorethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk? *Clin Chem Lab Med*, v.42, n.2, p.222-227, 2004.
- COHN, B. A.; WOLFF, M. S.; CIRILLO, P. M.; SHOLTZ, R. DDT and Breast Cancer in Young Women: New Data on the Significance of Age at Exposure *Environmental Health Perspectives*, v.115, n.10, 2007.
- COHN, B.A.; LA MERRILL, M.; KRIGBAUM, N.Y.; YEH, G.; PARK, J.; ZIMMERMANN, L. AND CIRILLO, P. M. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, v.100, n.8, p. 2865-2872, 2015.
- COHN, B. A.; CIRILLO, P. M.; TERRY, M. B. DDT and Breast Cancer: Prospective Study of Induction Time and Susceptibility Windows *JNCI J Natl Cancer Inst*, v. 111, n. 8, 2019.
- CONIS, E. Chapter 24: Nested study IN: _____ . How to sell a poison: the rise, fall, and toxic return of DDT. New York: Bold Type Books, 2022. p. 256-286.
- CONIS, E. Chapter 25: Disruption IN: _____ . How to sell a poison: the rise, fall, and toxic return of DDT. New York: Bold Type Books, 2022. p. 256-286.
- CONIS, E. Chapter 26: Delaney Falls IN: _____ . How to sell a poison: the rise, fall, and toxic return of DDT. New York: Bold Type Books, 2022. p. 256-286.

- DELLO IACOVO, R.; CELENTANO, E.; STROLLO, A. M.; IAZZETTA, G.; CAPASSO, I. AND RANDAZZO, G. Organochlorines and breast cancer A Study on Neapolitan Women. *Advances in Nutrition and Cancer* 2, v. 472, p. 57-66,1999.
- DEMERS, A.; AYOTTE, P.; BRISSON, J.; DODIN, S.; ROBERT, J. AND DEWAILLY, E. Risk and Aggressiveness of Breast Cancer in Relation to Plasma Organochlorine Concentrations. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 9, p. 161–166, 2000.
- DEWAILLY, E.; DODIN, S.; VERREAULT, R.; AYOTTE, P.; SAUVE, L.; MORIN, J. et al. High Organochlorine body burden in women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*.;v.86, n.3,p.232–4,1994.
- DORGAN, J. F.; BROCK, J. W.; ROTHMAN, N.; NEEDHAM, L. L.; MILLER, R.;STEPHENSON JR., H. E.; SCHUSSLER, N.; TAYLOR, P.R. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes and Control*, v. 10, p. 1-11, 1999.
- GAMMON, M. D.; WOLFF, M.S.; NEUGUT, A.I. et al. Environmental Toxins and Breast Cancer on Long Island. II. Organochlorines levels in blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,v. 11, p. 686–697, 2002.
- GATTO, N. M.; LONGNECKER, M. P.; PRESS, M. F.; SULLIVAN-HALLEY, J.; MCKEAN-COWDIN, R.; BERNSTEIN, L. Serum organochlorines and breast cancer: a case–control study among African-American women. *Cancer Causes & Control*, v 18, n 1, p. 29–39, 2007.
- GUTTES, S.; FAILING, K.; NEUMANN, K.; KLEINSTEIN, J.; GEORGII, S.; BRUNN H. Chlororganic Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Breast Tissue of Women with Benignand Malignant Breast Disease *Arch. Environ. Contam. Toxicol*, v.35, p. 140–147, 1998.
- HELZLSOUER, K. J., ALBERG, A. J., HUANG, H.Y., et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, v.8, n. 6, p.525–532, 1999.
- HOLMES, A. K.; KOLLER, K. R.; KIESZAK, S. M.; SJODIN, A.; CALAFAT, A. M.; SACCO, F. D.; VARNER, D. W.; LANIER, A. P.; RUBIN, C. H. Case–control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska Native women, *International Journal of Circumpolar Health*, v.73, n.1, 2014
- HØYER, A. P.; GRANDJEAN, P.; JØRGENSEN, T.; BROCK, J. W.; HARTVIG, H.B. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet*, v. 352, p. 1816–20,1998.
- HOYER, A. P.; JØRGENSEN, T.; GRANDJEAN, P.; HARTVIG, H.B. Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark). *Cancer Causes and Control*, v.11, p. 177-184, 2000.
- HØYER, A. P.; JØRGENSEN, T.; RANK, F.; AND GRANDJEAN, P. Organochlorine exposures influence on breast cancer risk and survival according to estrogen receptor status: a Danish cohort-nested case-control study *BMC Cancer*, v.1, n.8, 2001.
- HUANG, W; HE, Y.; XIAO, J; HUANG, Y; LI, A.; HE, M.; WU, K. Risk of breast cancer and adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides: a hospital-based case-control study in Chinese women. *Environmental Science and Pollution Research*, v.26, n.31, p. 32128-32136, 2019.
- HUNTER, D.J.; HANKINSON, S.E.; LADEN, F.; COLDITZ, G.A.; MANSON, J.E.; WILLETT, W.C. et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*.;v.337, n.18,p.1253–8,1997.

