



UnB

**Departamento de Farmácia
Faculdade de Ciências da Saúde**

**Desreguladores Endócrinos e Seus Efeitos na Termogênese: Uma Revisão
Sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso do Departamento de Farmácia

Aluna: Maria Luiza dos Santos Rodrigues Vaz

Orientadora: Angélica Amorim Amato

Coorientadora: Carolina Martins Ribeiro

Brasília - DF

2022



Sumário

Resumo.....	3
Introdução.....	4
Métodos.....	7
Resultados.....	10
Discussão.....	17
Conclusão.....	18
Bibliografia.....	19



Resumo

Na literatura, já estão consolidados diversos malefícios dos desreguladores endócrinos, porém não temos unanimidade quando se tratam dos efeitos no metabolismo, por serem diferentes classes e conseqüentemente, diferentes desfechos possíveis. Considerando esse fato, foi proposta essa revisão de literatura, no intuito de elucidar a questão.



Introdução

O corpo humano é um conjunto de sistemas que funciona como uma orquestra, sendo o sistema endócrino comparável ao maestro, controlando a liberação dos hormônios para a harmonia das funções orgânicas do indivíduo. Esse ajuste pode ser perturbado por uma ampla gama de substâncias presentes no dia a dia, denominadas como desreguladores endócrinos(1).

Desreguladores endócrinos são definidos pela Endocrine Society(2) como: “substância química exógena (não-natural), ou mistura de substâncias químicas, que interferem com qualquer aspecto da ação hormonal”. São moléculas de diversas classificações, desde pesticidas à componentes encontrados em produtos de higiene pessoal(3), e com a forte presença na rotina, aumenta-se sua exposição e podemos delinear melhor seus efeitos.

Uma das vias mais afetadas por essa exposição é a via metabólica. A taxa metabólica basal como é conhecida, se trata de toda calorimetria direta liberada pelo corpo (4) e é influenciada diretamente pela exposição à alguns grupos de pesticidas estudados.

Pelas mais diversas classes de moléculas, se fez a necessidade de agrupá-los em aspectos compartilhados, como o seu mecanismo de ação no corpo humano.

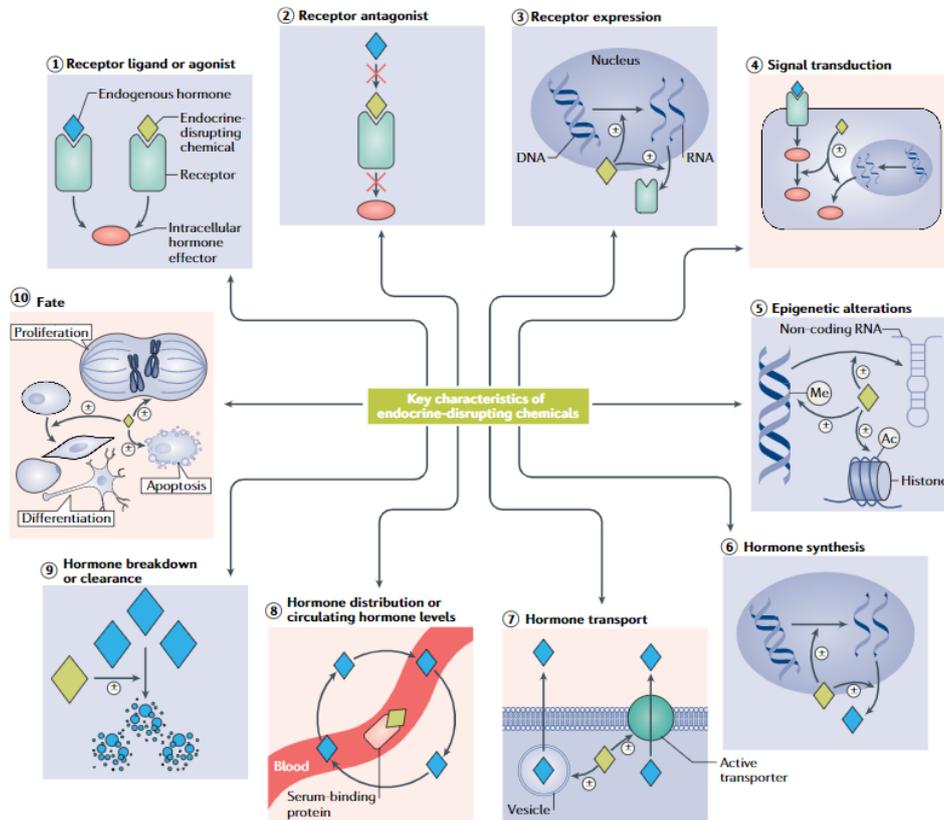
Sendo assim, foram propostos dez “mecanismos de ação” diferentes para os desreguladores endócrinos. ((5)

