**Faculdade de Saúde Pública
Universidade de São Paulo**

**Perfil de saúde de descendentes e trabalhadoras
expostas ao trabalho noturno durante a gestação.**

Patrícia Xavier Soares de Andrade Nehme

Tese apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Saúde Pública
para obtenção do título de Doutora
em Ciências.

Área de Concentração: Saúde
Ambiental

Orientadora: Prof^a. Associada
Claudia Roberta de Castro Moreno

São Paulo

2018

Perfil de saúde de descendentes e trabalhadoras expostas ao trabalho noturno durante a gestação.

Patrícia Xavier Soares de Andrade Nehme

Tese apresentada ao Programa de PósGraduação em Saúde Pública para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Área de concentração: Saúde Ambiental

Orientadora: Prof^a. Associada
Claudia Roberta de Castro Moreno

VERSÃO REVISADA

São Paulo

2018

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da tese.

⌘ mundo noturno é um mundo. À noite, um universo.

Victor Hugo

DEDICATÓRIA

Ao João e Pedro

“A vida só é possível, se reinventada”

(Cecília Meireles)

Obrigada por me ajudarem em minha reinvenção, meus amores

AGRADECIMENTOS

Um doutorado não se finaliza sem apoio...este é o momento de agradecer

Primeiro não posso deixar de agradecer a DEUS, criador misericordioso,
autor de todas as maravilhas que tenho estudado...

Aos meus pais, pelo apoio constante, que na sua simplicidade, sempre
torceram pelo meu sucesso.

Aos meus amados irmãos, Edu e Gu, como dimensionar o quanto devo a
vocês? Meu muito obrigada do tamanho do mundo. Meus parceiros de
vida!!!

À Regina, por compartilhar seu tempo cuidando dos meus amores com
muita dedicação e paciência.

À minha orientadora Prof^a Claudia Roberta de Castro Moreno. Como
vou expressar brevemente tudo o que gostaria? Agradeço por me receber
novamente no doutorado, por ser tão firme em suas convicções, por
analisar pacientemente todas as linhas de qualquer produção, de
qualquer aluno, por estar sempre disponível, por apoiar e não me deixar
desistir de fazer o estágio sanduiche.

Às minhas amigas queridas Ailta e Mari, que sempre torceram e participam ativamente dessa aventura que é criar filhos e fazer um doutorado. E ao Michel também!

À minha amiga Elaine Marqueze, pelo apoio, pelo carinho e por sempre estar disponível para ajudar a todos, por ser um exemplo de pesquisadora, por me emprestar um quarto cheiroso e uma cama macia...além da afeição das gatinhas lindas.

À Andressa Martins, pelos cafés e pelas conversas gostosas.

Ao Robert e à Natália, muito obrigada pelo auxílio na coleta e análise de dados. Espero que a caminhada de vocês seja serena.

Aos funcionários da faculdade de saúde pública: Renilda, Aguinaldo, Célia, Maria, Vânia, Edna e muitos outros, a todos meu muito obrigada, vocês tornam esta faculdade melhor.

A todas as trabalhadoras diurnas e noturnas que participaram da pesquisa, sem vocês teria sido impossível!!!

À Prof^a Debra Skene, minha orientadora durante o estágio sanduíche na Universidade de Surrey, a qual me acolheu carinhosamente e tornou minha experiência muito mais agradável, além dos conhecimentos adquiridos, meu muito obrigada!!

À Dra Benita Middleton por sua paciência, por me doar suas preciosas horas de trabalho com muita dedicação, meu agradecimento especial.

Ao Prof Arne Lowden, pelo auxílio com as análises dos dados de luz e por ser tão gentil.

À toda a família Esquinazi-Nehme, pela recepção, pelo companheirismo, pelo carinho, pela ajuda, pelas risadas... foram tantas experiências boas...muito obrigada.

Ao Prof José Cipolla-Neto por permitir minha participação na pesquisa e por disponibilizar os recursos necessários para realizá-la.

À Prof^a Fernanda Amaral, da UNIFESP, pelas análises das amostras e pelos ensinamentos.

À Julieta, do ICB, pela gentileza e ensinamentos.

Aos colegas Felipe, Talita, Carol, Victor e Jeanne: que vocês possam dormir muito! Que possam usufruir deste período de aprendizado com harmonia e sabedoria! Obrigada por dividir alguns momentos.

À CAPES pelo apoio financeiro ao longo de meu doutorado e pelo meu estágio-sanduiche

Ao CNPQ pelo apoio financeiro ao longo de meu doutorado

À FAPESP, pelo auxílio financeiro necessário ao desenvolvimento do projeto.

Ao CLAUDINEI (em memória), que definitivamente me deu o que tenho de mais precioso na vida. Que você esteja em paz.

RESUMO

Nehme PXSA. Perfil de saúde metabólico de descendentes e trabalhadoras expostas ao trabalho noturno durante a gestação. [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

Objetivo: Investigar os padrões de produção de melatonina, sono e metabolismo de trabalhadoras gestantes e não gestantes, diurnas e noturnas. Também se constituiu como objetivo do presente estudo, analisar parâmetros de saúde dos recém-nascidos e dos filhos das trabalhadoras estudadas, segundo o turno de trabalho materno. **Métodos:** Foram realizados dois estudos paralelos em um hospital público da cidade de São Paulo. No primeiro estudo foram investigados os padrões de produção de melatonina, sono, antropometria, parâmetros metabólicos, hábitos de vida e alimentares de gestantes trabalhadoras diurnas e noturnas e alguns parâmetros metabólicos dos recém-nascidos filhos destas trabalhadoras. No segundo estudo, foram analisados os padrões de produção de melatonina, sono, antropometria, parâmetros metabólicos, hábitos de vida e alimentares de trabalhadoras diurnas e noturnas não gestantes e alguns parâmetros metabólicos e alimentares entre os filhos destas trabalhadoras, que no momento da pesquisa eram crianças, adolescentes ou jovens adultos, de acordo com o turno de trabalho materno. **Resultados:** Os produtos deste estudo estão descritos sob a forma de três manuscritos. O primeiro refere-se à hipótese principal do estudo, na qual trabalhadoras sujeitas a alterações dos níveis de melatonina, a qual é reduzida mediante a exposição à luz durante a noite, são mais propensas a desenvolver problemas de saúde, os quais podem ser ocasionados pelo trabalho noturno e comprometem, inclusive, os descendentes das trabalhadoras. O segundo manuscrito apresenta o estudo com as gestantes, e analisa o perfil de produção de melatonina ao longo da gestação, segundo os turnos de trabalho, discutindo-se adicionalmente, os reflexos na saúde dos recém-nascidos. O terceiro manuscrito apresenta o estudo realizado com mães e filhos, sob a óptica da influência da exposição à luz à noite durante gestação, e a consequente redução da melatonina com possíveis repercussões no metabolismo dos filhos que já estão na primeira infância ou adolescência. **Conclusão:** A hipótese apresentada no primeiro artigo foi testada nos estudos subsequentes. Em relação ao estudo com gestantes, apresentado no segundo artigo, destaca-se a redução da produção de melatonina nas trabalhadoras noturnas quando comparadas às diurnas, além do escore de Apgar mais baixo entre os recém-nascidos das noturnas. O terceiro artigo, o qual apresenta estudo realizado com as trabalhadoras não gestantes e seus filhos, não verificou diferenças significantes nos parâmetros metabólicos das mães e dos filhos, segundo o turno de trabalho

materno. A produção de melatonina das trabalhadoras noturnas parece ter sido afetada pela exposição ao trabalho noturno. Também parece que a melatonina pode ter um efeito positivo na manutenção de boas condições de saúde ao longo da gestação. Não é possível afirmar que as repercussões da exposição ao trabalho noturno, incluindo a redução de melatonina, possam apresentar efeitos no decorrer da vida dos filhos das trabalhadoras noturnas.

Descritores: melatonina, sono, ritmos biológicos, gestantes, enfermagem, trabalho noturno, filhos.

ABSTRACT

Nehme PXSA. Health profile of offspring from workers exposed to night work during pregnancy. [PhD thesis]. São Paulo: School of Public Health of the USP; 2018.

Aim: To investigate the patterns of melatonin production, sleep and metabolism of pregnant and non-pregnant, day and night workers. The purpose of the present study was also to analyze some of health parameters of newborns and the offspring from women workers, according to the maternal shift work. **Methods:** Two parallel studies were performed in a public hospital in the São Paulo city. In the first study, the patterns of melatonin production, sleep, anthropometry, metabolic parameters, and eating habits of day and night pregnant workers and some metabolic parameters of the newborn were investigated. The second study investigated the production patterns of melatonin, sleep, anthropometry, metabolic parameters, life and eating habits of day and night workers and some metabolic and eating habits among the offspring according to the mother's shift work. **Results:** The products of this study are described in the form of three manuscripts. The first refers to the main hypothesis of the study, in which workers who are subject to changes in melatonin levels, reduced by exposure to light at night, are more likely to develop health problems, even compromising the descendants of women workers. The second manuscript presents the study with the pregnant women, and analyzes the profile of melatonin production during the gestation, according to the work shifts, discussing additionally, the reflexes in the health of the newborns. The third manuscript describes the study carried out with mothers and children, considering the influence of exposure to light at night during gestation, and the consequent reduction of melatonin with possible repercussions on the metabolism of children who are already in their infancy or adolescence. **Conclusion:** The hypothesis presented in the first study was tested in subsequent studies. Regarding the investigation with pregnant women, presented in the second study, we highlight the reduction of melatonin production in night workers when compared to day workers, in addition to the lower Apgar score among offspring from mother's night workers. The third study, which was carried out with non-pregnant women and their offsprings, did not verify significant differences in the metabolic parameters of the offspring, according to the maternal shift work. The melatonin production of night workers seems to have been affected by exposure to night work. It also appears that melatonin may have a positive effect on maintaining good health throughout pregnancy. It is not possible to state that the repercussions of exposure to night work, including the reduction of melatonin, may have effects over the lives of the night worker's offspring.

Keywords: melatonin, sleep, biological rhythms, pregnant, nursing, night work, offspring.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	
2 INTRODUÇÃO	20
2.1 Delimitação do problema	20
2.2 Trabalho noturno e repercussões na saúde	21
2.3 Trabalho noturno e gestação	23
2.4 Trabalho de enfermagem	29
2.5 Glândula pineal e melatonina	30
2.6 Metabolismo e gestação	34
3 HIPÓTESE	36
4 OBJETIVOS	36
4.1 OBJETIVO GERAL	36
4.1.1 Estudo com gestantes	36
4.1.2 Estudo com mães e filhos	36
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4.2.1 Estudo com gestantes	36
4.2.2 Estudo com mães e filhos	37
5 MATERIAIS E MÉTODOS	37
5.1.1 Tipo de estudo	37
5.1.2 Local de estudo	37
5.1.3 População e amostra	40
5.1.4 Desenvolvimento da coleta de dados	42

5.1.5 Instrumentos de coleta de dados	45
5.2 Aspectos éticos	51
5.3 Análise estatística	51
5.4 Financiamento do estudo	52
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
6.1 Artigo 1- Reduced melatonin synthesis in pregnant night workers: metabolic implications for offspring.	53
6.2 Artigo 2-Melatonin profiles over the pregnancy of day and night workers.	70
6.3 Artigo 3 - Parâmetros metabólicos de saúde, hábitos alimentares e de sono de trabalhadoras que trabalhavam à noite durante a gestação e de seus filhos.	90
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	115
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
9 ANEXOS	128
ANEXO 1 - Currículo Lattes da orientadora	129
ANEXO 2 - Currículo Lattes da orientanda	131
ANEXO 3 - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido	135
ANEXO 4 - Folha de aprovação do Comitê de Ética	136
ANEXO 5 - Protocolo de Atividades Diárias e Questionários	137
5.2 Aspectos éticos	51
5.3 Análise estatística	51
5.4 Financiamento do estudo	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Via metabólica da síntese de melatonina

Figura 2 Estrutura organizacional do corpo de enfermagem do hospital

Figura 3 Modelo explicativo do estudo

Figura 4 Protocolo de coleta de saliva e urina

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICB-Instituto de Ciências Biomédicas

USP-Universidade de São Paulo

RH- Recursos Humanos

CPG- Comissão de Pós-Graduação

EUA-Estados Unidos da América

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

NSQ- Núcleo Supraquiasmático

LH-Hormônio luteinizante

FSH- Hormônio folículo-estimulante

GnRH- Hormônio liberador de gonadotrofina

ROS- Espécie Reativa ao Oxigênio

REM-*Rapid eye movement* (movimento rápido dos olhos)

GLUT 4- Transportador de glicose tipo 4

MTRN1B- receptor de melatonina 1B

CLT- Consolidação das Leis Trabalhistas

FAO- *Food and Agriculture Organization* (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura)

GH- Hormônio de Crescimento

CEG- Custo energético da gestação

O₂-Radical superóxido

.OH-Radical hidroxila

H₂O₂- Peróxido de hidrogênio

PRL -Prolactina

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

1. APRESENTAÇÃO

Esta apresentação oferece um breve relato de minha experiência durante os quatro anos de meu doutoramento. Ao longo de meu mestrado, investiguei características do trabalho e alimentação que poderiam potencializar a sonolência de trabalhadores noturnos em um estudo de intervenção. Abriu-se diante de mim um leque de possibilidades tão amplo, como só a pesquisa possibilita àqueles que têm ânsia de desvendar os mistérios da vida.

Compreender alguns dos fenômenos que envolvem o trabalho noturno norteou minha primeira pesquisa e continuou agora, em meu doutorado, sob orientação da Prof^a Claudia Roberta de Castro Moreno, a qual havia acabado de ser convidada a tomar parte em um grande projeto que investigaria esta temática, agora estendido aos filhos de trabalhadores que desempenham suas funções durante a noite.

Deu-se início a uma grande aventura de descobrimento; não apenas de como fazer ciência, mas também uma descoberta de princípios e de como o ser humano é capaz de ultrapassar limites quando existe motivação. Desta forma, traçamos um plano de estudos e determinamos a categoria profissional que seria investigada. Funcionárias do corpo de enfermagem e seus filhos (as) contribuíram com a pesquisa, a qual foi desenvolvida em São Paulo.

O trabalho realizado em horários não regulares, incluindo-se o trabalho noturno, potencializa o surgimento de alterações na saúde. Tendo o trabalho noturno como o norteador do estudo, desta vez a investigação foi direcionada a tentar compreender em qual medida as repercussões do trabalho neste turno se estendem para além das trabalhadoras, ou seja, para os seus filhos. Delineamos dois estudos: o primeiro com trabalhadoras diurnas e noturnas e os

filhos destas trabalhadoras. O segundo estudo incluiu gestantes trabalhadoras diurnas e noturnas.

Após ponderarmos por um período sobre o delineamento da pesquisa, o tema me conquistou definitivamente. Havia inúmeras possibilidades! Um campo fértil se descortinava, totalmente diferente do que eu havia trabalhado no mestrado, afinal, se tratava de grávidas, mulheres e seus filhos. A curiosidade e o desafio dominaram os dias a partir de então. Definimos a hipótese principal do estudo, a qual pode ser observada no primeiro manuscrito apresentado nesta tese, que respalda os demais manuscritos e futuras pesquisas que pretendemos realizar.

O desafio inicial foi encontrar um campo para desenvolver o estudo, tendo em vista que, no Brasil, podemos contar apenas com voluntários, os quais não podem ser remunerados ao tomarem parte em pesquisas. O protocolo definido para investigar nossa hipótese de estudo era complexo e dificultou a adesão ao estudo. Oportunamente, por se tratar de um estudo temático, sob coordenação do Prof José Cipolla-Neto, do ICB da USP, desenvolvido em parceria com outros pesquisadores, havia financiamento para a realização do projeto. Após os procedimentos necessários para a aprovação no comitê de ética da universidade e do hospital, deu-se início à pesquisa. Em meados de abril de 2016, com auxílio do departamento de recursos humanos (RH) do hospital, iniciamos a identificação das potenciais participantes do estudo. O contato inicialmente foi realizado com auxílio da representante do RH. É preciso citar não havia uma identificação das profissionais segundo nossos critérios de inclusão. Desta forma, tive que identificá-las pessoalmente, percorrendo todos os setores do hospital a partir de uma lista inicialmente disponibilizada.

Nosso estudo teve início com as gestantes diurnas, as quais aceitaram participar do estudo após diversas desistências, por motivos que são descritos no segundo manuscrito que consta desta tese. As trabalhadoras gestantes noturnas foram as últimas participantes a terem os dados coletados e suas características também constam do segundo manuscrito, o qual descreve como ocorre a produção de melatonina ao longo dos trimestres de gestação para trabalhadoras diurnas e noturnas. Apresenta também, algumas diferenças observadas ao longo da gestação nos perfis metabólicos das gestantes e ao nascimento, em variáveis relativas à saúde dos recém-nascidos, de acordo com o turno de trabalho materno.

O desdobramento da pesquisa foi dinâmico. Ao mesmo tempo em que se desenrolava a coleta com as gestantes diurnas, eu já contatava possíveis participantes do grupo de mães e filhos do turno diurno, pois optei por realizar a coleta com as participantes do turno noturno posteriormente, visto que até este momento, toda a coleta foi realizada apenas por mim. Minha orientadora aguardava a matrícula de um novo aluno que iria tomar parte no temático o qual realizaria sua pesquisa em conjunto comigo, com trabalhadoras do turno noturno, o que se deu a partir de janeiro de 2017. Os resultados da investigação dessa população, que envolveu trabalhadoras diurnas, noturnas e os filhos das trabalhadoras de ambos os grupos, estão descritos no terceiro manuscrito aqui apresentado.

A logística envolvida na pesquisa demandou inúmeros esforços a fim de não desperdiçar amostras por quaisquer motivos. No entanto, o ser humano é passível de erros. Alguns materiais e equipamentos não foram devolvidos por participantes. Além disso, também sofri um furto na primeira noite de coleta. Após uma noite de ansiedade e exaustão no hospital, pois se tratava do primeiro contato com as participantes, ao retornar para minha residência, fui furtada. Com esta experiência, aprendi que os desafios da pesquisa transcendem a

investigação em si. Na verdade, o aprendizado durante meu doutorado foi muito além do previsto, pois envolveu minha capacidade de adaptação às adversidades de uma forma jamais imaginada por mim.

O campo de pesquisa proporciona uma intensa vivência e, sobretudo no turno noturno, as relações humanas afloram em todo seu potencial, de tal forma que constantemente a neutralidade do pesquisador é trazida à baila. O campo é vivo, formado de seres humanos e sua diversidade. Mesmo com a abordagem quantitativa do estudo, as características do campo de estudo remetem a experiências que em algum momento nos fazem repensar algumas atitudes frente às adversidades. As experiências ao longo do tempo de coleta contribuíram para minha formação enquanto ser humano.

A organização desta tese, que segue as diretrizes de outra forma de apresentação de teses, conforme a deliberação da CPG em sua sessão 9ª/2008 de 05/06/2008. Tal apresentação prevê que a tese de doutorado deve incluir, no mínimo, três manuscritos resultantes do projeto de pesquisa de doutorado, sendo que um deles não deve ter sido submetido ou publicado em periódico ou capítulo de livro. Os outros dois artigos devem ter sido submetidos ou publicados em periódicos.

A estrutura da tese está disposta da seguinte forma: introdução, a qual apresenta preceitos científicos que justificam a escolha do tema e corroboram a própria pesquisa. A seção seguinte é composta pelos objetivos que descrevem o propósito do estudo; a seguir os materiais e métodos, com a apresentação detalhada dos protocolos utilizados. Os resultados, como citado ao longo desta apresentação, estão descritos sob a forma de três artigos científicos. Minha formação como nutricionista permeia todo o desenrolar do estudo, pois

investigar os parâmetros metabólicos da população inclui compreender a dinâmica alimentar. Assim, foram incluídos nos métodos instrumentos de avaliação do consumo alimentar, os quais foram analisados e deram origem ao artigo que descreve o perfil alimentar desta população, do qual sou coautora e que não foi incluído na presente tese. Finalmente, são demonstradas as conclusões e minha perspectiva das contribuições do estudo.

2. INTRODUÇÃO

2.1 DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA

O trabalho noturno remonta à antiguidade e, atualmente, representa uma condição comum na sociedade, a qual demanda a contínua produção e/ou prestação de serviços, decorrente do processo de globalização cada vez mais acelerado (PRESSER, 1999). Em países desenvolvidos da Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que aproximadamente 20% dos trabalhadores exerçam suas funções durante a noite ou em horários não usuais de trabalho (HARRINGTON, 2001; RAJARATNAM e ARENDT, 2001; BOIVIN e BOUDREAU, 2014). No Brasil, estimativas sugerem que, ao menos, 10% das atividades de trabalho sejam realizadas no período noturno ou em turnos (MORENO et al., 2003).

Reflexos do processo de globalização são observados, assim, na saúde dos trabalhadores que são expostos aos efeitos do trabalho realizado em horários não usuais, como o trabalho noturno (MORGENTHALER et al., 2007; REITER et al., 2012). Concomitante às exigências fisiológicas originadas pela realização da atividade laboral noturna, têm-se as situações inerentes à própria globalização, como maiores exigências por qualificação, acúmulo de funções e precarização do trabalho (SANTOS, 2001). Ressalta-se também, o elevado percentual de desemprego, que no Brasil ultrapassa os 13 milhões de indivíduos (IBGE, 2018), condição *per se* indicada como motivo de preocupação e insegurança que se configura em sobrecarga emocional (MIRANDA e ARAÚJO, 2006) em um trabalhador cujo bem-estar já está comprometido pela exposição ao trabalho noturno.

A realização de turnos noturnos por gestantes é proibida em diversos países (ILO, 2014), ou pode ser uma escolha facultativa às trabalhadoras como ocorre na Rússia, em Israel e Sri Lanka, sendo, entretanto, permitida no Brasil. A possibilidade de que os riscos à saúde aos quais as trabalhadoras noturnas estão expostas sejam estendidos a seus filhos é a principal justificativa para a realização dos estudos aqui apresentados. Políticas públicas relativas à gestante trabalhadora devem abordar os possíveis efeitos da organização temporal do trabalho para sua saúde e de seus filhos. Neste sentido, evidencia-se a população da presente pesquisa, composta por trabalhadoras do corpo de enfermagem de um hospital público localizado na cidade de São Paulo. Inaugurado há 46 anos, o hospital oferece atendimento nas áreas de ginecologia, oncologia pélvica e mamária, planejamento familiar e atenção à mulher vítima de violência sexual.

2.2 TRABALHO NOTURNO E REPERCUSSÕES NA SAÚDE

O processo de adoecimento relacionado ao trabalho tem sido analisado há tempos. No entanto, a Revolução Industrial propiciou um maior nível de atenção ao processo, na medida em que submeteu o trabalhador a condições de trabalho extremamente insalubres, com longas jornadas de trabalho, remuneração reduzida, sem conforto ou higiene. Mediante tais condições, não surpreende o aumento das taxas de acidente no trabalho e adoecimento, resultando em morbidade e mortalidade exacerbadas (MENDEZ e DIAS, 1991; MINAYO-GOMEZ e THEDIM-COSTA, 1997; MENDEZ, 1999). Épocas longínquas remetem à atualidade no que diz respeito ao trabalho noturno e seus efeitos deletérios a saúde. Não são poucos os estudos que têm se dedicado a investigar os impactos da inversão dos horários de trabalho (de diurno para noturno) no sistema de temporização circadiano, descrito nos próximos parágrafos. O conflito temporal criado pela inversão de horários potencializa o surgimento de doenças cardiovasculares, câncer, obesidade, doenças metabólicas e obesidade (GARAULET et al., 2010; PEVET e CHALLET, 2011).

