

MARIA LUIZA DOS SANTOS RODRIGUES VAZ

EFEITO DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS SOBRE O GASTO ENERGÉTICO EM
MODELOS PRÉ-CLÍNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

BRASÍLIA

2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA LUIZA DOS SANTOS RODRIGUES VAZ

EFEITO DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS SOBRE O GASTO ENERGÉTICO EM
MODELOS PRÉ-CLÍNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.
Orientadora: Angélica Amorim Amato.

BRASÍLIA

2025

MARIA LUIZA DOS SANTOS RODRIGUES VAZ
EFEITO DOS DESREGULADORES ENDÓCRINOS SOBRE O GASTO ENERGÉTICO EM
MODELOS PRÉ-CLÍNICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília.

Aprovado em ____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Angélica Amorim Amato – Universidade de Brasília

Profa. Maria de Fátima Borin – Universidade de Brasília

Profa. Flora Aparecida Milton – Universidade de Brasília

Profa. Carine Royer – Universidade de Brasília

RESUMO

A exposição a desreguladores endócrinos (DEs) tem sido associada a uma maior suscetibilidade à obesidade e a disfunções metabólicas em estudos epidemiológicos e pré-clínicos. Evidências acumuladas demonstram o efeito dos DEs na promoção da ingestão energética e no armazenamento de gordura, contudo, pouco se sabe acerca do seu impacto sobre o gasto energético (GE). Esta revisão sistemática analisou os efeitos dos DEs no GE em modelos murinos e na bioenergética mitocondrial em estudos celulares. Foram realizadas buscas nas bases PubMed, Web of Science, Scopus e Google Scholar, desde a sua criação até 7 de janeiro de 2025. Dois revisores independentes selecionaram os estudos elegíveis, extraíram os dados e avaliaram o risco de viés. Esta revisão foi registrada no PROSPERO (CRD42024577526). Foram incluídos doze estudos in vivo, os quais investigaram os efeitos de fitoestrógenos, DDT, tolilfluanida, benzeno, bisfenol A, bisfenol S, ftalato de butila, deltametrina e misturas de 23 compostos químicos e retardantes de chama organofosforados. Observou-se que DDT, tolilfluanida, benzeno e a mistura de 23 compostos reduziram o GE, enquanto bisfenol S e o butil-ftalato não alteraram e a deltametrina aumentou o GE. Alguns DEs apresentaram efeito dimórfico sexual: fitoestrógenos aumentaram o GE em machos, mas não em fêmeas; a mistura de retardantes de chama reduziu o GE em fêmeas, mas não em machos. Além disso, o efeito do bisfenol A foi dependente da dose: exposições de baixa dose foram neutras, enquanto altas doses aumentam o GE em machos. Nove estudos in vitro indicaram que a bioenergética mitocondrial foi prejudicada por diversos DEs, em células musculares, adipócitos, hepatócitos e células pluripotentes. Nossos achados indicam que os DEs alteram o GE de maneira dependente do sexo e prejudicam a função mitocondrial em modelos celulares, evidenciando caminhos potenciais que ligam a exposição a DEs às doenças metabólicas.

Palavras-chave: Disruptores endócrinos; poluentes orgânicos persistentes; gasto energético; obesidade; função mitocondrial

ABSTRACT

Exposure to endocrine disruptors (EDs) is associated with increased susceptibility to obesity and metabolic dysfunction in epidemiological and preclinical studies. Accumulating evidence supports that various EDs promote energy intake and fat storage, but little is known about how they affect energy expenditure (EE). This systematic review examined the effect of EDs on EE in murine models and mitochondrial bioenergetics in cell-based studies. We included 12 *in vivo* studies, which assessed the effect of phytoestrogens, DDT, tolylfluanid, benzene, bisphenol A, bisphenol S, butyl-phthalate, deltamethrin, and the mixture of 23 chemicals and of organophosphate flame retardants. DDT, tolylfluanid, benzene, and the mixture of 23 chemicals decreased, bisphenol S and butyl-phthalate had a neutral effect, and deltamethrin increased EE. Some EDs exhibited a sexually dimorphic effect, were dose-dependent, and interacted with diet. Nine cell-based studies were included and indicated mitochondrial bioenergetics was impaired by tolylfluanid, bisphenol A, and DDT in muscle cells, by bisphenol AF, BDE-99, DDT, DDE, and the mixture of DDE, trans-nonachlor, and oxychlorane in adipocytes, by bisphenol A in hepatocytes, and by tributyltin in pluripotent cells. Our findings indicate that EDs affect EE in mice in a sexually dimorphic pattern and impair mitochondrial bioenergetics in cellular models which are representative of key tissues involved in energy balance. While further studies are needed to fully elucidate the impact of EDs on energy balance and mitochondrial function, this review underscores the plausibility of mitochondrial dysfunction and altered EE as key pathways linking ED exposure to metabolic diseases.

Keywords: Endocrine disruptors; persistent organic pollutants; energy expenditure; obesity; mitochondrial function.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Fluxograma de rastreamento e seleção dos estudos | 20 |
| Figura 2. Sumário dos estudos <i>in vivo</i> incluídos | 38 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Estratégias de busca nas bases consultadas. | 15 |
| Tabela 2. Características descritivas dos estudos <i>in vivo</i> incluídos (n = 12). | 22 |
| Tabela 3. Características descritivas dos estudos em modelos celulares incluídos (n = 9). | 29 |
| Tabela 4. Avaliação do risco de viés nos estudos <i>in vivo</i> incluídos (n = 12), utilizando a Ferramenta de Avaliação de Risco de Viés do NTP/OHAT para Estudos em Humanos e Animais. | 34 |
| Tabela 5. Avaliação do risco de viés nos estudos <i>in vitro</i> incluídos (n = 9), utilizando a Ferramenta de Avaliação de Risco de Viés do NTP/OHAT para Estudos em Humanos e Animais. | 35 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| BPA | Bisphenol A |
| BDE-99 | 2,2',4,4',5 – pentabromodifenil éter |
| BPS | Bisfenol S |
| DBP | Dibutil-ftlato |
| DDE | 1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etileno |
| DDT | Dicloro-difenil-tricloroetano |
| DE | Desregulador endócrino |
| GE | Gasto energético |
| OPFR | Retartantes de chama organofosforados |
| TBT | Tributiltina |
| TCP | Fosfato de tricresila |
| TDCPP | tris(1,3-dicloro-2-propil)fosfato |
| TF | Tolilfluanida |
| TPP | Fosfato de trifenila |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 OBJETIVO | 13 |
| 2.1. Objetivo geral | 13 |
| 2.2. Objetivos específicos | 13 |
| 3 MATERIAL E MÉTODOS | 14 |
| 3.1. Declaração e registro | 14 |
| 3.2. Estratégia de busca na literatura | 14 |
| 3.3. Critérios de elegibilidade, seleção dos estudos e extração dos dados | 16 |
| 3.4. Análise do risco de viés | 17 |
| 3.5. Análise qualitativa | 17 |
| 4 RESULTADOS | 19 |
| 4.1. Seleção dos estudos | 19 |
| 4.2. Características dos estudos incluídos | 20 |
| 4.3. Risco de viés dos estudos incluídos | 33 |
| 4.4. Resultados de estudos individuais | 36 |
| 4.4.1. Estudos <i>in vivo</i> | 36 |
| 4.4.2. Estudos em modelos celulares | 38 |
| 5 DISCUSSÃO | 40 |
| 6 CONCLUSÃO | 46 |
| 7 REFERÊNCIAS | 47 |
| 8 APÊNDICE 1 | 50 |

PREFÁCIO

A presente dissertação foi elaborada no âmbito do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O seu tema foi o efeito de desreguladores endócrinos (DEs) sobre o gasto energético, abordado por meio de revisão sistemática da literatura seguindo as recomendações do “Itens Preferenciais para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises” (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). O tema emerge da necessidade de melhor compreender o papel de contaminantes ambientais com atividade desreguladora endócrina no desenvolvimento da obesidade, considerando o gasto energético como um importante componente da homeostase metabólica passível de sofrer influências ambientais.

O trabalho foi estruturado na forma de artigo científico, com a apresentação de introdução, material e métodos, resultados, discussão e conclusão. O trabalho foi, ainda, submetido a periódico acadêmico, conforme regulamento do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, e atualmente encontra-se em revisão por pares.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição médica complexa caracterizada por excess de gordura corporal e consequências nocivas à saúde. Representa hoje um problema global de saúde pública e estima-se que afete uma a cada oito pessoas (1). Essa condição aumenta consideravelmente o risco de doenças cardiometabólicas, alguns tipos de câncer, osteoartrite, depressão e disfunção cognitiva (2). Essas últimas complicações comprometem a qualidade de vida e podem reduzir a expectativa de vida em até 20 anos (3), com grande impacto social e econômico (4).

O acúmulo de gordura corporal é resultado de desbalanço crônico entre a ingestão de energia e o gasto energético, levando a balanço energético positivo. Embora o balanço energético seja tradicionalmente considerado pelo modelo de “calorias internalizadas e externalizadas”, constitui, reconhecidamente, a interação complexa de vias centrais e periférica que influenciam o comportamento alimentar, saciedade, armazenamento energético e gasto energético (GE) (5). Além disso, GE é o resultado da ação de múltiplos fatores, incluindo os genéticos, relacionados ao estilo de vida, a microbiota intestinal, a qualidade do sono e a exposição a contaminantes ambientais com atividade desreguladora endócrina.

Os desreguladores endócrinos (DEs) são substâncias exógenas ou uma mistura delas que interfere em qualquer aspecto da ação hormonal, potencialmente influenciando o controle, determinado por hormônios, do apetite/saciedade, metabolismo e armazenamento de gordura (6). Dados de estudos epidemiológicos indicam que a exposição de crianças e adultos a vários DEs está associada à presença de excesso de peso (6, 7) e doenças metabólicas (8, 9). Além disso, estudos pré-clínicos, envolvendo

modelos animais e celulares, fornecem a base mecânica para a ação dos DEs em promover acúmulo de gordura corporal e disfunção metabólica, (9, 10). Dessa forma, é plausível que os achados observados em humanos representem uma relação de causa e efeito entre a exposição a DEs e a ocorrência de desfechos metabólicos desfavoráveis

Os DEs podem induzir acúmulo de gordura corporal e disfunção metabólica por diversos mecanismos, incluindo sua ação direta sobre os adipócitos, promovendo aumento de sua diferenciação a partir de células precursoras, acúmulo de triglicerídeos em adipócitos maduros e indução de fenótipo disfuncional em adipócitos, fenótipo caracterizado por resistência à insulina e fibrose (11). Além disso, os DEs podem, indiretamente, aumentar o acúmulo de gordura corporal e promover alterações funcionais no tecido adiposo por influenciarem negativamente o controle do apetite, modificarem pontos de regulação metabólica e induzir disbiose intestinal (12, 13). Notavelmente, um mecanismo pouco explorado em estudos clínicos e pré-clínicos envolvendo DEs é seu efeito sobre o GE, um componente chave do balanço energético. Nesse cenário, o objetivo da presente revisão sistemática foi de avaliar o efeito dos DEs sobre o GE em modelos murinos. Adicionalmente, o objetivo foi avaliar, por meio de revisão de estudos envolvendo modelos celulares, o efeito dos DEs sobre a função mitocondrial de células consideradas chave na regulação do metabolismo energético, incluindo adipócitos, hepatócitos, células musculares e seus precursores.

2 OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Avaliar, por meio de revisão sistemática da literatura, o efeito de DEs sobre o GE em estudos pré-clínicos, envolvendo modelos murinos, e sobre a função mitocondrial de adipócitos, hepatócitos, células musculares, ilhotas pancreáticas e seus precursores, em modelos celulares.

2.2. Objetivos específicos

- Investigar, por meio de revisão sistemática, o efeito de DEs sobre o GE de roedores, avaliado por meio de calorimetria indireta.
- Investigar, por meio de revisão sistemática, o efeito de DEs sobre a função e morfologia mitocondriais em estudos envolvendo cultura de células chave na regulação da sensibilidade à insulina e homeostase energética, incluindo adipócitos, hepatócitos, células musculares, ilhotas pancreáticas e seus precursores.
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos em roedores e modelos celulares.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Declaração e registro

Esta revisão sistemática seguiu as recomendações dos Itens Preferenciais para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA)(14) e foi registrada no PROSPERO (CRD42024577526).