- A. “KC1: Interação ou ativação de receptores hormonais (Exemplos: Ligação ao receptor de estrogênio ou de androgênio de ratos);



- B. KC2: Antagonista dos receptores nucleares hormonais ou da superfície celular (Exemplo: Ativação transcricional do receptor de estrogênio);
- C. KC3: Altera a expressão do receptor hormonal (Exemplo: Degradação, distribuição e abundância de receptores);
- D. KC4: Altera a transdução de sinal em células responsivas a hormônios (Exemplo: Mudança na atividade de enzimas associadas);
- E. KC5: Induz modificações epigenéticas em células produtoras de hormônios ou responsivas ao mesmo (Exemplos: Modificações de cromatina, metilação de DNA e expressão de RNA não codificante);
- F. KC6: Altera a síntese hormonal (Exemplos: Expressão ou atividade de enzimas ou substratos na síntese hormonal);
- G. KC7: Altera o transporte de hormônios através das membranas celulares (Exemplos: Transporte intracelular, dinâmica da vesícula ou secreção celular);
- H. KC8: Altera a distribuição hormonal ou os níveis hormonais circulantes (Exemplos: Expressão de proteínas sanguíneas e capacidade de ligação, níveis séricos de pró hormônios e hormônios);
- I. KC9: Altera o metabolismo ou depuração hormonal (Exemplos: Inativação, degradação, reciclagem, depuração, excreção ou eliminação de hormônios);
- J. KC10: Altera o alvo das células produtoras de hormônios ou responsivas a hormônios (Exemplos: Hipertrofia, hiperplasia, atrofia, migração e proliferação).”

Figura 1. Proposta pelo autor (5) com finalidade de ilustrar o modelo de “característica-chave” dos desreguladores endócrinos



Essa divisão facilita o delineamento de novos estudos na área, a partir da previsibilidade da ação das moléculas em alguns mecanismos, embora seja um campo que, apesar do potencial impacto, ainda carece de estudos mais detalhados ou com maiores populações.

Visando utilizar as informações já existentes na literatura, foi proposta uma revisão sistemática com objetivo de verificar a exposição à desreguladores endócrinos e a influência na termogênese em organismos. Para essa revisão, utilizamos a busca em bases de dados e seleção de artigos que tinham relação direta ao tema proposto.



Métodos

Para a busca de artigos, foram utilizados descritores MESH terms relacionados aos termos da busca: Desreguladores endócrinos, metabolismo e gasto energético.

Descritores Utilizados na busca

Disruptors,Endocrine	Thermogeneses (Mesh)	Energy Expenditure (Mesh)
Endocrine disrupting chemicals	Heat Production	Energy Metabolisms
Chemicals,endocrine disrupting	Production,heat	Metabolism,Energy
Endocrine disruptor (Mesh)	Adaptive thermogenesis	Metabolisms,energy
Disruptor,endocrine	Thermogenesis,adaptive	Energy Expenditure
Endocrine disrupting chemical	Nonshivering thermogeneses	Energy Expenditures
Chemical,endocrine disrupting	Thermogenesis,Nonshivering	Expenditure,Energy
Disrupting chemical,endocrine	Facultative Thermogenesis	Expenditures,Energy
Endocrine disruptor effect	Thermogenesis, facultative	Bioenergetics
Disruptor effect,endocrine		Bioenergetic
Effect,endocrine disruptor		
Endocrine Disruptor effects		
Disruptor effects,endocrine		
Effects,Endocrine		
Disruptor		