Inicialmente o sistema de temporização circadiano (ou o popularmente chamado relógio biológico) foi descrito como uma entidade fisiológica capaz de manter a contagem do tempo (KRAMER, 1952; RICHTER, 1960). Dessa forma, o conjunto de estruturas composto por um oscilador central, representado pelos núcleos supraquiasmáticos (NSQ) localizados no hipotálamo, e os osciladores periféricos, que podem ser encontrados em tecidos e órgãos como pâncreas, fígado, coração e rins, denomina-se sistema de temporização circadiano (ALBRECHT, 2004; DIBNER et al., 2010).

A sincronização entre o oscilador central, osciladores periféricos e o ambiente se dá por meio de uma afinada sincronia. A informação luminosa recebida pela retina é enviada aos NSQ via trato retino-hipotalâmico. Por ação de uma rede neural que inclui uma ampla variedade de células nervosas, a saber, neurônios endócrinos, autonômicos do núcleo paraventricular do hipotálamo e outras estruturas do hipotálamo, ocorre a sincronização com as estruturas dos osciladores periféricos, o que regula diferentes processos fisiológicos, como por exemplo, a liberação de hormônios. O feedback dos osciladores periféricos, por sua vez, se dá via ação hormonal, cujos hormônios informam ao hipotálamo, as atividades metabólicas da região periférica (BUIJS e KALSBECK, 2001).

A dessincronização deste afinado sistema, que pode ocorrer devido ao trabalho noturno, ocasiona a desregulação de diferentes processos fisiológicos que apresentam

ritmicidade circadiana (ritmos que têm período de aproximadamente 24 horas, mais especificamente, variando entre 20-28 horas, e que tendem a se sincronizar com o dia de 24 horas – HALBERG et al., 1977). Tal desregulação altera o organismo de tal forma que os priva da harmonia entre os osciladores, dando origem aos distúrbios a saúde (KNUTSSON, 2003; SALGADO-DELGADO et al., 2008). Assim, o trabalho noturno, pela exposição à luz durante a noite, pode ocasionar a ruptura dos sinais circadianos e, consequentemente, alterações metabólicas como obesidade (FONKEN e NELSON, 2014). Os resultados deste mesmo estudo e outros sugerem, inclusive, que quanto maior a frequência de noites trabalhadas, maior o incremento no peso corporal, o que se sobrepõe, inclusive, ao fator idade (MARQUEZE et al., 2012; FONKEN e NELSON, 2014; GRIEP et al., 2014).

Além da obesidade, alterações glicêmicas são comumente observadas entre trabalhadores noturnos. Uma meta-análise revelou a existência de forte relação entre o trabalho noturno e aumento do risco de elevação do peso corporal, do risco de desenvolver obesidade e intolerância à glicose (PROPER et al., 2016). Similarmente, o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) também foi positivamente relacionado ao trabalho noturno em estudo com mulheres monitoradas no *Nurses' Health Study* (PAN et al., 2011). As participantes apresentaram um risco elevado de desenvolver diabetes, o qual aumentava proporcionalmente ao tempo de exposição ao turno noturno, além de terem sido afetadas pela redução da duração de sono (BOIVIN e BOURDREAU, 2014). Silva-Costa et al também investigaram a relação entre número de anos trabalhados no turno noturno e o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2, entre homens e mulheres. Ajustado pelo status sócio-demográfico e características de trabalho, os resultados deste estudo revelaram que as mulheres trabalhadoras noturnas com 1-20 anos de trabalho noturno ou mais, são mais suscetíveis ao desenvolvimento do DM2. Dentre os homens a associação foi verificada apenas dentre os que trabalharam por mais de 20 anos no turno da noite (SILVA-COSTA et al 2015).

Adicionalmente, indivíduos que trabalham à noite, podem apresentar alterações nos níveis hormonais, como os níveis de prolactina (VATICON et al., 1980), glicocorticoides (CUESTA et al., 2014) e melatonina (SCHERNHAMMER et al., 2006). Em resumo, a exposição à luz durante a noite tem outros efeitos além de alterações metabólicas, considerando tanto a potencial supressão aguda de melatonina, quanto à ruptura circadiana (ou dessincronização), reflexo da exposição ao trabalho noturno.

2.3 TRABALHO NOTURNO E GESTAÇÃO

O trabalho noturno é regulamentado e permitido às mulheres em qualquer local, segundo o artigo 379 da Consolidação das Leis Trabalhistas brasileiras (CLT- 1984), independentemente da gestação, o que significa que, em geral, no Brasil as mulheres em idade fértil e mesmo as gestantes trabalham durante o período noturno. Entretanto, a Organização Internacional do Trabalho (OIT), em sua recomendação nº 191 (§6) descreve que as gestantes não devem ser obrigadas a trabalhar durante a noite no caso de o trabalho ser incompatível com a gestação, mas apenas mediante recomendação médica. Nesta perspectiva, diversos países já reconhecem as conexões potencialmente danosas entre o trabalho noturno e a fertilidade/gestação (BONDE et al.,2013; PALMER et al., 2013; STOCKER et al., 2014) e, portanto, proíbem a realização de trabalho noturno por mulheres grávidas (ILO,2014).

As possíveis relações entre trabalho noturno e redução da fertilidade foram analisadas por ZHU et al. (2003), os quais não observaram associação significativa entre trabalhar em turnos (especialmente com a inclusão do turno noturno) e a redução da fecundidade. No entanto, outro fator de risco para a fertilidade, como a presença de endometriose, eleva-se consideravelmente conforme aumenta o número de horas e anos trabalhados no turno noturno (MARINO et al., 2008), o que reforça a hipótese do turno noturno ser danoso para a fertilidade, independentemente do tipo de rotação em que ocorre, ou seja, mesmo em esquema alternante, trabalhar durante a noite representa um problema (CHAU et al., 2013).

Analisando a literatura referente à associação entre trabalho noturno e gestação nos últimos 10 anos, percebe-se a ampla variedade de estudos que têm investigado a temática. O quadro apresentado a seguir sintetiza a revisão bibliográfica realizada no primeiro semestre de 2018, utilizando as bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE/PUBMED e SCOPUS, a partir dos descritores trabalho noturno e gestação ou *night work and pregnancy*.

Quadro 1. Estudos sobre trabalho noturno e fertilidade/gestação.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	CONCLUSÃO
Chau et al., 2013 Night Work and the Reproductive Health of Women: An Integrated Literature Review.	Sintetizar as evidências atuais sobre os efeitos do trabalho noturno nos principais estágios da saúde, especificamente o ciclo menstrual, fertilidade, gravidez e menopausa.	Revisão	As evidências do impacto do trabalho noturno na saúde reprodutiva feminina, conforme apresentado na literatura atual, são inconclusivas.
Reiter et al., 2013 Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology.	Analisar a relação entre a melatonina, ritmicidade circadiana e a saúde materna e fetal.	Revisão	A melatonina, independente da origem, (pineal ou placentária), tem funções essenciais na maturação fetal e na homeostase placentária e uterina.
Bonde et al., 2013 Miscarriage and occupational activity: a systematic review and meta-analysis regarding shift work, working hours, lifting, standing, and physical workload.	Investigar as associações entre aspectos do trabalho em turnos como longas jornadas de trabalho e exposições no local de trabalho, com o aumento do risco de aborto.	Meta-análise	O trabalho noturno realizado de forma fixa eleva o risco de aborto.
Palmer et al., 2013 Work activities and risk of prematurity, low birth weight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis.	Analisar fatores ocupacionais associados a parto prematuro, baixo peso ao nascer, ser pequeno para idade gestacional (PIG), pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional	Meta-análise	O trabalho em turnos foi associado a um pequeno aumento do risco de ter parto prematuro.
Stocker et al., 2014 Influence of shift work on early reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis.	Determinar se existe uma associação entre trabalho por turnos e aborto precoce.	Meta-análise	O trabalho de turno foi associado ao aumento da interrupção menstrual e ao aumento do risco de aborto precoce.
Amaral et al., 2014 Environmental control of biological rhythms: effects on development, fertility and metabolism.	Apresentar estudos que reúnem evidências relativas aos efeitos da ruptura circadiana na saúde humana com foco na sociedade 24 horas.	Revisão	A ruptura circadiana durante a gravidez tem efeito considerável sobre a expressão gênica de genes relógio, com consequências negativas para a vida da prole, incluindo fatores metabólicos persistentes, e disfunção cardiovascular.

van Melick et al., 2014 Shift work, long working hours and preterm birth: a systematic review and meta-analysis.	Investigar as associações do trabalho em turnos e longas jornadas de trabalho com o risco de apresentar baixo peso ao nascer.	Meta-análise	O trabalho em turnos ou noturno durante a gravidez não foi significativamente associada a um risco aumentado de baixo peso ao nascer.
Fernandez et al., 2016 Fixed or Rotating Night Shift Work Undertaken by Women: Implications for Fertility and Miscarriage.	Apresentar estudos que reúnem evidências relativas aos efeitos do trabalho noturno sobre a saúde reprodutiva das mulheres, especificamente a dificuldade em conceber e o risco de abortar.	Revisão	Trabalhar à noite, seja em turnos fixos ou rotativos, representa um fator de risco para aborto espontâneo.

Cont.

AUTOR E TÍTULO	OBJETIVO	POPULAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADO	CONCLUSÃO
Lawson et al., 2009 Occupational factors and risk of preterm birth in nurses.	Avaliar o risco de exposições ocupacionais no primeiro trimestre de gestação e o risco de prematuridade entre os participantes do Nurses' Health Study II.	Enfermeiras	Coorte	Trabalhar menos do que 20 horas semanais foi associado a um menor risco de parto prematuro. A exposição autorreferida aos agentes esterilizantes foi associada a um risco aumentado. Outras exposições, incluindo turnos de trabalho, fatores físicos, gases anestésicos, drogas antineoplásicas, drogas antivirais e radiação de raio-x não foram associados ao risco de parto prematuro.	Agentes esterilizantes podem estar relacionados à prematuridade e o trabalho fisicamente exigente bem como o horário de trabalho não são fortes preditores de parto prematuro.
Chang et al., 2010 Working hours and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia	Avaliar associações entre o trabalho em turno e longas jornadas de trabalho durante a gravidez com o risco de hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia.	Trabalhadoras em geral	Transversal	Não houve associação entre os fatores investigados e o surgimento de pré-eclâmpsia ou hipertensão na gestação na amostra de mulheres estudadas.	Os achados deste estudo não evidenciam que o trabalho em turno ou longas jornadas de trabalho representem maior risco de hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia.
Lin et al., 2011 Effect of rotating shift work on childbearing and birth weight: a study of women working in a semiconductor manufacturing factory	Avaliar o efeito da exposição ao trabalho em turnos sobre a gravidez e o peso ao nascer.	Trabalhadoras de fábrica	Transversal	O peso ao nascer dos filhos de mulheres que trabalhavam em turnos rotativos foi significativamente diferente daqueles cujas mães trabalhavam em turnos fixos. Trabalhadoras de turnos alternantes têm filhos com menor peso ao nascer.	Trabalhar em turno rotativo foi significativamente associado a ambos: diminuição da gravidez e menor peso ao nascer
García et al., 2012 Prevalence of exposure to occupational risks during pregnancy in Spain	Descrever as exposições reportadas às principais categorias de agentes ocupacionais entre mulheres grávidas.	Trabalhadoras em geral	Transversal	Metade das mulheres investigadas relataram exposição freqüente à carga física e relataram exposição a três ou mais indicadores de estresse no trabalho. A exposição a produtos químicos foi relatada por 20% das	Há evidências que algumas das exposições relatadas podem alterar o desenvolvimento normal da gravidez, mas nenhuma diferença

				mulheres, Oito por cento das mulheres trabalhavam nos turnos da noite. A tensão no trabalho foi mais prevalente em trabalhadores de escritório e operadores industriais.	importante foi observada na prevalência de algumas exposições relatadas na amostra de trabalhadoras
Nugteren et al., 2012 Work-Related Maternal Risk Factors and the Risk of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia during Pregnancy. The Generation R Study	Analisar as associações entre trabalho fisicamente extenuante, exposição ocupacional a produtos químicos e presença de distúrbios hipertensivos durante a gravidez dentro de um grande estudo de coorte de nascimento	Trabalhadoras em geral	Transversal	Não foram observadas associações significantes entre qualquer um dos fatores de risco relacionados ao trabalho, como longos períodos de de pé ou andando, trabalho pesado, turnos noturnos e horas de trabalho, nem exposição a produtos químicos com distúrbios hipertensivos durante a gravidez.	Não há associação de distúrbios hipertensivos durante a gravidez com trabalho fisicamente exigente ou exposição a produtos químicos.
Xu et al., 2014 Risk factors for early miscarriage among Chinese: a hospital-based case-control study.	Investigar os fatores de risco para aborto precoce entre as mulheres chinesas.	Pacientes de 3 hospitais chineses	Caso-controle	Após o ajuste para fatores de confusão, foram associados ao risco de aborto precoce: ter história de aborto espontâneo, abortos induzidos repetidos, turnos noturnos de trabalho e ficar acordada até tarde.	Aborto induzido, turnos noturnos de trabalho e ficar acordado até tarde foram associados com um risco aumentado de aborto espontâneo.
Nilsson et al., 2014 Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study.	Identificar fatores de risco modificáveis para aborto e estimar a proporção de abortos atribuídos a estes fatores.	Trabalhadoras em geral	Coorte	Os fatores de risco potencialmente modificáveis associados ao aumento do risco de aborto foram: idade de 30 anos ou mais na concepção, baixo peso e obesidade. Durante a gravidez os fatores de risco modificáveis foram: consumo de álcool, levantamento de > 20 kg por dia e trabalho noturno. Concluiu-se que 25,2% dos abortos espontâneos podem ser evitados com a redução de todos esses fatores de riscos	O risco de aborto é aumentado por múltiplos fatores de risco modificáveis e uma proporção considerável de abortos espontâneos podem ser evitáveis.
Hansen et al., 2015 Occupational exposures and sick leave during pregnancy: results	Investigar associações entre posturas de trabalho, levantamento no trabalho,	Trabalhadoras em geral	Transversal	Foram verificadas associações significantes entre todos os preditores e risco de licença médica	Os resultados sugerem que as iniciativas para prevenir a licença médica durante a

from a Danish cohort study.	trabalho por turnos, horas de trabalho e estresse no trabalho e o risco de afastamento durante a gravidez de 10-29 semanas completas em uma grande coorte de gestantes dinamarquesas.				gravidez poderia basear-se em melhorias das condições de trabalho.
-----------------------------	---	--	--	--	--

2.4 TRABALHO DE ENFERMAGEM

O campo de trabalho da enfermagem é complexo e pode ser descrito como aquele em que se desenvolve o cuidado de forma profissional aos seres humanos, mesmo não sendo essa uma característica exclusiva desta categoria profissional. As atividades executadas pelos profissionais de enfermagem podem incluir tarefas administrativas/gerenciais e/ou assistenciais (MELO et al., 2015). No entanto, a profissão é prioritariamente desenvolvida por mulheres, o que corrobora a imagem de extensão das atividades de cuidado da família (BORSOI E CODO, 1995).

A divisão hierárquica na categoria profissional pode incluir as categorias de nível escolar superior, como as enfermeiras, assim como profissionais cuja formação exige menor tempo, como os técnicos e auxiliares de enfermagem. Nesse caso, as responsabilidades e demandas das tarefas de profissionais técnicos ou auxiliares ficam subordinadas às enfermeiras. Persiste a crença de que estas profissionais devem ser subordinadas aos médicos, mesmo com a crescente inserção destas em determinadas áreas onde assumem a realização de procedimentos técnicos antes exclusivos dos médicos (LEAL e MELO 2018).

O papel da enfermagem, sobretudo da enfermeira, apresenta características estressantes, pois, concomitante à autonomia, há demandas em diversas situações tensas provenientes do papel de enfermeira, que não são observadas entre as técnicas e auxiliares, embora estas desempenhem atividades cujo esforço físico é maior (ARAÚJO et al., 2003). Quando submetidas a regime de plantões, a categoria profissional não pode atuar por mais de 12 horas consecutivas e deve permanecer por 36 horas em descanso (COFEN, 2009). A ocorrência de plantões propicia assunção de dupla jornada de trabalho, que em geral é uma opção à baixa remuneração da categoria (PORTELA et al., 2005). Sobretudo em se tratando de mulheres, têm-se ainda, a somatória das atividades domésticas, que se sobrepõe ao papel profissional, originando a jornada tripla destes profissionais (AQUINO, 1993).

A categoria é considerada fundamental para a execução de políticas de saúde, no entanto, as exigências que tornam estas trabalhadoras capazes de desenvolver uma multiplicidade de ações, influenciam sua qualidade de vida. FICHER et al. (2002) apontam piora nos níveis de alerta de profissionais que trabalham durante a noite. Perturbações na estrutura, qualidade e duração de sono são comuns entre trabalhadoras noturnas, como demonstrado em estudos realizados com profissionais de enfermagem (FERREIRA, 1985; BARBOZA et al., 2008). Além disso, outros sintomas como fadiga, alterações

gastrointestinais e irritabilidade participam da cadeia de eventos prejudiciais à saúde destes profissionais (MAYNARDES et al., 2009; FLO et al., 2012; ANDRADE et al., 2015).

2.5 GLÂNDULA PINEAL E MELATONINA

A glândula pineal produz o hormônio melatonina, o qual, entre outras funções, sinaliza ao meio interno a expressão do meio exterior; ou seja, informa ao organismo se é dia ou noite, de forma que a presença ou ausência da melatonina na circulação representa a referência para o organismo compreender este processo (REITER, 1993). Além de revelar ao meio interno a passagem do dia e noite, o padrão de produção noturno da melatonina contribui para orientar o organismo quanto a mudanças das estações do ano.

Figura 1. Via metabólica da síntese de melatonina, na qual a molécula de serotonina é acetilada pela enzima arilalquilamina N-acetiltransferase (AA-NAT). A partir disso, se transforma em N-acetilserotonina, quando então, a enzima hidroxiindol-O-metiltransferase (HIOMT) realiza uma metilação e, por fim, produz a melatonina (Adaptado de Klein et al., 1997).

A história evolutiva da glândula pineal de mamíferos e de outras espécies demonstra a transição da função basicamente fotorreceptora da glândula, para uma atuação neuroendócrina, sob comando do sistema nervoso central (OKSCHE, 1971; COLIN e OKSCHE, 1981). Ao longo do desenvolvimento ontogenético há uma variação no padrão de secreção da melatonina diária. Os valores alcançam os maiores níveis de produção na infância, diminuem na adolescência, na fase adulta se estabilizam e na senescência atingem os menores níveis do hormônio (CIPOLLA-NETO e AFECHÉ, 2008).

A atuação da glândula é complexa e possivelmente envolva outros processos determinantes à preservação e sobrevivência da espécie. Há evidências robustas da influência da glândula pineal através da síntese de melatonina, no metabolismo energético. SERAPHIM (1997) e LIMA (1998) demonstraram que a remoção da glândula pineal de ratos ocasionou resistência insulínica pela redução acentuada de transportadores de GLUT 4 nas células do tecido adiposo e muscular. A descoberta de um gene (MTRN1B), relacionado ao Diabetes Mellitus tipo 2 associado aos níveis de produção de melatonina corroborou a hipótese da função desse hormônio no metabolismo da glicose (PROKOPENKO et al., 2009; BOUATIA-NAJI et al., 2009).

A glândula pineal contribui para a modulação da resposta imune. Mediante a administração oral de melatonina, foi verificado o aumento da atividade das células *natural killers*, concomitante à elevação da expressão gênica de diferentes citosinas imunomodulatórias (fator α de necrose tumoral, por exemplo) (GUERRERO e REITER, 2002; MAESTRONI, 1993; LIU et al., 2001). O perfil de produção da melatonina noturna também está associado ao aumento da produção de diferentes peptídeos pelo timo, reconhecidamente relacionados ao sistema de defesa do organismo (MOLINERO et al., 2000). Além disso, a apoptose (morte celular geneticamente programada) de células imune pode ser inibida pela presença de melatonina (SAINZ et al., 1999), uma vez que tais células são consideradas como normais. Corroborando tal hipótese, um estudo relativo ao surgimento de processos carcinogênicos não excluiu a possibilidade de que a melatonina administrada em estágios iniciais da patologia seja capaz de inibir o crescimento celular e ativar TGF- β 1 promovendo apoptose (PROIETTI et al., 2011).

Recentemente, discutiu-se a possibilidade de atuação local da melatonina, a qual foi demonstrada por KASSAYOVÁ et al (2016). Estes autores revelaram que a melatonina foi responsável por aumentar a resposta imune local, mediante a combinação de probióticos e prebióticos atuando em tecido tumoral de mama. Neste tecido, a melatonina promoveu a

infiltração tumoral pela produção de células Treg e expressão de células antitumorais Ki-67, mais uma vez reforçando a capacidade de mediador da resposta imune da melatonina

A melatonina é fundamental para a regulação de funções essenciais ao organismo humano, mediadas pelo estímulo claro-escuro ambientais, como citado anteriormente. Uma destas funções diz respeito a atuação do hormônio na reprodução, a qual envolve processos extremamente sutis, regulados pelo sistema endócrino feminino. Por exemplo, a regulação do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal, é mediada pela ação da melatonina, cujo desempenho parece ser fundamental para a reprodução. Assim, a ovulação, luteinização, fertilização, puberdade, gestação, parto, e, posteriormente, a menopausa e climatério apresentam algum grau de envolvimento da melatonina (WALDHAUSER et al., 1988; SLOMINSKI et al., 2012).

A melatonina via receptores localizados no hipotálamo, media a variação sazonal da produção de gonadotrofinas e por isso media também a atividade reprodutora, que no ser humano é antigonadotrófica. As gonadotrofinas são compostas por glicoproteínas cuja função é regular o crescimento, maturação, processos reprodutivos e secreção de esteroides sexuais pelas gônadas.

Outros hormônios fundamentais no processo reprodutivo que atuam sob as gônadas e no sistema genital, são o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) e ambos apresentam secreção estimulada pelo hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), consequentemente, dependem indiretamente da ação da melatonina. O GnRH é liberado em menor proporção na fase folicular e maior na fase lútea, o que modula sua atuação sob a liberação do LH e FSH. Já no final da fase lútea, e início do período menstrual, há redução na frequência de liberação, o que tem reflexos na hipófise e gônadas (DAIR et al., 2008).

A melatonina também influencia a adenohipófise, mais especificamente, regulando a ação das células que produzem prolactina (PRL) o que demonstra seu papel no balanço hidroeletrolítico, uma vez que a prolactina está envolvida em processos metabólicos e na regulação hídrica. Adicionalmente, a PRL, cuja liberação ocorre em maiores proporções durante a noite, atua sob a concentração de gonadotrofinas, de forma que, quanto maior seu nível, menores os níveis de FSH e de LH. Durante o ciclo menstrual a PRL contribui com a degradação do corpo lúteo e para a redução dos níveis dos esteroides sexuais (SOARES et al., 1999, DÍAZ et al., 2005).

A ovulação envolve a presença de espécies reativas ao oxigênio (ROS), que estão amplamente envolvidas nos diferentes processos celulares, incluindo-se as reações inflamatórias. Especificamente nesta etapa, as ROS participam da ruptura do folículo, ao

mesmo tempo em que podem causar danos aos oócitos e células granulosas que estão submetidas à luteinização. O excesso de ROS tem sido apontado como um componente do estresse oxidativo, envolvido também com a pior qualidade dos oócitos. Tal ação exercida por ROS deriva-se de seu radical superóxido (O_2^-), radical hidroxila ($\cdot OH$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que potencialmente deterioram lipídeos da membrana celular, culminando na eliminação do DNA, como consequência inibe a fertilização (NODA et al., 1991).