3.2. Estratégia de busca na literatura

A estratégia de busca na literatura foi desenvolvida utilizando a estratégia PICOS. Para os estudos *in vivo*, em modelos murinos, aa qual P (população) foi definida como "roedores", I (intervenção) como "exposição a desreguladores endócrinos (DEs) ou poluentes orgânicos persistentes", C (comparador) como "grupo de comparação com grupo controle (exposto ao veículo controle)", O (desfecho) como "gasto energético avaliado por calorimetria indireta", e S (tipo de estudo) como "estudos de intervenção" para estudos *in vivo*.

Para estudos *in vitro*, em modelos celulares, P (população) foi definida como "células que desempenham papel fundamental na homeostase energética, incluindo células musculares, hepatócitos, adipócitos, células das ilhotas pancreáticas e seus precursores", I (intervenção) como "exposição a DEs ou poluentes orgânicos persistentes", C (comparador) como "grupo de comparação com grupo controle (exposto ao veículo controle)", O (desfecho) como "função mitocondrial", e S (tipo de estudo) como "estudos de intervenção".

Foram realizadas buscas nas bases PubMed, *Web of Science*, *Scopus* e Google Acadêmico desde a sua criação até 7 de janeiro de 2025, sem restrição de idioma,

utilizando a estratégia de busca detalhada na Tabela 1. Também realizamos busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos e de revisões relacionadas. As referências foram gerenciadas utilizando o software EndNote 21.

Tabela 1. Estratégias de busca nas bases consultadas.

| Base de dados | Termos de busca |
|---------------------------|---|
| PubMed e Google Acadêmico | (Thermogeneses OR 'Heat Production' OR 'Production, Heat' OR 'Adaptive Thermogenesis' OR 'Thermogenesis, Adaptive' OR 'Nonshivering Thermogenesis' OR 'Thermogenesis, Nonshivering' OR 'Facultative Thermogenesis OR 'Thermogenesis, Facultative' OR 'Energy Metabolisms' OR 'Metabolism, Energy' OR 'Metabolisms, Energy' OR 'Energy Expenditure' OR 'Energy Expenditures' OR 'Expenditure, Energy' OR 'Expenditures, Energy' OR 'Bioenergetics' OR 'Bioenergetic' OR 'mitochondria') AND ('Disruptors, Endocrine' OR 'Endocrine Disrupting Chemicals' OR 'Chemicals, Endocrine Disrupting' OR 'Endocrine Disruptor' OR 'Disruptor, Endocrine' OR 'Endocrine Disrupting Chemical' OR 'Chemical, Endocrine Disrupting' OR 'Disrupting Chemical, Endocrine' OR 'Endocrine Disruptor Effect' OR 'Disruptor Effect, Endocrine' OR 'Effect, Endocrine Disruptor' OR 'Endocrine Disruptor Effects' OR 'Disruptor Effects, Endocrine' OR 'Effects, Endocrine Disruptor' OR 'Pollutants, Persistent Organic' OR 'Persistent Organic Pollutant') |
| SCOPUS | TITLE-ABS-KEY(Thermogeneses OR 'heat Production' OR 'production, Heat' OR 'adaptive Thermogenesis' OR 'thermogenesis, Adaptive' OR nonshivering Thermogenesis' OR 'thermogenesis, Nonshivering' OR 'facultative Thermogenesis' OR 'thermogenesis, Facultative' OR 'energy Metabolisms' OR 'metabolism, Energy' OR metabolisms, Energy OR energy Expenditure OR energy Expenditures OR expenditure, Energy OR expenditures, Energy OR bioenergetics OR bioenergetic OR mitochondria) AND TITLE-ABS-KEY(disruptors, Endocrine OR endocrine Disrupting Chemicals OR chemicals, Endocrine Disrupting OR endocrine Disruptor OR disruptor, Endocrine OR endocrine Disrupting Chemical OR chemical, Endocrine Disrupting OR disrupting Chemical, Endocrine OR endocrine Disruptor Effect OR disruptor Effect, Endocrine OR effect, Endocrine Disruptor OR endocrine Disruptor Effects OR disruptor Effects, Endocrine OR effects, Endocrine Disruptor OR pollutants, Persistent Organic OR persistent Organic Pollutant OR pollutant, Persistent Organic) |

Web of Science TS=(Thermogeneses OR 'heat Production' OR 'production, Heat' OR 'adaptive Thermogenesis' OR 'thermogenesis, Adaptive' OR nonshivering Thermogenesis' OR 'thermogenesis, Nonshivering' OR 'facultative Thermogenesis' OR 'thermogenesis, Facultative' OR 'energy Metabolisms' OR 'metabolism, Energy' OR metabolisms, Energy OR energy Expenditure OR energy Expenditures OR expenditure, Energy OR expenditures, Energy OR bioenergetics OR bioenergetic OR mitochondria) AND TS=(disruptors, Endocrine OR endocrine Disrupting Chemicals OR chemicals, Endocrine Disrupting OR endocrine Disruptor OR disruptor, Endocrine OR endocrine Disrupting Chemical OR chemical, Endocrine Disrupting OR disrupting Chemical, Endocrine OR endocrine Disruptor Effect OR disruptor Effect, Endocrine OR effect, Endocrine Disruptor OR endocrine Disruptor Effects OR disruptor Effects, Endocrine OR effects, Endocrine Disruptor OR pollutants, Persistent Organic OR persistent Organic Pollutant OR pollutant, Persistent Organic)

3.3. Critérios de elegibilidade, seleção dos estudos e extração dos dados

Dois revisores independentes selecionaram os estudos *in vivo*, em roedores (MLSRV e CMR), e os estudos em modelos celulares (AAA e ABSS), em duas fases. Na primeira fase, títulos e resumos dos artigos obtidos na busca realizadas nas bases de dados acima mencionadas, para determinar os estudos elegíveis. Na segunda fase, os artigos dos estudos selecionados na primeira fase foram analisados na íntegra, independentemente pelos dois revisores, para aplicar os critérios de inclusão. Discordâncias entre os dois revisores foram resolvidas por meio de discussão com terceiro revisor (AAA para os estudos *in vivo* e PMQB para os estudos em modelos celulares).

Os critérios de inclusão foram estudos que analisaram o efeito da exposição de roedores a DEs sobre o GE, analisado por calorimetria indireta, e estudos que investigaram o efeito de DEs sobre a função mitocondrial em modelos celulares, incluindo células musculares, adipócitos, hepatócitos, células da ilhota pancreática e seus precursores. Esses tipos celulares foram selecionados por representarem aqueles considerados chave na regulação do metabolismo energético. Foram excluídos resumos publicados em anais de congressos científicos, artigos de revisão, editoriais, relatos ou

séries de casos, protocolos de estudo, estudos piloto, estudos clínicos e estudos em modelos celulares envolvendo células reprodutivas.

As seguintes informações foram coletadas dos estudos *in vivo* incluídos: autor, ano de publicação, tipo de modelo de roedor, condições de alojamento, exposição ao desregulador endócrino (tipo de DE, dose, via e duração da exposição), tamanho da amostra, idade na avaliação dos desfechos e principais achados. As seguintes informações foram coletadas dos estudos *in vitro* incluídos: autor, ano de publicação, tipo celular, exposição ao desregulador endócrino (tipo de DE, concentração e duração da exposição), desfechos e principais achados.

3.4. Análise do risco de viés

O risco de viés foi analisado independentemente por dois revisores (PMQB and AAA), com a utilização do instrumento de análise de risco de viés “*Office of Health Assessment and Translation (OHAT)*”, do Programa Nacional de Toxicologia norte-americano (15). Divergências entre os revisores foram resolvidas por meio da discussão com terceiro revisor (CMR). O risco de viés foi classificado como definitivamente baixo (++) , provavelmente baixo (+) , provavelmente alto (-) , definitivamente alto (--) ou não aplicável (NA).

2.5. Análise qualitativa

Devido a diferenças entre os estudos incluídos acerca do tipo de DE investigado, tipo de modelo murino ou modelo celular empregado, não foi possível conduzir síntese quantitativa dos resultados por meio de metanálise. Dessa forma, os resultados foram apresentados por meio da descrição individual dos achados de cada estudo em formato

de tabela (método de resumo estruturado). A representação gráfica dos dados dos estudos *in vivo* incluídos foi produzida com a utilização do programa GraphPad Prism, versão 10.0.

4 RESULTADOS

4.1. Seleção dos estudos

Foram identificados 1,349 estudos nas bases de dados pesquisadas, utilizando os termos de busca apresentados na Tabela 1 (Material e Métodos). Após remoção das duplicatas, foram rastreados 1286 artigos e 65 foram selecionados para análise na íntegra. Destes, 12 estudos em roedores e nove estudos em modelos celulares foram incluídos. A Figura 1 apresenta o fluxograma que descreve o processo de seleção e inclusão dos estudos. Os estudos excluídos estão apresentados no Apêndice 1, em que se detalham as razões para exclusão.

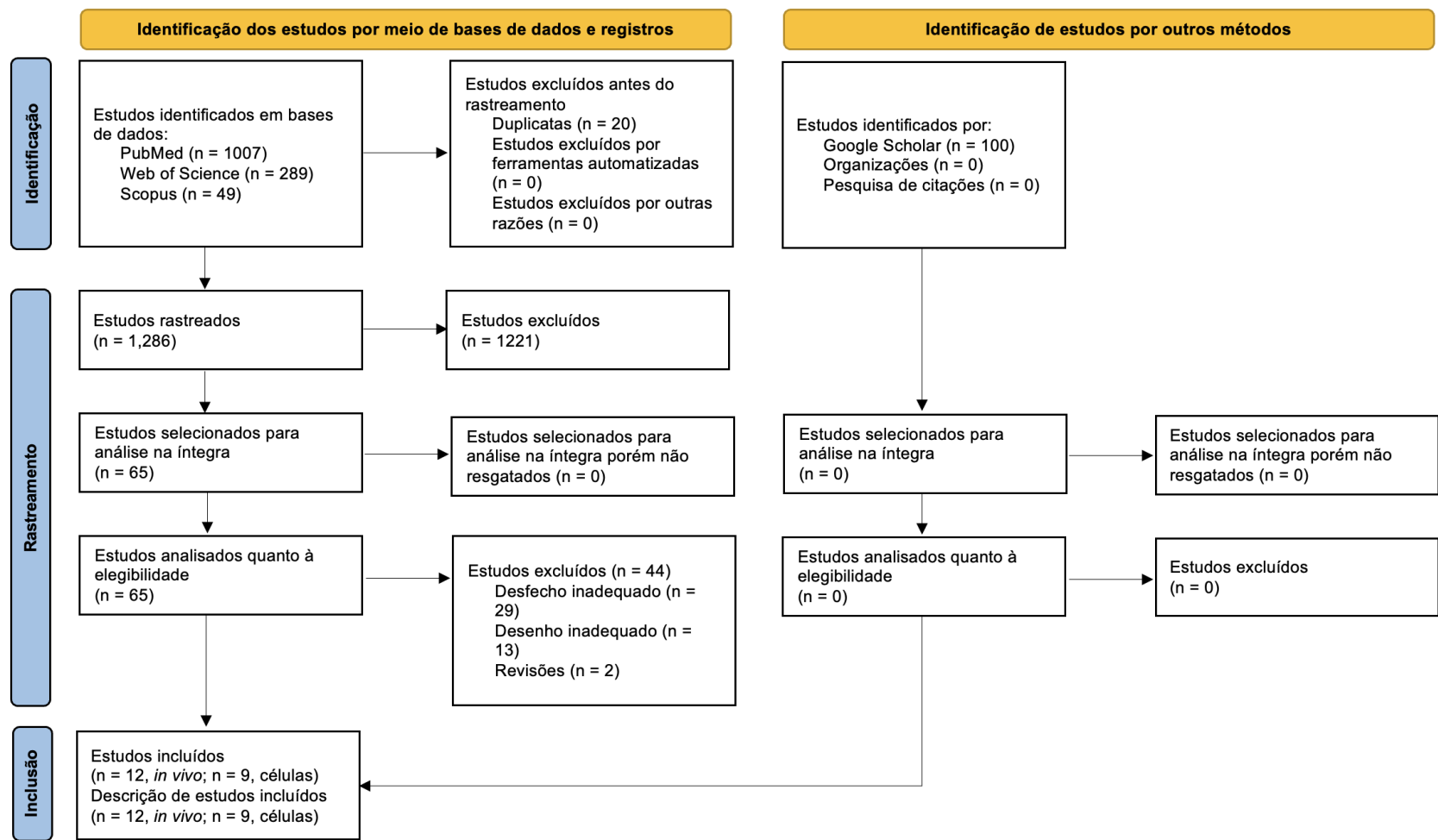


Figura 1. Fluxograma de rastreamento e seleção dos estudos. Adaptado de (14)

4.2. Características dos estudos incluídos

Um total de 12 estudos investigaram o efeito da exposição de roedores a DEs sobre o GE por calorimetria indireta, e suas características estão descritas na Tabela 2. Os estudos foram conduzidos nos Estados Unidos (16-22), Canadá (23, 24), Suíça (25), Coreia do Sul (26) e China (27).