Operadores Booleanos utilizado entre os termos: OR e AND

A partir dos descritores encontrados, formulamos a seguinte Query:

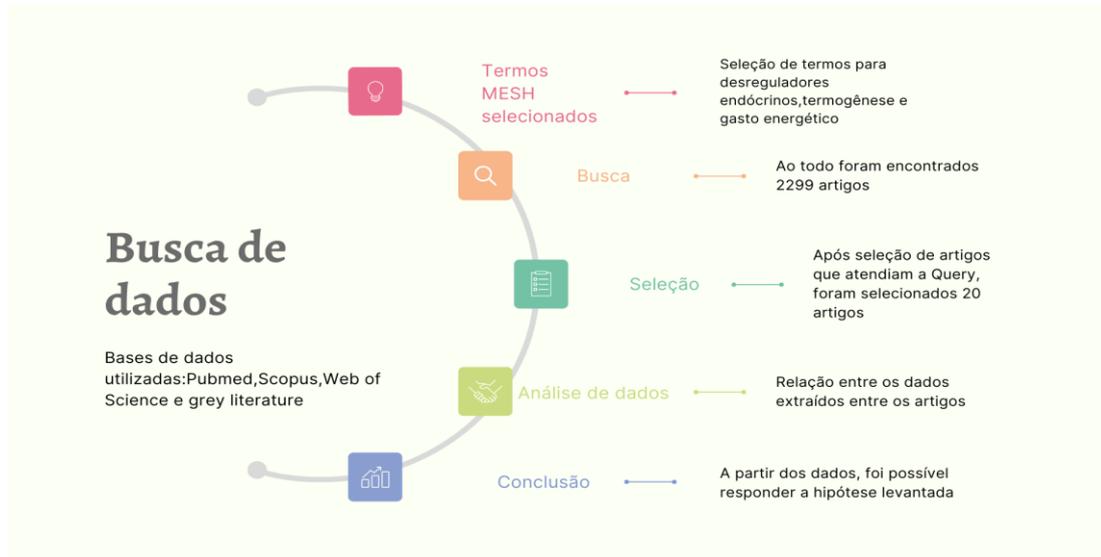
((((((((("Endocrine Disruptors"[All Fields] OR "Disruptors, Endocrine"[All Fields]) OR "Endocrine Disrupting Chemicals"[All Fields]) OR "Chemicals, Endocrine Disrupting"[All Fields]) OR "Endocrine Disruptor"[All Fields]) OR "Disruptor, Endocrine"[All Fields]) OR "Endocrine Disrupting Chemical"[All Fields]) OR "Endocrine Disruptor Effect"[All Fields]) OR "Endocrine Disruptor Effects"[All Fields])



OR "Effects, Endocrine Disruptor"[All Fields] AND (((((((("Thermogenesis"[All Fields] OR "Heat Production"[All Fields]) OR "Production, Heat"[All Fields]) OR "Adaptive Thermogenesis"[All Fields]) OR "Thermogenesis, Adaptive"[All Fields]) OR "Nonshivering Thermogenesis"[All Fields]) OR "Thermogenesis, Nonshivering"[All Fields]) OR "Facultative Thermogenesis"[All Fields]) OR "Thermogenesis, Facultative"[All Fields])) AND (((((((("Energy Metabolism"[All Fields] OR "Energy Metabolisms"[All Fields]) OR "Metabolism, Energy"[All Fields]) OR "Metabolisms, Energy"[All Fields]) OR "Energy Expenditure"[All Fields]) OR "Energy Expenditures"[All Fields]) OR "Expenditure, Energy"[All Fields]) OR "Expenditures, Energy"[All Fields]) OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields] OR "bioenergetic"[All Fields])) OR ("energy metabolism"[MeSH Terms] OR ("energy"[All Fields] AND "metabolism"[All Fields]) OR "energy metabolism"[All Fields] OR "bioenergetic"[All Fields]))