Tendo em vista a presença dos elementos com ROS na ovulação, percebe-se que a melatonina tem um papel determinante nesta etapa da fertilização, a medida em que atua como um potencial antioxidante. Diferentes níveis de melatonina foram encontrados nos ovários em modelos animais, o que variou de acordo com as pistas ambientais (sendo elevada na escuridão e reduzida na presença de luz), em concentrações muito acima do que pode ser observado no plasma (WURTMAN et al., 1961), principalmente na primeira das fases foliculares (proestro). A etapa de ovulação parece, assim, necessitar da presença de melatonina atuando como um elemento auxiliar para a correta maturação dos folículos, ao atuar como antioxidante e evitar a ação de ROS (NAKAMURA et al., 2003; HAN et al., 2017).

O sucesso da ovulação resulta na formação do corpo lúteo, sendo este, por sua vez, responsável pela secreção da progesterona, hormônio decisivo para a ocorrência da fecundação. A importância desta fase consiste no fato de que, mediante a presença de qualquer tipo de falha, há possibilidade de aborto ou até mesmo, infertilidade. No entanto, novamente a presença de ROS pode inibir a continuidade do processo, por sua capacidade de impedir a secreção de progesterona (BEHRMAN et al., 1991). A melatonina protege as células da granulosa da ação de ROS, permitindo que ocorra a completa luteinização também por potencializar a secreção de progesterona (TAKETANI et al., 2011).

Na gestação, há uma modificação nos níveis de melatonina, os quais superam os valores normalmente secretados ao longo da vida. Há diferenças também, nos perfis de produção no início e fim do período gestacional, com maior quantidade de melatonina circulante ao término do período. Supostamente esta modificação representa a sinalização circadiana que informa a todas as demais estruturas envolvidas no parto, o momento exato para a ocorrência deste fenômeno (WIERRANI et al., 1997; NAKAMURA et al., 2001).

Os níveis de melatonina se modificam rapidamente após o parto e retomam o padrão normal aproximadamente após o segundo dia de puerpério (TAMURA et al., 2008). A glândula pineal materna, portanto, secreta melatonina de forma mais acentuada na gestação.

TAMURA et al. (2008) analisaram os mecanismos envolvidos, e referem que o aumento dos níveis de melatonina circulante se deve à ação dos hormônios placentários. Toda esta exacerbação dos níveis de melatonina na gestação reflete-se na fisiologia do feto, o qual recebe informação fotoperiódica da mãe para o início de sua vida extrauterina (REPPERT, 1985).

2.6 METABOLISMO E GESTAÇÃO

A gestação impõe inúmeras exigências ao organismo da mulher, o qual, ao longo da evolução, tem passado por transformações para assegurar condições apropriadas para o desenvolvimento do feto (LADYMAN et al., 2010a). A presença de um novo indivíduo (feto) e estruturas adjacentes, tais como a placenta, certamente exercem influência sobre todo o organismo feminino. Nesta perspectiva, é necessária a integração de sistemas, sobretudo os que atuam na produção de energia de forma compensatória, haja vista a natureza anabolizante do feto (REZENDE, 1969).

A necessidade de fornecer oxigênio ao feto é uma das primeiras alterações metabólicas presentes na gestação. Próximo ao termo, que representa o prazo normal de ocorrência do parto, e varia entre 39 e 40 semanas e 6 dias de gravidez (THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2013), o consumo de oxigênio eleva-se em até 30% do consumo inicial, o que é resultado da maior atividade cardíaca, renal e ventilatória materna, necessárias diante da rápida biossíntese de tecidos fetais e maternos (FLANAGAN et al., 1966; PRENTICE et al., 2000).

Dentre as adaptações fisiológicas na gestação, observa-se o aumento do apetite e da eficiência digestiva e absorviva. Há também aumento do estoque de nutrientes necessários para o desenvolvimento fetal (ROSSO e CRAMOY, 1979). Para garantir o suprimento de glicose para o feto, por exemplo, ocorrem ajustes no próprio metabolismo da gestante, o mesmo não ocorrendo com a insulina materna, pois o feto utiliza sua própria insulina a partir de 12 semanas de vida (REZENDE, 1999). A necessidade adicional de energia advinda da acelerada síntese de tecidos, corresponde a quase metade da necessidade adicional de energia na gestação (FLANAGAN et al., 1966). Desta forma, são diversas as alterações hormonais que promovem alterações do peso corporal. A prolactina, por exemplo, pode promover a elevação do consumo alimentar e desencadear mudanças no metabolismo energético (GRATTAN et al., 2008), associadas a outros mecanismos de controle central do balanço energético (LADYMAN, 2008b). Há evidências de que as alterações glicêmicas e a

consequente resistência à insulina, transitória e comum na gestação, sejam resultado do processo evolutivo e das necessidades da prole, cujas demandas contribuem para implementar o consumo energético da mãe (LADYMAN et al., 2010a; NORMAN e REYNOLDS, 2011).

No entanto, o consumo energético exacerbado ao longo da gestação, associado a atual inserção em um ambiente obesogênico, representam elementos decisivos ao desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, que se inicia muitas vezes, previamente à gestação e persistem durante a mesma (NEHRING et al., 2011; VIGITEL Brasil, 2013). As consequências do ganho de peso em excesso ultrapassam a esfera materna, com reflexos observados também no feto, o qual, mediante alterações metabólicas maternas, pode apresentar modificações em sua própria programação metabólica, como obesidade, hipertensão e diabetes mellitus (HANLEY et al., 2010).

Nesse sentido, tem havido uma crescente preocupação dos órgãos internacionais como o *Food and Agriculture Organization* (FAO, 2004) o qual reforça o conceito sobre a necessidade energética neste período. A FAO sugere que a ingestão de fontes energéticas fornecida pelos alimentos, garanta o nascimento a termo de um bebê saudável. Deve também permitir à gestante manter sua composição corporal, com um nível de atividade física social e economicamente adequados, condizentes com a saúde e bem-estar em longo prazo.

Dentre as diversas fontes energéticas disponíveis, os lipídeos devem ser considerados, priorizando-se, no entanto, as escolhas de fontes alimentares saudáveis, uma vez que a quantidade e o tipo de gordura alimentar exercem influência direta sobre fatores de risco cardiovascular. Durante a gestação, há um aumento na concentração sanguínea de ácidos graxos, em resposta a maior mobilização de gordura materna. No entanto, o depósito de gordura não está distribuído de forma equivalente pelas diferentes estruturas de reserva adiposa do organismo (BUTTE e KING, 2005).

Desta forma, há uma maior hidratação na massa livre de gordura (BUTTE e KING, 2005), e diferentes hormônios ocasionando este efeito, tais como adrenalina, hormônio de crescimento (GH) e glucagon (REZENDE, 1999). Este evento ocorre basicamente a partir da 10ª semana de gestação (SG) estendendo-se até a 30ª semana, e representa aproximadamente 40% do custo energético da gestação (CEG) (CATALANO, 1999; KING, 2006a).

O desenvolvimento fetal demanda a elevada síntese proteica, a qual depende da presença de aminoácidos que ultrapassam a barreira placentária. Uma vez no interior da placenta, os aminoácidos contribuem para a elaboração de estruturas fundamentais como membranas, líquido amniótico e tecidos maternos essenciais para a continuidade da gestação. Tal é a importância do substrato proteico para o feto que, frente à ingestão proteica adequada,

outros nutrientes essenciais como cálcio, fósforo, vitaminas do complexo B em geral apresentam adequação de seus perfis. A correta ingestão de proteínas neste período está relacionada também ao transporte de lipídeos e vitaminas lipossolúveis, à formação enzimática e hormonal, além de atuar no sistema imune (SAUNDERS et al., 2002; KING, 2000b).

3. HIPÓTESE

A redução de melatonina em trabalhadoras noturnas gestantes pode representar um risco à saúde materna e pode comprometer, inclusive, a saúde dos filhos destas trabalhadoras.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudo gestante

Investigar se durante a gestação ocorre alteração do perfil de produção de melatonina em gestantes trabalhadoras, de acordo com o turno de trabalho.

Estudo mães e filhos

Investigar as possíveis associações entre a redução da produção de melatonina materna durante a gestação, que ocorre devido à exposição à luz durante o trabalho noturno, e a presença de distúrbios metabólicos, como a obesidade e diabetes, nos filhos das trabalhadoras.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Estudo Gestantes

- Avaliar o estado nutricional das participantes ao longo da gestação;
- Analisar os parâmetros de sono das participantes (duração, cochilos, frequência de despertares) em dias de trabalho e de folga;
- Analisar o comportamento de parâmetros bioquímicos durante a gestação;
- Analisar alguns parâmetros de saúde do recém-nascido, como peso ao nascer e apgar, de acordo com o turno de trabalho das mães.

4.2.2 Estudo Mães e Filhos

- Avaliar o estado nutricional das participantes;
- Comparar os parâmetros bioquímicos de mulheres trabalhadoras noturnas e seus filhos, com os marcadores de mulheres trabalhadoras diurnas e de seus filhos;
- Analisar o perfil de produção de melatonina entre as trabalhadoras diurnas e noturnas;
- Analisar o padrão alimentar de ambos os grupos.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1.1 Tipo de Estudo

O presente estudo apresenta caráter observacional, com abordagem do tipo quantitativa, o que inclui análise de dados primários resultantes de coleta de dados realizada em hospital público.

5.1.2 Local do Estudo

O estudo foi conduzido em um hospital localizado na região norte da cidade de São Paulo. Trata-se de um hospital público, cujo processo de admissão dos trabalhadores é realizado principalmente via concurso. No entanto, há serviços terceirizados, tais como o serviço de portaria, segurança e lavanderia.

Atualmente dispõe de 182 leitos planejados e 170 leitos operacionais, os quais estão alocados nas seguintes áreas:

- Alojamento conjunto (50 leitos)
- Internação de adultos (29 leitos)
- Hospital dia (quatro leitos)
- Casa da gestante de alto risco (20 leitos)
- Unidade neonatal (60 leitos, incluindo-se 20 leitos de UTI neonatal)
- UTI de adultos (sete leitos).

Incluem-se nesta estrutura seis salas cirúrgicas, 14 leitos de pré-parto, quatro salas de parto natural, seis leitos de recuperação, 15 consultórios destinados ao ambulatório de especialidades e um centro de diagnósticos. Todo este sistema proporciona a realização de aproximadamente 670 partos ao mês. O quadro de pessoal relativo à área de enfermagem do hospital tem seus funcionários distribuídos em níveis hierárquicos de gerente de enfermagem, chefe de setor, enfermeiro, técnico e auxiliar de enfermagem.

No hospital, há duas possibilidades de escala de trabalho para o corpo de enfermagem, embora na admissão, as trabalhadoras sejam contratadas para desempenharem suas atividades em esquema de 30 horas semanais como segue:

- 6 horas diárias, com 5 dias de trabalho corridos com 2 dias de folga sequenciais;
- 12/36 horas em esquema de plantão diurno ou noturno, com 2 folgas mensais;

As participantes incluídas neste estudo cumpriam o esquema de 12/36 horas (das 7:00 às 19:00 para trabalhadoras diurnas e das 19:00 às 07:00 nos turnos noturnos). Plantões extras eram permitidos e realizados com frequência, devido à reestruturação pela qual o hospital estava passando. A estrutura organizacional do corpo de enfermagem do hospital seguia a seguinte configuração:

Figura 2. Estrutura organizacional do corpo de enfermagem do hospital onde a pesquisa foi conduzida. São Paulo, 2018.

5.1.3 População e Amostra

A população do estudo constituiu-se de funcionárias do hospital e seus filhos. De um universo de 1263 trabalhadores em todo hospital, 870 eram mulheres (68%). Dentre estas, foram identificadas 522 funcionárias do corpo de enfermagem atuando no momento do estudo, e haviam também 16 delas afastadas por diferentes motivos. No turno diurno encontravam-se a maior parte das trabalhadoras (n=319, 61%) e no turno noturno 203 (39%). Segundo os critérios de inclusão e exclusão, apenas 35 trabalhadoras diurnas e 20 noturnas estavam aptas a participar do estudo com gestantes, para o qual foram inicialmente previstas 10 participantes em cada turno. Em geral, estas trabalhadoras não realizaram o pré-natal na unidade estudada. Para o Estudo Mães e Filhos, foram estimados 100 participantes, considerando 25 mães diurnas e seus filhos e 25 mães noturnas e seus filhos. Neste segundo estudo, 451 trabalhadoras foram consideradas, pois não foram incluídas as gestantes. Deste total, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, foram convidadas a participar 48 trabalhadoras noturnas e 61 diurnas, acompanhadas de seus filhos.

A amostra final definiu-se de acordo com o que pode ser visto na Figura 3. O reduzido número de participantes justifica-se pela dificuldade de adesão ao protocolo do estudo, que demandou muita dedicação durante a coleta das amostras de urina e saliva e também pela própria especificidade do estudo, sobretudo no estudo das gestantes, que deveria incluir mulheres que trabalhavam no período noturno durante toda a gestação (critério de inclusão). Para o Estudo Mães e Filhos foram incluídas aquelas que tenham trabalhado neste horário por pelo menos cinco anos. Além disso, deveriam também ter trabalhado no período noturno antes e durante a gestação. Os filhos das trabalhadoras de ambos os turnos - crianças, adolescentes ou jovens adultos - foram incluídos no estudo. Os critérios de exclusão foram participantes que tiveram filhos não nascidos a termo e também aqueles que não receberam aleitamento materno. Optou-se por não incluir outros hospitais no estudo devido à complexidade da coleta de dados.

Figura 3. Modelo explicativo do estudo de Gestantes e do estudo de Mães e Filhos.

5.1.4 Desenvolvimento da coleta de dados

Em 2015, deu-se início ao contato com possíveis instituições para a realização do estudo. Após diversas tratativas, foi possível iniciar a investigação no hospital descrito anteriormente. Inicialmente, a pesquisa contou apenas com a pesquisadora principal. Posteriormente, tomaram parte no estudo um aluno de mestrado e uma aluna de iniciação científica, os quais auxiliaram na coleta de dados das participantes do turno noturno e seus filhos.

O contato inicial foi realizado com o responsável do hospital que nos daria suporte para o desenvolvimento da pesquisa, no sentido de identificar as participantes. Tivemos contato com a gerência de enfermagem e com a responsável pelo setor de recursos humanos, a qual nos apresentou a todos os setores do hospital.

Foi preciso percorrer todos os setores do hospital a fim de identificar o primeiro grupo de participantes, pois primeiramente a coleta de dados contou com a participação das gestantes diurnas e não havia informação no setor de recursos humanos sobre as funcionárias que estavam nesta condição. Apenas no momento do afastamento, em virtude da licença maternidade, o setor tomaria conhecimento da gestação.

O protocolo destas participantes incluiu a coleta de dados uma vez a cada trimestre, de acordo com a idade gestacional ao início da coleta. Desta forma, contamos com uma participante que iniciou o estudo no primeiro trimestre de gestação, uma no segundo trimestre e quatro participantes que iniciaram já no terceiro trimestre de gestação. As três gestantes noturnas realizaram a coleta apenas no terceiro trimestre, quando iniciaram o estudo. No intervalo entre as coletas das participantes gestantes diurnas, teve início a coleta das trabalhadoras diurnas e seus filhos. No caso das trabalhadoras noturnas, por tratar-se de uma população com características específicas, como ter trabalhado durante o turno noturno no momento da gestação, também foi necessário investigar setor por setor a fim de identificar as possíveis participantes, pois a informação que necessitávamos não estava disponível no setor de recursos humanos.

O protocolo de coleta de dados incluiu, para ambos os grupos de gestantes e trabalhadoras, diversos encontros para esclarecimentos, como segue. No primeiro encontro foi realizada a descrição do estudo para as participantes, com esclarecimento de dúvidas e demonstração de como utilizar o equipamento de registro do ciclo de atividade e repouso (actímetro) e foi entregue o questionário para início do seu preenchimento, bem como o protocolo de atividades diárias. Neste mesmo dia, foram entregues às participantes os frascos

para a coleta de urina e saliva, devidamente identificados para a coleta nos dias de trabalho ou folga.

Na sequência (segundo encontro) foi realizada a aferição das medidas antropométricas, esclarecemos dúvidas quanto ao preenchimento dos questionários e dos protocolos de atividades. Os encontros subsequentes (cinco encontros no total) foram utilizados para monitorar o preenchimento dos questionários e a correta utilização do actímetro, além de reforçar as orientações sobre os protocolos de coleta de urina e saliva. A coleta do material biológico para a análise sanguínea foi efetuada no próprio hospital no caso das trabalhadoras. Para os filhos foi realizada a coleta domiciliar, quando necessário. No caso das gestantes, foi utilizada a informação obtida nos registros mensais do pré-natal (carteira da gestante), a fim de evitar coleta de sangue dupla, visto que o pré-natal já disponibilizaria as informações necessárias ao estudo. Os recordatórios alimentares de 24h referentes ao consumo do final de semana (1 dia) e de dias de trabalho (2 dias) foram aplicados ao longo dos 10 dias de estudo, iniciando-se no primeiro dia. Ressalta-se que, no estudo com as gestantes, foram coletadas informações referentes à alimentação e actimetria 1 vez a cada trimestre, com o mesmo protocolo de 10 dias de duração.

A coleta das amostras de urina e saliva seguiu o protocolo estabelecido para o estudo (Figura 4). Importante citar que não houve medição da iluminação ambiental no momento da coleta de saliva e urina, porém todas as participantes foram orientadas a proceder a coleta em ambiente com a mínima iluminação possível, isto é, na penumbra ou totalmente no escuro.

Figura 4. Protocolo utilizado para a coleta de urina e saliva, de trabalhadoras em dias de trabalho e folga. São Paulo, 2018 (A1: urina de trabalhadoras noturnas ■ das 19:00 horas até a hora de dormir ; ■ toda urina produzida desde a hora de dormir + 1ª urina do dia; ■ da 2ª urina do dia +12h ao longo do dia; ■ toda urina produzida no turno noturno de trabalho; ■ da 2ª urina do dia +12h ao longo do dia; ■ das 19:00 até a hora de dormir; ■ toda urina produzida desde a hora de dormir + 1ª urina do dia; A2: urina de trabalhadoras diurnas ■ das 19:00 horas até a hora de dormir; ■ toda urina produzida desde a hora de dormir + 1ª urina do dia; ■ da 2ª urina do dia +12h ao longo do dia ■ das 19:00 até a hora de dormir; ■ toda urina produzida desde a hora de dormir + 1ª urina do dia; ■ da 2ª urina do dia +12h ao longo do dia., A3: saliva de ambos os grupos, diurnas e noturnas).

Melatonina salivar e urinária (*Dim Light Melatonin Onset- DLMO* e aMT6s)

A investigação do perfil de produção de melatonina foi realizada por meio da coleta de saliva e urina. Para as gestantes, as coletas foram realizadas a cada trimestre, quando possível. Tanto a saliva quanto a urina foram coletadas nos mesmos dias, isto é, em dias de trabalho e de folga.

A mensuração do hormônio via saliva e urina, particularmente em seu início diário, representa uma vantagem deste método de investigação da produção da melatonina (SACK et al. 1992; SKENE e ARENDT, 2006). Para evitar que ocorresse a supressão durante o

momento de coleta de urina e principalmente de saliva, as participantes foram orientadas a permanecer no escuro ou, quando não fosse possível a total escuridão, a coleta deveria ser realizada na penumbra. A coleta de saliva seguiu o seguinte protocolo:

- Foram coletadas 10 amostras de saliva a cada 30 minutos, em um dia de trabalho e um dia de folga, iniciando-se pelo menos quatro horas antes do horário de dormir. O procedimento de coleta das amostras envolveu a deposição da saliva em um tubo de poliéster (tubo tipo Falcon de 10ml ou Salivette®). Uma vez coletadas, as amostras foram protegidas da luz e congeladas na residência da participante ou no local de trabalho, no caso de trabalhadoras noturnas, até a retirada pela pesquisadora. Posteriormente, foram armazenadas em um freezer a uma temperatura de -20° Celsius. As amostras foram analisadas de acordo com o método *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). A mensuração da melatonina salivar seguiu orientações do consenso estabelecido em 2005 (BENLOUCIF, 2008).

A coleta das amostras de urina seguiu o seguinte protocolo:

A partir de horário pré-estabelecido e identificado nos frascos de coleta, as participantes foram orientadas a iniciar a coleta de toda urina produzida durante 60 horas (para as trabalhadoras noturnas) ou 48 horas (para as trabalhadoras diurnas). A coleta incluiu dias de trabalho e folga em ambos os grupos de participantes. As amostras permaneceram no freezer durante todo o intervalo de coleta. Ao fim de cada intervalo, a participante deveria iniciar a coleta do intervalo seguinte em novo frasco, sempre mantendo o material coletado sob refrigeração. Após um intervalo de 24 horas, as amostras eram retiradas das residências das participantes e trazidas para o laboratório da Faculdade de Saúde Pública onde foram aliquotadas em amostras de 10 ml. Em seguida, eram armazenadas à temperatura de -20° Celsius para posterior análise da 6-sulfatoximetatonina. O transporte das amostras não ultrapassou 1 hora e foi realizada em recipiente térmico sob temperatura controlada.

5.1.5 Instrumentos de coleta de dados (ANEXO III): questionários aplicados

Na primeira etapa do estudo, após o contato inicial com a pesquisadora e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) as participantes responderam a um questionário composto por questões abertas e fechadas com os seguintes aspectos:

Dados sóciodemográficos e de hábitos de vida

Este item do questionário foi utilizado para caracterizar a amostra quanto aos aspectos sóciodemográficos (idade, sexo, renda, escolaridade, estado conjugal, número de pessoas na residência, presença de filhos menores de 18 anos, renda mensal, número de pessoas que contribuem com a renda mensal) e hábitos de vida (tabagismo e etilismo).

Características do trabalho

Para melhor compreensão das questões referentes ao trabalho, foram incluídas questões sobre a data em que a participante iniciou o trabalho no hospital, sobre o turno de trabalho atual e de quando ficou grávida, tempo de trabalho no presente turno e no turno em que estava quando ficou grávida e frequência de plantão extra.

Fatores que provocam estresse no trabalho foram investigados e a escala “Satisfação no Trabalho”, do *Occupational Stress Indicator* (OSI) foi utilizada para complementar as informações sobre o trabalho, a qual foi traduzida e validada para o português por SWAN et al (1993). Esta escala utiliza 22 aspectos psicossociais no trabalho para mensurar a satisfação, em níveis que podem variar de insatisfação (enorme ou muita insatisfação), satisfação média (alguma insatisfação e alguma satisfação) e satisfação (muita satisfação e enorme satisfação). Uma escala do tipo Likert de seis pontos é utilizada para a pontuação e a soma desta pontuação fornece um indicador de satisfação no trabalho, com um escore de 22 a 132 pontos.

Características de saúde

Para dar suporte à caracterização da amostra no quesito saúde, foi utilizado o questionário *Standard Nordic Questionnaires for the Analysis of Musculoskeletal Symptoms*, desenvolvido por KUORINKA et al (1987), e adaptado por BARROS e ALEXANDRE (2003) o qual avalia perturbações musculoesqueléticas, com respostas dicotômicas e de múltipla escolha. Neste questionário há questões sobre a presença de dor, desconforto ou formigamento e a necessidade de procura de algum profissional de saúde devido às queixas de dores.

Algumas questões do instrumento Índice de Capacidade para o Trabalho (ICT), obtidos da versão adaptada de TUOMI et al (2005) por MARTINEZ et al (2009), também foram incluídas a fim de investigar a presença de patologias entre as participantes.