Foram estudados onze DEs ou misturas de DEs em roedores, incluindo fitoestrógenos (25), bisfenol A (BPA) (23), diclorodifeniltricloroetano (DDT) (20), tolilfluanida (21), arsênio (18), a mistura de 23 compostos químicos oleosos e gasosos (16, 17), bisfenol S (BPS) (26), dibutilftalato (DBP) (27), a mistura de tris(1,3-dicloro-2-propil)fosfato (TDCPP), fosfato de trifenila (TPP) e fosfato de tricresila (TCP) (22), benzeno (19) e deltametrina (24).

Tabela 2. Características descritivas dos estudos *in vivo* incluídos (n = 12).

| Autor, ano País | Modelo animal, alojamento, dieta, nº amostral | Desregulador endócrino / período de exposição / idade de avaliação do gasto energético | Desfechos / métodos de avaliação | Resultados e principais conclusões |
|--|---|--|---|--|
| Cederroth et al., 2007 Suíça | Camundongos CD-1 (machos) Nº animais/gaiola: NR, temperatura: 20-23°C (23°C durante calorimetria indireta) Dieta pobre ou rica em soja N = 10/grupo | Fitoestrógenos (dieta rica em sódio; daidzeína a 150 ppm e genisteína a 190 ppm) 6 sem antes da concepção até a vida adulta 3 a 6 meses | Calorimetria indireta, 2 dias VO ₂ , VCO ₂ , GE, RER, atividade Ajustada para massa corporal total Temperatura retal | Dieta rica vs pobre em fitoestrógenos ↑ EE durante repouso (fase clara) ↓ RER durante repouso (fase clara) ↔ temperatura retal ↑ atividade em machos |
| MacKay et al., 2013 Canadá | Camundongos CD-1 (machos e fêmeas) 2-4 animais/gaiola; temperatura: NR Dieta controle (AIN93G) ou hiperlipídica (45% gordura) N = 4-5/grupo | BPA na dieta Gestação: 0,19 µg/kg/d e 3,49 µg/kg/d Lactação: 0,36 µg/kg/d e 7,2 µg/kg/d E1 a PND 21 3 e 5 meses | Calorimetria indireta, 1 dia VO ₂ , VCO ₂ , GE, RER, atividade Não ajustada para massa corporal total | Exposição a dose baixa de BPA vs controle ↔ EE aos 3 e 5 meses ↔ RER aos 3 e 5 meses ↔ activity aos 3 ou 5 meses Exposição a dose alta de BPA vs controle ↑ EE aos 3 e 5 meses em machos alimentados com dieta controle ↔ EE aos 6 meses em machos alimentados com dieta hiperlipídica ↔ EE em fêmeas aos 3 e 5 meses ↔ RER aos 3 e 5 meses em machos e fêmeas ↔ atividade aos 3 e 5 meses em machos e fêmeas |

| | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---|
| La Merrill et al., 2014 EUA | Camundongos C57BL/6J (machos e fêmeas) Nº animais/gaiola: NR; temperatura: 21-22°C Dieta hipolipídica (10% de gordura) N = 14-15/grupo (4 animais/grupo na calorimetria) | DDT (77,2% p,p'-DDT, 22,8% o,p'-DDT em azeite de oliva orgânico); 17 mg/kg; via oral E11.5 a PND5 6 meses | Calorimetria indireta, 7 dias VO ₂ , VCO ₂ , RER, GE, atividade Ajustada para massa corporal total Temperatura retal | DDT vs control ↓ EE e RER em fêmeas ↔ atividade em fêmeas Machos não avaliados ↓ temperatura retal em fêmeas (mas não em machos) |
| Regnier et al., 2015 EUA | Camundongos C57BL/6 (machos) 2-4 animais/gaiola, temperatura: 22.2 ± 1.1°C Dieta hipolipídica (16.5% de gordura) N = 4/grupo | Tolilfluana na dieta 100 ppm 8-20 semanas de idade 20 semanas | Calorimetria indireta, 2,5 dias VO ₂ , VCO ₂ , RER, GE, atividade Ajustada para massa corporal total | Tolilfluana vs controle ↓ GE corrigido para massa corporal total, mas não o GE corrigido para massa corporal magra ou GE não corrigido (kcal/h), na fase escura ↑ GE não corrigido, na fase clara ↓ RER na fase escura, redução da habilidade de modificar fontes de substratos energéticos entre o estado alimentado (fase escura) e o estado em jejum (fase clara) ↔ atividade total, ↑ fração de atividade durante fase clara |
| Kirkley et al., 2018 EUA | Camundongos C57BL/6 (machos) 2 animais/gaiola, temperatura: 22.2 ± 1.1°C Dieta controle N = 6/grupo | Arsênio (arsenito de sódio) na água de beber 50 mg/L 7/8-15/16 semanas 15/16 semanas | Calorimetria indireta, 2,5-3 dias VO ₂ , VCO ₂ , GE, RER, atividade Ajustes: NR ¹ | Arsênio vs controle GE: NR ↑ RER durante fase escura ↔ atividade locomotora |
| Balise et al., 2019 a | Camundongos C57BL/6J | Mistura de 23 substâncias gasosas e oleosas não | Calorimetria indireta, 1 dia | Mistura de 23 substâncias gasosas e oleosas não convencionais vs controle |

| | | | | |
|----------------------------------|--|--|--|--|
| EUA | (fêmeas) Nº animais/gaiola: NR; temperatura controlada, NR Dieta padrão (13% de gordura) N = 5-7/grupo | convencionais em etanol a 0.2%, na água de beber acidificada 1,5; 15; 150; 1500 µg/kg/d de cada substância) 5 semanas antes do acasalamento (interrupção durante acasalamento), E1 a PND 21 7 meses | VO ₂ , VCO ₂ , GE, atividade, distância percorrida Não ajustada para massa corporal total | GE total (kcal/h) ↓ nas doses de 1,5 e 150 µg/kg/d na fase escura ↔ nas doses de 15 e 1500 µg/kg/d na fase escura ↓ nas doses de 1500 µg/kg/d na fase clara ↔ nas doses de 1,5; 15; 150 µg/kg/d na fase clara GE em repouso (kcal/h) ↓ nas doses de 1,5 e 150 µg/kg/d na fase escura ↔ nas doses de 15 e 1500 µg/kg/d na fase escura ↓ nas doses de 1,5 µg/kg/d na fase clara Non-resting EE (kcal/h) ↓ nas doses de 15 µg/kg/d na fase escura ↔ nas doses de 1,5; 150; 1500 µg/kg/d na fase escura ↔ nas doses de 1,5; 15; 150; 1500 µg/kg/d na fase clara Spontaneous activity (X+Y+Z beam breaks/12h) ↓ nas doses de 150 µg/kg/d na fase escura ↔ nas doses de 1,5; 15; 1500 µg/kg/d na fase escura ↓ nas doses de 1500 µg/kg/d na fase clara ↔ nas doses de 1,5; 15; 150 µg/kg/d na fase clara Ambulatory activity/total distance traveled (m/12h) ↔ em todas as doses |
| Balise et al., 2019 b EUA | Camundongos C57BL/6J (fêmeas) | Mistura de 23 substâncias gasosas e oleosas não convencionais em etanol a 0.2%, na água de beber acidificada | Calorimetria indireta, 3 dias após dieta hiperlipídica (45%) e rica em sacarose (17%), por 2 dias | Mistura de 23 substâncias gasosas e oleosas não convencionais vs controle GE total (kcal/h) ↑ na dose de 1500 µg/kg/d na fase escura GE em atividade (kcal/h) |

| | | | | |
|---|--|--|--|--|
| | <p>Nº animais/gaiola: NR; temperatura controlada, NR</p> <p>Dieta padrão (13% de gordura, 3.25% de sacarose)</p> <p>N = 7-10/grupo</p> | <p>1,5; 15; 150; 1500 µg/kg/d de cada substância)</p> <p>5 semanas antes do acasalamento (interrupção durante acasalamento), E1 a PND 21</p> <p>12 meses</p> | <p>VO₂, VCO₂, GE, atividade, distância percorrida</p> <p>Não ajustada para massa corporal total</p> | <p>↑ na dose 1,5 e 1500 µg/kg/d na fase clara</p> <p>Atividade espontânea ↑ em todas as doses de exposição na fase clara</p> <p>Distância total percorrida ↑ nas doses de 1,5 e 1500 µg/kg/d na fase clara</p> |
| <p>Ahn et al., 2020 Coreia do Sul</p> | <p>Camundongos C57BL/6N (machos)</p> <p>Até 4 animais/gaiola, temperatura: NR</p> <p>Dieta padrão (NIH41) do desmame à 6ª semana ou dieta hiperlipídica (60% de gordura) da 6ª à 10ª semanas</p> <p>N = 15/grupo</p> | <p>BPS em etanol a 0,5% na água de beber 0,05; 0,5; 5; 50 mg/kg/d</p> <p>E9 a E18</p> <p>10 semanas</p> | <p>Calorimetria indireta, 2 dias, em animais alimentados com dieta hiperlipídica</p> <p>VO₂, VCO₂, GE, RER</p> <p>Dados ajustados para tamanho corporal metabólico (= massa magra corporal total + 0,2 x massa gordurosa corporal total)</p> | <p>BPS vs controle</p> <p>↔ GE</p> <p>↔ RER</p> |
| <p>Li et al., 2020 China</p> | <p>Camundongos C57BL/6J (machos e fêmeas)</p> <p>Nº animais/gaiola: NR, temperatura: 22 ± 1°C</p> <p>Dieta padrão (3.37% de gordura)</p> <p>N = 10/grupo</p> | <p>DBP em óleo de milho, gavagem 5 mg/kg/d</p> <p>E12 a PND7</p> <p>21 semanas</p> | <p>Calorimetria indireta, duração NR</p> <p>VO₂, VCO₂, GE, RQ, atividade locomotora</p> <p>Ajustada para massa corporal total</p> <p>Temperatura anal</p> | <p>DPB vs controle (machos e fêmeas analisados em conjunto)</p> <p>↔ GE</p> <p>↔ RQ</p> <p>↔ atividade locomotora</p> <p>↓ temperatura anal</p> |

| | | | | |
|-----------------------------------|---|--|--|--|
| Walley et al., 2021 EUA | Camundongos C57BL/6J (machos e fêmeas) 2-3 animais/gaiola, temperatura: 25°C Dieta hipolipídica (10% de gordura) or hiperlipídica (45% de gordura) da 3ª à 20ª semanas N = 6-8/grupo | Mistura OPFR (TDCPP, TPP, TCP em óleo de sésamo em manteiga de amendoim seca, dose de 1 mg/kg para cada substância) E7 a PND14 20-24 semanas | Calorimetria indireta, 2 dias VO ₂ , VCO ₂ , RER, GE Ajustada para massa corporal total | OPFR vs controle GE ↔ em machos alimentados com dieta hipolipídica ↓ em machos alimentados com dieta hiperlipídica durante a fase clara e escura ↓ em fêmeas alimentadas com dieta hipolipídica durante a fase clara e escura ↔ em fêmeas alimentadas com dieta hiperlipídica RER ↑ em machos alimentados com dieta hipolipídica durante a fase clara e escura ↓ em fêmeas alimentadas com dieta hipolipídica durante a fase clara e escura |
| Koshko et al., 2021 EUA | Camundongos C57BL/6JB (machos e fêmeas) Nº animais/gaiola: NR (alojamento em conjunto), temperatura controlada: NR Dieta padrão N = 5-7/grupo | Benzeno a 50 ppm em ar durante a fase clara (9h00 às 15h00) E0.5 a E21 4 meses | Calorimetria indireta, 3 dias VO ₂ , VCO ₂ , GE, atividade total (distância percorrida) Ajustada para massa corporal total | Benzeno vs controle ↓ GE nas fases clara e escura (machos) ↓ GEE na fase clara e ↔ na fase escura (fêmeas) ↔ RER (fases clara e escura, machos e fêmeas) ↔ atividade (fases clara e escura, machos e fêmeas) |
| Tsakiridis et al., 2023 Canadá | Camundongos C57BL/6J (machos) 2 animais/gaiola, 21°C (TA) ou 29°C (TN) Dieta hiperlipídica (45% de gordura) | Deltametrina na dieta 0,10, 1,0, 10 mg/kg 8-24 semanas 21 semanas | Calorimetria indireta, 2 ciclos escuros (2 x 12 h) VO ₂ , VCO ₂ , RER, GE, atividade total (distância percorrida) Ajustada para massa corporal total | Deltametrina vs controle RT ↑ GE na dose de 0,01 mg/kg/d ↔ RER ↑ atividade na dose de 0,01 mg/kg/d TN ↑ GE na dose de 0,01 e 0,1 mg/kg/d ↑ RER na dose de 0,01 mg/kg/d ↔ activity |

| | | | | |
|--|-------------------------|--|--|--|
| | N = 10 animais/group | | | |
|--|-------------------------|--|--|--|

¹ Dados não apresentados no texto do artigo científico relativo ao estudo incluído.