IBARLUZEA, J. M.; FERNANDEZ, M. F.; SANTA-MARINA, L.; OLEA-SERRANO, M. F.; RIVAS, A. M.; AURREKOETXEA, J. J.; EXPOSITO, J.; LORENZO, M.; TORNE, P.; VILLALOBOS, M.; PEDRAZA, V.; SASCO, A. J. & OLEA, N. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes and Control*, v. 15, p. 591–600, 2004.

INGBER, S. Z.; BUSER, M. C.; POHL, H. R.; ABADIN, H. G.; MURRAY, H. E.; SCINICARIELLO, F. DDT/DDE and breast cancer: A meta-analysis *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v.67, p. 421–433, 2013.

ITOH, H.; IWASAKI, M.; HANAOKA, T. et al. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. *Cancer Causes & Control*, v. 20, n.5, p. 567–580, 2008.

IWASAKI, M.; INOUE, M.; SASAZUKI, S. et al. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study. *Sci. Total Environ.*, v. 402, n. 2, p.176–183, 2008.

KEY, T.; REEVES, G. Organochlorines in the environment and breast cancer. *BMJ*, v.308,1994.

KRIEGER, N.; WOLFF, M.S.; HIATT, R.A.; RIVERA, M.; VOGELMAN, J.; ORENTREICH, N. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study among white, black, and Asian women. *J Natl Cancer Inst.*, v.86, n.8, p. 589–99, 1994.

LADEN, F.; HANKINSON, S. E.; WOLFF, M. S.; COLDITZ, G. A.; WILLETT, W. C.; SPEIZER, F. E.; HUNTER, D. J. Plasma Organochlorine levels and the risk of breast cancer: an extended follow-up in the nurses' health study. *Int. J. Cancer*, v. 91, p. 568–574, 2001.

LOPEZ-CARRILLO, L., BLAIR, A.; LOPEZ-CERVANTES, M. et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. *Canc. Res.*, v. 57, n.17, p. 3728–3732, 1997.

MALTA, M.; CARDOSO, L.O.; BASTOS, F.I. et al. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública [online]*, v. 44, n. 3, p. 559- 565, 2010.

MCCREADY, D.; ARONSON, K. J.; CHU, W.; FAN, W.; VESPRINI, D.; NAROD, S. A. Breast tissue organochlorine levels and metabolic genotypes in relation to breast cancer risk Canada. *Cancer Causes and Control*, v. 15, p. 399–418, 2004.

MENDONÇA, G. A. S.; ELUF-NETO, J.; ANDRADA-SERPA, M. J.; CARMO, P. A. O.; BARRETO, H. H. C.; INOMATA, O. N. K.; KUSSUMI, T. A. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil. *Int. J. Cancer*, v. 83, p. 596–600, 1999.

MILLIKAN, R.; DEVOTO, E.; DUELL, E. J.; TSE, C.; SAVITZ, D. A.; BEACH, J.; EDMISTON, S.; JACKSON, S.; NEWMAN, B. Dichlorodiphenyltrichloroethane, Polychlorinated Biphenyls, and Breast Cancer among African-American and White Women in North Carolina. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 9, p. 1233–1240, 2000.

MOYSICH, K. B.; AMBROSONE, C. B.; VENA, J. E.; SHIELDS, P. G.; MENDOLA, P.; KOSTYNIAK, P.; GREIZERSTEIN, H.; GRAHAM, S.; MARSHALL, J. R.; SCHISTERMAN, E. F.; FREUDENHEIM, J. L. Environmental Organochlorine Exposure and Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 7, p.181-188, 1998.

MUSCAT, J. E.; BRITTON, J. A.; DJORDJEVIC, M.V.; CITRON, M. L.; KEMENY, M.; BUSCH-DEVEREAUX, E.; PITTMAN, B.; STELLMAN, S. D. Adipose Concentrations of Organochlorine Compounds and Breast Cancer Recurrence in Long Island, New York. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 12, p.1474-1478, 2003.