A busca foi feita nas seguintes Bases de Dados: PubMed, Web of Science, Scopus e literatura cinza(Scholar Google) considerando pequenas mudanças na Query de busca, levando em conta as particularidades de pesquisa em cada base.

Figura 2. Fluxograma de trabalho/buscas em bases de dados-autoria própria.



Os artigos selecionados atendiam aos critérios de busca e foram tabelados pelos seguintes critérios: Autor/ano de publicação, modelo animal utilizado, desregulador endócrino e dosagem, tempo de exposição, desfecho do estudo e se houve interferência na termogênese.

Foram excluídos os artigos que não apresentavam a relação entre desreguladores endócrinos, metabolismo energético ou termogênese.

Resultados



Entre os estudos selecionados, o desregulador endócrino mais prevalente é o DDT (Diclorodifeniltricloreto) e seu metabólito DDE, que são pesticidas altamente lipofílicos que possuem capacidade de deposição no tecido adiposo por anos, em razão da sua baixa taxa de metabolização (6). Seus efeitos em camundongos levaram ao comprometimento persistente da termogênese desses animais (7), além de comprometer o metabolismo de glicose e lipídios, levou a diminuição da taxa metabólica basal (TMB), consequente a isso, um aumento do armazenamento do tecido adiposo e predispôs a prole ao desenvolvimento de síndrome metabólica(8). Já em ratos machos, em associação com outro pesticida, hexaclorobenzeno, não conseguimos observar as mesmas alterações na termogênese, embora haja mudanças significativas na expressão de receptores dos mesmos (9).

Clorpyrifos®, também leva a diminuição do metabolismo tanto em camundongos (10) e em codornas(11), fato relevante considerando a alta empregabilidade desse organoclorado como controle de pragas na agricultura, a nível mundial.

O uso de thiamethoxam e imidaclopride, isolados ou em associação, levaram a alterações no metabolismo de animais, como dificuldade de reaquecimento (12), além de disfunções na termogênese comum a todos os modelos de animais estudados (13). Os estudos demonstram alterações significativas e irreversíveis, mesmo considerando pouco tempo de exposição (2 e 3 dias)(13).

O uso único de Fenitrothion em animais marsupiais, mostrou eventos importantes, como diminuição da capacidade de se reaquecer, hipotermia e diminuição de resistência física, porém esses efeitos não tiveram influência significativa sobre o metabolismo, foram transitórios e desapareceram em poucos dias. (14,15)



No ambiente podemos ser expostos diariamente a diferentes classes desses desreguladores endócrinos, pensando nisso, dois estudos de exposição ambiental(16,17) pesquisaram e quantificaram no sangue de aves esses compostos (17), sendo encontrado doses de diferentes de mercúrio, organoclorados e PFASs, e foram identificados desajustes metabólicos nesses indivíduos, relacionados aos pesticidas e sem correlação com o mercúrio.

O estudo utilizando Paraquat, mesmo sendo um pesticida reconhecidamente agressivo e tendo um efeito neuro tóxico bem elucidado na literatura (18) mostrou mudanças significativas no metabolismo de ratos Wistar (19).

O uso de fungicidas como tolifluanida também demonstrou ter relação com uma hiper expressão dos receptores glicocorticoides, tornando os camundongos submetidos ao tratamento resistentes a ação de insulina e mimetizando uma síndrome metabólica nos animais.(20)

Por fim, temos o Bisfenol A, que é uma resina usada na fabricação de vasilhas de plástico, mamadeiras, entre outros utensílios comuns a rotina doméstica, conhecida pelos seus efeitos cancerígenos e capacidade de mimetizar receptores estrogênicos (21), também tem capacidade de modificar circuitos hipotalâmicos relacionados ao controle do metabolismo energético e ao controle de ingestão de alimentos em um cenário de exposição crônica em camundongos, quando utilizada em associação a diethylstilbestrol, tributyltin e 17-B-estradiol(22).