AIN93G: dieta para roedores, para crescimento, BPA: bisfenol A, BPS: bisfenol S, DBP: dibutilftalato, DDT: dicloro-difenil-tricloroetano, E: dia embrionário, GE: gasto energético, NR: não relatado, OPFR: retardantes de chama organofosforados, PND: dia pós-natal, ppm: parte por milhão, RER: razão de troca respiratória, RQ: quociente respiratório, RT: temperatura ambiente, TCP: fosfato de tricresila, TDCPP: tris(1,3-dicloro-2-propil)fosfate, TN: termoneutralidade, TPP: fosfato de trifenila, VCO₂: consumo de dióxido de carbono, VO₂: consumo de oxigênio.

Nove estudos analisaram o efeito de DEs sobre a função mitocondrial de modelos celulares (Tabela 3). Os estudos foram conduzidos nos Estados Unidos (28-31), China (32, 33), Canadá (34), França (35) e Japão (36). Os modelos celulares empregados envolveram células musculares (29, 32, 34), adipócitos (28, 30, 31, 33), hepatócitos (35) e células pluripotentes (36). O estado e a função mitocondrial foram analisados por meio da determinação do consumo de oxigênio, potencial de membrana mitocondrial, massa mitocondrial, fusão mitocondrial, peroxidação lipídica, quantificação de espécies reativas de oxigênio e de ATP intracelular. Os seguintes DEs foram estudados: tolilfluanida (29), BPA (32, 35), DDT/1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etileno (DDE) (31, 34), bisfenol AF (28), mistura DDE/trans-nonaclor/oxiclordano (30), 2,2',4,4',5 – pentabromodifenil éter (BDE-99) (33) e tributiltina (TBT) (36).

Tabela 3. Características descritivas dos estudos em modelos celulares incluídos (n = 9).

| Autor, ano, país | Tipo celular | Desregulador endócrino, dose, duração da exposição | Ensaio | Resultados e conclusões principais |
|-------------------------------|-------------------------|---|--|--|
| Muscle cells | | | | |
| Davis et al., 2018 EUA | Miotubos murinos C2C12 | TF (0, 1, 5, 10 ppm) ± OA (0,25; 1,0; 2,0 mM) Duração: 24 h | OCR (Seahorse) MMP (JC-1 dye) Other Lipid accumulation (Oil Red O staining) Gene expression (qPCR) Protein expression (Western blot) Protein synthesis analysis (commercial kit) | ↓ OCR basal (a 1 ppm) na ausência e presença de OA a 0,25 e 1 mM ↓ OCR máxima (a 1 ppm) na ausência e presença de OA a 0,25 e 1 mM ↓ MMP (a 1 ppm) na ausência e presença de OA a 0,25 e 1 mM Outros ↓ acúmulo lipídico intracelular (a 1, 5 e 10 ppm), na ausência e presença de OA a 0,25 e 1 mM ↓ acúmulo lipídico intracelular (a 1 ppm), na presença de OA a 2 mM ↔ acúmulo lipídico intracelular (a 5 ppm), na presença de OA a 2 mM ↔ expressão de IRS-1 (RNAm) na presença ou ausência de insulina ↓ expressão de IRS-1 (proteína) na presença de OA a 0,25 mM (mas não isoladamente ou na presença de OA a 1 mM) ↑ expressão p-Akt (Ser473, proteína) a 1 ppm, na presença de OA a 0,25 mM e insulina, e ↓ na presença de OA a 1 mM e insulina ↓ expressão de p-Akt (Thr308, proteína), na presença de OA a 0,25 mM e insulina, porém não isoladamente ou na presença de OA a 1 mM e insulina |
| Liu et al., 2021 China | Mioblastos murino C2C12 | BPA (0, 10, 50, 100, 150, 200 µM para ensaios de viabilidade celular e 150 µM para outros ensaios) ± coenzima Q10 (10 µM) Duração: 0, 1, 3, 6, 9 h para ensaios de viabilidade celular e 6 h para outros ensaios | MMP (corante JC-1) Massa mitocondrial (Mito-Tracker Green) ROS (coloração por DCFH-DA) Outros Viabilidade celular (ensaio CCK-8) | ↑ massa mitocondrial (a 150 µM) ↓ MMP (a 150 µM) ↓ expressão de genes relacionados à cadeia respiratória mitocondrial (Mfn2, ND2, CYTB, ATP6, 150 µM) ↑ ROS (a 150 µM) Outros ↓ viabilidade celular (a 150 e 200 µM) |

| | | | | |
|--------------------------------|---|--|--|--|
| | | | Expressão proteica (Western blot) Apoptose (coloração por Hoechst) Ambiente ácido lisossomal (coloração por LysoTracker) Expressão gênica (qPCR) | ↑ apoptose celular (a 150 µM) ↓ degradação por autofagossomo (a 150 µM) Comprometimento do ambiente ácido dos lisossomos (a 150 µM) Efeitos do BPA atenuados pela conezima Q10 |
| Chehade et al., 2022 Canadá | Miotubos L6 de ratos | DDT (0, 1, 10, 100, 1000, 10000, 100000 nM) DDE (0, 1, 10, 100, 1000, 10000, 100000 nM) Duração: 24 h | OCR e ECAR (Seahorse) Peroxidação lipídica (níveis intracelulares de MDA) Other Viabilidade celular (PrestoBlue) Captação de glicose Expressão proteica (Western blot) | DDT ↑ OCR máxima a 1000 nM e ↓ OCR máxima a 10000 nM DDE ↑ OCR máxima a 10 e 10000 nM ↓ OCR máxima a 10000 nM DDT e DDE ↓ ECAR DDT e DDE ↔ lipid peroxidation Other DDT e DDE ↓ viabilidade celular a 100000 nM DDT ↓ captação de glicose basal, porém não estimulada por insulina, a 10000 nM DDE ↔ captação de glicose basal, porém não estimulada por insulina DDT e DDE ↔ expressão de enzimas de desintoxicação de ROS |
| Adipócitos | | | | |
| Chernis et al., 2019 EUA | Preadipócitos subcutâneos humanos primários diferenciados em adipócitos (femininos) | BPAF (0, 5, 50, 5000 nM) Duração: 4 e 14 dias (ao longo da diferenciação) | OCR (Seahorse) Massa mitodondrial (MitoTracker) Outros Acúmulo lipídico (LipidTOX) Expressão gênica (qPCR) | ↓ massa mitocondrial e OCR máxima a 5000 nM Outros ↑ diferenciação adipocitária avaliada por acúmulo lipídico e expressão de RNAm de marcadores de adipócitos a 5000 nM ↓ supressão da expressão (RNAm) de marcadores inflamatórios durante a adipogênese |
| Howell III et al., 2024 EUA | Preadipócitos subcutâneos humanos imortalizados diferenciados em adipócitos | DTO mixture (20; 2; 0,2 µM) DDE (20 µM ; 2 µM ; 0,2 µM) + Trans-nonachlor (2 µM; 0,2 µM; 0,02 µM) + Oxychlordan (1 µM; 0,1 µM; 0,01 µM) | MMP (JC-1 dye) Níveis intracelulares de ATP Níveis de ROS Outros Viabilidade celular (ensaio CCK-8) | ↓ MMP a 0,2 e 20 µM ↓ níveis intracelulares de ATP a 0,2, 2 e 20 µM ↔ níveis de ROS Outros ↔ viabilidade adipocitária ↔ acúmulo lipídico ↑ captação de ácidos graxos a 2 µM ↓ lipólise induzida por isoproterenol |

| | | | | |
|----------------------------|---|---|--|---|
| | | Duração: 24 h (após a diferenciação) | Acúmulo lipídico (coloração com Nile Red e Oil Red O) Captação de glicose e ácidos graxos Lipólise Expressão gênica (qPCR) | ↓ captação de glicose basal e induzida por insulina a 20 μ M ↓ expressão de RNAm de Fatp2 (envolvido no metabolismo de ácidos graxos) e ↑ expressão de RNAm de Hsl (envolvida em lipólise), ↔ expressão de RNAm de genes envolvidos no metabolismo de glicose ↑ expressão de RNAm de citocinas inflamatórias (IL-6 e MCP-1) e resistina, em condições basais e estimulada por <i>S. aureus</i> , a 2 μ M |
| Wen et al., 2024 China | Células mesenquimais murinas C3H10T1/2 diferenciadas em adipócitos marrons/bege | BDE-99 (0, 0.1, 1, 10, 30 μ M) Duração: 3 dias (anteriores à indução da diferenciação) | MMP (MitoTracker Red CMXRos) OCR (Seahorse) Outros Acúmulo lipídico (coloração com Nile Red e quantificação de triglicerídeo intracelular) Expressão gênica (qPCR) Expressão protéica (Western blot, ELISA) Análise lipidômica mitocondrial | ↑ MMP 30 μ M ↑ respiração basal e relacionada ao vazamento de prótons a 30 μ M e ↓ capacidade de reserva respiratória Outros ↑ acúmulo de lipídeos neutros a 10 e 30 μ M ↑ acúmulo de triglicerídeos a 30 μ M ↑ expressão de marcadores adipocitários a 10 e 30 μ M (RNAm e proteínas) ↑ expressão de marcadores de adipócitos marrons/bege a 30 μ M (RNAm e proteínas) ↑ expressão de resistina a 30 μ M (RNAm e proteína) ↑ expressão de adiponectina (proteína) a 30 μ M Indução de perfil lipídico mitocondrial distinto daquele induzido por rosiglitazona |
| Jugan et al., 2024 EUA | Pré-adipócitos marrons humanos imortalizados PAZ6 diferenciados em adipócitos | DDT (0.1 e 1 μ M) DDE (0.1 e 1 μ M) Duração: 14 h | MMP Massa mitocondrial (razão DNA mitocondrial/DNA nuclear) Outros Expressão gênica (qPCR) | DDT e DDE ↓ MMP a 0,1 e 1 μ M DDE e DDE ↔ massa mitocondrial Outros DDT e DDE ↔ a expressão de genes relacionados à função do adipócito marrom |
| Hepatócitos | | | | |
| Huc et al., 2012 França | Hepatócitos HepG2 | BPA (10^{-12} a 10^{-4} M) Duração 24, 48, 72 h BPA a 10^{-4} M foi tóxico para células HepG2 | MMP (DIOC6(3)) ROS (sondas fluorescentes sensíveis à oxidação) Outros NO (DAF-FM) | Indução de hiperpolarização da membrana mitocondrial a 10^{-5} e 10^{-12} M (24, 72 h), e a 10^{-6} a 10^{-11} (24, 48, 72 h) ↑ ROS a 10^{-5} a 10^{-12} M (24, 48, 72 h) Outros |

| | | | | |
|------------------------------|--------------------------------|---|--|--|
| | | | Secreção de IL-6, IL-18, TNF α (citometria de fluxo) Acúmulo lipídico (coloração com Nile Red) Medida de adutos proteicos HNE-histidine | \leftrightarrow NO a 10 ⁻⁵ a 10 ⁻¹² M (24, 48, 72 h) \uparrow secreção de IL-8 e TNF α a 10 ⁻⁵ M \uparrow acúmulo lipídico a menores concentrações de exposição (72 h) \uparrow adutos proteicos HNE-histidine a 10 ⁻⁸ M (72 h) |
| Células pluripotentes | | | | |
| Yamada et al., 2016 Japão | Linhagem 253G1 de iPSC humanas | TBT (0, 10, 20, 50, 100, 200 nM para viabilidade celular e 50 nM para outros ensaios) Duração: 1 a 72 h | Níveis de ATP intracelular MMP (corante JC-10) Fusão mitocondrial (corante MitoTracker Red CMXRos) Outros Proliferação celular (CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay) Expressão gênica (qPCR) Expressão proteica (Western blot) | \downarrow níveis de ATP intracelular a 50 nM (72 h) \downarrow MMP a 50 nM (1 h) \downarrow % de células com fissão mitocondrial (72 h) Indução de fusão mitocondrial a 50 nM por redução da expressão de Mfn1 (72 h) Outros \downarrow proliferação celular a 50, 100 e 200 nM (72 h) \leftrightarrow expressão de RNAm de genes marcadores de não diferenciação celular (72 h) \downarrow expressão de Mfn1 (proteína porém não RNA) a 50 nM (72 h) |

ATP: adenosine trifosfato, ATP6: subunidade 6 de membrana da ATP sintase, BPA: bisfenol A, BPAF: bisfenol AF, CCK-8 assay: Cell Counting Kit-8, CCK-8 assay: cell-counting kit 8 assay, CYTB: citocromp B, coloração por DCFH-DA: ensaio de diacetato de dicloro-diidro-fluoresceína, DDE: 1,1-dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etileno, DDT: diclorodifeniltricloroetano, ECAR: taxa de acidificação extracelular, Fatp2: proteína 2 de transporte de ácidos graxos, Hsl: lipase hormônio-sensível, IL-6: interleucina 6, iPSC: células tronco induzidas pluripotentes, IRS-1: substrato 1 do receptor de insulina, MCP-1: proteína quimioatrativa de monócitos 1, MDA: malondialdeído, Mfn1: proteína de fusão mitocondrial mitofusina 1, Mfn2: mitofusina 2, MMP: potencial de membrana mitocondrial, ND2: NADH desidrogenase 2, NO: óxido nítrico, OA: ácido oleico, OCR: taxa de consumo de oxigênio, p-Akt: proteína quinase B fosforilada, Polg: DNA polimerase gama, subunidade catalítica, qPCR; reação de polimerase em cadeia quantitativa em tempo real, ROS: espécies reativas de oxigênio, TBT: tributiltina, TF: tolilfluanida, Tfam: fator de transcrição mitocondrial A, Tfb2m: fator de transcrição mitocondrial B2.