- MUSSALO-RAUHAMAA, H.; HASANEN, E.; PYYSALO, H.; ANTERVO, K.; KAUPPILA, R.; PANTZAR, P. Occurrence of Beta-Hexachlorocyclohexane in Breast Cancer Patients. *Cancer*, v. 66, p.2124-2128, 1990.
- OLAYA-CONTRERAS, P., RODRIGUEZ-VILLAMIL, J., POSSO-VALENCIA, H. J., CORTEZ, J. E. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. *Cad.Saude Publica*, v. 14, Suppl. 3, p.125-132, 1998.
- PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYTE, P. M.; BOUTRON, I. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, *BMJ*, v. 372, p.71, p.1-9, 2021.
- PASTOR-BARRIUOSO, R.; FERNÁNDEZ, M. F.; CASTAÑO-VINYALS, G.; WHELAN, D.; PÉREZ-GÓMEZ, B.; LLORCA, J.; VILLANUEVA, C. M.; GUEVARA, M.; MOLINA- MOLINA, J.; ARTACHO-CORDÓN, F.; BARRIUOSO-LAPRESA, L.; TUSQUETS, I.; DIERSSEN-SOTOS, T.; ARAGONÉS, N.; OLEA, N.; KOGEVINAS, M.; POLLÁN, M. Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain. *Environ Health Perspect*, v. 124, p.1575-1582, 2016.
- PARK, J.; CHA, E. S.; KO, Y.; HWANG, M.; HONG, J., LEE W. J. Exposure to Dichlorodiphenyltrichloroethane and the Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect*, v.5, n.2, 2014.
- PAVUK, M.; CERHAN, J. R.; LYNCH, C. F.; KOCAN, A.; PETRIK, J.; CHOVANCOVA, J. Case-control study of PCBs, other organochlorines and breast cancer in Eastern Slovakia. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, v.13, p. 267-275, 2003.
- PAYDAR, P.; ASADIKARAM, G.; FALLAH, H.; NEJAD, H. Z.; AKBARI, H.; ABOLHASSANI, M.; MOAZED, V.; KHAZAEI, P.; HEIDARI, M. R. Serum levels of Organochlorine Pesticides and Breast Cancer Risk in Iranian Women. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 77, n.4, p. 480-489, 2019.
- RAASCHOU-NIELSEN, O.; PAVUK, M.; LEBLANC, A.; DUMAS, P.; WEBER, J. P.; OLSEN, A.; TJØNNELAND, A.; OVERVAD, K.; OLSEN, J.H. Adipose Organochlorine Concentrations and Risk of Breast Cancer Among Postmenopausal Danish Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, v.14, n.1, p.67-74, 2005.
- ROMIEU, I.; HERNANDEZ-AVILA, M.; LAZCANO-PONCE, E.; WEBER, J. P.; DEWAILLY, E. Breast Cancer, Lactation History, and Serum Organochlorines. *American Journal of Epidemiology*, v.152, n.4, 2000.
- RUBIN, C.; LANIER, A.; KIESZAK, S.; BROCK, J.; KOLLER, K.; STROSNIDER, H.; NEEDHAM, L.; ZAHM, S.; HARPSTER, A. Breast cancer among Alaska Native women potentially exposed to environmental organochlorine chemicals. *International Journal of Circumpolar Health*, v.65, n.1, p.18-27, 2006.
- SCHECTER, A.; TONIOLO, P.; DAI, L. C.; THUY, L. T. B., WOLFF M. S. Blood Levels of DDT and Breast Cancer Risk Among Women Living in the North of Vietnam. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, v. 33, p. 453-456, 1997.
- SHIELDS, PETER G.; HARRIS, CURTIS C. Environmental causes of cancer. *IN: UPTON, ARTHUR C. & POSITANO, ROCK. The medical clinics of north america*, v. 74, n.2, 1990 (p. 263-277).
- SIDDIQI, M. K. J.; ANAND, M.; MEHROTRA, P. K.; SARANGI, R.; MATHUR, N. Biomonitoring of organochlorines in women with benign and malignant breast disease, *Environmental Research*, v. 98, p. 250-257, 2005.