Aspectos do sono

Todas as participantes e seus filhos foram orientados a utilizar o actímetro (Actrust, Condor®), no braço não dominante. A utilização deste equipamento foi realizada para obter informações sobre o ciclo atividade/repouso das participantes e de seus filhos, em intervalos de um minuto, por 10 dias consecutivos. O actímetro funciona como um acelerômetro que estima a frequência do movimento e padrões de sono e vigília, como por exemplo, duração, latência, eficiência, início e término dos episódios de sono. A utilização de algoritmos validados permite estabelecer relações entre o ciclo atividade/repouso e o ciclo vigília/sono (LITTNER et al., 2003; ANCOLI-ISRAEL et al, 2003). Simultaneamente, foram preenchidos os protocolos de atividades diária para complementar as informações registradas pelos actímetros. O protocolo incluiu uma grade horários de 24 horas, subdividida em intervalos de 15 minutos, onde as participantes preencheram informações acerca do início e término dos episódios de sono, despertar, alimentação, lazer, atividade física e trabalho. Estas informações foram utilizadas para complementar os dados actigráficos (ANEXO III).

Para investigar as características do sono, adicionalmente às informações do actímetro e protocolo de atividades, foi utilizada a escala de sonolência de *Epworth* (ESE), constituída de um questionário autoaplicável, que avalia a possibilidade de adormecer em oito situações. Esta escala apresenta um escore total que varia de 0 a 24, com valores acima de 10 sendo sugestivos de alta possibilidade de ter sonolência diurna excessiva (JOHNS, 1991; BERTOLAZI et al., 2009).

O questionário de sono de Karolinska (*Karolinska Sleep Questionnaire- KSQ*) foi utilizado para avaliar sintomas e distúrbios de sono relatados nos últimos 6 meses. Este questionário engloba 15 questões sobre problemas de sono avaliados em três dimensões que incluem distúrbios de sono, fadiga e sono não restaurador, além de dificuldades para despertar. O questionário é constituído de uma escala do tipo Likert com respostas do tipo nunca, raramente, às vezes, frequentemente e sempre, cujos valores atribuídos variam de 1 a 5 respectivamente (KECKLUND e AKERSTEDT, 1992).

Finalmente, incluiu-se o questionário de Munique (*Munich ChronoType Questionnaire- MCTQ*), o qual aborda questões sobre a duração do sono e exposição à

luminosidade, considerando o tempo de trabalho e o tempo livre. Inclui-se neste questionário a autoavaliação do cronotipo (ROENNEBERG et al., 2003), o qual é definido pela meia fase de sono nos dias de folga, levando-se em consideração o número de dias de trabalho e de folga. No caso das trabalhadoras em turnos, foi utilizada a versão modificada do questionário (*Munich ChronoType Questionnaire Shift- MCTQ^{shift}*), que calcula as variáveis separadamente para turno matutino, vespertino e noturno. O questionário prevê uma compensação do efeito rebote do sono nos dias de folga em sua fórmula (JUDA, 2013).

Características da atividade física

As participantes responderam ao Questionário Internacional de Atividade Física (*International Physical Activity Questionnaire- IPAQ*), versão longa, traduzido para o português por Matsudo et al (2001). Este questionário foi utilizado para avaliar a atividade das participantes e inclui 27 questões relacionadas à atividade física realizada em uma semana normal, com variação na intensidade das atividades, a saber, vigorosas, moderadas ou leves, com duração de 10 minutos contínuos. São utilizados quatro domínios para distribuir as atividades: trabalho, transporte, atividades domésticas e lazer, além do tempo utilizado por semana na posição sentada (de acordo com dias de semana ou fins de semana).

No caso das gestantes, levou-se em consideração o nível de atividade prévio à gestação e ao longo do período gestacional. Os resultados completos deste questionário serão analisados posteriormente e não estão inclusos na presente tese.

Consumo Alimentar

O consumo alimentar foi avaliado com auxílio de um Recordatório alimentar de 24 horas (R24h), que permite quantificar o consumo de alimentos nas 24 horas do dia anterior à entrevista, durante três dias, dentre os quais foram avaliados dois dias de trabalho e um dia de folga. O método é de fácil e rápida aplicação, em diferentes tipos de população, de reduzida influência sobre o comportamento alimentar e refere-se à recordação do consumo alimentar recente o que pode diminuir o viés da memória (COSTA et al, 2006).

É importante salientar que a aplicação de um único recordatório não corresponde à ingestão habitual do entrevistado, devido à chamada variabilidade intrapessoal, a qual

representa as variações alimentares diárias, influenciadas pela sazonalidade, dia da semana, aspectos socioculturais, econômicos e ecológicos (MARIMOTO et al, 2011; HOFFMANN et al, 2002). A cada recordatório respondido, foi realizada uma checagem prévia da qualidade das informações fornecidas. Desta forma, possíveis inconsistências puderam ser averiguadas previamente à elaboração do banco de dados. Posteriormente, os dados foram quantificados de forma a serem padronizados e os alimentos e bebidas foram convertidos em gramas, miligramas e mililitros. Todo este procedimento foi realizado com auxílio de tabelas de conversão de medidas caseiras em padrão (PINHEIRO et al., 2008; FISBERG e MARCHIONI, 2014).

Após o procedimento inicial de padronização dos recordatórios, os dados foram digitados e convertidos em energia e nutrientes pelo uso do software *Nutrition Data System for Research* versão 2007 (NUTRITION COORDINATING CENTER, UNIVERSITY OF MINNESOTA, 2007). A principal base de dados deste software é a tabela norte-americana do *United States Department of Agriculture*. Por tratar-se de um software americano, que não incluía alimentos brasileiros, os mesmos foram incorporados ao programa, de acordo com informações disponibilizadas na tabela brasileira de composição de alimentos-TACO (UNICAMP, 2011).

A etapa preliminar à digitação das informações no banco de dados alimentares, que envolveu a checagem dos dados, padronização dos alimentos via quantificação dos mesmos, e a própria digitação dos dados no software foi realizada por uma acadêmica de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP, bolsista de iniciação científica PIBIC, sob a orientação e auxílio da pesquisadora.

A fim de investigar o padrão de comportamento alimentar, foi utilizado o *Three Factor Eating Questionnaire - R21*, versão adaptada para o português por NATACCI e JÚNIOR (2011). Este instrumento se propõe a analisar e discutir a relação dos seguintes comportamentos relativos à alimentação: restrição cognitiva, alimentação emocional e descontrole alimentar. Neste questionário, são determinados 4 pontos para os itens de 1 a 20 e 8 pontos para a questão 21. A escala de restrição cognitiva analisa se a participante utiliza o controle alimentar para influenciar o peso corporal. No que tange à alimentação emocional, a escala mensura a tendência a comer em demasia como resposta a estados emocionais negativos. Por fim, a escala que mede o descontrole alimentar analisa se a participante possui a tendência a perder o controle alimentar na presença de fome ou outros estímulos.

Medidas antropométricas

A coleta de dados referentes às medidas antropométricas foi realizada pela pesquisadora. As participantes foram pesadas em balança analógica calibrada, com capacidade para 150 kg e 100 gramas de precisão. Foi solicitado que as mesmas permanecessem descalças e sem agasalhos pesados. A estatura foi mensurada com auxílio de estadiômetro de parede e sem rodapé. As participantes foram instruídas a ficar em pé contra a parede, com os pés juntos e a cabeça orientada no plano de Frankfurt, paralela ao solo. Estes dados foram utilizados para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), com a aplicação dos valores de referência estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000). A categorização do IMC compreendeu os seguintes pontos de corte: baixo peso : $IMC \leq 18,5$; eutrofia $\geq 18,5$ e $\leq 24,9$; sobrepeso ≥ 25 e $< 29,9$; obesidade ≥ 30 .

Dentre as gestantes, optou-se pela coleta dos dados descritos nos registros mensais de acompanhamento do pré-natal (denominados como carteira da gestante), a cada trimestre de gestação, considerando que dados referidos podem ser uma alternativa rápida, econômica e confiável para o monitoramento do estado nutricional frente a situações nas quais as aferições diretas são inviáveis (MARANGONI et al., 2011). Com os filhos, a mesma estratégia de coleta de dados referidos foi utilizada, ou seja, as informações foram obtidas via relato materno.

Variáveis Biológicas

Parâmetros Bioquímicos

Foram realizados exames bioquímicos por coleta de amostra de sangue por profissional devidamente treinado, no próprio laboratório do hospital, com a participante em jejum de 12 horas. Os exames analisados no presente estudo foram: proteína c reativa (PCR), glicemia de jejum, triglicérides, colesterol total e frações. A análise das amostras foi realizada no mesmo local e o resultado foi disponibilizado em duas vias, uma para a pesquisadora, outra para a participante. No caso dos filhos, foi contratado um laboratório para a coleta domiciliar. Para as gestantes, os dados utilizados foram retirados da carteira da gestante com o objetivo de evitar coleta sanguínea excessiva, tendo em vista a realização de exames periódicos para o acompanhamento pré-natal. Ainda em relação a essas participantes, foram utilizados dados pré-gestacionais referidos para a caracterização do estado de saúde anterior à gestação.

5.2 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) (sob número 1.583.205) e obedecendo aos preceitos da normatização do Conselho Nacional de Saúde em sua Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 (BRASIL, 2012). O Termo Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo COEP da FSP/USP, foi assinado por todas as participantes, após terem sido esclarecidas sobre os objetivos da pesquisa (ANEXO II).

5.3 Análises Estatísticas

Estudo Gestantes

A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. O teste t de Student foi utilizado para verificar a comparação das médias de glicose, índice de massa corporal e pressão arterial das gestantes segundo turno de trabalho, no terceiro trimestre de gestação, considerando que este foi o trimestre no qual informações de trabalhadoras diurnas e noturnas foram coletados em ambos os turnos. As amostras de 6 sulfatoximelatonina foram analisadas pelo método do cosinor.

Estudo Mães e Filhos

A normalidade das variáveis foi testada utilizando-se o teste de Shapiro Wilk. Análises descritivas e inferenciais foram realizadas segundo o turno de trabalho da mãe (diurno ou noturno). As características sociodemográficas, de saúde, medidas antropométricas, atividade física, hábitos alimentares e dados bioquímicos foram avaliados segundo o teste de Mann Whitney ou t de Student (de acordo com a distribuição dos dados).

Em todos os testes foi considerado um nível de significância estatística de 5%. Os programas utilizados nas análises foram STATA 13.0 (Stata corp, Texas, USA) e GraphPad Prism 7.04 (GraphPad Software, La Jolla, USA). As amostras de 6 sulfatoximelatonina foram analisadas pelo método do cosinor em ambos os estudos.

5.4 Financiamento do Estudo

O presente estudo foi financiado pela FAPESP, por meio de recursos obtidos no processo 2014/50457-0 e no processo 2016/11155-3. A pesquisadora foi outorgada com bolsa de estudos CNPq sob o número 142140/2015-5.

5.5 Estágio Sanduíche

A pesquisadora foi contemplada com uma Bolsa de Estágio Sanduíche pelo programa PDSE - Programa de Doutorado Sanduiche no Exterior, (Processo nº 88881.135574/2016-01). O estágio foi desenvolvido na Universidade de Surrey, Reino Unido, sob a orientação da Profa. Dr. Debra Skene, de janeiro de 2017 a maio de 2017.

Durante os quatro meses de estágio foram organizados os bancos de dados referentes aos dados de sono, luz e atividade coletados por actimetria, sobretudo das gestantes. Após a edição e categorização dos dados em software apropriado disponibilizado pelo laboratório de sono da instituição, foram realizadas as primeiras análises inferenciais, bem como toda a análise da produção de melatonina pelo método do cosinor, entre grupos de trabalhadoras gestantes diurnas e noturnas (que poderá ser observada no segundo artigo desta tese) e de trabalhadoras diurnas e noturnas (apresentadas no terceiro artigo).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo 1

6.1 Reduced melatonin synthesis in pregnant night workers: metabolic implications for offspring (Submetido ao periódico Medical Hypothesis).

O primeiro manuscrito que compõe esta tese, apresentado a seguir, aborda a hipótese investigada ao longo de todo o estudo, na qual possíveis alterações na ritmicidade circadiana e na produção de melatonina ocasionada pelo trabalho noturno, em estágios-chave da vida humana, pode afetar a programação metabólica intra-uterina, levando potencialmente a distúrbios metabólicos nos filhos.

Reduced melatonin synthesis in pregnant night workers: metabolic implications for offspring.

Nehme P.A ¹, Amaral F ², Lowden A³, Skene D.J ⁴, Cipolla-Neto J ⁵, Moreno C.R.C^{1,3}

1 School of Public Health, University of São Paulo

2 Department of Physiology, Federal University of São Paulo

3 Stress Research Institute, University of Stockholm

4 Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey

5 Department of Physiology and Biophysics Neurobiology Lab, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo

Corresponding author Claudia R.C. Moreno at:

Department of Environmental Health, School of Public Health, University of São Paulo.

Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César, 01246-904, São Paulo, São Paulo, Brazil.

Phone: +55 11 3061-7905.

E-mail address: crmoreno@usp.br

Abstract

Several novel animal studies have shown that intrauterine metabolic programming can be modified in the event of reduced melatonin synthesis during pregnancy, leading to glucose intolerance and insulin resistance in the offspring. It is therefore postulated that female night workers when pregnant may expose the offspring to unwanted health threats. This may be explained by the fact that melatonin is essential for regulating energy metabolism and can influence reproductive activity. Moreover, the circadian misalignment caused by shift work affects fertility and the fetus, increasing the risk of miscarriage, premature birth and low birth weight, phenomena observed in night workers. Thus, we hypothesize that light-induced melatonin suppression as a result of night work may alter intrauterine metabolic programming in pregnant women , potentially leading to metabolic disorders in their offspring.

Keywords: pregnancy, offspring, melatonin, metabolism, shift work.

Introduction

Night workers experience a misalignment between their endogenous circadian timing system and behavior associated with work hours (mistimed sleep/wake; light/dark; feeding/fasting)[1–3]. In addition, light at night can acutely suppress melatonin production [4–6]. In this paper we focus on the possible risks threats to reproductive status in women undertaking night work and experiencing light-induced melatonin suppression [7]. Above all, we discuss metabolic implications for offspring due to maternal melatonin suppression.

Melatonin is an indoleamine synthesized in most animals and plants [8]. In mammals melatonin is produced primarily by the pineal gland. The light/dark cycle entrains the circadian oscillator in the hypothalamic suprachiasmatic nuclei (SCN), which in turn, entrains the pineal melatonin rhythm. Melatonin production occurs at night [9], and circulates from the pineal gland via the bloodstream and cerebrospinal fluid to other tissues of the body [10]. However, melatonin has several physiological actions besides signaling time of day or time of year information to the organism, such as its immunomodulatory [11], antioxidant [12] and cytostatic effects [13,14]. The light sensitivity of the system controls melatonin production, which together with the SCN, determines the duration of its synthesis [15]. Nevertheless, exposure to artificial light at night, as in the case of shift and night work, modifies melatonin production [16–18]. This occurs due to an acute effect of light at night on melatonin, light inhibiting its synthesis [19].

Although natural light differs from electric light, especially in terms of spectral composition and intensity, electric light is still a potent blocker of melatonin synthesis [5,6]. Moreover, recent studies have demonstrated a lower threshold for light intensity to suppress melatonin than previously reported [20]. The exposure to light at night has been shown to reduce melatonin levels with consequent circadian misalignment in night workers as discussed below [16].

Night work and health

Night work is common in contemporary society. The structure of modern society demands continuous production and/or services around the clock [21,22]. Across the world in industrialized societies it is estimated that approximately one in five workers work nights or irregular hours [23,24], where most are subjected to circadian misalignment where the behavioural cycles of sleep/wake and feeding/fasting are misaligned with the circadian timing system [25,26]. The circadian timing system is organized to facilitate behavioral and physiological adaptation (including sleep) to the 24-hour light-dark cycle [27]. In mammals, in addition to the “master” timing system located in the hypothalamic SCN, peripheral oscillators occur in the brain and throughout the body [28,29]. The SCN clock contributes to the regulation of body temperature, secretion of hormones melatonin and cortisol, sleep and wakefulness [30–32].

Studies investigating the effects of night work on workers’ health have revealed that non-usual working hours can pose a health risk by directly acting on metabolic processes, for instance affecting body mass regulation, gut efficiency and metabolic rate [33–36]. Detrimental effects have been observed in lipid and carbohydrate metabolism, as well as in insulin resistance [37,38]. The negative impacts of night work also include changes in sleep and wakefulness [23,39], and consequent alterations in meal timing [40–42] and physical activity [43,44]. Shift work has been strongly associated with cardiovascular diseases [45], gastrointestinal [1] and metabolic disorders [46–48], and cancer [49]. Although there is less strong evidence linking shift work to mental health problems and reproduction-related problems, a few studies show its association with these factors such as depression [50], and occurrence of miscarriage [7], among other effects related to reproduction [7,51]. The social impact of changes in the pattern of family activities has also been reported [52].

Most of these adverse effects stem from misalignment of circadian timing and behavior (sleep/wake; feeding/fasting) defined by Erren et al. [25] as chronodisruption, a significant disturbance in circadian organization of the physiology, endocrinology, metabolism and behavior of living organisms, caused in part by exposure to light at night that leads to reduced melatonin synthesis [53].

Melatonin, shift work and reproductive activity

Melatonin is essential for regulating energy metabolism [54] but also for reproductive activity, promoting changes in the gonadal pituitary axis and prolactin secretion [55] and consequently modulating reproductive physiology [56,57]. Increased melatonin levels are associated with delayed puberty, and hypothalamic amenorrhea whereas decreased melatonin is found in precocious puberty [58,59]. Thus, it is increasingly relevant to study the association of melatonin with improvements in ovulation rate, luteal function and increased embryo viability [60,61]. In addition, deficiencies in melatonin production during pregnancy may alter intrauterine metabolic programming, potentially leading to glucose intolerance and insulin resistance in offspring [61–64].

Besides the acute effects on melatonin production due to light at night, shift workers may exhibit circadian misalignment and sleep deprivation which may affect fertility and the fetus, increasing the risk of miscarriage, premature birth and low birth weight [65,66]. Seron-Ferre et al. [67] analyzed the effects of circadian misalignment on the fetus and noted that this situation leads to alteration in the body temperature rhythm of newborns. Continuous exposure to light during pregnancy may increase the risk of spatial memory deficit in the adult life of the offspring in rats [68]. Most importantly, even under a light-dark cycle, the absence of melatonin in the mother during gestation impairs physical growth, neurodevelopment, and cognitive behavior in the offspring [69].

Notably, such factors (impaired physical growth, neurodevelopment, and cognitive behavior) are strong predictors of chronic diseases in adulthood. A relationship has been established between deleterious prenatal environment (e.g. malnutrition and/or fetal hypoxia) and the occurrence of diseases in adult life including hypertension, coronary heart disease, stroke, as well as metabolic and neurological disorders [70].

The mechanism by which melatonin plays a key role in the reproductive activity of numerous mammalian species [71] is via the transmission of photoperiodic information, which contributes to the seasonal modulation of reproductive activity [61]. Moreover, there is experimental evidence that maternal melatonin during pregnancy also provides a signal for the fetus [67,72]. Considering this signal follows a circadian rhythm, it suggests that a circadian pattern may be an important cue for fetal development as well to help the newborn to be entrained to the light-dark cycle after birth. Melatonin levels increase throughout the pregnancy, including in humans [73], which corroborates the idea of melatonin playing a role in fetal development.

Melatonin crosses the placenta freely and unaltered, entering fetal circulation and providing the fetus with photoperiodic signals [67,74,75]. Although circadian rhythms are established during the fetal period [76], the rhythms are initially synchronized to the mother's circadian timing system. Moreover, human fetuses have also shown circadian rhythmicity in sleep/wake and other behaviors [72,77]. The diurnal rhythmicity, however, is interrupted when mothers are exposed to constant light [78], conditions associated with melatonin suppression.

Metabolic effects due to changes in melatonin rhythm

As mentioned earlier, melatonin has an important role in optimizing energy balance and body weight regulation [79], crucial events for metabolic health [10,80]. Diseases such as

type 2 diabetes, coronary artery disease, hypertension and obesity may be related to impaired intrauterine development. This phenomenon called “programming” or "hypothesis of fetal origin diseases" refers to permanent changes in the structure, physiology or metabolism of certain organs, caused by stimuli or diseases during the intrauterine development period [81,82].

Results of studies linking the external and internal environment during pregnancy to effects on body composition of the offspring highlight that this period is crucial in the genesis of obesity and possibly numerous other diseases [83,84]. In a study with rats, Diaz and Blasquez [85] concluded that the removal of the pineal had a significant impact on plasma glucose, insulin and glucagon secretions. These authors investigated three groups of animals, controls, pinealectomized rats and pinealectomized and melatonin-treated rats. Baseline glucose, insulin and glucagon levels were evaluated after administration of arginine and glucose. The animals were kept under controlled lighting conditions, with alternating cycles of 12 hours of light and dark. The results of this study indicated that the pinealectomized animals had the highest levels of glucose, the animals treated with melatonin had intermediary levels of glucose and the lowest levels were found in the controls. In addition, pinealectomized rats showed changes in insulin levels, evidenced by changes in glycogenesis and glucose uptake, highlighting the inverse relationship between insulin and glucagon levels in pinealectomized animals. Finally, treatment with melatonin partially restored the levels of insulin and glucagon in pinealectomized animals emphasizing the importance of pineal to metabolism. However, the functional interplay between melatonin and insulin was demonstrated by Lima et al. [86]. In this study, the authors showed for the first time that the absence of melatonin lead to impaired glucose tolerance and a state of insulin resistance. Later on, the same group demonstrated that melatonin, acting through its MT1 and MT2 receptors,

was able to phosphorylate the insulin receptor potentiating insulin action either in the central nervous system or in the periphery [87,88].

Given melatonin's key role in the homeostasis of carbohydrate metabolism, Van Cauter and others [89–91] elucidated the pathways by which pineal melatonin may act as a modulator of glucose metabolism, considering that there is no pattern in glucose tolerance over the day, either through food intake or another kind of glucose intake [90]. To reinforce such an hypothesis, studies with animal models have shown increased insulin levels during the day and reduced levels of insulin concomitant with elevated glucose levels at night, concurrently with melatonin elevation [92,93]. In addition, melatonin has a stimulatory effect on glucagon and pancreatic α cells and, on the action of hepatic glucagon in the human liver [94,95]. Increased release of glucagon occurs in response to stimulation of human pancreatic cells which in turn promotes insulin secretion [96].

The action exerted by endogenous melatonin occurs through interaction with its membrane receptors, MT1 and MT2, on the cell. A reaction mediated by these receptors triggers the release of inhibitory G proteins, with consequent decrease in adenylyl-cyclase activity and reduction of cAMP. Through the use of antagonists of these receptors (4-phenyl-2-propionamidotetralin and luzindole), the importance of melatonin in the regulation of leptin expression has been shown [97,98]. Animal models have shown that the influence of feeding behavior potentially promotes physical changes, such as affecting the fat-lean mass ratio, which could lead to obesity [99–101] Appetite hormones such as leptin may be related to this process [102–104].

In summary, there is some evidence that shift work can affect fetal development. Melatonin in some models has been shown to affect reproductive function and is important in fetal development and metabolic programming. Shift workers are exposed to light at night,

which in turn is known to suppress melatonin synthesis. Based on these assumptions, we have formulated the following hypothesis.

The hypothesis:

The cited literature suggests that aspects of modern life, such as night work and shift work, may alter circadian rhythmicity and melatonin production [105,106] in key stages of human life, such as the reproductive stage, given the fact that pregnant women may also engage in night work. There is strong evidence of reduced melatonin production in night workers as well as negative health effects although studies on fetal programming have been carried out using animal models. We thus hypothesize that the light-induced suppression of melatonin in pregnant night workers may affect intrauterine metabolic programming, potentially leading to metabolic disorders in the offspring.

Disclosure:

The authors declare no conflict of interest.

Funding:

This work was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (2014/50457-0 and 2016/11155-3); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES– Finance Code 001; CAPES/Stint (021/14); and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico -CNPq (142140/2015-5).