Tabela 1. Dados dos artigos selecionados.



UnB

Autor/ano de publicação	Modelo animal	Desregulador endócrino	Tempo de exposição	Resultado	Influência na Termogênese/Gasto energético
Wang et al., 2021(10)	Adipócitos marrons /Camundongos machos, C57BL6J, HFD, termoneutralidade	Clorpyrifos 1 pM 0,5 ou 2 mg	4h-6d	Diminuição da expressão gênica UCP1 promotora e redução do gasto energético	Sim
Marraudino et al.,2021(22)	Camundongos machos C57BL6J/dieta livre de fitoestrógenos, separados em 4 grupos (1 para cada DE e 1 grupo controle)	Bisfenol A, Diethylstilbestrol,Tributyltin e 17-B-estradiol(E2)	4 meses	Diminuição da imunorreatividade de NPY e do POMC. Alteração de circuitos hipotalâmicos relacionados ao metabolismo energético e ao controle da ingestão alimentar	Sim
vonderEmbs e et al.,2021(7)	Camundongos fêmeas prenha C57BL6J e prole	DDT(1,7mg/kg) e DDE(1,31mg/kg)	Dia 11,5 gestacional ao quinto dia pós natal	DDT e DDE: comprometimento termogênico persistente em camundongos fêmeas adultas expostas perinatalmente/ DDT: Diminuição de 20% da inervação de BAT em camundongos fêmeas	Sim



UnB

English S et al.,2021(23)	Beija-flor selvagem macho (Hummingbird) capturado	Imidaclopride(0,2 a 2,5mg/g)	3 dias	perinatalmente expostas	Diminuição do gasto energético após 2 horas de exposição	Sim
---------------------------	---	------------------------------	--------	-------------------------	--	-----

Al Obaid-Z et al.,2022(9)	Rato Sprague-Dawley machos (32 animais)	Hexachlorobenzene, DDT e DDE 5 mg/kg	5 semanas	Aumento da expressão de PPAR γ no WAT(HCB), Diminuição na expressão de PPAR γ e UCP1 no WAT e BAT em ratos em tratamento com DDT e diminuição da expressão de PPAR γ no WAT isolada no tratamento com DDE.DDT e DDE tem atividade obesogênica sem alterar a termogênese		Não
---------------------------	---	--------------------------------------	-----------	--	--	-----

Vail G,Roepke T,2020(24)	Camundongos transgênicos machos e fêmeas expressando proteína verde fluorescente em NPY ou POMC	Triphenyl phosphate, tricresyl phosphate e tris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate 1mg/kg	4 semanas	Gênero dependente; em fêmeas houve aumento da sensibilidade da sinalização de grelina, porém não foi possível notar uma diferença no gasto metabólico		Não
--------------------------	---	--	-----------	---	--	-----

Balise V et al.,2019(25)	Camundongos fêmeas prenhas C57BL/6J,	UOG (unconventional oil and gas)	do dia 1 gestacional ao 21o pós natal	Aumento da atividade e gasto de energia sem repouso no		Sim
--------------------------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	--	--	-----