- SOLIMAN, A. S.; WANG, X.; DIGIOVANNI, J.; EISSA, S.; MORAD, M.; VULIMIRI, S.; MAHGOUB, K. G.; JOHNSTON, D. A.; DO, K.; SEIFELDIN, I. A.; BOFFETTA, P.; BONDYD, M. L. Serum organochlorine levels and history of lactation in Egypt, *Environmental Research*, v. 92, p. 110-117, 2003.
- STELLMAN, S.; DJORDJEVIC, M.; BRITTON, J. A.; MUSCAT, J. E.; CITRON, M.L.; KEMENY, M.; BUSCH, E.; GONG, L. Breast Cancer Risk in Relation to Adipose Concentrations of Organochlorine Pesticides and Polychlorinated Biphenyls in Long Island, New York, *Cancer Epidem Biomark Prev*, v. 9, p.1241-1249, 2000.
- TANG, M.; ZHAO, M.; ZHOU, S.; CHEN, K.; ZHANG, C.; LIU, W. Assessing the underlying breast cancer risk of chinese females contributed by dietary intake of residual DDT from agricultural soils. *Environmental International*, v. 73, p. 208-215, 2014.
- VAN 'T VEER, P.; LOBBEZOO, I. E.; MARTÍN-MORENO, J. M. et al DDT (dicophane) and postmenopausal breast cancer in Europe: case-control study. *BMJ*, v.315, 1997.
- XU, X.; DAILEY, A.B.; TALBOTT, E. O.; ILACQUA, V.A.; KEARNEY, G. AND ASAL, N.R. of Associations Serum Concentrations of Organochlorine Pesticides with Breast Cancer and Prostate Cancer in U.S. Adults, *Environ Health Perspect*, v.118, p.60-66, 2010.
- ZEINOMAR, N.; OSKAR, S.; KEHM, R. D.; SAHEBZEDA, S.; TERRY, M. B. Environmental exposures and breast cancer risk in the context of underlying susceptibility: A systematic review of the epidemiological literature. *Environmental Research*, v.187, 2020.
- ZHENG, T.; HOLFORD, T. R.; MAYNE, S.T.; WARD, B.; CARTER, D.; OWENS, P. H., DUBROW, R.; ZAHM, S. H.; BOYLE, P.; ARCHIBEQUE, S.; TESSARR, J. DDE and DDT in Breast Adipose Tissue and Risk of Female Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*, v.150, n. 5, 1999.
- ZHENG, T.; HOLFORD, T. R.; MAYNE, S.T.; TESSARI, J.; WARD, B.; CARTER, D.; OWENS, P. H.; BOYLE, P.; DUBROW, R.; ARCHIBEQUE-ENGLE, S.; DAWOOD, O.; ZAHM, S.H. Risk of Female Breast Cancer Associated with Serum Polychlorinated Biphenyls and 1,1-Dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v.9, p.167-174, 2000.
- WALISZEWSKI, S. M.; MEZA HERNÁNDEZ, M.V.; INFANZÓN, R. M.; TRUJILLO, M. P.; MORALES GUZMÁN, M.I. Persistent organochlorine pesticide levels in women with breast cancer in Veracruz, México. *Revista Internacional de Contaminacion Ambiental*, v.19, n.2, p.59-65, 2003.
- WALISZEWSKI, S.; BERMUDEZ, M.; INFANZON, R.; SILVA, C.; CARVAJAL, O.; TRUJILLO, P. et al. Persistent organochlorine pesticide levels in breast adipose tissue in women with malignant and benign breast tumors. *BULLETIN OF ENVIRONMENTAL CONTAMINATION AND TOXICOLOGY*, v.75, n.4, p.752-9, 2005.
- WARD, E. M.; SCHULTE, P.; GRAJEWSKI, B.; ANDERSEN, A.; PATTERSON, D. G. JR.; TURNER, W.; JELLUM, E.; DEDDENS, J.A.; FRIEDLAND, J.; ROELEVELD, N.; WATERS, M.; BUTLER, M. A.; DIPIETRO, E. AND NEEDHAM, L. L. Serum Organochlorine Levels and Breast Cancer: A Nested Case-Control Study of Norwegian Women, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, v. 9, p. 1357-1367, 2000.
- WELLS, G. A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [webpage on the Internet]. Ottawa, ON: Ottawa Hospital Research Institute; 2021. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em 12/03/2021.
- WOLFF, M.; TONIOLO, P.; LEE, E.; RIVIERA, M.; DUBIN, N. Blood-levels of organochlorine residues and risk of breast-cancer. *JNCI-Journal of The National Cancer Institute*; v.85, n.8, p. 648-52, 1993.

WOLFF, M.S.;BERKOWITZ, G.S.;BROWER, S.; SENIE, R.; BLEIWEISS, I. J.; TARTTER, P.;PACE, B.; ROY, N.;WALLENSTEIN, S.; WESTON, A. Organochlorine Exposures and Breast Cancer Risk in New York City Women. Environmental Research Section A, v.84, p.151-161, 2000.

WOOLCOOT,C.G.; ARONSON, K.J.; HANNA,W.M.; SENGUPTA,S.K.; MCCREADY, D.R.;STERNS, E.E.; MILLER, A.B. Organochlorines and breast cancer risk by receptor status, tumor size and grade(Canada). Cancer Causes and Control, v.12, p.395-404, 2001.

Figure legends:

Figure 1: PRISMA Diagram depicting the process of article selection.