4.3. Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos estudos *in vivo* e em modelos celulares foi avaliado utilizando a Ferramenta de Avaliação de Risco de Viés do NTP/OHAT para Estudos em Humanos e Animais, e os resultados estão apresentados nas Tabelas 4 e 5. Todos os estudos incluídos *in vivo* (n = 12) e *in vitro* (n = 9) foram classificados como tendo baixo risco de viés.

Tabela 4. Avaliação do risco de viés nos estudos *in vivo* incluídos (n = 12), utilizando a Ferramenta de Avaliação de Risco de Viés do NTP/OHAT para Estudos em Humanos e Animais.

| Autor | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Q10 | Risco |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-------|
| Cederroth et al., 2007 | + | | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| MacKay et al., 2013 | + | | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| La Merrill et al., 2014 | + | | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Regnier et al., 2015 | + | | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Kirkley et al., 2018 | + | | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Balise et al., 2019 a | ++ | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Balise et al., 2019 b | ++ | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Ahn et al., 2020 | + | + | NA | NA | ++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | Low |
| Li et al., 2020 | ++ | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Walley et al., 2020 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Koshko et al., 2020 | ++ | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Tsakiridis et al., 2023 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |

1. A dose administrada ou o nível de exposição foi adequadamente randomizado?
2. A alocação nos grupos de estudo foi adequadamente ocultada?
3. A seleção dos participantes resultou em grupos de comparação apropriados?
4. O desenho ou análise do estudo levou em conta variáveis importantes de confusão ou modificação?
5. As condições experimentais foram idênticas entre os grupos de estudo?
6. Os pesquisadores e os participantes estavam cegos em relação ao grupo de estudo durante o experimento?
7. Os dados dos desfechos estavam completos, sem perdas ou exclusões na análise?
8. Podemos ter confiança na caracterização da exposição?
9. Podemos ter confiança na avaliação dos desfechos?
10. Todos os desfechos medidos foram relatados?

Tabela 5. Avaliação do risco de viés nos estudos in vitro incluídos (n = 9), utilizando a Ferramenta de Avaliação de Risco de Viés do NTP/OHAT para Estudos em Humanos e Animais.

| Autor | Q1 | Q2 | Q3 | Q4 | Q5 | Q6 | Q7 | Q8 | Q9 | Q10 | Risco |
|-------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-------|
| Huc et al., 2012 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Yamada et al., 2016 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Davis et al., 2018 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Chernis et al., 2019 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Liu et al., 2021 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Chehade et al., 2022 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Howell III et al., 2024 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Wen et al., 2024 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | ++ | ++ | Low |
| Jugan et al., 2024 | + | + | NA | NA | ++ | + | + | ++ | + | ++ | Low |

1. A dose administrada ou o nível de exposição foi adequadamente randomizado?
2. A alocação nos grupos de estudo foi adequadamente ocultada?
3. A seleção dos participantes resultou em grupos de comparação apropriados?
4. O desenho ou análise do estudo levou em conta variáveis importantes de confusão ou modificação?
5. As condições experimentais foram idênticas entre os grupos de estudo?
6. Os pesquisadores e os participantes estavam cegos em relação ao grupo de estudo durante o experimento?
7. Os dados dos desfechos estavam completos, sem perdas ou exclusões na análise?
8. Podemos ter confiança na caracterização da exposição?
9. Podemos ter confiança na avaliação dos desfechos?
10. Todos os desfechos medidos foram relatados?

4.4. Resultados de estudos individuais

4.4.1. Estudos *in vivo*

Todos os estudos *in vivo* com roedores incluídos nesta revisão sistemática utilizaram modelos murinos, dos quais dois foram conduzidos com camundongos CD-1, cinco com camundongos C57BL/6J, três com C57BL/6, um com C57BL/6N e um com C57BL/6JB. Cinco estudos avaliaram apenas camundongos machos, dois avaliaram apenas fêmeas e cinco avaliaram ambos os sexos. Em oito estudos, os camundongos foram alimentados com uma dieta padrão/pobre em gordura; em um estudo, com dieta rica em gordura; e em três estudos, subgrupos de camundongos foram alimentados com dieta pobre ou rica em gordura. Em cinco estudos, os camundongos foram mantidos a temperatura ambiente; em um estudo, a 25 °C; e em um estudo, tanto a temperatura ambiente quanto em condição de termoneutralidade por períodos distintos. Em cinco estudos, a temperatura de alojamento não foi descrita.

Na maioria dos estudos, os camundongos foram expostos a DEs em períodos da vida que abrangem janelas críticas do desenvolvimento (períodos fetal e pós-natal precoce); em apenas três estudos, as exposições ocorreram na idade adulta (18, 21, 24). Os estudos também variaram quanto à forma de descrição do GE: cinco estudos ajustaram o GE pela massa corporal total, três estudos apresentaram o resultado do GE sem ajuste pela massa corporal, um estudo ajustou o GE pelo tamanho corporal metabólico (massa magra total + 0,2 × massa gorda total) e um estudo não relatou nenhum tipo de ajuste na descrição do GE.

Cada um dos 12 estudos incluídos investigou a exposição a um DE diferente ou a uma mistura de DEs. O DDT reduziu o GE em camundongos fêmeas, a tolilfluanida reduziu o GE em camundongos machos, a mistura de 23 substâncias

químicas reduziu o GE em camundongos fêmeas, e o benzeno reduziu o GE em camundongos machos e fêmeas. O BPS apresentou efeito neutro sobre o GE em camundongos machos, e o DBP teve efeito neutro sobre o GE em ambos os sexos. A deltametrina e os fitoestrógenos aumentaram o GE em camundongos machos. Notavelmente, alguns estudos avaliaram múltiplas concentrações de exposição, incluindo os que investigaram o BPS, a deltametrina e a mistura de 23 substâncias químicas associadas à extração não convencional de petróleo e gás. Os estudos que envolveram exposição à deltametrina e à mistura de 23 substâncias químicas mostraram que os efeitos sobre o GE variaram de acordo com a concentração de exposição. Além disso, estudos que investigaram a exposição à tolilfluanida e à mistura de 23 substâncias químicas relataram que os efeitos sobre o GE variaram entre os ciclos claro e escuro. Ademais, o estudo que avaliou a exposição à tolilfluanida relatou que seu impacto sobre o GE foi influenciado pelos métodos utilizados para ajustar sua medida.

Alguns estudos indicaram um efeito sexualmente dimórfico dos DEs sobre o gasto GE. A mistura de retardantes de chama organofosforados (OPFR) reduziu o GE em camundongos fêmeas, mas apresentou impacto neutro em camundongos machos. A exposição a baixas doses de BPA teve efeito neutro sobre o GE em camundongos de ambos os sexos, enquanto a exposição a altas doses teve impacto neutro em fêmeas, mas aumentou o GE em machos. Apenas o estudo que investigou a exposição à mistura de OPFR avaliou o GE em camundongos alimentados com dieta pobre ou rica em gordura em diferentes períodos e relatou que o tipo de dieta influenciou o efeito da exposição ao DE sobre o GE de forma sexualmente dimórfica. A Figura 2 apresenta um sumário dos achados dos estudos *in vivo* incluídos.

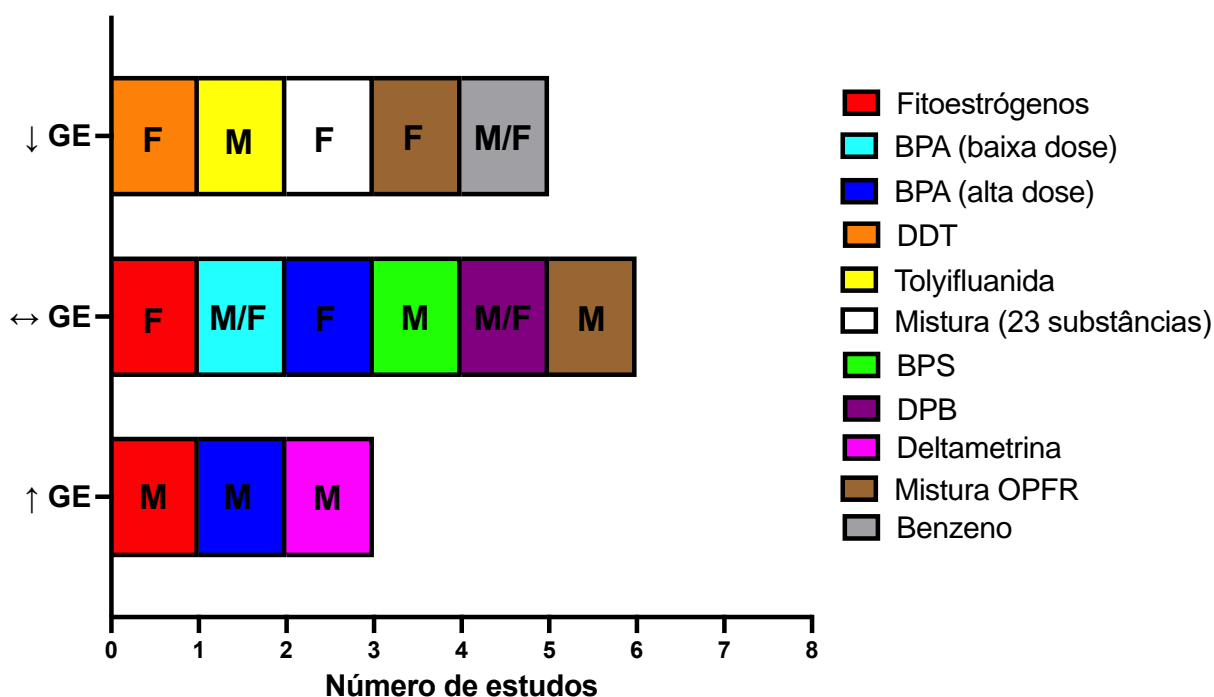


Figura 2. Sumário dos resultados dos estudos *in vivo* incluídos. Número de estudos que observaram redução, aumento ou efeito neutro de diferentes desreguladores endócrinos sobre o gasto energético (GE) em camundongos machos (M) e fêmeas (F). BPA: bisfenol A, DBT: dibutilftalato, DDT: dicloro-difenil-tricloroetano, OPFR: retardantes de chama organofosforados.

4.4.2. Estudos em modelos celulares

Em miotúbulos C2C12 de camundongo, foi demonstrado que a tolilfluorida reduziu a taxa de consumo de oxigênio basal e máxima, além de diminuir o potencial de membrana mitocondrial. Os efeitos foram acentuados pela presença do ácido graxo oleico (29). Em mióblastos C2C12, o BPA reduziu o potencial de membrana mitocondrial, e os efeitos foram acompanhados por um aumento da massa mitocondrial, regulação negativa dos genes relacionados à cadeia respiratória mitocondrial e aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio. (32). Em miotúbulos L6 de rato, o DDT e o DDE exibiram efeito não monotônico na taxa máxima de consumo de oxigênio. A 1000 nM, ambos os DEs aumentaram a taxa de consumo

de oxigênio, mas a 10000 nM, diminuíram essa taxa. Nem o DDT nem o DDE afetaram a taxa de acidificação extracelular (34).