REFERENCES

- [1] Knutsson A, Bøggild H. Gastrointestinal disorders among shift workers. *Scand J Work Environ Health* 2010;36:85–95. doi:10.5271/sjweh.2897.
- [2] McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlman TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111:17302–7. doi:10.1073/pnas.1412021111.
- [3] Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian rhythm and sleep disruption: Causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr Rev* 2016;37:584–608. doi:10.1210/er.2016-1083.
- [4] Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* 2000;526 Pt 3:695–702. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00695.x.
- [5] Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci* 2001;21:6405–12. doi:21/16/6405 [pii].
- [6] Thapan K, Arendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: Evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol* 2001;535:261–7. doi:10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00261.x.
- [7] Palmer KT, Bonzini M, Harris EC, Linaker C, Bonde JP. Europe PMC Funders Group Work activities and risk of prematurity , low birthweight and pre- eclampsia : an updated review with meta-analysis 2013;70:213–22. doi:10.1136/oemed-2012-101032.Work.
- [8] Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Reports* 2009;61:383–410. doi:10.1016/S1734-1140(09)70081-7.
- [9] Arendt J. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 2005;20:291–303. doi:10.1177/0748730405277492.
- [10] Saarela S, Reiter RJ. Function of melatonin in thermoregulatory processes. *Life Sci* 1994;54:295–311. doi:10.1016/0024-3205(94)00786-1.
- [11] Maestroni GJM, Conti A. The pineal neurohormone melatonin stimulates activated CD4+, Thy-1+ cells to release opioid agonist(s) with immunoenhancing and anti-stress properties. *J Neuroimmunol* 1990;28:167–76. doi:10.1016/0165-5728(90)90031-H.
- [12] Poeggeler B, Thuermann S, Dose A, Schoenke M, Burkhardt S, Hardeland R. Melatonin's unique radical scavenging properties - Roles of its functional substituents as revealed by a comparison with its structural analogs. *J Pineal Res* 2002;33:20–30. doi:10.1034/j.1600-079X.2002.01873.x.
- [13] Hill SM, Teplitzky S, Ram PT, Kiefer T, Blask DE, Spriggs LL, et al. Melatonin synergizes with retinoic acid in the prevention and regression of breast cancer. *Adv Exp Med Biol* 1999;460:345–62.
- [14] Kiefer T, Ram PT, Yuan L, Hill SM. Melatonin inhibits estrogen receptor transactivation and cAMP levels in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002;71:37–45. doi:10.1023/A:1013301408464.

- [15] Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 2005;28:152–7. doi:10.1016/j.tins.2004.12.009.
- [16] Dumont M, Lancet V, Cadieux-Viau R, Paquet J. Melatonin production and light exposure of rotating night workers. *Chronobiol Int* 2012. doi:10.3109/07420528.2011.647177.
- [17] Guyon A, Balbo M, Morselli LL, Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, et al. Adverse effects of two nights of sleep restriction on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2861–8. doi:10.1210/jc.2013-4254.
- [18] Dugaard S, Garde AH, Bonde JPE, Christoffersen J, Hansen ÅM, Markvart J, et al. Night work, light exposure and melatonin on work days and days off. *Chronobiol Int* 2017. doi:10.1080/07420528.2017.1327867.
- [19] Rollag MD, Welsh MG, Klein DC. Effect of acute light exposure upon melatonin content, NAT activity, and nuclear volume in the gerbil pineal complex. *J Pineal Res* 1984;1:339–47. doi:10.1111/j.1600-079X.1984.tb00224.x.
- [20] Vartanian G V., Li BY, Chervenak AP, Walch OJ, Pack W, Ala-Laurila P, et al. Melatonin suppression by light in humans is more sensitive than previously reported. *J Biol Rhythms* 2015;30:351–4. doi:10.1177/0748730415585413.
- [21] Costa G, Akerstedt T, Nachreiner F, Baltieri F, Carvalhais J, Folkard S, et al. Flexible working hours, health, and well-being in Europe: Some considerations from a SALSTA project. *Chronobiol Int* 2004;21:831–44. doi:10.1081/LCBI-200035935.
- [22] Costa G, Di Milia L. Introductory overview - 19th international symposium on shiftwork and working time: Health and well-being in the 24-h society. *Chronobiol Int* 2010;27:889–97. doi:10.3109/07420528.2010.488606.
- [23] Harrington JM. Health effects of shift work and extended hours of work. *Occup Environ Med* 2001. doi:10.1136/oem.58.1.68.
- [24] Costa G. Sleep deprivation due to shift work. vol. 131. 1st ed. Elsevier B.V.; 2015. doi:10.1016/B978-0-444-62627-1.00023-8.
- [25] Erren TC, Reiter RJ, Piekarski C. Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften* 2003;90:485–94. doi:10.1007/s00114-003-0468-6.
- [26] Moreno CRDC, Fischer FM, Rotenberg L. A saúde do trabalhador na sociedade 24 horas. *São Paulo Em Perspect* 2003;17:34–46. doi:10.1590/S0102-88392003000100005.
- [27] Beersma DGM, Gordijn MCM. Circadian control of the sleep-wake cycle. *Physiol Behav* 2007;90:190–5. doi:10.1016/j.physbeh.2006.09.010.
- [28] Weaver DR. The Suprachiasmatic Nucleus: A 25-Year Retrospective. *J Biol Rhythms* 1998;13:100–12. doi:10.1177/074873098128999952.
- [29] Damiola F, Le Minli N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev* 2000;14:2950–61. doi:10.1101/gad.183500.
- [30] Morris CJ, Aeschbach D, Scheer FAJL. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol* 2012.

doi:10.1016/j.mce.2011.09.003.

- [31] Wehr TA, Aeschbach D, Jr WCD. Evidence for a biological dawn and dusk in the human circadian timing system. - PubMed - NCBI 2001;937–51.
- [32] Scheer FAJL, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, et al. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:20541–6. doi:10.1073/pnas.1006749107.
- [33] Knutsson A, Boggild H. Shiftwork and cardiovascular disease: review of disease mechanisms. *Rev Environ Health* 2000;15:359–72.
- [34] Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58:747–52. doi:10.1136/oem.58.11.747.
- [35] De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2009;38:848–54. doi:10.1093/ije/dyn360.
- [36] Marqueze EC, Ulhôa MA, Moreno CRC. Irregular working times and metabolic disorders among truck drivers: A review. *Work* 2012;41:3718–25. doi:10.3233/WOR-2012-0085-3718.
- [37] Pietroiusti A, Neri A, Somma G, Coppeta L, Iavicoli I, Bergamaschi A, et al. Incidence of metabolic syndrome among night-shift healthcare workers. *Occup Environ Med* 2010;67:54–7. doi:10.1136/oem.2009.046797.
- [38] Biggi N, Consonni D, Galluzzo V, Sogliani M, Costa G. Metabolic syndrome in permanent night workers. *Chronobiol Int* 2008;25:443–54. doi:10.1080/07420520802114193.
- [39] Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Chic Ill)* 2003;53:89–94. doi:10.1093/occmed/kqg046.
- [40] Ketchum ES, Morton JM. Disappointing weight loss among shift workers after laparoscopic gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2007;17:581–4. doi:10.1007/s11695-007-9100-8.
- [41] Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, et al. Effect of shift work on body mass index and metabolic parameters. *Scand J Work Environ Health* 2007;33:45–50. doi:10.5271/sjweh.1063.
- [42] Lowden A, Moreno C, Holmbäck U, Lennernäs M, Tucker P. Eating and shift work - Effects on habits, metabolism, and performance. *Scand J Work Environ Heal* 2010;36:150–62. doi:10.5271/sjweh.2898.
- [43] Bøggild H, Jeppesen HJ. Intervention in shift scheduling and changes in biomarkers of heart disease in hospital wards. *Scand J Work Environ Heal* 2001;27:87–96. doi:10.5271/sjweh.594.
- [44] Hakola T, Paukkonen M, Pohjonen T. Less quick returns--greater well-being. *Ind Health* 2010;48:390–4. doi:JST.JSTAGE/indhealth/MSSW-02 [pii].
- [45] Vyas M V., Garg AX, Iansavichus A V., Costella J, Donner A, Laugsand LE, et al. Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2012;345:e4800–e4800. doi:10.1136/bmj.e4800.

- [46] Silva-Costa A, Rotenberg L, Nobre AA, Schmidt MI, Chor D, Griep RH. Gender-specific association between night-work exposure and type-2 diabetes: results from longitudinal study of adult health, ELSA-Brasil. *Scand J Work Environ Health* 2015;41:569–78. doi:10.5271/sjweh.3520.
- [47] Wang F, Zhang L, Zhang Y, Zhang B, He Y, Xie S, et al. Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. *Obes Rev* 2014;15:709–20. doi:10.1111/obr.12194.
- [48] Proper KI, Van De Langenberg D, Rodenburg W, Vermeulen RCH, Van Der Beek AJ, Van Steeg H, et al. The relationship between shift work and metabolic risk factors: A systematic review of longitudinal studies. *Am J Prev Med* 2016;50:e147–57. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.013.
- [49] Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the Nurses' Health Study. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2001;93:1563–8. doi:10.1093/jnci/93.20.1563.
- [50] Lee A, Myung S-K, Cho JJ, Jung Y-J, Yoon JL, Kim MY. Night shift work and risk of depression: meta-analysis of observational studies. *J Korean Med Sci* 2017;32:1091–6. doi:10.3346/jkms.2017.32.7.1091.
- [51] Stocker LJ, MacKlon NS, Cheong YC, Bewley SJ. Influence of shift work on early reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014;124:99–110. doi:10.1097/AOG.0000000000000321.
- [52] Haines VY, Marchand A, Rousseau V, Demers A. The mediating role of work-to-family conflict in the relationship between shiftwork and depression. *Work Stress* 2008;22:341–56. doi:10.1080/02678370802564272.
- [53] Richter HG, Torres-Farfri C, Rojas-García PP, Campino C, Torrealba F, Serón-Ferré M. The circadian timing system: Making sense of day/night gene expression. *Biol Res* 2004;37:11–28. doi:10.4067/S0716-97602004000100003.
- [54] Amaral FG, Castrucci AM, Cipolla-Neto J, Poletini MO, Mendez N, Richter HG, et al. Environmental control of biological rhythms: Effects on development, fertility and metabolism. *J Neuroendocrinol* 2014;26:603–12. doi:10.1111/jne.12144.
- [55] Reiter RJ, Tan D-X, Manchester LC, Paredes SD, Mayo JC, Sainz RM. Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod* 2009;81:445–56. doi:10.1095/biolreprod.108.075655.
- [56] Pévet P, Agez L, Bothorel B, Saboureaux M, Gauer F, Laurent V, et al. Melatonin in the multi-oscillatory mammalian circadian world. *Chronobiol Int* 2006;23:39–51. doi:10.1080/07420520500482074.
- [57] Johnston JD, Skene DJ. Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin. *J Endocrinol* 2015;226:T187–98. doi:10.1530/JOE-15-0119.
- [58] Cavallo A. Melatonin and human puberty: Current perspectives. *J Pineal Res* 1993;15:115–21. doi:10.1111/j.1600-079X.1993.tb00517.x.
- [59] Lampiao F. New developments of the effect of melatonin on reproduction. *World J Obstet Gynecol* 2013;2:15. doi:10.5317/wjog.v2.i2.15.

- [60] Silman RE. Melatonin: a contraceptive for the nineties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;49:3–9. doi:10.1016/0028-2243(93)90099-X.
- [61] Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, et al. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod Toxicol* 2008. doi:10.1016/j.reprotox.2008.03.005.
- [62] Landgraf D, Koch CE, Oster H. Embryonic development of circadian clocks in the mammalian suprachiasmatic nuclei. *Front Neuroanat* 2014. doi:10.3389/fnana.2014.00143.
- [63] Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zhiu CD, Zagrean AM. Role of melatonin in embryo fetal development. *J Med Life* 2014;7:488–92. doi:25713608.
- [64] Ferreira DS, Amaral FG, Mesquita CC, Barbosa APL, Lellis-Santos C, Turati AO, et al. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS One* 2012. doi:10.1371/journal.pone.0038795.
- [65] Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Chic Ill)* 2003;53:103–8. doi:10.1093/occmed/kqg048.
- [66] Croteau A, Marcoux S, Brisson C. Work activity in pregnancy, preventive measures, and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant. *Am J Public Health* 2006;96:846–55. doi:10.2105/AJPH.2004.058552.
- [67] Serón-Ferré M, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Vilches N, Valenzuela FJ, Reynolds HE, et al. Circadian rhythms in the fetus. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349:68–75. doi:10.1016/j.mce.2011.07.039.
- [68] Vilches N, Spichiger C, Mendez N, Abarzua-Catalan L, Galdames HA, Hazlerigg DG, et al. Gestational chronodisruption impairs hippocampal expression of NMDA receptor subunits Grin1b/Grin3a and spatial memory in the adult offspring. *PLoS One* 2014;9:17–9. doi:10.1371/journal.pone.0091313.
- [69] Motta-Teixeira LC, Machado-Nils AV, Battagello DS, Diniz GB, Andrade-Silva J, Silva S, et al. The absence of maternal pineal melatonin rhythm during pregnancy and lactation impairs offspring physical growth, neurodevelopment, and behavior. *Horm Behav* 2018;105:146–56. doi:10.1016/j.yhbeh.2018.08.006.
- [70] Gluckman PD. Effect of in utero and early life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359:61–73. doi:10.1056/NEJMr0708473.Effect.
- [71] Reiter RJ. Melatonin and human reproduction. *Ann Med* 1998;30:103–8. doi:10.3109/07853899808999391.
- [72] Serón-Ferré M, Ducsay CA, Valenzuela GJ. Circadian rhythms during pregnancy. *Endocr Rev* 1993;14:594–609. doi:10.1210/edrv-14-5-594.
- [73] Deguchi T. Ontogenesis of a biological clock for serotonin:acetyl coenzyme A N-acetyltransferase in pineal gland of rat (circadian/neural regulation/melatonin). *Physiology* 1975;72:2814–8.
- [74] Reppert SM, Chez RA, Anderson A, Klein DC. Maternal-fetal transfer of melatonin in the non-human primate. *Pediatr Res* 1979;13:788–91. doi:10.1203/00006450-197906000-00015.

- [75] Yellon SM, Longo LD. Melatonin rhythms in fetal and maternal circulation during pregnancy in sheep. *Am J Physiol* 1987;252:E799-802. doi:10.1152/ajpendo.1987.252.6.E799.
- [76] Serón-Ferré M, Torres-Farfán C, Forcelledo ML, Valenzuela GJ. The development of circadian rhythms in the fetus and neonate. *Semin Perinatol* 2001;25:363–70. doi:10.1053/sper.2001.29037.
- [77] Mirmiran M, Maas YGH, Ariagno RL. Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2003;7:321–34. doi:10.1053/smr.2002.0243.
- [78] Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Patterns of gross fetal body movements over 24-hour observation intervals during the last 10 weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:363–71. doi:10.1016/S0002-9378(16)32375-4.
- [79] Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: A review. vol. 56. 2014. doi:10.1111/jpi.12137.
- [80] Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update* 2014;20:293–307. doi:10.1093/humupd/dmt054.
- [81] Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease—the hypothesis revisited. *Bmj* 1999;319:245. doi:10.1136/bmj.319.7204.245.
- [82] Iliadou A. Low birthweight and Type 2 diabetes: A study on 11 162 Swedish twins. *Int J Epidemiol* 2004;33:948–53. doi:10.1093/ije/dyh117.
- [83] Whitaker R, Wright J, Pepe M, Seidel K, Dietz W. Predicting obesity in young adulthood from childhood. *Massachusetts Med Soc* 1997;337:869–73. doi:10.1056/NEJM199709253371301.
- [84] Ross MG, Desai M. Developmental programming of offspring obesity, adipogenesis, and appetite. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:529–36. doi:10.1097/GRF.0b013e318299c39d.
- [85] Diaz B, Blazquez E. Effect of Pinealectomy on plasma glucose, insulin and glucagon levels in the rat. *Horm Metab* 1986;18:225–9.
- [86] Lima FB, Machado UF, Bartol I, Seraphim PM, Sumida DH, Moraes SM, et al. Pinealectomy causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol* 1998;275:E934–41.
- [87] Anhe GF, Caperuto LC, Pereira-Da-Silva M, Souza LC, Hirata AE, Velloso LA, et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem* 2004. doi:10.1111/j.1471-4159.2004.02514.x.
- [88] Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J, Curi R, Carvalho CRO, Anhe GF, et al. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res* 2008;44:88–94. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00493.x.
- [89] Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991;88:934–42. doi:10.1172/JCI115396.

- [90] Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 1997;18:716–38. doi:10.1210/er.18.5.716.
- [91] Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:4453–8. doi:10.1073/pnas.0808180106.
- [92] Bizot-Espiard JG, Double A, Guardiola-Lemaitre B, Delagrangé P, Ktorza A, Penicaud L. Diurnal rhythms in plasma glucose, insulin, growth hormone and melatonin levels in fasted and hyperglycaemic rats. *Diabetes Metab* 1998.
- [93] la Fleur SE, Kalsbeek a, Wortel J, van der Vliet J, Buijs RM. Role for the pineal and melatonin in glucose homeostasis: pinealectomy increases night-time glucose concentrations. *J Neuroendocrinol* 2001. doi:10.1046/j.1365-2826.2001.00717.x.
- [94] Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005. doi:10.1001/archinte.165.8.863.
- [95] Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers G-J, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010. doi:10.1210/jc.2009-2430.
- [96] Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res* 2008;44:273–9. doi:10.1111/j.1600-079X.2007.00523.x.
- [97] Masana MI, Dubocovich ML. Melatonin receptor signaling: finding the path through the dark. *Sci STKE* 2001;107:39–39. doi:10.1126/stke.2001.107.pe39.
- [98] Alonso-Vale MIC, Andreotti S, Peres SB, Anhê GF, das Neves Borges-Silva C, Neto JC, et al. Melatonin enhances leptin expression by rat adipocytes in the presence of insulin. *Am J Physiol Metab* 2005;288:E805–12. doi:10.1152/ajpendo.00478.2004.
- [99] Gibson T, Stimmler L, Jarrett RJ, Rutland P, Shiu M. Diurnal variation in the effects of insulin on blood glucose, plasma non-esterified fatty acids and growth hormone. *Diabetologia* 1975;11:83–8. doi:10.1007/BF00422823.
- [100] Montano ME, Molpeceres V, Mauriz JL, Garzo E, Cruz IBM, González P, et al. Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male Wistar rats. *Nutr Hosp* 2010;25:931–8. doi:10.3305/nh.2010.25.6.4803.
- [101] Zanuto R, Siqueira-Filho MA, Caperuto LC, Bacurau RFP, Hirata E, Peliciari-Garcia RA, et al. Melatonin improves insulin sensitivity independently of weight loss in old obese rats. *J Pineal Res* 2013;55:156–65. doi:10.1111/jpi.12056.
- [102] Barrios Y, Díaz N, Meertens L, Naddaf G, Solano L, Fernández M, et al. Leptina sérica, su relación con peso y distribución de grasa corporal en mujeres posmenopáusicas. *Nutr Hosp* 2010;25:80–4. doi:10.3305/nh.2010.25.1.4273.
- [103] Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, et al. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:74–8. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02176.x.

- [104] Cambuli VM, Musiu MC, Incani M, Paderi M, Serpe R, Marras V, et al. Assessment of adiponectin and leptin as biomarkers of positive metabolic outcomes after lifestyle intervention in overweight and obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3051–7. doi:10.1210/jc.2008-0476.
- [105] Wehr TA. Photoperiodism in humans and other primates: Evidence and implications. *J Biol Rhythms* 2001;16:348–64. doi:10.1177/074873001129002060.
- [106] Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: Circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control* 2006;17:489–500. doi:10.1007/s10552-005-9015-4.

Artigo 2

6.2 Artigo 02 - Melatonin profiles during the third trimester of pregnancy and health status in the offspring among day and night workers: a case series study (Submetido ao periódico Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms).

Nesta seção apresentamos o segundo manuscrito, produzido com os dados das trabalhadoras gestantes e seus recém-nascidos. Os resultados indicam a redução da produção da melatonina entre as trabalhadoras noturnas e sugerem algum efeito nos valores de Apgar dos filhos.

Melatonin profiles during the third trimester of pregnancy and health status in the offspring among day and night workers: a case series study

Nehme PA¹, Amaral FG², Middleton B³, Lowden A⁴, Marqueze E^{1,5}, França-Junior I¹, Antunes JLF¹, Cipolla-Neto J⁶, Skene DJ³, Moreno CRC^{1,4}

1 School of Public Health, University of São Paulo

2 Department of Physiology, Federal University of São Paulo

3 Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey

4 Stress Research Institute, University of Stockholm

5 Catholic University of Santos

6 Department of Physiology and Biophysics Neurobiology Lab, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo

Corresponding author:

Moreno CRC

crmoresno@usp.br

School of Public Health

University of São Paulo

Av. Dr. Arnaldo, 715 - São Paulo – SP

CEP - 01246-904

Brazil

Declarations of interest: none

Abstract

Successful pregnancy requires adaptation in maternal physiology. During intrauterine life the mother's circadian timing system supports successful birth and postnatal development. Maternal melatonin is important to transmit circadian timing and day length to the fetus. This study aims to describe the third trimester of pregnancy among day (n=5) and night (n=3) workers by assessing their melatonin levels in a natural environment. Additionally, we describe the worker's metabolic profiles and compare the health status of the newborns between groups of day and night working mothers. Our results indicate an occurrence of assisted delivery (cesarean and forceps) among night workers. Moreover, the newborns of night workers showed a significantly lower Apgar index ($p<0.04$) and breastfeeding difficulty indicating a worse condition to deal with the immediate outside the womb environment. The aMT6s acrophase was at 4:21h for night workers, which was later than day workers (1:52h; $p<0.05$). Additionally, there was significantly lower night-time melatonin production among pregnant night workers compared to day workers ($p<0.04$). These findings may be related to light-induced suppression of melatonin that occurs during night work. We conclude that night work and consequent exposure to light at unconventional times might compromise the success of pregnancy and the health of the newborn. Further studies need to be carried out to monitor pregnancy and newborn health in pregnant night workers.

Keywords: pregnancy, melatonin, offspring, metabolic disturbances, premature birth, shift work.

1. Introduction

There is a close relationship between an optimal pregnancy and a healthy transition to postnatal life (Steegers et al., 2016). An increase of non-communicable diseases (Alwan et al., 2010) such as obesity (Proper et al., 2016) and diabetes (Gan et al., 2015) has led to a global disease burden, which among other factors might be a consequence of non-adequate prenatal conditions (Hanson et al., 2011). In this context, pregnancy seems to be an important period to prevent non-communicable diseases in the offspring.

In a study with mice there was evidence that during pregnancy the mother's circadian rhythm gives support to successful birth and postnatal development (Smarr et al., 2017). The circadian timing system of the non-human fetus, however, is not completely developed or is organized differently from that of the adult (Landgraf et al., 2014). This could explain how pregnancy *per se* represents a crucial time for the prevention of changes that would become chronic and definitely compromise the health of the offspring. Studies by Ferreira et al. (2012) and Varcoe et al. (2011) with non-human subjects suggested circadian misalignment and reduced melatonin synthesis may directly impact energy metabolism. Moreover, during the fetal development, it has been suggested that melatonin has a neuroprotective effect. The melatonin level is increased at the end of pregnancy, contributing

to the regulation of sleep patterns, which is important to the neurodevelopment of offspring (Gitto et al., 2013). Studies with rats showed that in addition to this effect, suppression of mother's melatonin over the pregnancy is related to intrauterine growth retardation (Mendez et al., 2012).