Figure 2: Forest plot

Figure 1:



Figure 2:

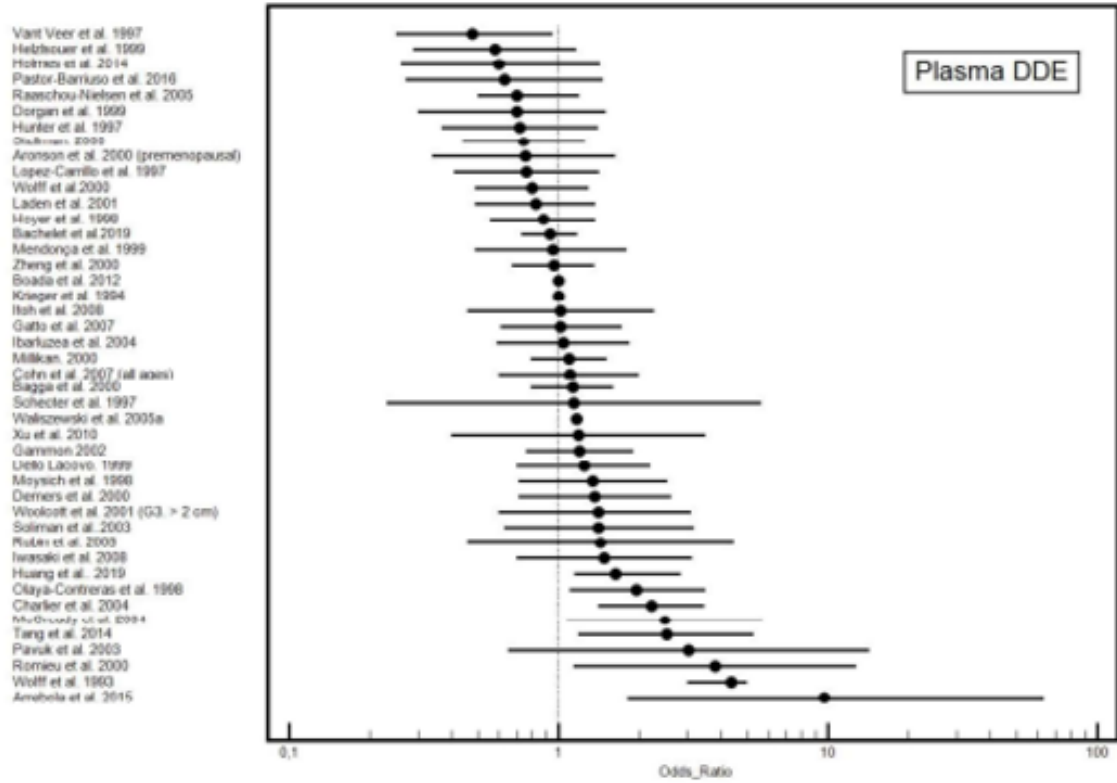


Figure 3:

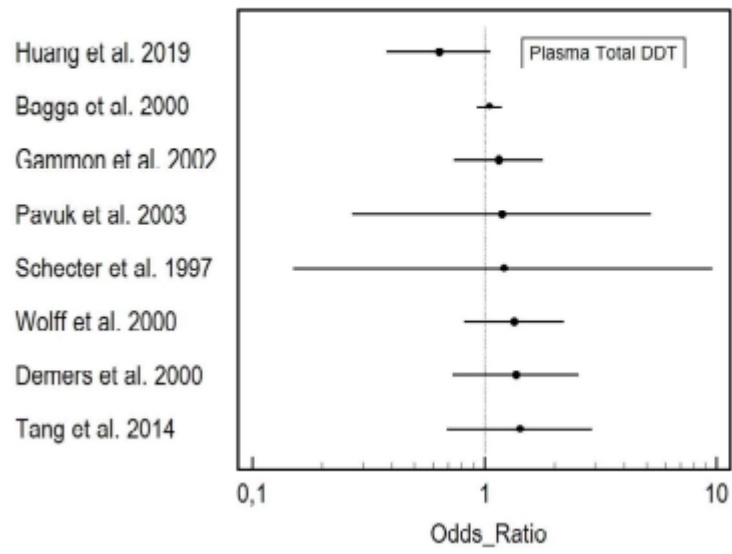


Figure 4:

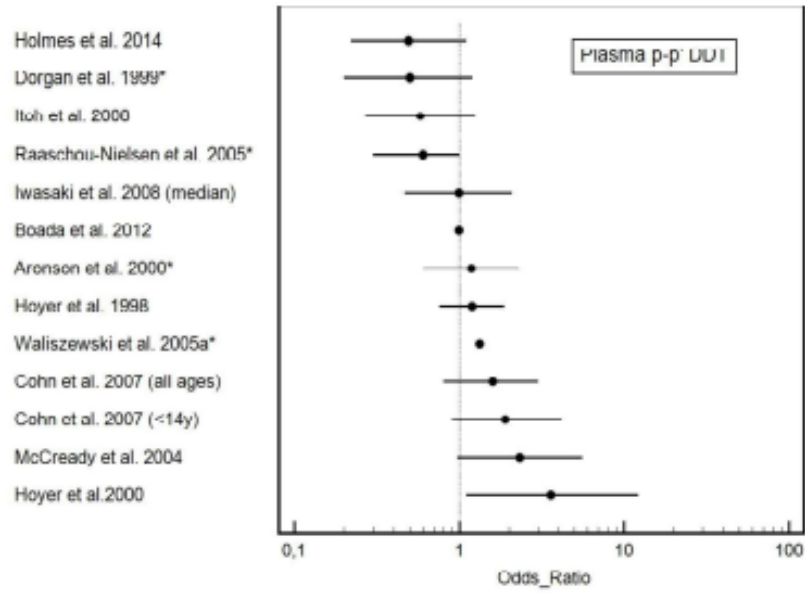


Table 1: Main characteristics of articles included in the systematic review												
Authors, year	Country	Study design	Origin of controls	Cases/Controls		Sample source	Analyses		Strobe Score (%)			
				Age (mean, y)	Size (N)		Blood Exposure	Tissue Exposure		OR/RR		
Mussalo-Rauhamaa et al., 1990	Finland	case-control	community	58	44/33	Breast adipose tissue	X	X	13 (59.09%)			
Wolff et al., 1993	USA	nested case-control	community	50.7	58/171	Blood	X		16 (72.72%)			
Dewailly et al., 1994	Canada	case-control	hospital	54.1/ 51.2	20/17	Breast adipose tissue		X	12 (54.54%)			
Krieger et al., 1994	USA	nested case-control	community	45.2	150/150	Blood	X		19 (86.36%)			
Hunter et al., 1997	USA	nested case-control	nurses community	59	236/236	Blood	X		19 (86.36%)			
Lopez-Carrillo et al., 1997	Mexico	case-control	hospital	not informed	141/141	Blood	X		20 (90.90%)			
Schechter et al., 1997	Vietnam	case-control	hospital	42.3	21/21	Blood	X		20 (90.90%)			
Vant Veer et al., 1997	5 European countries	case-control	community	62.3	265/341	Buffaloes adipose tissue		X	21 (95.45%)			
Guttes et al., 1998	Germany	case-control	hospital	60/48	45/20	Breast adipose tissue		X	16 (72.72%),			
Hoyer et al., 1998	Denmark	case-control	community	not informed	24/0/77	Blood	X		18 (81.81%)			
Moyzisch et al., 1998	USA	case-control	community	64.1	154/192	Blood	X		19 (86.36%)			
Olaya-Contreras et al., 1998	Colombia	case-control	hospital	50	153/153	Blood	X		19 (86.36%)			
Dello Iacovo et al., 1999	Italy	case-control	community	54.2/ 52.0	170/190	Blood	X		11 (50%)			
Doegan et al., 1999	USA	nested case-control	community	57.4	105/208	Blood	X		18 (81.81%)			
Helzlsouer et al., 1999	USA	nested case-control	community	not informed	346/346	Blood	X		20 (90.90%)			
Mendonça et al., 1999	Brazil	case-control	hospital	56.9	177/350	Blood	X		17 (77.27%)			