Em adipócitos primários humanos diferenciados em cultura a partir de preadipócitos subcutâneos, o bisfenol AF reduziu a massa mitocondrial e a taxa máxima de consumo de oxigênio (28). Em preadipócitos humanos subcutâneos imortalizados diferenciados em adipócitos, a mistura contendo DDE, trans-nonacloro e oxiclordano exibiu efeitos não monotônicos, diminuindo o potencial de membrana mitocondrial e os níveis de ATP celular nas concentrações mais baixa e mais alta testadas, mas não na concentração intermediária (30).

Em células-tronco mesenquimatosas murinas C3H10T1/2 diferenciadas em adipócitos marrom/bege, o BDE-99 aumentou o potencial de membrana mitocondrial e tanto a respiração basal quanto a desacoplada (33). Em uma linha celular humana PAZ6 diferenciada em adipócitos marrom, o DDT e o DDE diminuíram o potencial de membrana mitocondrial sem alterar a massa mitocondrial ou a expressão de genes relacionados à termogênese (31).

Na linhagem celular de hepatócitos humanos HepG2, o BPA induziu a hiperpolarização da membrana mitocondrial, o que foi acompanhado por um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (35).

Em uma linha celular humana de células-tronco pluripotentes, a tributiltina reduziu o potencial de membrana mitocondrial, diminuiu os níveis intracelulares de ATP e induziu a fusão mitocondrial na concentração intermediária, mas não nas concentrações mais baixa ou mais alta testadas (36).

5 DISCUSSÃO

Poluentes químicos com a capacidade de desregular o sistema endócrino são encontrados de forma ubíqua no ambiente. Resultados de estudos epidemiológicos indicam que muitos deles estão associados à obesidade e doenças metabólicas, e investigações envolvendo modelos pré-clínicos demonstraram que eles estão causalmente ligados a esses fenótipos (37). Nas últimas décadas, tem aumentado a evidência sobre o efeito dos DEs na ingestão de energia e no armazenamento de energia, mas poucos estudos investigaram sua ação sobre o GE. Nesse contexto, realizamos uma revisão sistemática para avaliar o efeito dos DEs sobre o GE em modelos animais. Devido ao papel essencial das mitocôndrias na taxa metabólica, também realizamos uma revisão sistemática da literatura para examinar o efeito dos DEs sobre a função mitocondrial em estudos envolvendo modelos celulares.

Paula Baillie-Hamilton foi a primeira a levantar a hipótese, em 2002, de que a exposição a substâncias químicas ambientais poderia estar associada à obesidade, considerando o aumento paralelo na prevalência da obesidade e no uso de substâncias químicas (38). Em 2006, foi demonstrado que o tributestano ativa o PPAR γ , induz a diferenciação de adipócitos em cultura e aumenta a massa de tecido adiposo branco *in vivo*, e o termo “obesogênico ambiental” foi cunhado (39). Mais recentemente, após a identificação de que algumas substâncias químicas podem desregular o metabolismo com ou sem promover o aumento da adiposidade, foi proposto o termo mais abrangente “substâncias químicas desreguladoras do metabolismo” para se referir aos desreguladores endócrinos que induzem doenças metabólicas (9). Apesar de quase 20 anos terem se passado desde as primeiras evidências que estabeleceram uma relação causal entre a exposição a substâncias

químicas e a obesidade dos diversos estudos abordando os mecanismos envolvidos nessa relação, encontramos apenas 12 estudos que investigaram o efeito de DEs sobre o GE avaliado por calorimetria indireta em modelos animais. Além disso, os 12 estudos analisaram substâncias químicas ou misturas diferentes, o que impossibilita a síntese dos dados para um único composto.

Entre os DEs investigados nos estudos incluídos, apenas os fitoestrógenos foram associados à proteção contra a obesidade. Os fitoestrógenos são compostos de origem vegetal, naturalmente presentes em plantas, que compartilham semelhanças estruturais e propriedades biológicas com os estrogênios de origem animal (6). Apesar de seus benefícios em doenças metabólicas e cardiovasculares, sintomas do climatério e osteoporose, eles também apresentam atividade desreguladora endócrina, que pode estar associada à redução da fertilidade e ao risco de neoplasias malignas sensíveis ao estrogênio (40).

O papel fisiológico da sinalização estrogênica pelos receptores estrogênicos alfa ($ER\alpha$) e beta ($ER\beta$) na homeostase metabólica (41) é consistente com os diversos efeitos benéficos da dieta rica em fitoestrógenos e da suplementação de fitoestrógenos sobre desfechos metabólicos (42). Estes últimos incluem redução do ganho de peso, supressão da resposta inflamatória e melhora na sensibilidade à insulina e no metabolismo de carboidratos e lipídios (42). Além disso, uma vez que a ativação farmacológica do $ER\beta$ aumenta o GE em camundongos (43) e os fitoestrógenos podem modular a atividade do $ER\alpha$ e $-\beta$, é plausível que os fitoestrógenos influenciem também o GE. Notavelmente, Cederroth et al. (2007) observaram que o efeito de uma dieta rica em fitoestrógenos (contendo daidzeína e genisteína), comparada a uma dieta pobre em fitoestrógenos, foi sexualmente dimórfico, sendo observado que apenas camundongos machos apresentaram

aumento do GE, que foi acompanhado de redução do quociente de troca respiratório, indicando mudança de carboidratos para lipídeos como fonte preferencial de substrato energético, e aumento da atividade locomotora (25).

A exposição a outros DEs examinados nos estudos incluídos nesta revisão sistemática já foi anteriormente associada a aumento na probabilidade de excesso de peso em humanos. Alguns deles, incluindo BPA, DDT, arsênio, metabólitos de ftalatos, OPFR e benzeno, também foram associados a uma maior prevalência de doenças metabólicas, como resistência à insulina e diabetes tipo 2. No entanto, seus efeitos sobre o GE foram variados e dependentes do sexo e da dose de exposição em alguns estudos. Essas características são consistentes com aquelas que determinam a ação hormonal e a desregulação endócrina (9, 13). Em alguns estudos, os efeitos também dependeram do tipo de dieta, seja não obesogênica ou obesogênica.

Os DEs BPA, DDT, toliifluanida, a mistura de produtos químicos da indústria de petróleo e gás, a mistura de OPFR contendo TDCPP, TPP e TCP, e o benzeno foram associados à redução do GE, embora para alguns compostos o efeito tenha variado de acordo com o sexo, a dose de exposição e a presença de uma dieta obesogênica. A exposição a altas doses de BPA reduziu o GE de camundongos machos alimentados com dieta padrão (normolipídica), mas não daqueles alimentados com dieta rica em gordura (23). Em contraste, a exposição à mistura de TDCPP, TPP e TCP não afetou o GE de camundongos machos alimentados com dieta padrão, mas reduziu o GE daqueles alimentados com dieta rica em gordura (22). Em camundongos fêmeas, a mistura mencionada reduziu o GE em condições de dieta pobre em gordura, mas não teve efeito naqueles alimentados com dieta rica em gordura (16), enquanto camundongos alimentadas com dieta rica em gordura e sacarose apresentaram aumento no GE (17). Embora pouco se saiba sobre como os DEs podem interagir com

a dieta para afetar desfechos metabólicos (10), esses últimos achados apontam para uma interação complexa que pode variar de acordo com o composto químico específico e, conseqüentemente, com as vias exatas que são afetadas no contexto da desregulação metabólica.

Os principais componentes do GE são a taxa metabólica de repouso, o efeito térmico dos alimentos (termogênese induzida pela dieta) e a atividade física (44), sendo a taxa metabólica de repouso seu componente predominante, representando 70% do GE total. Entre os 12 estudos incluídos nesta revisão sistemática, nove avaliaram a atividade locomotora além do GE. Estes investigaram os fitoestrógenos e os compostos químicos BPA, DDT, tolifluana, arsênio, DBP, benzeno, deltametrina e uma mistura de 23 produtos químicos não convencionais. Os DEs exposições que levaram ao aumento do GE, como fitoestrógenos, deltametrina e a mistura de 23 produtos químicos não convencionais, também aumentaram a atividade locomotora. Esses achados sugerem que tais exposições podem aumentar o GE por meio do aumento da atividade física. É possível, ainda, que o aumento da atividade pode ser um sinal de alterações comportamentais relacionadas à disfunção cognitiva (45), e esse último achado pode refletir a desregulação de processos fisiológicos no sistema nervoso pelos DEs. De fato, essas substâncias podem afetar negativamente o neurodesenvolvimento e prejudicar neurônios maduros (46).

No presente estudo, a literatura também foi revisada sistematicamente em busca de estudos que investigaram o efeito de DEs sobre a função mitocondrial em modelos celulares envolvendo adipócitos, células musculares, hepatócitos, ilhotas pancreáticas ou seus precursores (47). Além disso, as mitocôndrias desempenham um papel central na termogênese, o processo de dissipação de energia na forma de calor, o que é crucial para a manutenção da temperatura corporal e da homeostase

metabólica (48). A termogênese pode ocorrer por vários mecanismos, sendo o mais conhecido a termogênese sem tremores, determinada pela proteína desacopladora 1 (UCP-1) em adipócitos marrons e bege (48). Outros tecidos também contribuem para a termogênese, incluindo o músculo esquelético e, em menor grau, o fígado. No músculo esquelético, a produção de calor ocorre através da termogênese por tremores, determinada pela contração muscular repetitiva, e da termogênese sem tremores, que depende predominantemente da via de sinalização SLN/SERCA (49). Apesar de ser crucial para fornecer substratos energéticos para a termogênese em outros tecidos, predominantemente o tecido adiposo marrom (50), também há evidências que sugerem que o fígado contribui para a termogênese induzida pela dieta (51). Portanto, é possível que a interferência na bioenergética mitocondrial nesses tipos celulares por DEs poderia contribuir para modificações no GE.

Foram encontrados nove estudos que abordaram o efeito de diferentes DEs sobre a função mitocondrial em modelos celulares envolvendo mioblastos/miotubos, hepatócitos, adipócitos e células pluripotentes. Interessantemente, todos os produtos químicos estudados prejudicaram a bioenergética mitocondrial nesses tipos celulares. O BPA e o bisfenol AF também demonstraram diminuir a massa mitocondrial em mioblastos murinos e adipócitos humanos, respectivamente. Esses resultados sugerem que as mitocôndrias podem ser organelas-alvo da ação desreguladora endócrina. Embora os mecanismos precisos subjacentes à disfunção mitocondrial induzida por Des permaneçam inconclusivos, a bioenergética mitocondrial prejudicada é uma base plausível para os diversos estados patológicos associados à exposição a esses produtos químicos

O presente trabalho apresenta vários pontos fortes que devem ser destacados, como a busca abrangente na literatura, a inclusão de estudos experimentais que

avaliaram o GE por meio de um método robusto e a alta qualidade metodológica dos estudos incluídos. No entanto, as limitações também devem ser reconhecidas, principalmente decorrentes do número reduzido de estudos que investigaram o efeito de desreguladores endócrinos sobre o E=GE em modelos de roedores. Como cada um dos 12 estudos *in vivo* incluídos avaliou um composto químico específico, não foi possível realizar uma meta-análise

Dessa forma, a presente revisão sistemática de estudos pré-clínicos indica que os DEs podem afetar o equilíbrio energético ao interferir no GE. Em conjunto com outros resultados da ação hormonal e da desregulação endócrina, o efeito dessas substâncias sobre o GE exibe características dimórficas sexualmente, varia com a dose de exposição e possivelmente interage com a dieta. Além disso, diversos DEs prejudicaram a bioenergética mitocondrial em modelos celulares de tecidos chave envolvidos na homeostase energética. Os resultados também destacam a necessidade de pesquisas futuras para confirmar os dados atuais e explorar a base mecânica para a interferência dos DEs no GE e na função mitocondrial.

6 CONCLUSÃO

O presente permitiu, por meio de revisão sistemática da literatura, concluir que:

- Foram encontrados 12 estudos que avaliaram o efeito de DEs sobre o GE determinado por calorimetria indireta em roedores, e nove estudos que investigaram o efeito de DEs sobre a função mitocondrial de células musculares, adipócitos, hepatócitos e seus precursores.
- Os DEs estudados até o momento apresentaram efeito variável sobre o GE de roedores, avaliado por calorimetria. O DDT, tolilfluanida, benzeno e a mistura de 23 compostos reduziram o GE, enquanto BPS e o dibutilftalato não alteraram e a deltametrina aumentou o GE. Alguns DEs apresentaram efeito dimórfico sexual (fitoestrógenos e mistura de retardantes) sobre o GE ou dependente da dose de exposição (BPA).
- Nove estudos em modelos celulares indicaram que a bioenergética mitocondrial foi prejudicada por diversos DEs, em células musculares, adipócitos, hepatócitos e células pluripotentes.
- Todos os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés.