UnB

	HFHSD(3 últimos dias de vida)			ciclo com luz, além de aumento do comportamento exploratório em teste comportamental	
Potts R et al.,2018(12)	Zangões (gênero <i>Bombus</i>)	Imidacloprid e Thiamethoxam	3 dias	Distúrbios na termogênese e na capacidade de reaquescimento	Sim
Kirkley A et al.,2018(26)	Camundongos machos C57BL/6J 8 semanas de idade	Arsênico(arsenito) 50 mg/L	8 semanas	Tolerância à glicose em relação ao grupo controle e diminuição da secreção de insulina	Sim
Rodrigues A et al.,2017(27)	Larvas de caddisfly	Esfenvalerato 0,25 e 0,5 microgramas/L	96 horas	Morte das larvas e inibição alimentar. Diminuição na concentração de proteínas e glicose séricas. Desregulação energética.	Sim
Blévin P et al.,2017(17)	Kittiwake de pata preta(22 machos e 22 fêmeas)	Mercúrio,organoclorados(OCs) e perfluoroalquil(PFASs)	Indeterminada (Foram dosados no sangue sem exposição controlada)	Desajuste da taxa metabólica(OCs e PFASs)	Sim
Tosi S et al.,2016(13)	Abelhas africanas (<i>Apis mellifera scutellata</i>)	Thiamethoxam 0,2 e 1,2 ng/abelha	2 dias	Afeta a termogênese das abelhas	Sim
Vandame R,Belzunces L.,1998(28)	Abelhas africanas (<i>Apis mellifera</i>)	Deltamethrin(2,5 e 4,5ng/abelha),procloraz +difenoconazole(850 e	1 exposição	Hipotermia severa e hipotermia articular	Sim



UnB

		1250 ng/abelha)				
Jurewicz J et al.,2005(16)	460 mulheres(idade menor que 45 anos),que trabalharam em estufas por ao menos 2 anos	Diferentes classes de pesticidas classificados como RD	Exposição laboral por ao menos 2 anos	Bebês com peso mais baixo em relação às crianças que não tiveram esse tipo de exposição. Alteração na TMB das mulheres	Sim	
Buttemer W et al.,2008(15)	<i>Sminthopsis crassicauda</i> machos de 4 meses	Fenitrothion 30mg/kg	1 exposição	Diminuição da resistência durante os testes de corrida(metade da resistência em relação ao controle)/Comprometimento do aparelho locomotor. Diminuição transitória da TMB	Sim	
Mueller-Ribeiro et al.,2010(19)	Rato Wistar macho	Paraquat(10,20,38 ou 44 nmol)	3 injeções por cânulas no ventrículo cerebral	Não há alteração na termogênese	Não	
Story P et al.,2016(14)	<i>Sminthopsis macroura</i>	Fenitrothion 90mg/kg	1 dose oral	Hipotermia reversível após 10 dias de exposição	Não	
Nárvaez C et al.,2016(11)	<i>Coturnix japonica</i> macho	Clorpirifos(10 e 20mg/kg)	4 semanas	Diminuição do metabolismo	Sim	
La Merrill M et al.,2014(8)	Camundongos fêmeas prenha C57BL6J, HFD	DDT(1,7mg/kg)	Dia 11,5 gestacional ao quinto dia pós natal	Prejudicou a tolerância ao frio, metabolismo de glicose e lipídeos, diminuiu o gasto de	Sim	



Regnier S et al.,2015(20)	Camundongos machos C57BL/6J 8 semanas de idade	Tolifluanida 100 ppm	12 semanas	energia(TMB), aumento de gordura corporal e do risco de síndrome metabólica na prole feminina Diminuição da sensibilidade à insulina, aumento da sinalização do receptor glicocorticoide e alterações na homeostase energética semelhantes a síndrome metabólica	Sim
---------------------------	--	----------------------	------------	---	-----

Figura 2. Menção dos desreguladores endócrinos nos artigos selecionados





Discussão

A partir dos estudos selecionados podemos fazer alguns apontamentos com relação aos desreguladores endócrinos. Organismos menos complexos e imaturos podem apresentar efeitos irreversíveis em concentrações encontradas no ambiente, em poucos dias trazendo a hipótese de desreguladores terem ação massa/complexidade dependente.