Melatonin, distributed ubiquitously in nature, has several functions among which include biological regulation of circadian rhythms, especially in mammals (Arendt, 2006; Epstein and Brzezinski, n.d.), neuroendocrine (Bass and Takahashi, 2010) and neuroimmunological functions (Carrillo-Vico et al., 2005), and reproductive action (Mahoney, 2010). Melatonin, a hormone, is produced primarily by the pineal gland. Pineal melatonin production is controlled by the circadian pacemaker located in the hypothalamic suprachiasmatic nuclei (SCN), restricting melatonin synthesis to the night (dark phase). This endogenous circadian rhythm of melatonin is synchronized to the environmental 24 h light/dark cycle.

In humans, melatonin production peaks around 02:00-03:00h (Skene and Arendt, 2006). Exposure to light at night acutely suppresses melatonin synthesis resulting in reduced levels in the circulation (Bojkowski et al., 1987; Weitzman et al., 1980). Light exposure at night which occurs during night work, has been hypothesized to contribute to some of the adverse effects of shift work, such as increased breast cancer risk (Stevens et al., 2011). Considering that, in general, a female night worker does not change shift during pregnancy (Palmer et al., 2013), the circadian misalignment caused by night work and the light exposure experienced at night may affect melatonin production (Dumont et al., 2012) and consequently, fetus health.

Night work is a permanent situation around the world. Some countries (e.g. Spain, Germany and other EU countries) do not allow women to do night work during pregnancy, and permit the pregnant woman to transfer to day work as a strategy to promote maternal health and reduce risks of spontaneous abortion/miscarriage (Bonde et al., 2014). By contrast, in Brazil, there are no rules about working night shifts during pregnancy (Campanhole & Campanhole, 1994).

Circadian misalignment, such as occurs during night work, involves disturbances in the temporal organization of many physiological parameters such as hormones, sleep-wake cycle and temperature due to misalignment with external time cues and behaviour. This may affect the pregnant mother and the fetus with negatives consequences for both, such as increased risk of miscarriage (Fernandez et al., 2016) and low birth-weight (Tustin et al., 2004; Zhu et al., 2004). Moreover, circadian misalignment may influence development of the newborn,

increasing the risk of developing chronic disease in adult life (Lehnen et al., 2013). A recent study by Strohmaier et al. (2018) has added some controversial points to the discussion. This study investigated possible associations of maternal history of work hours and outcomes in offspring, such as weight from early life to adolescence. The authors evaluated the maternal rotating night shifts prior to gestation and, during the pregnancy, the number of night shifts. The results suggest that rotating night shift prior to pregnancy does not influence the offspring's weight and height at 5 years of age. However, the risk of children being obese or overweight is 11% throughout adolescence and in adulthood (relative risk = 1.11 ; 95% CI: 1.02-1.21). Thus, the authors concluded that further studies are needed to determine the risk for the development of overweight and obesity among the offspring of mothers who worked at night work before and during pregnancy (Strohmaier et al., 2018).

Additionally, there is strong evidence that melatonin levels differ between day and night shift workers (Daugaard et al., 2017; Liang Zhu et al., 2004) and differ between work days and days off (Daugaard et al., 2017). However, according to Dumont and colleagues these differences could be related to total melatonin production, and not necessarily related to a reduction of melatonin excretion at work (during night work) (Dumont et al., 2012).

On the other hand, offspring whose mothers had a healthy lifestyle before pregnancy, as normal body weight, regular physical activity and no smoking, showed a decreased risk to develop obesity over the lifespan (Dhana et al., 2018). In addition, Devore et al. reported that larger differences (minimum/maximum) in photoperiod exposure throughout gestation may positively influence the risk of depression (Devore et al., 2018).

In short, it has been suggested that during pregnancy, either in human or non-human studies, that maternal melatonin plays an important role transmitting information about day and night fluctuations, day length and its seasonal variation to the fetus (Sáenz de Miera et al., 2017; Serón-Ferré et al., 2012, 1993; Weaver et al., 1987).

Therefore, our aim was, firstly, to describe the third trimester of pregnancy among day and night workers by assessing their melatonin levels in a natural environment. Secondly, we aimed to measure metabolic profiles among day and night workers during pregnancy. Lastly, we compared the health status of the newborns between groups of day and night working mothers.

2. Material and Methods

2.1 Study population

Participants were recruited from a large hospital located in São Paulo, Brazil. The research was conducted from August 2016 to April 2017 after participants had signed the informed consent according to the guidelines of the Ethics Committee of University of São Paulo (number 1.581.480) and the Ethics Committee of the Hospital (number 463922147/001000). According to the original study protocol, the pregnant worker could be included in the sample at any gestational trimester. However, we only have melatonin data from pregnant night workers from the third trimester of pregnancy. Thus, we decided not report the first ($n = 2$ day workers) and second ($n = 2$ day workers) trimester data since we are not able to compare all workers.

The inclusion criteria were: absence of co-morbidity, and no visual problems. Day workers should not have undertaken night work in the past. All participants were nurses but one day worker was working at the health medical centre. Figure 1 shows the eligible participants according to the inclusion and exclusion criteria.

Pregnant day ($n=35$) and night workers ($n=20$) were invited to take part in the study (Figure 1). Out of 35, 15 pregnant day workers met the inclusion criteria and were eligible to enrol on the field study. Regarding night workers, 12 out of 20 met the inclusion criteria. However, in total only 9 night workers remained in the study (Figure 1).

Figure 1. Diagram of participant recruitment and selection.

2.2 Study protocol

The pregnant workers completed questionnaires giving information on demographics, work, and health status. Melatonin was quantified through measurement of its major metabolite in urine (6-sulfatoxymelatonin - aMT6s). All participants were followed for at least 10 days over the study (Figure 2A and 2B).

During the study, no attempt was made to alter the lifestyle, as such as the work schedule of the participants. Urine collection was performed by all participants at home and at work, with no control of environmental light exposure. However, all the participants were asked to avoid caffeinated drinks as well as strenuous exercise during the data collection.

Figure 2. Urine collection protocol of day (A) and night (B) pregnant workers.

For 10 days of the study, the pregnant night workers were instructed to collect sequential urine samples (before and after the night shift) for measurement of aMT6s (Figure 3A). The pregnant day workers followed the urine collection protocol on work days and days-off, over a 48 hours period (from 19:00 h to time to go to bed; from time to go to bed to the first urine next morning, and 12 hours over the day) (Figure 3B).

A

B

Figure 3 - Urine collection times of a pregnant night worker (A): ■ 19.00 to bed time; ■ from bed time to 1st urine of the day; ■ from 2nd urine of the day +12h over the day; ■ all urine produced during the night shift work; ■ from 2nd urine of the day +12h over the day; ■ 19.00 to bed time; ■ from bed time to 1st urine of the day; and a pregnant day worker (B): ■ 19.00 to bed time; ■ from bed time to 1st urine of the day; ■ from 2nd urine of the day +12h over the day; ■ 19.00 to bed time; ■ from bed time to 1st urine of the day; ■ from 2nd urine of the day +12h over the day.

Participants were required to void their bladders at the exact times as described in the protocol and were instructed to record the date and time of voiding each sample. Each urine void was collected in a different vial (500 mL or 2L plastic containers), and kept in a refrigerator. After 24 hours, the urine samples were sent to the laboratory in order to measure the total volume of each urine sample and a 10-mL urine aliquot from each container was stored (-20 C) prior to assay of aMT6s. Urinary aMT6s concentrations for each participant was quantified in the same assay run, and determined by ELISA (IBL, Hamburg, Germany),

according to the manufacturer's instructions (1.0 ng/mL, mean signal (Zero-Standard) – 2SD). The output for each sequential collection (ng/ml) was converted to ng/h and subjected to cosinor analysis to determine the peak time of production.

2.3 Health evaluation on mothers and offspring

All the pregnant participants had prenatal care with their physician of choice and all had records of their routine examinations. Metabolic measures, as body mass index, blood pressure and blood glucose levels over the trimesters were analysed in the present study. Moreover, we analyzed the presence of bleeding/hemorrhage and premature birth of the participants, as well as the type of childbirth, breast feeding 24 hours after birth and the continuity of breastfeeding.

The newborns were evaluated by the Apgar test, on the first- and fifth-minute of life. This procedure was done in order to evaluate five items of the physical examination of the newborn: heart rate, respiratory effort, muscle tone, reflex irritability and skin color. Each of the parameters is classified with a score of 0, 1 or 2, the final score being a maximum of 10. Heart rate was measured in heart beats per minute; breathing was checked by weak or vigorous weeping; muscle tone was analyzed by the flexibility and movement of the legs; reflexes were perceived by grimaces, coughs or sneezing before a specific stimulation; and color of the skin is characterized as pale, bluish or pink. The Apgar test is used to evaluate the immediate adjustment of the newborn to life outside the mother's womb. The results of the Apgar test assess this adjustment and determine whether the newborn will need medical care or not (American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, 2015).

2.3 Statistical Analysis

The average and standard deviation of metabolic data for each participant was calculated for both day-offs or workdays. The Mann Whitney test and the Student's t-test were used to compare the study groups. 6-Sulfatoxymelatonin profiles were assessed for all participants and population cosinor models were applied. The analysis was a hybrid-type of cosinor, using a cross-sectional sampling approach (few serial measurements from several individuals - experimental units). The 2-day time series (one working day and one day-off on both groups) of each participant was used, which in total was 6-data points for day workers and 7-data points for night workers. Then the population-mean cosinor was calculated. According to Cornelissen, 2014, "when data are collected as a function of time on 3 or more

individuals, the population-mean cosinor procedure renders it possible to make inferences concerning a population rhythm” (Cornelissen, 2014). Acrophase, amplitude, and MESOR of the aMT6s rhythm were estimated for each group (night and day workers). Only results that showed a significant fit to a cosine curve ($p < 0.05$) were considered. The data had normal distribution according to Shapiro-Wilk test ($p > 0.05$), and Levene test was 0.07. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 7 software (GraphPad Software, La Jolla, CA) and Stata 13.0 (Stata corp, Texas, USA).

3. Results

All but one day worker were over 30 years old (32 ± 4.1 years, mean $\pm$ SD). All participants were non-smokers and were free from medical illness. Three out of six day workers were nulliparous. All the night workers were multiparas, aged between 33 to 37 years old (35 ± 1.8 years, mean $\pm$ SD). All participants reported regular menstrual cycles. The day workers were overweight before the pregnancy (29.6 ± 7.5 kg/m², mean $\pm$ SD) compared to the night workers (23.4 ± 2.0 kg/m², mean $\pm$ SD). None presented anaemia during gestation. None of the participants took medication that could affect sleep and/or melatonin production.

Most of the participants were accustomed to exercise before pregnancy, however, this stopped during pregnancy (Table 1). All participants completed high school and some (33% of day and night workers) graduated from University. Although some of them dropped out the university, they have concluded high school, which is above the average education level in Brazil.

Urinary aMT6s profiles in pregnant day workers during the third trimester are shown in Figure 4.

Figure 4. aMT6s profiles (excretion rate, $\mu\text{g/h}$) across days-off and work days in pregnant day workers during the third trimester. Each graph (B, C, D, E, F) represents a different participant. ▨ day-off and ▩ workday.

Among night workers, only data from the third trimester were analysed. Their aMT6s profiles for nights-off and during night work are presented in Figure 5. For these participants, melatonin suppression was observed during the night shift, as shown by lower melatonin production during night work and higher levels at night before and/or after night shift (Figure 5). There was significant low night-time melatonin production among pregnant night workers (night work plus the next evening) compared to day workers (evening plus night after the day work) ($p < 0.04$; Mann Whitney test). The aMT6s acrophase was at 04:21h for night workers, which was later than day workers (1:52h; $p < 0.05$).

Figure 5. aMT6s profiles (excretion rate, $\mu\text{g/h}$) across work nights and nights-off in pregnant night workers during the third trimester. Each graph (G,H,I) represents a different participant. ■ night-off before night work; ■ night work and ■ night-off after night work.

Metabolic characteristics of the nine pregnant workers across the 3 trimesters of gestation are presented in Table 2. Day workers exhibited significantly higher pregestational BMI than night workers. Glucose and blood pressure levels were also higher among day workers than night workers.

Table 1. Participants' age, Body Mass Index, glucose and blood pressure over the three trimesters, according to their shift pattern.

	Age at start of study (years)	Body Mass Index (kg/m ²)				Glucose (mg/dl)			Blood Pressure (mmHg)		
		Trimester									
		Pregestational ¹	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd	1 st	2 nd	3 rd
Day workers											
A	34.2	35.8	34.8	36.5	38.2	92	150	178	120x60	130x110	120x80
BC	24.1	22.7	23.8	25.0	27.3	89	88	64	100x70	90x50	100x60
DE	37.7	40.6	37.2	35.5	35.0	121	100	82	140x100	120x80	110x60
F	30.9	21.3	21.1	25.4	27.4	85	88	71	100x70	90x60	100x60
mean	32.8	29.1	30.0	30.4	37.5	90	95	99	110x90	124x72	110x80
SD	32.7	27.9	29.0	30.1	31.2	99	90	88	110x90	110x70	110x70
	31.6	29.6*	29.3	30.5	32.8	96	102	97	113x80	111x74	108x68
	4.9	7.5	6	4.8	4.8	13	24	42	15x15	18x20	8x10
Night workers											
G	34.0	21.1	22.3	25.2	25.9	89	94	83	110x60	110x60	110x60
H	33.2	24.4	260	26.4	26.8	121	98	90	120x70	110x60	120x70
I	37.3	24.6	24.6	27.3	28.5	80	82	95	100x60	90x50	110x60
mean	34.8	23.4	24.3	26.3	27.1	97	91	89	110x63	103x57	113x63
SD	2.2	1.9	1	1.1	1.3	22	8	6	10x05	11x5	6x6

¹. pregestational=before pregnancy

During the pregnancy two out of three night workers were affected by premature birth and haemorrhage, even though they had no disorders at the beginning of pregnancy.

The offspring did not present health problems immediately after birth. The mean Apgar test score was, however, lower for the newborns of the night working mothers compared to the day working mothers (Table 2).

Table 2. Type of birth, birth weight, breastfeeding and Apgar information according the mother's shift.

Variable	Mother's shift	
	Day	Night
	n	n
Type of childbirth		
Natural	4	1
Surgery (cesarean)	2	1
Forceps	0	1
Breast feeding 24 hours after birth		
Yes	6	1
No	0	2
Continue Breastfeeding after 2 months¹		
Yes	5	2
No	1	1
Apgar		
1st minute	8.8*	7.6
5th minute	9.8*	8.6

¹One newborn of a night working mother was breastfeed after 2 months but not on the first 24 hours.

* $p < 0.04$; Mann Whitney test, Apgar score 0= minimum value (worst) 10= maximum value (excellent)

The predominant type of delivery among day workers was the natural one, whereas night workers presented different types of delivery (natural, cesarean and forceps). During the first 24 hours, two of the three newborns of night working mothers were not breastfeed. Thus, it is not surprising that 1/3 of the newborns after two months were already in the stage of weaning.

4. Discussion

The aim of this study was firstly to describe melatonin rhythms in the third trimester in both pregnant day and night workers and secondly to assess the health of the newborn in

day and night workers. Moreover, our results may provide insights about the melatonin production and work hours on 3rd trimester of gestation. Since evidence from animal models (Jud and Albrecht, 2006; Serón-Ferré et al., 2013) propose that maternal circadian misalignment would have negative effects on offspring health, studies looking at the effect of shift work on newborn health are needed. In some species, for example rats and sheep, the amount of melatonin during pregnancy was higher compared to the levels postpartum (Deguchi, 1975; Yellon and Longo, 1988). In humans, variation of serum melatonin levels over the pregnancy was observed by Tamura et al. (2008) with higher values near the end possibly preparing the fetus for birth. Experimental and clinical reports have suggested that reduction of maternal melatonin during pregnancy is a potential damage to the offspring, that could be explained by an epigenetic function of melatonin (Tain et al., 2014).

Our data have revealed some adverse effects on pregnant women who work at night. We observed bleeding and miscarriage in the night workers whereas the day workers did not show these symptoms. These results provide some evidence to support a link between maternal circadian misalignment such as occurs in night workers and gestational health. Shift work has been associated with risk of miscarriage and pre-term labor (McDonald et al., 1988; Zhu et al., 2004). Despite the small sample numbers in the present study differences between day and night workers were observed. Moreover, our results link night work, pregnancy and melatonin production and rhythmicity for the first time as far as we know. We observed significantly lower night-time melatonin production among pregnant night workers, and significant lower Apgar test score for the babies of night workers' mothers.

The significant reduction in the urinary 6-sulfatoxymelatonin levels on the night shift suggests that night work may disturb the rhythmicity of melatonin production in this population. In addition, aMT6s's acrophase was significantly later for the night workers than day workers. Night work increases a person's exposure to artificial light at night, which in turn suppresses melatonin synthesis (Bojkowski et al., 1987). It was not possible to observe how many days-off would be necessary to re-establish the night-time melatonin level, due to the data collection protocol.

Day workers showed urinary 6-sulfatoxymelatonin rhythms consistent with the normal profile for this hormone, peaking at night (Arendt, 2005, 1998; Montagnese et al., 2015). The similarity in aMT6s profiles on both days-off and workdays was expected, considering they were day workers sleeping at night and thus had no/little light exposure during the night. However, there were individual differences, and two day workers seem to be affected by the

early start times of work schedules, which might explain the lower levels of nocturnal melatonin in these participants.

In summary, we present for the first time, in a case series study conducted in the field, melatonin profiles during the third trimester of gestation and the impact of night work on the production of this hormone, since our study assessed melatonin levels during both day and night work as well as on days- and nights-off. The birth data from the offspring of the night workers may point to putative repercussions of night work for newborn health. Night workers presented proportionally more problems during pregnancy than day workers and, at birth, the offspring of the night workers showed lower Apgar scores and difficulty in immediate breastfeeding. These practices are recognized as key to long-term health maintenance, such as exclusive breastfeeding up to the sixth month of life.

This study has some limitations such as low sample size, which was lower than initially planned. Inclusion criteria such as having been working during conception and remain working at night were the main reasons for the reduced sample size. Another issue was the level of light exposure, known to be an acute suppressor of melatonin, that was not measured during sample collection at home or at the workplace.

It is relevant to highlight that labor activity has a central role in society, considering that other activities inherent to human living are developed around the work schedule (Costa et al., 2004; Eurofound and the International Labour Office, 2017). In this context, economy plays an important contribution to the changes in the structure of the work environment, which includes new work schedules, and consequently effects on lifestyle. At the same time, the world has observed expansion of the participation of women in the workforce, for instance in the European Union (EU), where from 2005 to 2015 female employment increased 4%. Although the trend on weekly working hours is declining, there is evidence that working night shifts will remain. Around 19% of workers in the EU reported working at night. Males mainly work at night, with 24% of men working in this shift, while women who work night shifts are under 15% (Eurofound and the International Labour Office, 2017).

5. Conclusions and remarks

There is currently a wide-ranging discussion about the deleterious effects of circadian misalignment such as occurs during night work, which may extend beyond the individual and be transmitted to the offspring. Studies using animal models have made significant progress in clarifying the extent to which shift work, especially night work and

consequent exposure to light, is the triggering factor for circadian misalignment. In addition, melatonin production is suppressed by night shift light exposure, which was corroborated by our results. It seems that very early start times of work schedules among day workers might also reduce melatonin production due to the early wake up times. Changes in the pattern of melatonin production might contribute to the development of gestational problems as we have observed among night workers. In addition, the offspring of the night workers showed a worse ability to deal with the immediate environment and to engage in breastfeeding nourishment. Longitudinal studies with offspring follow up need to be conducted to investigate the long-term effects of reduced melatonin production among pregnant night workers.

Funding:

This work was supported by the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP [grant numbers 2014/50457-0; 2016/11155-3]; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES– Finance Code 001; CAPES/Stint [grant numbers 021/14]; and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq [grant numbers 142140/2015-5].

6. References

- Alwan, A., MacLean, D.R., Riley, L.M., D’Espaignet, E.T., Mathers, C.D., Stevens, G.A., Bettcher, D., 2010. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: Progress and capacity in high-burden countries. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61853-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61853-3)
- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, A.C.O.O.A.G.C.O.O., 2015. The Apgar Score. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2651>
- Arendt, J., 2006. Melatonin and human rhythms, in: *Chronobiology International*. <https://doi.org/10.1080/07420520500464361>
- Arendt, J., 2005. Melatonin: Characteristics, concerns, and prospects. *J. Biol. Rhythms* 20, 291–303. <https://doi.org/10.1177/0748730405277492>
- Arendt, J., 1998. Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Rev. Reprod.* 3, 13–22. <https://doi.org/10.1530/ror.0.0030013>
- Bass, J., Takahashi, J.S., 2010. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science* (80-). <https://doi.org/10.1126/science.1195027>
- Bojkowski, C.J., Aldhous, M.E., English, J., Franey, C., Poulton, A.L., Skene, D.J., Arendt, J., 1987. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm. Metab. Res.* 19, 437–440. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1011846>
- Bonde, J.P.E., Jørgensen, K.T., Bonzini, M., Palmer, K.T., Keith, T., 2014. Europe PMC Funders Group Risk of miscarriage and occupational activity : a systematic review and meta-analysis regarding shift work , working hours , lifting , standing and physical workload. *Scand. J. Work. Environ. Heal.* 39, 325–334. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3337.Risk>
- Campanhole, A., Campanhole, H.L., Consolidação das leis do trabalho, legislação complementar. São Paulo, 90 edição, 1994.
- Carrillo-Vico, A., Guerrero, J.M., Lardone, P.J., Reiter, R.J., 2005. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:189>
- Cornelissen, G., 2014. Cosinor-based rhythmometry. *Theor. Biol. Med. Model.* 11, 1–24. <https://doi.org/10.1186/1742-4682-11-16>
- Costa, G., Akerstedt, T., Nachreiner, F., Baltieri, F., Carvalhais, J., Folkard, S., Dresen, M.F., Gadbois, C., Gartner, J., Sukalo, H.G., Harma, M., Kandolin, I., Sartori, S., Silverio, J., 2004. Flexible working hours, health, and well-being in Europe: Some considerations from a SALSTA project. *Chronobiol. Int.* 21, 831–844. <https://doi.org/10.1081/LCBI-200035935>
- Daugaard, S., Garde, A.H., Bonde, J.P.E., Christoffersen, J., Hansen, Å.M., Markvart, J., Schünssen, V., Skene, D.J., Vistisen, H.T., Kolstad, H.A., 2017. Night work, light exposure and melatonin on work days and days off. *Chronobiol. Int.* <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1327867>
- Deguchi, T., 1975. Ontogenesis of a biological clock for serotonin:acetyl coenzyme A N-acetyltransferase in pineal gland of rat (circadian/neural regulation/melatonin). *Physiology* 72, 2814–2818.
- Devore, E.E., Chang, S.C., Okereke, O.I., McMahon, D.G., Schernhammer, E.S., 2018. Photoperiod during maternal pregnancy and lifetime depression in offspring. *J. Psychiatr. Res.* 104, 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.004>
- Dhana, K., Zong, G., Yuan, C., Schernhammer, E., Zhang, C., Wang, X., Hu, F.B., Chavarro,

- J.E., Field, A.E., Sun, Q., 2018. Lifestyle of women before pregnancy and the risk of offspring obesity during childhood through early adulthood. *Int. J. Obes.* 42, 1275–1284. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0052-y>
- Dumont, M., Lancet, V., Cadieux-Viau, R., Paquet, J., 2012. Melatonin production and light exposure of rotating night workers. *Chronobiol. Int.* 29, 203–210. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.647177>
- Epstein, F.H., Brzezinski, A., n.d. Review Articles Mechanisms of Disease The New England Journal of Medicine MELATONIN IN HUMANS.
- Eurofound and the International Labour Office, 2017. Working anytime, anywhere: The effects on the world of work, Eurofound. <https://doi.org/10.2806/372726>
- Fernandez, R.C., Marino, J.L., Varcoe, T.J., Davis, S., Moran, L.J., Rumbold, A.R., Brown, H.M., Whitrow, M.J., Davies, M.J., Moore, V.M., 2016. Fixed or Rotating Night Shift Work Undertaken by Women: Implications for Fertility and Miscarriage. *Semin. Reprod. Med.* <https://doi.org/10.1055/s-0036-1571354>
- Ferreira, D.S., Amaral, F.G., Mesquita, C.C., Barbosa, A.P.L., Lellis-Santos, C., Turati, A.O., Santos, L.R., Sollon, C.S., Gomes, P.R., Faria, J.A., Cipolla-Neto, J., Bordin, S., Anhê, G.F., 2012. Maternal melatonin programs the daily pattern of energy metabolism in adult offspring. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038795>
- Gan, Y., Yang, C., Tong, X., Sun, H., Cong, Y., Yin, X., Li, L., Cao, S., Dong, X., Gong, Y., Shi, O., Deng, J., Bi, H., Lu, Z., 2015. Shift work and diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Occup. Environ. Med.* 72, 72–78. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102150>
- Gitto, E., Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Barberi, I., Salpietro, C., Reiter, R.J., 2013. Protective role of melatonin in neonatal diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/980374>
- Hanson, M., Godfrey, K.M., Lillycrop, K.A., Burdge, G.C., Gluckman, P.D., 2011. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: Theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2010.12.008>
- Jud, C., Albrecht, U., 2006. Circadian rhythms in murine pups develop in absence of a functional maternal circadian clock. *J. Biol. Rhythms*. <https://doi.org/10.1177/0748730406286264>
- Landgraf, D., Koch, C.E., Oster, H., 2014. Embryonic development of circadian clocks in the mammalian suprachiasmatic nuclei. *Front. Neuroanat.* <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00143>
- Lehnen, H., Zechner, U., Haaf, T., 2013. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: The time for action is in early stages of life. *Mol. Hum. Reprod.* <https://doi.org/10.1093/molehr/gat020>
- Liang Zhu, J., Henrik Hjollund, N., Nybo Andersen, A.-M., Olsen, J., 2004. Shift work, Job Stress, and Late Fetal Loss: The National Birth Cohort in Denmark 46, 1144–1149. <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000145168.21614.21>
- Mahoney, M.M., 2010. Shift work, jet lag, and female reproduction. *Int. J. Endocrinol.* <https://doi.org/10.1155/2010/813764>
- Mcdonald, A.D., Mcdonald, J.C., Armstrong, B., Cherry, N.M., Cote, R., Lavoie, J., Nolin, A.D., Robert, D., 1988. Fetal death and work in pregnancy 148–157.
- Mendez, N., Abarzua-Catalan, L., Vilches, N., Galdames, H.A., Spichiger, C., Richter, H.G., Valenzuela, G.J., Seron-Ferre, M., Torres-Farfan, C., 2012. Timed maternal melatonin treatment reverses circadian disruption of the fetal adrenal clock imposed by exposure to constant light. *PLoS One* 7, e42713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042713>
- Montagnese, S., Middleton, B., Corrias, M., Mani, A.R., Skene, D.J., Morgan, M.Y., 2015.