7 REFERÊNCIAS

1. WHO. Obesity and overweight. World Health Organization; 2024 1 March 2024.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
3. Abdelaal M, le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med*. 2017;5(7):161.
4. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Ralston J, Wilding J. Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for eight countries. *BMJ Glob Health*. 2021;6(10).
5. Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Body Fat Mass: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(3):745-55.
6. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*. 2015;36(6):593-602.
7. Ribeiro CM, Beserra BTS, Silva NG, Lima CL, Rocha PRS, Coelho MS, et al. Exposure to endocrine-disrupting chemicals and anthropometric measures of obesity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(6):e033509.
8. Güil-Oumrait N, Stratakis N, Maitre L, Anguita-Ruiz A, Urquiza J, Fabbri L, et al. Prenatal Exposure to Chemical Mixtures and Metabolic Syndrome Risk in Children. *JAMA Network Open*. 2024;7(5):e2412040-e.
9. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol*. 2017;68:3-33.
10. Egusquiza RJ, Blumberg B. Environmental Obesogens and Their Impact on Susceptibility to Obesity: New Mechanisms and Chemicals. *Endocrinology*. 2020;161(3).
11. Amato AA, Wheeler HB, Blumberg B. Obesity and endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Connect*. 2021;10(2):R87-r105.
12. Calero-Medina L, Jimenez-Casquet MJ, Heras-Gonzalez L, Conde-Pipo J, Lopez-Moro A, Olea-Serrano F, Mariscal-Arcas M. Dietary exposure to endocrine disruptors in gut microbiota: A systematic review. *Science of The Total Environment*. 2023;886:163991.
13. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020;16(1):45-57.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
15. Rooney AA, Boyles AL, Wolfe MS, Bucher JR, Thayer KA. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environ Health Perspect*. 2014;122(7):711-8.
16. Balise VD, Cornelius-Green JN, Kassotis CD, Rector RS, Thyfault JP, Nagel SC. Preconceptional, Gestational, and Lactational Exposure to an Unconventional Oil and Gas Chemical Mixture Alters Energy Expenditure in Adult Female Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:323.
17. Balise VD, Cornelius-Green JN, Parmenter B, Baxter S, Kassotis CD, Rector RS, et al. Developmental Exposure to a Mixture of Unconventional Oil and Gas

- Chemicals Increased Risk-Taking Behavior, Activity and Energy Expenditure in Aged Female Mice After a Metabolic Challenge. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:460.
18. Kirkley AG, Carmean CM, Ruiz D, Ye H, Regnier SM, Poudel A, et al. Arsenic exposure induces glucose intolerance and alters global energy metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018;314(2):R294-r303.
 19. Koshko L, Debarba LK, Sacla M, de Lima JBM, Didyuk O, Fakhoury P, Sadagurski M. In Utero Maternal Benzene Exposure Predisposes to the Metabolic Imbalance in the Offspring. *Toxicol Sci*. 2021;180(2):252-61.
 20. La Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, La Frano MR, Newman JW, Buettner C. Perinatal exposure of mice to the pesticide DDT impairs energy expenditure and metabolism in adult female offspring. *PLoS one*. 2014;9(7):e103337.
 21. Regnier SM, Kirkley AG, Ye H, El-Hashani E, Zhang X, Neel BA, et al. Dietary exposure to the endocrine disruptor tolylfluanid promotes global metabolic dysfunction in male mice. *Endocrinology*. 2015;156(3):896-910.
 22. Walley SN, Krumm EA, Yasrebi A, Kwiecinski J, Wright V, Baker C, Roepke TA. Maternal organophosphate flame-retardant exposure alters offspring energy and glucose homeostasis in a sexually dimorphic manner in mice. *J Appl Toxicol*. 2021;41(4):572-86.
 23. Mackay H, Patterson ZR, Khazall R, Patel S, Tsirlin D, Abizaid A. Organizational effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on arcuate nucleus circuitry controlling food intake and energy expenditure in male and female CD-1 mice. *Endocrinology*. 2013;154(4):1465-75.
 24. Tsakiridis EE, Morrow MR, Desjardins EM, Wang D, Llanos A, Wang B, et al. Effects of the pesticide deltamethrin on high fat diet-induced obesity and insulin resistance in male mice. *Food Chem Toxicol*. 2023;176:113763.
 25. Cederroth CR, Vinciguerra M, Kühne F, Madani R, Doerge DR, Visser TJ, et al. A phytoestrogen-rich diet increases energy expenditure and decreases adiposity in mice. *Environ Health Perspect*. 2007;115(10):1467-73.
 26. Ahn YA, Baek H, Choi M, Park J, Son SJ, Seo HJ, et al. Adipogenic effects of prenatal exposure to bisphenol S (BPS) in adult F1 male mice. *Sci Total Environ*. 2020;728:138759.
 27. Li H, Li J, Qu Z, Qian H, Zhang J, Wang H, et al. Intrauterine exposure to low-dose DBP in the mice induces obesity in offspring via suppression of UCP1 mediated ER stress. *Sci Rep*. 2020;10(1):16360.
 28. Chernis N, Masschelin P, Cox AR, Hartig SM. Bisphenol AF promotes inflammation in human white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020;318(1):C63-c72.
 29. Davis AF, Thomas AA, Shorter KS, Brown SL, Baumgarner BL. Cellular fatty acid level regulates the effect of tolylfluanid on mitochondrial dysfunction and insulin sensitivity in C2C12 skeletal myotubes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;505(2):392-8.
 30. Howell GE, 3rd, Young D. Effects of an environmentally relevant mixture of organochlorine pesticide compounds on adipogenesis and adipocyte function in an immortalized human adipocyte model. *Toxicol In Vitro*. 2024;98:105831.
 31. Jugan JA, Jackson KB, Elmore SE, La Merrill MA. Impaired energy expenditure following exposure to either DDT or DDE in mice may be mediated by DNA methylation changes in brown adipose. *ENVIRONMENTAL EPIGENETICS*. 2024;10(1).
 32. Liu Y, Yao Y, Tao W, Liu F, Yang S, Zhao A, et al. Coenzyme Q10 ameliorates BPA-induced apoptosis by regulating autophagy-related lysosomal pathways. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;221:112450.

33. Wen Q, Xie X, Ren Q, Pan R, Du Y. BDE-99 stimulates generation of aberrant brown/beige adipocytes. *Environ Pollut*. 2024;347:123761.
34. Chehade L, Khouri H, Malatier-Ségard J, Caron A, Mauger JF, Chapados NA, Aguer C. Acute exposure to environmentally relevant levels of DDT alters muscle mitochondrial function in vivo in rats but not in vitro in L6 myotubes: A pilot study. *Toxicol Rep*. 2022;9:487-98.
35. Huc L, Lemarié A, Guéraud F, Héliès-Toussaint C. Low concentrations of bisphenol A induce lipid accumulation mediated by the production of reactive oxygen species in the mitochondria of HepG2 cells. *Toxicol In Vitro*. 2012;26(5):709-17.
36. Yamada S, Asanagi M, Hirata N, Itagaki H, Sekino Y, Kanda Y. Tributyltin induces mitochondrial fission through Mfn1 degradation in human induced pluripotent stem cells. *Toxicol In Vitro*. 2016;34:257-63.
37. Nadal A, Quesada I, Tudurí E, Nogueiras R, Alonso-Magdalena P. Endocrine-disrupting chemicals and the regulation of energy balance. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(9):536-46.
38. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med*. 2002;8(2):185-92.
39. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006;147(6 Suppl):S50-5.
40. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174(11):1263-80.
41. Barros Rodrigo PA, Gustafsson J-Å. Estrogen Receptors and the Metabolic Network. *Cell Metabolism*. 2011;14(3):289-99.
42. Kuryłowicz A, Cakała-Jakimowicz M, Puzianowska-Kuźnicka M. Targeting Abdominal Obesity and Its Complications with Dietary Phytoestrogens. *Nutrients*. 2020;12(2).
43. Ponnusamy S, Tran QT, Harvey I, Smallwood HS, Thiyagarajan T, Banerjee S, et al. Pharmacologic activation of estrogen receptor β increases mitochondrial function, energy expenditure, and brown adipose tissue. *Faseb j*. 2017;31(1):266-81.
44. Fernández-Verdejo R, Sanchez-Delgado G, Ravussin E. Energy Expenditure in Humans: Principles, Methods, and Changes Throughout the Life Course. *Annu Rev Nutr*. 2024;44(1):51-76.
45. Wang T, Chen Y, Zou Y, Pang Y, He X, Chen Y, et al. Locomotor Hyperactivity in the Early-Stage Alzheimer's Disease-like Pathology of APP/PS1 Mice: Associated with Impaired Polarization of Astrocyte Aquaporin 4. *Aging Dis*. 2022;13(5):1504-22.
46. Masuo Y, Ishido M. Neurotoxicity of endocrine disruptors: possible involvement in brain development and neurodegeneration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2011;14(5-7):346-69.
47. Spinelli JB, Haigis MC. The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nature Cell Biology*. 2018;20(7):745-54.
48. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond. *Cell Metab*. 2019;29(1):27-37.
49. Bal NC, Maurya SK, Sopariwala DH, Sahoo SK, Gupta SC, Shaikh SA, et al. Sarcosine is a newly identified regulator of muscle-based thermogenesis in mammals. *Nat Med*. 2012;18(10):1575-9.
50. Simcox J, Geoghegan G, Maschek JA, Bensard CL, Pasquali M, Miao R, et al. Global Analysis of Plasma Lipids Identifies Liver-Derived Acylcarnitines as a Fuel Source for Brown Fat Thermogenesis. *Cell Metab*. 2017;26(3):509-22.e6.
51. Berry MN, Clark DG, Grivell AR, Wallace PG. The contribution of hepatic metabolism to diet-induced thermogenesis. *Metabolism*. 1985;34(2):141-7.

APÊNDICE 1

Artigos excluídos e razão para a exclusão

| Autores | Razão para exclusão |
|----------------------------|----------------------------|
| Ketata et al., (2007) | 1 |
| Bourguignon et al., (2010) | 2 |
| Ibrahim et al., (2012) | 3 |
| Jin et al., (2014) | 1 |
| Mailloux et al., (2014) | 3 |
| Du et al., (2015) | 3 |
| Balbi et al., (2017) | 1 |
| Blévin et al., (2017) | 3 |
| Leijs et al., (2017) | 3 |
| Marteinson et al., (2017) | 3 |
| Pestana et al., (2017) | 1 |
| Yang et al., (2017) | 1 |
| Krumm et al., (2018) | 1 |
| Liu et al., (2018) | 3 |
| Teng et al., (2018) | 1 |
| Desaulniers et al., (2019) | 1 |
| Elmore et al., (2019) | 2 |
| Meng et al., (2019) | 1 |
| Ruiz et al., (2019) | 1 |
| Ruthsatz et al., (2019) | 3 |
| Babich et al., (2020) | 1 |
| Chernis et al., (2020) | 3 |
| Dragone et al., (2020) | 3 |
| Ko et al., (2020a) | 3 |
| Ko et al., (2020b) | 3 |
| Mentor et al., (2020) | 1 |

| | |
|------------------------------|---|
| Stoker et al., (2020) | 1 |
| Vail et al., (2020) | 1 |
| Blanc et al., (2021) | 1 |
| Marraudino et al., (2021) | 1 |
| Prieto-Amador et al., (2021) | 1 |
| Ya et al., (2021) | 1 |
| Cehade et al., (2022) | 1 |
| Kozlova et al., (2022) | 1 |
| Lizunkova et al., (2022) | 1 |
| Mukherjee et al., (2022) | 1 |
| Soulen et al., (2022) | 1 |
| Wu et al., (2022) | 1 |
| Hoffman et al., (2023) | 3 |
| Mila-Guasch et al., (2023) | 1 |
| Pereira et al., (2023) | 1 |
| Alymbaeva et al., (2023) | 1 |
| Hoyeck et al., (2024) | 1 |
| Huang et al., (2024) | 1 |

1. Desfecho inadequado (estudos in vivo, não realização de calorimetria indireta, n = 29)
2. Revisões de literatura (n = 2)
3. Desenho inadequado (n = 13)

Referências

Alymbaeva, D, Szabo, C, Jocsak, G, Bartha, T, Zsarnovszky, A, Kovago, C, Ondrasovicova, S, Kiss, D S, 2024. Analysis of arsenic-modulated expression of hypothalamic estrogen receptor, thyroid receptor, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma mRNA and simultaneous mitochondrial morphology and

respiration rates in the mouse. *Plos One* 19.