Apesar de serem poucos artigos como parâmetro de comparação, em dois estudos utilizando camundongos fêmeas, obtiveram resultados expressivos acerca da influência do DDT no metabolismo energético ((8) influência da exposição perinatal aos filhotes fêmeas (7), entretanto o resultado não se mantém quando o modelo se trata de ratos machos (9), podendo pensar em um efeito gênero-dependente. Porém isso não pode ser afirmado, levando em conta a necessidade de mais estudos para elucidar a hipótese.

Também deve-se observar que alguns desreguladores endócrinos possuem efeito transitório e com efeitos reversíveis como o fenitrothion em musaranhos (14,15).

Pelos estudos selecionados, os pesticidas são a classe de desreguladores endócrinos com maior interferência na termogênese de organismos, sendo este efeito irreversível ou não.



Conclusão

Apesar do potencial impacto à atual exposição de desreguladores endócrinos a que somos submetidos e não termos fundamentado esses efeitos, a quantidade de estudos sobre o assunto não acompanha a sua importância. O tema ainda carece de estudos e há muitos mecanismos sobre o assunto para serem elucidados.

Bibliografia



1. Pontelli RCN, Nunes AA, Oliveira SVWB de. Impacto na saúde humana de disruptores endócrinos presentes em corpos hídricos: existe associação com a obesidade? Cien Saude Colet. 2016 Mar;21(3):753–66.
2. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2009 Jun 1;30(4):293–342.
3. Anderson OS, Kim JH, Peterson KE, Sanchez BN, Sant KE, Sartor MA, et al. Novel Epigenetic Biomarkers Mediating Bisphenol A Exposure and Metabolic Phenotypes in Female Mice. Endocrinology. 2017 Jan 1;158(1):31–40.
4. GUYTON AC; HJE. Tratado de Fisiologia Médica. 11°. Rio de Janeiro: Elsevier Ed.; 2006.
5. Merrill MA la, 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. Nat Rev Endocrinol [Internet]. Available from: www.nature.com/nrendo
6. D’Amato C, Torres JPM, Malm O. DDT (dicloro difenil tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. Quim Nova. 2002 Nov;25(6a):995–1002.
7. vonderEmbse AN, Elmore SE, Jackson KB, Habecker BA, Manz KE, Pennell KD, et al. Developmental exposure to DDT or DDE alters sympathetic innervation of brown adipose in adult female mice. Environmental Health. 2021 Dec 1;20(1):37.



8. la Merrill M, Karey E, Moshier E, Lindtner C, la Frano MR, Newman JW, et al. Perinatal Exposure of Mice to the Pesticide DDT Impairs Energy Expenditure and Metabolism in Adult Female Offspring. *PLoS One*. 2014 Jul 30;9(7):e103337.
9. Al-Obaidi ZAF, Erdogan CS, Sümer E, Özgün HB, Gemici B, Sandal S, et al. Investigation of obesogenic effects of hexachlorobenzene, DDT and DDE in male rats. *Gen Comp Endocrinol*. 2022 Oct;327:114098.
10. Wang B, Tsakiridis EE, Zhang S, Llanos A, Desjardins EM, Yabut JM, et al. The pesticide chlorpyrifos promotes obesity by inhibiting diet-induced thermogenesis in brown adipose tissue. *Nat Commun*. 2021 Dec 27;12(1):5163.
11. Narváez C, Ríos JM, Píriz G, Sanchez-Hernandez JC, Sabat P. Subchronic exposure to chlorpyrifos affects energy expenditure and detoxification capacity in juvenile Japanese quails. *Chemosphere*. 2016 Feb;144:775–84.
12. Potts R, Clarke RM, Oldfield SE, Wood LK, Hempel de Ibarra N, Cresswell JE. The effect of dietary neonicotinoid pesticides on non-flight thermogenesis in worker bumble bees (*Bombus terrestris*). *J Insect Physiol*. 2018 Jan;104:33–9.
13. Tosi S, Démares FJ, Nicolson SW, Medrzycki P, Pirk CWW, Human H. Effects of a neonicotinoid pesticide on thermoregulation of African honey bees (*Apis mellifera scutellata*). *J Insect Physiol*. 2016 Oct;93–94:56–63.
14. Story PG, French K, Astheimer LB, Buttemer WA. Fenitrothion, an organophosphorous insecticide, impairs locomotory function and alters body temperatures in *Sminthopsis macroura* (Gould 1845) without reducing metabolic rates during running endurance and thermogenic performance tests. *Environ Toxicol Chem*. 2016 Jan;35(1):152–62.