Table 1: Main characteristics of articles included in the systematic review

Authors, year	Country	Study design	Origin of controls	Cases/Controls		Sample source	Analyses		Strobe Score (%)
				Age (Mean, y)	Size (N)		Blood Exposure	Tissue Exposure	
Zheng et al., 1999	USA	case-control	hospital	56.3/52.6	304/186	Breast adipose tissue	X	X	15 (68.18%)
Aronson et al., 2000	Canada	case-control	hospital	57.7	217/213	Breast adipose tissue	X	X	18 (81.81%)
Bagga et al., 2000	USA	case-control	hospital	57.5/42.7	73/73	Breast adipose tissue	X	X	15 (68.18%)
Demers et al., 2000	Canada	case-control	hospital/ community	53	314/ 218+305	Blood	X	X	18 (81.81%)
Hoyer et al., 2000	Denmark	nested case-control	community	54.6	155/274	Blood	X	X	18 (81.81%)
Hoyer et al., 2000	Denmark	nested case-control	community	2580	240/477	Blood	X	X	1.4
Millikan et al., 2000	USA	case-control	community	50.2/51.5	292/270	Blood	X	X	1.09
Remieu et al., 2000	Mexico	case-control	community	48 / 52	126/120	Blood	X	X	3.81
Steinman et al., 2000	USA	case-control	hospital	51.03/42.06	232/223	adipose tissue from surgical	X	X	0.74 (50%)
Ward et al., 2000	Norway	nested case-control	community	not informed	150/150	Blood	X	X	1.2 (86.36%)
Wolff et al., 2000	USA	case-control	hospital	56	164/341	Blood	X	X	19 (86.36%)
Zheng et al., 2000	USA	case-control	hospital	54.73/ 53.84	475/502	Blood	X	X	20 (90.90%)
Hoyer et al., 2001	Denmark	nested case-control	hospital	not informed	161/318	Blood	X	X	0.9 ER+/ 0.6 ER-
Laden et al., 2001	USA	nested case-control	community	60	372/372	Blood	X	X	20 (90.90%)
Woodcote et al., 2001	Canada	case-control	hospital	54 (11)	217/213	Breast adipose tissue	X	X	1.4 (86.36%)

Table 1: Main characteristics of articles included in the systematic review

Authors, year	Country	Study design	Cases/Controls	Sample source	Analyses
					24

Gatto et al., 2007	USA	case-control	community	48.2/ 49.7	355/327	Blood	X	1.02	20 (90.90%)
Itoh et al., 2008	Japan	case-control	hospital	53.7/ 53.9	403/403	Blood	X	1.02	21 (95.45%)
Iwasaki et al., 2008	Japan	nested case-control	community	51.8/ 51.9	139/278	Blood	X	1.48	19 (86.36%)
Xu et al., 2010	USA	case-control	community	59.12/ 41.8	63/4109	Blood	X	1.19	18 (81.81%)
Boada et al., 2012	Spain	case-control	community	58.0/ 45.3	12 1/103	Blood	X	0.999	15 (68.18%)
Holmes et al., 2014	USA	case-control	hospital	51	7595	Blood	X	0.6	17 (77.27%)
Tang et al., 2014	China	case-control	community	not informed	7872	Blood	X	2.52	14 (63.63%)
Arrebola et al., 2015	Tunisia	case-control	hospital	49.9/43.9	69/54	Blood	X	9.65	18 (81.81%)
Cohn et al., 2015	USA	nested case-control	community	26.9	103/315	Blood	X	3.7	19 (86.36%)
Pastor-Barruso et al., 2016	Spain	case-control	community	58.9	186/196	Blood	X	0.63	18 (81.81%)
Bachelet et al., 2019	France	case-control	community	57.62/ 54.10	695/1055	Blood	X	0.93	18 (81.81%)
Cohn et al., 2019	USA	nested case-control	community	50-54	153/432	Blood	X	5.42	19 (86.36%)
Huang et al., 2019	China	case-control	hospital	52.00/ 48.64	209/165	Breast and abdominal adipose tissue	X	1.63	18 (81.81%)
Paydar et al., 2019	Iran	case-control	hospital	49.48/ 45.74	27/27	Blood	X	-	14 (63.63%)