- Assessment of 6-sulfatoxymelatonin rhythms and melatonin response to light in disease states: Lessons from cirrhosis. *Chronobiol. Int.* 32, 187–194.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2014.961607>
- Palmer, K.T., Bonzini, M., Harris, E.C., Linaker, C., Bonde, J.P., 2013. Europe PMC Funders Group Work activities and risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis 70, 213–222. <https://doi.org/10.1136/oemed-2012-101032.Work>
- Proper, K.I., Van De Langenberg, D., Rodenburg, W., Vermeulen, R.C.H., Van Der Beek, A.J., Van Steeg, H., Van Kerkhof, L.W.M., 2016. The relationship between shift work and metabolic risk factors: A systematic review of longitudinal studies. *Am. J. Prev. Med.* 50, e147–e157. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.11.013>
- Sáenz de Miera, C., Bothorel, B., Jaeger, C., Simonneaux, V., Hazlerigg, D., 2017. Maternal photoperiod programs hypothalamic thyroid status via the fetal pituitary gland. *Proc. Natl. Acad. Sci.* <https://doi.org/10.1073/pnas.1702943114>
- Serón-Ferré, M., Ducsay, C.A., Valenzuela, G.J., 1993. Circadian rhythms during pregnancy. *Endocr. Rev.* 14, 594–609. <https://doi.org/10.1210/edrv-14-5-594>
- Serón-Ferré, M., Forcelledo, M.L., Torres-Farfan, C., Valenzuela, F.J., Rojas, A., Vergara, M., Rojas-Garcia, P.P., Recabarren, M.P., Valenzuela, G.J., 2013. Impact of Chronodisruption during Primate Pregnancy on the Maternal and Newborn Temperature Rhythms. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057710>
- Serón-Ferré, M., Mendez, N., Abarzua-Catalan, L., Vilches, N., Valenzuela, F.J., Reynolds, H.E., Llanos, A.J., Rojas, A., Valenzuela, G.J., Torres-Farfan, C., 2012. Circadian rhythms in the fetus. *Mol. Cell. Endocrinol.* 349, 68–75.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.039>
- Skene, D.J., Arendt, J., 2006. Human circadian rhythms: Physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann. Clin. Biochem.*
<https://doi.org/10.1258/000456306778520142>
- Smarr, B.L., Grant, A.D., Perez, L., Zucker, I., Kriegsfeld, L.J., 2017. Maternal and Early-Life Circadian Disruption Have Long-Lasting Negative Consequences on Offspring Development and Adult Behavior in Mice. *Sci. Rep.* <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03406-4>
- Steegers, E.A.P., Barker, M.E., Steegers-Theunissen, R.P.M., Williams, M.A., 2016. Societal Valorisation of New Knowledge to Improve Perinatal Health: Time to Act. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* <https://doi.org/10.1111/ppe.12275>
- Stevens, R.G., Hansen, J., Costa, G., Haus, E., Kauppinen, T., Aronson, K.J., Castaño-Vinyals, G., Davis, S., Frings-Dresen, M.H.W., Fritschi, L., Kogevinas, M., Kogi, K., Lie, J.A., Lowden, A., Peplonska, B., Pesch, B., Pukkala, E., Schernhammer, E., Travis, R.C., Vermeulen, R., Zheng, T., Coglianò, V., Straif, K., 2011. Considerations of circadian impact for defining “shift work” in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup. Environ. Med.* 68, 154–162. <https://doi.org/10.1136/oem.2009.053512>
- Strohmaier, S., Devore, E.E., Vetter, C., Missmer, S., Eliassen, A.H., Rosner, B., Rich-Edwards, J., Field, A.E., Schernhammer, E.S., 2018. Night Shift Work Before and During Pregnancy and Offspring Weight Outcomes Through Adolescence 26.
<https://doi.org/10.1002/oby.22267>
- Tain, Y.L., Huang, L.T., Chan, J.Y.H., 2014. Transcriptional regulation of programmed hypertension by melatonin: An epigenetic perspective. *Int. J. Mol. Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms151018484>
- Tamura, H., Nakamura, Y., Terron, M.P., Flores, L.J., Manchester, L.C., Tan, D.X., Sugino, N., Reiter, R.J., 2008. Melatonin and pregnancy in the human. *Reprod. Toxicol.*
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.03.005>
- Tustin, K., Gross, J., Hayne, H., 2004. Maternal exposure to first-trimester sunshine is

- associated with increased birth weight in human infants. *Dev. Psychobiol.*
<https://doi.org/10.1002/dev.20030>
- Varcoe, T.J., Wight, N., Voultsios, A., Salkeld, M.D., Kennaway, D.J., 2011. Chronic Phase Shifts of the Photoperiod throughout Pregnancy Programs Glucose Intolerance and Insulin Resistance in the Rat. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018504>
- Weaver, D.R., Keohan, J.T., Reppert, S.M., 1987. Definition of a prenatal sensitive period for maternal-fetal communication of day length. *Am. J. Physiol. Metab.*
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1987.253.6.E701>
- Weitzman, E.D., York, N., Moore-ede, M.C., Knauer, R.S., 1980. Light Suppresses Melatonin Secretion in Humans. *Science* (80-.). 210, 1267–1268.
- Yellon2, S.M., Longo, L.D., 1988. Effect of Maternal Pinealectomy and Reverse Photoperiod on the Circadian Melatonin Rhythm in the Sheep and Fetus during the Last Trimester of Pregnancy'. *Biol. Reprod.* 39, 1093–1099.
- Zhu, J.L., Hjollund, N.H., Olsen, J., 2004. Shift work, duration of pregnancy, and birth weight: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 191, 285–291.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.12.002>

Graphical abstract

6.3 Artigo 03 - Parâmetros metabólicos de saúde, hábitos alimentares e de sono de trabalhadoras que trabalhavam à noite durante a gestação e de seus filhos (a ser submetido em periódico a ser definido).

Nesta seção apresentamos o terceiro manuscrito produzido com dados com as trabalhadoras diurnas, noturnas e de seus filhos crianças ou adolescentes. Os resultados indicam a redução da produção da melatonina entre as trabalhadoras noturnas. Além disso, parece que o turno de trabalho materno pode influenciar consumo alimentar dos filhos e a presença de sonolência. Não foi evidenciada a influencia do turno de trabalho materno em parâmetros metabólicos dos filhos.

Parâmetros metabólicos de saúde, hábitos alimentares e de sono de trabalhadoras que trabalhavam à noite durante a gestação e de seus filhos.

Nehme P.A et al.*

Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo

* os co-autores serão incluídos após sua concordância com o teor do manuscrito em sua versão final.

Apoio: FAPESP (2014/50457-0); CAPES/Stint-021/14; CNPq (processo 142140/2015-5).

Resumo

Introdução: Os impactos da inversão dos horários de trabalho (de diurno para noturno) no sistema de temporização circadiano geram um conflito temporal, que aumenta a chance de desenvolvimento do surgimento de doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, obesidade e problemas de fertilidade. Há evidências oriundas de modelos experimentais de que a supressão da melatonina durante a gestação altera a saúde da prole. Assim, faz sentido supor que o trabalho noturno durante a gestação esteja associado a alterações na saúde de filhos de trabalhadoras noturnas. **Objetivo:** Analisar parâmetros de saúde e alimentação de filhos de trabalhadoras que estavam trabalhando à noite durante a gestação e compará-los aos de filhos de trabalhadoras diurnas. Também pretendeu-se identificar o perfil de produção de melatonina de trabalhadoras noturnas e diurnas e a possível associação desse perfil com as características do sono e presença de distúrbios metabólicos (obesidade, diabetes e dislipidemia) e alimentares entre as trabalhadoras. **Métodos:** O estudo foi realizado com 24 trabalhadoras do setor de enfermagem de um hospital público da cidade de São Paulo. Foram analisados os padrões de produção de 6-sulfatoximelatonina (via urina), ciclo vigília-sono (actimetria), antropometria (peso e altura), parâmetros metabólicos (colesterol total e frações, glicemia, hemograma, PCR), hábitos de vida e alimentares (questionários e recordatórios 24h) de 11 trabalhadoras diurnas, 13 noturnas e de pelo menos um filho (a) de cada trabalhadora de ambos os turnos. **Resultados:** Os filhos das trabalhadoras noturnas apresentaram maior sonolência diurna em comparação com os filhos das trabalhadoras diurnas. O consumo de macronutrientes dos filhos das trabalhadoras noturnas estava menos adequado às necessidades energéticas comparado ao dos filhos das trabalhadoras diurnas. Não foram observadas diferenças significantes em relação aos parâmetros metabólicos e atividade física tanto das trabalhadoras quanto de seus filhos, independentemente do turno de trabalho materno. Parte das trabalhadoras noturnas (23%) apresentaram alterações na produção de 6-sulfatoximelatonina durante o trabalho (noturno), o que não foi observado entre as trabalhadoras diurnas (durante a noite após o dia de trabalho). **Conclusão:** O trabalho noturno foi associado a alterações do metabólito da melatonina (6-sulfatoximelatonina) em uma parcela da população estudada. Os filhos das trabalhadoras noturnas apresentaram piores hábitos alimentares e maior sonolência diurna quando comparados aos filhos das trabalhadoras diurnas. Por outro lado, não foram observados demais efeitos negativos em seu estado de saúde que poderiam ser associados à exposição ao trabalho noturno em seu período intrauterino. Estudos com amostras maiores devem ser realizados para dar continuidade a essa linha de investigação.

Descritores: melatonina, sono, metabolismo, trabalho noturno, filhos, hábitos alimentares.

Introdução

O trabalho noturno pode ocasionar modificações em funções circadianas do organismo, cuja expressão rítmica representa seu caráter endógeno. Oscilações externas, como o ciclo claro/escuro ambiental, e a alimentação, fornecem elementos cruciais para a sincronização destes ritmos ao dia de 24 horas (1) e por isso são denominadas de sincronizadores (2).

Em um processo de dessincronização circadiana ocorre a desregulação de diferentes mecanismos fisiológicos, que interferem no organismo de tal forma que o priva da harmonia entre os osciladores periféricos e centrais, aumentando o risco de distúrbios à saúde (3,4). Distúrbios metabólicos como, por exemplo, obesidade (5–7); alterações glicêmicas (8) e hormonais (9) são observados entre trabalhadoras noturnas. Desta forma, os níveis de prolactina (10) e melatonina (11) podem se mostrar alterados entre os trabalhadores noturnos.

Considerando que a gestação é um período com inúmeras demandas fisiológicas para a mulher, durante a gravidez, os efeitos da perturbação cronobiológica não se restringem apenas às repercussões ao organismo materno como o aumento do risco de abortos espontâneos (12), prematuridade (13) ou distúrbios do sono/vigília (14,15). Para o feto, esses efeitos também podem ser deletérios, com consequências negativas que comprometer a vida futura (12).

A associação entre trabalho noturno e redução da fertilidade foi analisada por ZHU e colaboradores, os quais estimaram tais associações a partir da observação da duração da gestação (16). Outro aspecto que compromete a fertilidade é a presença de endometriose, o que foi analisado por MARINO (17). Neste estudo de caso controle, os autores referiram uma elevação considerável do risco de desenvolvimento da doença conforme aumentava o número de horas e anos trabalhados no turno noturno. A revisão sistemática de CHAU (18) reforça a hipótese de que o turno noturno é danoso, independentemente do sentido de rotação em que ocorre, ou seja, mesmo em esquema alternante, trabalhar durante a noite representa um problema para as trabalhadoras e, possivelmente, para seus descendentes.

Partindo-se da hipótese de que as características do trabalho noturno podem ser relacionadas ao surgimento de alterações na saúde que podem se estender para os filhos das trabalhadoras noturnas, o presente estudo investigou possíveis associações entre o turno de trabalho materno no período de gestação e a presença de problemas de saúde em seus filhos. Também analisamos se possíveis alterações no padrão de produção de melatonina estavam associadas à presença de distúrbios na saúde das trabalhadoras do turno noturno.

Métodos

População do estudo

O presente estudo apresenta caráter observacional, com abordagem do tipo quantitativa, o qual inclui análise de dados primários resultantes de coleta de dados realizada em um hospital-maternidade público, nos anos de 2016/2017, localizado na região norte do município de São Paulo. A população do estudo constituiu-se de funcionárias do setor de enfermagem do hospital e seus filhos, as quais cumpriam esquema de trabalho de 12/36 horas das 07:00 às 19:00 h para as trabalhadoras diurnas e das 19:00 às 07:00 h para as trabalhadoras noturnas.

Foram incluídas no estudo as participantes que trabalharam no turno noturno durante a gestação e, pelo menos, nos cinco anos consecutivos anteriores à realização do estudo. Também foram incluídas trabalhadoras diurnas e seus filhos. Dentre as excluídas estavam as participantes que apresentavam alterações no sono, diabetes, hipertensão arterial e outras patologias que dificultassem a interpretação dos dados do estudo. A amostra contou com 11 trabalhadoras diurnas e, pelo menos, um de seus filhos e 13 trabalhadoras noturnas acompanhadas por 12 filhos, pois o filho de uma trabalhadora não pode participar do estudo. Excluíram-se os filhos que não foram nascidos a termo e aqueles que não receberam aleitamento materno pelo menos até os três primeiros meses de vida.

Após a identificação e seleção das participantes, as mesmas foram convidadas assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em acordo com as normas do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) (1.583.205) e do Comitê de Ética do próprio hospital. O protocolo de coleta de dados (Figura 1) incluiu a coleta de amostra sanguínea, dados de sono, antropometria e alimentação. Exclusivamente para as trabalhadoras foi realizada investigação da produção de melatonina via urina.

Figura 1. Variáveis investigadas entre trabalhadoras diurnas, noturnas e seus filhos, em dias de trabalho/escola e folga.

Coleta de dados

Questionário

Foi utilizado um questionário para caracterizar a amostra quanto aos aspectos sociodemográficos (idade, sexo, renda, escolaridade, estado conjugal, número de pessoas na residência, presença de filhos menores de 18 anos, renda mensal, número de pessoas que contribuem com a renda mensal) e hábitos de vida (tabagismo, etilismo, prática de atividade física), preenchido ao longo dos 10 dias de duração do estudo. Foram incluídas questões sobre a data em que iniciou o trabalho no hospital, turno de trabalho atual e de quando ficou grávida, tempo de trabalho do presente turno e no turno em que estava quando ficou grávida, frequência de plantão extra e fatores que provocam estresse no trabalho. Para os filhos, foi utilizada a escala de sonolência diurna pediátrica (PDSS) para verificar a presença de sonolência diurna excessiva relacionada ao turno de trabalho materno (19).

Melatonina urinária (6-sulfatoximelatonina)

A urina foi coletada durante dias de trabalho e folga (Figura 2). Não houve controle da iluminação ambiental, embora todas as participantes tenham sido orientadas a proceder à coleta em ambiente com a mínima iluminação possível, na penumbra ou totalmente no escuro.

A partir de horário pré-estabelecido e identificado nos frascos de coleta, as participantes foram orientadas a iniciar a coleta de toda urina produzida durante 60 horas para as trabalhadoras noturnas e 48 horas para as trabalhadoras diurnas. A coleta incluiu dias de trabalho e folga em ambos os grupos de participantes. As amostras permaneceram no refrigerador durante todo o período de coleta e ao término, conforme horário indicado no frasco, a participante deveria substituir pelo frasco seguinte, sempre mantendo o material coletado sob refrigeração. No intervalo de 24 horas as amostras foram retiradas das residências das participantes e levadas para o laboratório da Faculdade de Saúde Pública onde foram aliquotadas em amostras de 10 ml, as quais foram armazenadas à temperatura de -20° Celsius para posterior análise da 6-sulfatoximelatonina.

Figura 2. Protocolo de coleta de urina de trabalhadoras em dias de trabalho e folga: A1 - urina de trabalhadoras noturnas, A2 - urina de trabalhadoras diurnas.

Parâmetros Bioquímicos plasmáticos

Foram coletadas amostras de sangue para a realização de exames bioquímicos por profissional devidamente treinado, no próprio laboratório do hospital, com a participante em jejum de 12 horas. Os parâmetros analisados no presente estudo foram: hemograma completo, glicemia de jejum, triglicerídeos, colesterol total e frações, proteína C reativa (PCR). A análise das amostras foi realizada no mesmo local e o resultado foi disponibilizado em duas vias, uma para a pesquisadora, outra para a participante. No caso dos filhos das trabalhadoras foi realizada a coleta domiciliar, quando necessário.

Aspectos do sono

Todas as participantes e seus filhos foram orientados a utilizar o actímetro (Actrust, Condor®), no punho da mão não dominante. A utilização deste instrumento foi realizada para

obter informações sobre o ciclo atividade/repouso das participantes e de seus filhos, por 10 dias consecutivos. Simultaneamente, foram preenchidos os protocolos de atividade diária para complementar as informações registradas pelos actímetros. Adicionalmente, foi utilizada a escala de sonolência de *Epworth* (ESE), que avalia a possibilidade de adormecer em oito situações que envolvem, inclusive, atividades diárias (20). Dentre os filhos, foi utilizada a escala de sonolência diurna pediátrica (PDSS), traduzida e validada para o português por Felden et al (2016).

Consumo Alimentar

Os recordatórios alimentares de 24h referentes ao consumo do final de semana ou dia de folga (1 dia) e de dias de trabalho/escola (2 dias) foram aplicados ao longo dos 10 dias de estudo, iniciando-se no primeiro dia. No caso dos filhos menores de 5 anos, as mães foram responsáveis por relatar o consumo alimentar dos filhos.

A cada recordatório respondido, foi realizada uma checagem prévia da qualidade das informações fornecidas. Posteriormente, os dados foram quantificados de forma a serem padronizados (crítica) e os alimentos e bebidas foram convertidos em gramas, miligramas e mililitros. Todo este procedimento foi realizado com auxílio de tabelas de conversão de medidas caseiras em medidas padrão (21,22).

Após o procedimento inicial de crítica dos recordatórios, os dados foram digitados e convertidos em energia e nutrientes pelo uso do software *Nutrition Data System for Research* versão 2007 (NUTRITION COORDINATING CENTER, UNIVERSITY OF MINNESOTA, 2007). Por tratar-se de um software americano, que não incluía alimentos brasileiros, os mesmos foram incorporados ao programa, de acordo com informações disponibilizadas na tabela brasileira de composição de alimentos- TACO (23).

Antropometria

A coleta de dados referentes às medidas antropométricas foi realizada pela pesquisadora. As participantes foram pesadas em balança analógica calibrada, com capacidade para 150 kg e 100 gramas de precisão. Foi solicitado que as mesmas permanecessem descalças e sem agasalhos pesados. A estatura foi mensurada com auxílio de estadiômetro de parede e sem rodapé. As participantes foram instruídas a ficar em pé contra a parede, com os pés juntos e a cabeça orientada no plano de Frankfurt, paralela ao solo. Estes dados foram utilizados para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), com a aplicação dos valores de referência estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (24). A

categorização do IMC compreendeu os pontos de corte: baixo peso (IMC <18); eutrofia $\geq 18,5$ e < 25 ; sobrepeso ≥ 25 e < 30 ; obesidade ≥ 30 .

Dentre aos filhos, optou-se pela coleta dos dados referidos pelas mães considerando-se que dados referidos podem ser uma alternativa rápida, econômica e confiável para o monitoramento do estado nutricional frente a situações onde aferições diretas são inviáveis (25).

Análise estatística

Inicialmente todas as informações contidas nos questionários foram transferidas para planilhas, após terem sido codificadas. Os dados foram digitados duplamente com o objetivo de minimizar erros de digitação. Nestas planilhas também foram incluídas as informações do sono obtidas com o auxílio do actímetro. Procedeu-se ao teste de aderência da distribuição da população à curva normal (teste de Shapiro-Wilk). Devido às características não paramétricas dos dados, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar os grupos. O nível de significância utilizado foi de 0,05%. O programa GraphPad Prism 7 foi utilizado para as análises estatísticas.

Resultados

A população de estudo apresentou média de idade de 41,6 anos entre as trabalhadoras diurnas (DP= 6,1 anos), enquanto as trabalhadoras noturnas apresentaram média de idade de 39,4 anos (DP= 5,2 anos). Ambos os grupos foram compostos principalmente por auxiliares ou técnicas de enfermagem (95,8%). A maioria das trabalhadoras, tanto diurnas (55,6%) como as noturnas (57,1%), desempenhava suas atividades também em um segundo emprego, no mesmo turno de trabalho (Tabela 1).