15. Buttemer WA, Story PG, Fildes KJ, Baudinette R v., Astheimer LB. Fenitrothion, an organophosphate, affects running endurance but not aerobic capacity in fat-tailed dunnarts (*Sminthopsis crassicaudata*). *Chemosphere*. 2008 Jul;72(9):1315–20.
16. Jurewicz J, Hanke W, Makowiec-Dąbrowska T, Sobala W. Exposure to pesticides and heavy work in greenhouses during pregnancy: does it effect birth weight? *Int Arch Occup Environ Health*. 2005 Jun 10;78(5):418–26.
17. Blévin P, Tartu S, Ellis HI, Chastel O, Bustamante P, Parenteau C, et al. Contaminants and energy expenditure in an Arctic seabird: Organochlorine pesticides and perfluoroalkyl substances are associated with metabolic rate in a contrasted manner. *Environ Res*. 2017 Aug;157:118–26.
18. Martins T. Herbicida Paraquat: conceitos, modo de ação e doenças relacionadas. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2013 Dec 21;34(2):175.
19. Müller-Ribeiro FC de F, Coimbra CC, Rodrigues-Machado M da G, Fontes MAP. Evidence that central action of paraquat interferes in the dipsogenic effect of Ang II. *Neurotoxicology*. 2010 Jun;31(3):305–9.
20. Regnier SM, Kirkley AG, Ye H, El-Hashani E, Zhang X, Neel BA, et al. Dietary Exposure to the Endocrine Disruptor Tolyfluanid Promotes Global Metabolic Dysfunction in Male Mice. *Endocrinology*. 2015 Mar 1;156(3):896–910.
21. Gao H, Yang BJ, Li N, Feng LM, Shi XY, Zhao WH, et al. Bisphenol A and Hormone-Associated Cancers: Current Progress and Perspectives. Available from: www.md-journal.com



22. Marraudino M, Bo E, Carlini E, Farinetti A, Ponti G, Zanella I, et al. Hypothalamic Expression of Neuropeptide Y (NPY) and Pro-Opiomelanocortin (POMC) in Adult Male Mice Is Affected by Chronic Exposure to Endocrine Disruptors. *Metabolites*. 2021 Jun 9;11(6):368.
23. English SG, Sandoval-Herrera NI, Bishop CA, Cartwright M, Maisonneuve F, Elliott JE, et al. Neonicotinoid pesticides exert metabolic effects on avian pollinators. *Sci Rep*. 2021 Dec 3;11(1):2914.
24. Vail GM, Roepke TA. Organophosphate Flame Retardants Excite Arcuate Melanocortin Circuitry and Increase Neuronal Sensitivity to Ghrelin in Adult Mice. *Endocrinology*. 2020 Nov 1;161(11).
25. 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 Jul 25;10.
26. Kirkley AG, Carmean CM, Ruiz D, Ye H, Regnier SM, Poudel A, et al. Arsenic exposure induces glucose intolerance and alters global energy metabolism. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018 Feb 1;314(2):R294–303.
27. Rodrigues ACM, Gravato C, Quintaneiro C, Bordalo MD, Barata C, Soares AMVM, et al. Energetic costs and biochemical biomarkers associated with esfenvalerate exposure in *Sericostoma vittatum*. *Chemosphere*. 2017 Dec;189:445–53.



UnB

28. Vandame R, Belzunces LP. Joint actions of deltamethrin and azole fungicides on honey bee thermoregulation. *Neurosci Lett.* 1998 Jul;251(1):57–60.