Table 2: DDE Blood Exposure

Authors. year	Size (N) Cases/Controls	Exposure levels (PPB) Mean \pm SD / Median (95%CI)		P value	Ratio
		Cases	Controls		
Paydar et al., 2019	27/27	0.110 \pm 0.048	0.072 \pm 0.024	0.052	M/V
Tang et al., 2014	78/72	0.115 (0.0171 - 3.792)	0.064 (0.0095 - 1.162)	< 0.01	M/V
Pastor-Barriuso et al., 2016	186/196	2.45 \pm 4.42	2.69 \pm 5.04	0.56	M/V
Olaya-Contreras et al., 1998	153/153	3.30 \pm 4.12	2.80 \pm 3.60	0.025	M/V
Holmes et al., 2014	75/95	3.866 (3.103 – 4.866)	3.944 (3.229 – 4.817)	0.91	M/M
Wolff et al., 2000	164/341	4.1 \pm 3.06	4.3 \pm 2.82	NS	M/V
Hunter et al., 1997	236/236	6.01 \pm 4.56	6.97 \pm 5.99	0.14	M/V
Iwasaki et al., 2008	139/278	7.04	6.08	0.42	M/V
Rubin et al., 2006	63/63	9.43 (7.60 - 10.80)	7.86 (6.32 - 8.96)	0.02	M/V
Dello Iacovo et al., 1999	170/190	9.55 \pm 5.42	8.98 \pm 5.17	0.038	M/V
Wolff et al., 1993	58/171	11.0 \pm 9.1	7.7 \pm 6.8	0.031	M/V
Moysich et al., 1998	154/192	11.47 \pm 10.49	10.77 \pm 10.64	0.54	M/M
Siddiqui et al., 2005	25/25	11.69 \pm 3.29	20.66 \pm 8.24	NS	M/V
Schechter et al., 1997	21/21	12.17 \pm 2.41	16.67 \pm 4.14	NS	M/V
Soliman et al., 2003	69/53	12.7 \pm 20.3	16.6 \pm 30.1	0.4	M/V
Krieger et al., 1994	150/150	43.3 \pm 25.9	43.1 \pm 23.7	NS	M/V
Boada et al., 2012	121/103	357.4 \pm 326.0	198.0 \pm 207.5	< 0.001	M/M
Itoh et al., 2008	403/403	360 (190 - 620)	370 (220 - 660)	0.10	M/M
Bachelet et al., 2019	695/1055	374.2	342.3	NI	M/M
Arreola et al., 2015	69/54	381.97	215.05	0.008	M/M
Zheng et al., 2000	475/502	506.2 (404.2 – 633.8)	456.2 (420.5 – 495.5)	0.89	M/M
Demers et al., 2000	314/218+305	508.9 \pm 491.1	462.7 \pm 447.7 hospital/ 480.4 \pm 408.1 community 505.46 \pm 567.22	0.39	M/M
Lopez-Carrillo et al., 1997	141/141	562.48 \pm 676.18	505.46 \pm 567.22	0.444	M/M
Charlier et al., 2004	231/290	580 \pm 580	310 \pm 350	< 0.0001	M/M
Gammon et al., 2002	643/427	671.96 \pm 2.76	645.74 \pm 2.59	0.52	M/M
Laden et al., 2001	372/372	768	817	0.28	M/M
Ward et al., 2000	150/150	1260	1230	0.84	M/M
Gatto et al., 2007	355/327	1400 \pm 1540	1250 \pm 1260	0.14	M/M
Helzlsouer et al., 1999	346/346	1698.9 \pm 929.3	1920.3 \pm 1409.0	0.2	M/M
Millikan et al., 2000	292/270	1960 \pm 2200	1690 \pm 1700	0.29	M/M
Romieu et al., 2000	126/126	3840 \pm 5960	2510 \pm 1970	< 0.05	M/M
Pavuk et al., 2003	24/88	4812	3129.1	0.04	M/M

Table 3: DDE Tissue Exposure

Authors, year	Size (N) Cases/Controls	Exposure levels (PPB) Mean \pm SD / Median (95%CI)		p value	Source of adipose tissue
		Cases	Controls		
Ibarluzea et al., 2004	198/260	326.86 \pm 2.78	307.34 \pm 3.62	0.57	breast
Stellman et al., 2000	232/323	419.2	374.1	0.2	abdominal
Raaschou-Nielsen et al., 2005	409/409	476.7	507.1	0.29	buttock
Muscat et al., 2003	30/194	507.7 \pm 390.9	633.9 \pm 643.2	0.27	breast
Woolcott et al., 2001	150 ER+/213	638 (557 - 730)	596 (530 - 670)		breast
Aronson et al., 2000	217/213	693 (615 – 780)	596 (530 – 670)	0.045	breast
Zheng et al., 1999	304/186	736.5	784.1	0.41	breast
Bagga et al., 2000	73/73	800 (657 - 943.4)	709.1 (457.7 - 960.5)	0.006	breast
Guttes et al., 1998	45/20	805	496	0.017	breast
Woolcott et al., 2001	51 ER- /213	906 (682 - 1203)	596 (530 - 670)	0.045	breast
Mussalo-Rauhamaa et al., 1990	44/33	960 \pm 630	980 \pm 890	0.87	breast
Waliszewski et al., 2005	127/127	980 \pm 627	782 \pm 282	0.045	breast (cases) and abdominal (controls)
Waliszewski et al., 2003	21/21	1098 \pm 379	746 \pm 269	0.001	breast (cases) and abdominal
McCready et al., 2004	70/69	1241.75 \pm 1544.90	616.13 \pm 456.88	0.005	breast
Vant Veer et al., 1997	265/341	1350 (1150 - 1590)	1510 (1310 -1730)	0.36	subcutaneous
Huang et al., 2019	209/165	1885.04 (915.6 - 3467.45)	1746.47 (477.52 - 2810.74)	0.008	breast (cases) and abdominal
Dewailly et al., 1994	20/17	2132.2 \pm 2049.9	765.3 \pm 526.9	0.01	breast
Siddiqui et al., 2005	25/25	3302.76 \pm 530.86	4639.12 \pm 698.82	0.045	breast