Balbi, T, Ciacci, C, Grasselli, E, Smerilli, A, Voci, A, Canesi, L, 2017. Utilization of *Mytilus* digestive gland cells for the in vitro screening of potential metabolic disruptors in aquatic invertebrates. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 191:26-35.

Blanc, M, Alfonso, S, Bégout, M L, Barrachina, C, Hyötyläinen, T, Keiter, S H, Cousin, X, 2021. An environmentally relevant mixture of polychlorinated biphenyls (PCBs) and polybrominated diphenylethers (PBDEs) disrupts mitochondrial function, lipid metabolism and neurotransmission in the brain of exposed zebrafish and their unexposed F2 offspring. *Sci Total Environ* 754:142097.

Blévin, P, Tartu, S, Ellis, H I, Chastel, O, Bustamante, P, Parenteau, C, Herzke, D, Angelier, F, Gabrielsen, G W, 2017. Contaminants and energy expenditure in an Arctic seabird: Organochlorine pesticides and perfluoroalkyl substances are associated with metabolic rate in a contrasted manner. *Environmental Research* 157:118-126.

Bourguignon, J P, Rasier, G, Lebrethon, M C, Gérard, A, Naveau, E, Parent, A S, 2010. Neuroendocrine disruption of pubertal timing and interactions between homeostasis of reproduction and energy balance. *Mol Cell Endocrinol* 324:110-120.

Cehade, L, Khouri, H, Malatier-Ségard, J, Caron, A, Mauger, J F, Chapados, N A, Aguer, C, 2022. Acute exposure to environmentally relevant levels of DDT alters muscle mitochondrial function in vivo in rats but not in vitro in L6 myotubes: A pilot study. *Toxicol Rep* 9:487-498.

Desaulniers, D, Khan, N, Cummings-Lorbetskie, C, Leingartner, K, Xiao, G H, Williams, A, Yauk, C L, 2019. Effects of cross-fostering and developmental exposure to mixtures of environmental contaminants on hepatic gene expression in prepubertal 21 days old and adult male Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A* 82:1-27.

Du, X, Crawford, D L, Oleksiak, M F, 2015. Effects of Anthropogenic Pollution on the

Oxidative Phosphorylation Pathway of Hepatocytes from Natural Populations of *Fundulus heteroclitus*. *Aquat Toxicol* 165:231-240.

Elmore, S E, La Merrill, M A, 2019. Oxidative Phosphorylation Impairment by DDT and DDE. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10:122.

Hoffman, S S, Liang, D, Hood, R B, Tan, Y, Terrell, M L, Marder, M E, Barton, H, Pearson, M A, Walker, D I, Barr, D B, Jones, D P, Marcus, M, 2023. Assessing Metabolic Differences Associated with Exposure to Polybrominated Biphenyl and Polychlorinated Biphenyls in the Michigan PBB Registry. *Environ Health Perspect* 131:107005.

Hoyeck, M P, Ching, M E A, Basu, L, van Allen, K, Palaniyandi, J, Perera, I, Poleo-Giordani, E, Hanson, A A, Ghorbani, P, Fullerton, M D, Bruin, J E, 2024. The aryl hydrocarbon receptor in 0-cells mediates the effects of TCDD on glucose homeostasis in mice. *Molecular Metabolism* 81.

Huang, B B, Zhang, N, Wang, J, Gao, Y, Wu, W X, Jiang, M M, Han, M Z, 2024. Maternal Di-(2-ethylhexyl)-Phthalate exposure during pregnancy altered energy metabolism in immature offspring and caused hyperglycemia. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 279.

Ibrahim, M M, Fjære, E, Lock, E J, Frøyland, L, Jessen, N, Lund, S, Vidal, H, Ruzzin, J, 2012. Metabolic impacts of high dietary exposure to persistent organic pollutants in mice. *Toxicol Lett* 215:8-15.

Jin, Y, Lin, X, Miao, W, Wu, T, Shen, H, Chen, S, Li, Y, Pan, Q, Fu, Z, 2014. Chronic exposure of mice to environmental endocrine-disrupting chemicals disturbs their energy metabolism. *Toxicol Lett* 225:392-400.

Ketata, I, Smaoui-Damak, W, Guermazi, F, Rebai, T, Hamza-Chaffai, A, 2007. In situ endocrine disrupting effects of cadmium on the reproduction of *Ruditapes decussatus*.

Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol 146:415-430.

Ko, E, Choi, M, Shin, S, 2020. Bottom-line mechanism of organochlorine pesticides on mitochondria dysfunction linked with type 2 diabetes. J Hazard Mater 393:122400.

Ko, E, Kim, D, Kim, K, Choi, M, Shin, S, 2020. The action of low doses of persistent organic pollutants (POPs) on mitochondrial function in zebrafish eyes and comparison with hyperglycemia to identify a link between POPs and diabetes. Toxicol Mech Methods 30:275-283.

Kozlova, E V, Denys, M E, Benedum, J, Valdez, M C, Enriquez, D, Bishay, A E, Chinthirla, B D, Truong, E, Krum, J M, DiPatrizio, N V, Deol, P, Martins-Green, M, Curras-Collazo, M C, 2022. Developmental exposure to indoor flame retardants and hypothalamic molecular signatures: Sex-dependent reprogramming of lipid homeostasis. Front Endocrinol (Lausanne) 13:997304.

Krumm, E A, Patel, V J, Tillery, T S, Yasrebi, A, Shen, J, Guo, G L, Marco, S M, Buckley, B T, Roepke, T A, 2018. Organophosphate Flame-Retardants Alter Adult Mouse Homeostasis and Gene Expression in a Sex-Dependent Manner Potentially Through Interactions With ER α . Toxicol Sci 162:212-224.

Leijds, M M, Koppe, J G, Vulsma, T, Olie, K, van Aalderen, W M C, de Voogt, P, Legler, J, Ten Tusscher, G W, 2017. Alterations in the programming of energy metabolism in adolescents with background exposure to dioxins, dl-PCBs and PBDEs. PLoS One 12:e0184006.

Liu, G, Dhana, K, Furtado, J D, Rood, J, Zong, G, Liang, L, Qi, L, Bray, G A, DeJonge, L, Coull, B, Grandjean, P, Sun, Q, 2018. Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: A prospective study. PLoS Med 15:e1002502.

Lizunkova, P, Engdahl, E, Borbély, G, Gennings, C, Lindh, C, Bornehag, C G, Rüegg,

J, 2022. A Mixture of Endocrine Disrupting Chemicals Associated with Lower Birth Weight in Children Induces Adipogenesis and DNA Methylation Changes in Human Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci* 23.

Mailloux, R J, Florian, M, Chen, Q, Yan, J, Petrov, I, Coughlan, M C, Laziyan, M, Caldwell, D, Lalonde, M, Patry, D, Gagnon, C, Sarafin, K, Truong, J, Chan, H M, Ratnayake, N, Li, N, Willmore, W G, Jin, X, 2014. Exposure to a northern contaminant mixture (NCM) alters hepatic energy and lipid metabolism exacerbating hepatic steatosis in obese JCR rats. *PLoS One* 9:e106832.

Marraudino, M, Bo, E, Carlini, E, Farinetti, A, Ponti, G, Zanella, I, Di Lorenzo, D, Panzica, G C, Gotti, S, 2021. Hypothalamic Expression of Neuropeptide Y (NPY) and Pro-OpioMelanoCortin (POMC) in Adult Male Mice Is Affected by Chronic Exposure to Endocrine Disruptors. *Metabolites* 11.

Marteinson, S C, Marcogliese, D J, Verreault, J, 2017. Multiple stressors including contaminant exposure and parasite infection predict spleen mass and energy expenditure in breeding ring-billed gulls. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 200:42-51.

Meng, Z, Tian, S, Yan, J, Jia, M, Yan, S, Li, R, Zhang, R, Zhu, W, Zhou, Z, 2019. Effects of perinatal exposure to BPA, BPF and BPAF on liver function in male mouse offspring involving in oxidative damage and metabolic disorder. *Environ Pollut* 247:935-943.

Milà-Guasch, M, Ramírez, S, Llana, S R, Fos-Domènech, J, Dropmann, L M, Pozo, M, Eyre, E, Gómez-Valadés, A G, Obri, A, Haddad-Tóvolli, R, Claret, M, 2023. Maternal emulsifier consumption programs offspring metabolic and neuropsychological health in mice. *PLoS Biol* 21:e3002171.

Mukherjee, U, Samanta, A, Biswas, S, Ghosh, S, Das, S, Banerjee, S, Maitra, S, 2022.

Chronic exposure to nonylphenol induces oxidative stress and liver damage in male zebrafish (*Danio rerio*): Mechanistic insight into cellular energy sensors, lipid accumulation and immune modulation. *Chem Biol Interact* 351:109762.

Pereira, E A O, Labine, L M, Kleywegt, S, Jobst, K J, Simpson, A J, Simpson, M J, 2023. *Daphnia magna* sub-lethal exposure to phthalate pollutants elicits disruptions in amino acid and energy metabolism. *Aquatic Toxicology* 257.

Pestana, D, Teixeira, D, Meireles, M, Marques, C, Norberto, S, Sá, C, Fernandes, V C, Correia-Sá, L, Faria, A, Guardão, L, Guimarães, J T, Cooper, W N, Sandovici, I, Domingues, V F, Delerue-Matos, C, Monteiro, R, Constância, M, Calhau, C, 2017. Adipose tissue dysfunction as a central mechanism leading to dysmetabolic obesity triggered by chronic exposure to p,p'-DDE. *Sci Rep* 7:2738.

Prieto-Amador, M, Caballero, P, Martínez-Guitarte, J L, 2021. Analysis of the impact of three phthalates on the freshwater gastropod *Physella acuta* at the transcriptional level. *Sci Rep* 11:11411.

Ruiz, D, Regnier, S M, Kirkley, A G, Hara, M, Haro, F, Aldirawi, H, Dybala, M P, Sargis, R M, 2019. Developmental exposure to the endocrine disruptor tolylfluanid induces sex-specific later-life metabolic dysfunction. *Reprod Toxicol* 89:74-82.

Ruthsatz, K, Dausmann, K H, Reinhardt, S, Robinson, T, Sabatino, N M, Peck, M A, Glos, J, 2019. Endocrine Disruption Alters Developmental Energy Allocation and Performance in *Rana temporaria*. *Integr Comp Biol* 59:70-88.

Soulen, B K, Divine, L M, Venables, B J, Roberts, A P, 2022. Persistent organic pollutant exposure and associations with gene expression in northern fur seals (*Callorhinus ursinus*) from St. Paul Island, Alaska. *Mar Environ Res* 182:105789.

Stoker, C, Andreoli, M F, Kass, L, Bosquiazzo, V L, Rossetti, M F, Canesini, G, Luque, E H, Ramos, J G, 2020. Perinatal exposure to bisphenol A (BPA) impairs

neuroendocrine mechanisms regulating food intake and kisspetin system in adult male rats. Evidences of metabolic disruptor hypothesis. *Mol Cell Endocrinol* 499:110614.

Teng, M, Zhu, W, Wang, D, Yan, J, Qi, S, Song, M, Wang, C, 2018. Acute exposure of zebrafish embryo (*Danio rerio*) to flutolanil reveals its developmental mechanism of toxicity via disrupting the thyroid system and metabolism. *Environ Pollut* 242:1157-1165.

Vail, G M, Roepke, T A, 2020. Organophosphate Flame Retardants Excite Arcuate Melanocortin Circuitry and Increase Neuronal Sensitivity to Ghrelin in Adult Mice. *Endocrinology* 161.

Wu, N C, Rubin, A M, Seebacher, F, 2022. Endocrine disruption from plastic pollution and warming interact to increase the energetic cost of growth in a fish. *Proc Biol Sci* 289:20212077.

Ya, J, Xu, Y, Wang, G, Zhao, H, 2021. Cadmium induced skeletal underdevelopment, liver cell apoptosis and hepatic energy metabolism disorder in *Bufo gargarizans* larvae by disrupting thyroid hormone signaling. *Ecotoxicol Environ Saf* 211:111957.

Yang, J, Yu, J, Wang, P, Luo, Y, Yang, X F, Yang, X S, Li, W M, Xu, J, 2017. The adverse effects of perinatal exposure to nonylphenol on carbohydrate metabolism in male offspring rats. *Int J Environ Health Res* 27:368-376.