O tempo de trabalho na categoria profissional, em média, era de 11,9 anos (DP= 8,4 anos), diferindo entre as participantes do turno diurno (média= 9,4 anos; DP= 9,2 anos) e noturno (média= 14,1 anos, DP= 7,4 anos). No que tange ao tempo de trabalho no presente turno, as trabalhadoras diurnas estavam há 9,6 anos neste turno (DP= 9,3) e as noturnas há 7,3 anos (DP= 7,5). Nenhuma participante era tabagista em ambos os turnos de trabalho.

Tabela 1 – Caracterização sociodemográfica das trabalhadoras, em frequências absoluta e relativa, segundo turno de trabalho (n=24).

Variáveis	Diurnas (n=11)		Noturnas (n=13)	
Dados sociodemográficos	n	%	n	%
Idade				
≥ 30 anos	6	54,6	6	46,2
≥ 40 anos	5	45,4	7	53,8
Categoria profissional				
Enfermeira	0	-	1	7,7
Técnica/Auxiliar de enfermagem	11	100	12	92,3
Estado conjugal atual				
Solteira	2	18,2	1	7,7
Casada / Vive com companheiro(a)	7	58,3	11	84,6
Separada / Divorciada/ Viúva	2	18,2	1	7,7
Grau de escolaridade				
Ensino médio	11	100	12	92,3
Graduação	0	-	1	7,7
Renda familiar líquida				
Entre R\$ 1.000,00 e 3.000,00	10	92,3	11	84,6
Entre R\$ 3.001,00 e 5.000,00	1	7,7	2	15,4
Número de empregos				
1 emprego	6	54,5	6	46,1
2 empregos	5	45,5	7	53,8
Consumo de álcool				
Sim (1 a 5 dias/quinzenal)	5	45,5	2	15,4
Não	6	54,5	11	84,6

Entre os filhos, a média de idade foi de 11,9 anos (DP= 6,3 anos). Os filhos de trabalhadoras diurnas eram mais velhos (média= 14,7 anos; DP= 3,7 anos) comparativamente aos filhos das trabalhadoras noturnas, cuja média de idade era de 9,3 anos (DP= 7,2 anos). A escolaridade dos filhos variou, tendo em vista a idade dos participantes e não houve estudantes noturnos na amostra de filhos estudada.

A prática de atividade física era frequente entre os filhos de ambos os grupos de trabalhadoras, com 60% dos participantes regularmente ativos, independentemente de a mãe trabalhar durante o dia ou à noite. O tempo médio de atividade física semanal dentre os filhos de trabalhadoras diurnas foi 11,7 h (DP= 7,0) e para os filhos das noturnas foi de 18,0 h (DP= 25,4). (Tabela 2).

Tabela 2– Caracterização sociodemográfica dos filhos das trabalhadoras, em frequências absoluta e relativa, segundo turno de trabalho materno.

Variáveis Dados sociodemográficos	Diurnas (n=11)		Noturnas (n=13)	
	n	%	n	%
Idade				
≤ 10 anos	1	9,1	8	66,6
≥ 10 anos	10	90,9	4	33,3
Nível de escolaridade				
Ensino infantil	0	-	4	33,3
Ensino fundamental	5	45,4	8	66,6
Ensino médio	6	54,5	0	-

As trabalhadoras diurnas apresentaram o índice de massa corporal (IMC) mais elevado do que as trabalhadoras noturnas, sendo que em média, a diferença do peso foi de 4,1 kg (DP 4,4 kg), sem diferenças estatisticamente significantes. A prática de atividade física entre as trabalhadoras diurnas era 10,2 h por semana, e entre as noturnas 9,4 h, uma diferença que não foi estatisticamente significativa. Menos da metade das participantes do turno diurno relatou praticar atividades vigorosas, com um tempo médio 1,4 h/semana (DP 2,6 h/semana). Já as atividades moderadas foram referidas por 66,7% delas, com um tempo médio de 34,2 horas/semana (DP 25,2 horas/semana), bem como a caminhada (tempo médio de 5,6 horas/semana e DP 2,2 horas/semana).

O sono das trabalhadoras e seus filhos

Devido a problemas técnicos na coleta de dados com o actímetro, não foi possível analisar os parâmetros de sono de todas as trabalhadoras. Dentre as trabalhadoras diurnas em que foi possível analisar o ciclo vigília-sono (n=5), observou-se que o horário de início do sono foi significativamente mais cedo em dias de trabalho (23:53 h) do que em dias de folga (0:24 h, $p=0,0072$, Mann-Whitney $U=95$), bem como o horário de despertar (6:09 h e 7:50 h, respectivamente; $p=0,0049$, Mann-Whitney $U=91$). A duração média do sono foi 7,2 horas ($\pm 0,3$ h EP) e 7,0 horas ($\pm 0,3$ h EP) nos dias de trabalho e folga, respectivamente, para as trabalhadoras diurnas, sem diferença estatística significativa ($p=0,85$).

Os episódios de sono do dia de trabalho das trabalhadoras noturnas considerados nesta análise compreenderam o sono realizado antes e no momento do trabalho, pois era permitido um descanso de 3-4 horas no plantão noturno. As trabalhadoras noturnas tiveram duração de

sono de 4,0 horas ($\pm 0,3$ h EP) e 6,8 horas ($\pm 0,4$ h EP) durante os dias de trabalho e folga, respectivamente, com $p < 0,0001$ e U de Mann-Whitney = 675,5. Ainda, o teste U de Mann-Whitney revelou uma diferença significativa na duração do sono total entre os dois grupos nos dias de trabalho ($p < 0,001$), sendo as trabalhadoras noturnas as participantes com sono significativamente mais curto, dormindo em média 3 horas a menos que as trabalhadoras diurnas.

A eficiência média do sono em dias de trabalho foi significativamente maior para as trabalhadoras noturnas em relação às trabalhadoras diurnas 89,6% (EP 0,7) e as noturnas 92,9% (EP 0,9) ($p < 0,001$, Mann-Whitney U=680). Comparando-se a eficiência em dias de folga entre os turnos de trabalho percebe-se que existem diferenças estatisticamente significativas, sendo a eficiência maior para as trabalhadoras noturnas (92,1%, EP 0,5) em relação às diurnas (90,3%, EP 0,7) ($p < 0,05$, Mann-Whitney U=918). Estes resultados corroboram os dados do número de despertares das trabalhadoras, cujos valores médios para os dias de trabalho das trabalhadoras diurnas foi de 22,7, enquanto para as trabalhadoras noturnas foi de 9,7 (resultados também estatisticamente significativos; $p < 0,0001$, Mann-Whitney U=430,5). Em dias de folga, o número de despertares das trabalhadoras diurnas foi de 20,2, enquanto para as trabalhadoras noturnas foi de 15,1 ($p < 0,05$, Mann-Whitney U=1283).

Figura 3. Eficiência do sono de trabalhadoras diurnas e noturnas, em dias de trabalho comparados aos dias de folga (média e desvio padrão); n= 14.

Entre os filhos de trabalhadoras diurnas a duração média de sono em dias de semana foi maior que 8,2 horas (DP= 2,9 horas) e em finais de semana 9,0 horas (DP= 1,4 horas). Para os filhos de trabalhadoras noturnas observou-se que a duração foi ligeiramente diferente

em dias de semana (média 7,8 e DP= 1,1 horas) e folga (média 8,6 horas e DP= 1,0 hora), sem diferenças significantes entre os dois grupos, embora os filhos das trabalhadoras noturnas fossem mais jovens e necessitassem de maior duração de sono.

Os horários de início e término do período de sono dos filhos de ambos os grupos não foi diferente estatisticamente. Para os filhos de trabalhadoras diurnas, o horário médio de início de sono em dias de semana foi às 21:09 h (DP= 4,65) e de despertar às 5:17h (DP=6,60); para os filhos das noturnas, o sono iniciava-se às 22:53h (DP= 3,40) e o despertar ocorria às 6:39h (DP= 4,65), sem diferenças estatísticas significantes em relação aos horários, segundo os turnos de trabalho materno. Nos fins de semana, o sono iniciava-se às 22:25h (DP=4,46) entre filhos de trabalhadoras diurnas, com o despertar às 7:27h (DP=4,40). Dentre os filhos das noturnas, o início nos fins de semana foi às 23:50h (DP= 1,94) e o despertar às 8:28h (DP= 2,97). Embora sem diferenças estatísticas nos parâmetros do sono investigados pelo actímetro, a escala de sonolência diurna PDSS revelou uma maior sonolência nos filhos das trabalhadoras noturnas, com diferença estatística significativa ($p<0,0001$), sendo os filhos de trabalhadoras noturnas 25,2 (EP 1,1) e os filhos de trabalhadoras diurnas 13,6 (EP 1,1).

Caracterização do perfil de produção de melatonina das trabalhadoras, segundo turno de trabalho.

O perfil de produção de 6-sulfatoximelatonina foi analisado pelo método do cosinor. Os resultados obtidos demonstraram que entre as trabalhadoras diurnas ($n= 6$), não houve diferenças significativas na produção do hormônio nos dias de trabalho e folga para a maior parte das trabalhadoras ($p<0,13$), o que não permitiu identificar a acrofase da produção da 6-sulfatoximelatonina. Para 33% das trabalhadoras diurnas, cujos resultados apontaram diferenças na produção, observou-se a acrofase 1:57h (DP=0,11) (Figura 1A). Embora a amostra contasse com 11 trabalhadoras diurnas, apenas os resultados de 6 participantes foram considerados na análise, devido às diferenças nos protocolos de coleta. Dentre as noturnas ($n=13$), há diferenças na produção do hormônio, quando comparados os dias de trabalho e folga, para 23% das trabalhadoras (Figura 1B), com a acrofase 7:20h (DP=0,25). Entre as demais participantes do turno noturno não foram observadas diferenças significativas no cosinor ($p<0,136$).

Figura 4. Produção de 6-sulfatoximelatonina de trabalhadoras diurnas (A: $p < 0,018$, 03:53h e $p < 0,04$, 00:01h) em dias de folga e trabalho; em B produção de 6-sulfatoximelatonina de trabalhadoras noturnas ($p < 0,04$, 03:37h; $p < 0,02$, 11:43h e $p < 0,005$, 02:58h), em dia de folga antes do turno noturno, na noite de trabalho e na folga após o trabalho noturno.

Perfil metabólico das trabalhadoras e seus filhos

Não foram encontradas diferenças significantes entre os níveis de sobrepeso/obesidade entre os grupos (diurnas, média= 31,9, DP= 7,6; noturnas, média= 28,4, DP= 2,2). Em relação aos parâmetros bioquímicos analisados, foram observadas diferenças nas concentrações médias das frações do hemograma referentes ao sistema imunológico, a saber, leucócitos e linfócitos. Embora os níveis de linfócitos e leucócitos em ambos os grupos fossem considerados normais, percebeu-se que entre as trabalhadoras noturnas as médias destes parâmetros eram mais elevadas, quando comparadas ao grupo das diurnas. O nível médio de leucócitos foi de 5911mil/mm³ para trabalhadoras diurnas e de 7372mil/mm³ para

trabalhadoras noturnas (*test t* $p < 0,05$) e para linfócitos os níveis encontrados foram de 1982 mil/mm^3 e 2621 mil/mm^3 , respectivamente (*test t* $p < 0,05$). Outros parâmetros como colesterol total e frações e glicemia não foram diferentes significativamente entre os turnos de trabalho. O marcador de inflamação proteína C reativa (PCR) também não foi diferente entre os turnos.

Não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,22$) em relação ao peso corporal dos filhos das trabalhadoras dos dois grupos. Além disso, também não foram observadas diferenças nos parâmetros bioquímicos, conforme o turno de trabalho materno, como indicado na Tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição das frequências do estado nutricional e parâmetros metabólicos dos filhos das trabalhadoras diurnas e noturnas, segundo o turno de trabalho da mãe.

Variáveis	Turno de trabalho da mãe		Exato de Fisher p-value
	Diurno (n=10)*	Noturno (n=12)	
	n (%)	n (%)	
IMC			
Eutrófico	5 (50,0)	10 (83,3)	0,22
Abaixo do peso	1 (10,0)	1 (8,33)	
Excesso de peso	4 (40,0)	1 (8,33)	
Colesterol total			
Desejável	8 (80,0)	7 (63,6)	0,37
Limítrofe	2 (20,0)	4 (36,4)	
Glicose			
Normal	9 (90,0)	10 (90,9)	0,74
Tolerância à glicose diminuída	1 (10,0)	1 (9,1)	
Triglicerídeos			
Desejável	8 (80,0)	9 (81,8)	1,00
Limítrofe	1 (10,0)	0 (0)	
Elevado	1 (10,0)	2 (18,2)	
Proteína C-reativa			
Normal	9 (90,0)	10 (90,9)	0,74
Elevado	1 (10,0)	1 (9,1)	

* Esses parâmetros não foram coletados para um dos filhos, pois ele ficou doente na ocasião da coleta.

Características do consumo alimentar

Em relação aos macronutrientes, nenhum participante apresentou excesso de consumo de carboidratos, ao contrário, observamos consumo insuficiente entre os filhos de trabalhadoras noturnas. Observamos também uma variação nos percentuais de adequação no consumo dos filhos de ambos os grupos de trabalhadoras para lipídeos e proteínas (Figura 4). Ressalta-se os percentuais de inadequação em relação ao consumo de fibras, vitamina C e sódio, como segue. A ingestão de fibras dos filhos de trabalhadoras de ambos os turnos não estava adequada às necessidades, segundo idade e sexo. Mais de 90% dos filhos das mães do turno noturno consumiam quantidades insuficientes de fibras (91,6%), o mesmo sendo verificado entre os filhos das trabalhadoras diurnas, com todo o grupo de filhos demonstrando ingestão de fibras aquém das necessidades. O percentual de inadequação de ingestão de vitamina C foi de 33% entre os filhos de trabalhadoras noturnas e 82% entre os filhos de trabalhadoras diurnas. O sódio mostrou-se em excesso também em ambos os grupos de filhos, com 75% dos filhos de trabalhadoras do turno noturno ingerindo mais do que o recomendado e 64% dos filhos das trabalhadoras diurnas. Não observamos associações entre o consumo alimentar das mães e o dos filhos.

Figura 4. Percentual de adequação do consumo de macronutrientes entre os filhos de trabalhadoras, de acordo com o turno de trabalho materno.

O consumo alimentar das trabalhadoras não foi correlacionado aos parâmetros de sono em dias de trabalho ou folga, em ambos os turnos de trabalho. Em relação aos parâmetros metabólicos e alimentação, não observamos diferenças significantes entre os turnos. Comparando-se a ingestão de macronutrientes entre os dois turnos, nota-se que não há diferenças significantes entre os turnos, bem como não há correlação com variáveis do sono. Notamos, porém, que a ingestão de fibras foi insuficiente para todas as trabalhadoras, com todo o grupo de trabalhadoras diurnas apresentando inadequação no consumo (100%) e a maior parte das noturnas na mesma situação (92,31%), sem diferença significativa entre os grupos. Seguindo a mesma tendência dos filhos, as trabalhadoras apresentaram inadequação no consumo de sódio. Dentre as diurnas, 72,7% consumiam sódio acima das recomendações e dentre as noturnas este percentual foi um pouco maior, com 78,6% das trabalhadoras consumindo em maiores quantidades do que as recomendadas.

Discussão

Se constituiu como objetivo do presente estudo investigar alguns parâmetros de saúde, sono e alimentação dos filhos de trabalhadoras, segundo o turno de trabalho materno, a fim de melhor compreender em que medida a exposição materna ao turno noturno de trabalho durante e após a gestação poderia estar relacionada à ocorrência de distúrbios de saúde nos filhos. Também foram analisados os padrões de produção de melatonina, sono e metabolismo das trabalhadoras diurnas e noturnas, considerando que o turno noturno de trabalho pode influenciar os parâmetros de saúde das trabalhadoras.

Nossos resultados não corroboraram uma associação entre o turno de trabalho materno e os parâmetros bioquímicos dos filhos. A ausência de associação foi decorrente de fato de que não foi possível identificar diferenças nas variáveis colesterol total e frações, glicemia, hemograma e proteína c reativa dos filhos, de acordo com o turno diurno ou noturno exercido pela mãe. A prática de atividade física entre os filhos também não diferiu segundo o turno de trabalho materno, tampouco houve diferenças entre as variáveis antropométricas entre os turnos.

A linha de investigação sobre os efeitos dos horários de trabalho materno e as possíveis influências na saúde dos filhos é bastante recente e as evidências existentes não são suficientes para afirmar ou não que o turno de trabalho materno seja prejudicial para a saúde dos filhos. Em um único estudo encontrado sobre esse tema, recentemente publicado, foram estudados os possíveis efeitos do turno de trabalho materno antes e durante a gravidez no peso

corporal dos filhos, no início da vida e ao longo da adolescência (26). Nesse estudo, não foi encontrada associação entre o turno de trabalho materno e o peso corporal dos filhos. No entanto, estudos com modelos animais têm sugerido que a exposição materna às condições semelhantes ao trabalho em turnos, especialmente ao turno noturno, eleva o risco da prole para desenvolver alterações metabólicas ao longo da vida adulta ((27).

Em relação ao sono, verificamos que os filhos das trabalhadoras de ambos os turnos dormiam mais nos fins de semana, o que não surpreende, pois nestes dias não existia a pressão de atividades que exigem horários mais rígidos, como a escola, de forma que os participantes podiam dormir de acordo com suas preferências. No entanto, os filhos das trabalhadoras noturnas demonstraram maior sonolência diurna. É importante ressaltar que análises com amostras maiores, que permitam a investigação da sonolência dos filhos das trabalhadoras por faixas etárias, são necessárias para corroborar esses resultados. Nenhuma das variáveis relativas ao sono, tais como duração ou horário de início e fim do sono, foram correlacionadas a características da alimentação em ambos os grupos de filhos dos dois turnos.

No que tange à alimentação, verificamos que o turno de trabalho materno pode influenciar alguns aspectos da alimentação dos filhos. Foi observado excesso de ingestão proteica entre os filhos de trabalhadoras noturnas, compensado pela menor ingestão de carboidratos. O consumo destes macronutrientes foi mais regular entre os filhos das trabalhadoras diurnas. No entanto, os lipídeos foram consumidos em excesso entre os filhos de ambos os turnos. Em relação a outros componentes da alimentação, como as fibras e vitamina C, percebeu-se que há uma considerável inadequação da ingestão, independentemente do turno de trabalho materno, corroborando informações da POF 2008/2009, que apontam a redução da ingestão de fibras e vegetais da população brasileira ao longo dos últimos anos (28). Concomitantemente, percebe-se o aumento da ingestão de sódio, ainda seguindo a tendência brasileira, reiterando que a ingestão de alimentos industrializados se encontra em ascensão no Brasil. Estes resultados sugerem inadequação no perfil alimentar dos filhos de trabalhadoras de ambos os turnos, com ênfase no consumo irregular dos filhos das noturnas, embora o sobrepeso entre os filhos das trabalhadoras diurnas fosse mais prevalente, o que nos faz refletir sobre os aspectos sociais do trabalho e seus reflexos na família das trabalhadoras.

Os resultados obtidos indicam que parte das trabalhadoras noturnas apresenta redução na produção de melatonina na noite de trabalho, o mesmo resultado descrito em outros estudos (29,30) corroborando a afirmação de que trabalho noturno pode alterar a produção da

melatonina nesta população. No entanto, este resultado não foi uniforme entre todas as participantes, confirmando pesquisas que apresentaram resultados conflitantes, nos quais se discute inclusive o número de noites necessárias para haver tal alteração na produção de melatonina (31). Para Dugaard, que compararam trabalhadores diurnos e noturnos de diferentes locais em dias de trabalho e folga, o trabalho noturno e a consequente exposição à luz atuam como agentes mediadores na redução da melatonina produzida durante a noite. Neste estudo não foram observadas diferenças na produção da melatonina em dias de folga, em ambos os grupos de trabalhadores. Uma possível explicação para esse resultado pode ser o fato de que a coleta da saliva no dia de folga de trabalhadores noturnos ter sido realizada 47 horas após o último turno da noite de trabalho. Neste estudo, as amostras de saliva foram classificadas como do “dia de trabalho” se fossem coletadas dentro de 24 horas após o despertar em um dia de trabalho. Dentre os trabalhadores noturnos, a classificação seguiu o critério de ter sido coletada no prazo de 24 horas após o início de um turno da noite. Para os dias de folga de trabalhadores diurnos, as amostras deveriam ter sido coletadas em 24 horas após o despertar em um dia de folga e para os trabalhadores noturnos seguiu-se o mesmo critério, no entanto, com a inclusão das amostras obtidas mais do que 24 horas após finalizado o turno noturno, o que os autores justificam como sendo uma estratégia para analisar um dia bem definido de folga para os trabalhadores noturnos. No presente estudo, nossas coletas diferiram do estudo de Dugaard, considerando que obtivemos amostras antes, durante e após o trabalho, o que significa que coletamos urina em dia de folga anterior e posterior ao turno noturno de trabalho(32).

Eventualmente trabalhadores noturnos apresentam produção de melatonina diurna concomitante ao sono diurno, que se sobrepõe à produção de melatonina noturna. Muito se discute se tal efeito ocorre em decorrência da preferência individual(33), onde alguns indivíduos apresentam habilidade fisiológica de adaptação a horários irregulares (34,35) mas tais achados são conflitantes. O estudo de Dumont realizado com enfermeiras, analisou a produção de 6-sulfatoximetatonina em intervalos de duas horas em um período de 24 horas após três noites consecutivas de trabalho. Os resultados deste estudo indicaram uma grande variabilidade individual na adaptação ao trabalho em turnos, com parte dos indivíduos mostrando um atraso de fase, uma menor proporção revelando avanço de fase e a maior parte não mostrando nenhuma mudança de fase, apontando que não houve mudança no horário de produção da melatonina a qual era semelhante a de um típico trabalhador diurno (36). Assim, em geral, os trabalhadores noturnos não apresentam mudança de fase para se ajustar ao turno noturno, a não ser quando são expostas a intervenções com luz (37). Os mecanismos pelos

quais o trabalho noturno potencializa esta alteração no hormônio melatonina entre trabalhadoras noturnas possivelmente estão relacionados ao incremento da exposição à luz artificial durante a noite, a qual suprime a síntese de melatonina (38,39). Aparentemente, nenhuma das participantes retornou aos níveis de produção de melatonina prévio ao trabalho noturno na noite posterior ao trabalho noturno, sugerindo a necessidade de mais noites para que ocorra o restabelecimento deste perfil (31). Parece plausível supor que as trabalhadoras também tenham apresentado alterações na produção de melatonina durante a gestação de seus filhos aqui estudados, quando também estavam expostas ao trabalho noturno. Nesse sentido, esses resultados corroboram a premissa do presente estudo.

As conexões entre trabalho em turnos, supressão de melatonina e repercussões no sistema imune estão sendo cada vez mais investigadas (40,41). Nossos resultados indicaram níveis significativamente aumentados de leucócitos e linfócitos entre as trabalhadoras noturnas, quando comparadas às diurnas embora ainda na faixa de normalidade. Tem sido postulado que estas células estejam, assim como outras, sob controle do sistema de temporização circadiano, ou relógio central (42). Assim, considerando que as células do sistema imune apresentam ritmicidade circadiana (43), supõem-se que alterações em sua ritmicidade possam contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas (44,45), na medida em que desempenham um papel fundamental na produção de anticorpos. (46). Portanto, embora existam estudos que demonstraram repercussões metabólicas ocasionadas pela alteração na produção de melatonina entre os trabalhadores noturnos (47,48), bem como no sistema imunológico (43) estes achados foram apenas parcialmente corroborados por nossos resultados.

As trabalhadoras noturnas eram mais jovens, com idade média abaixo de 40 anos, cerca de dois anos a menos do que as diurnas. As noturnas também possuíam em média um índice de massa corporal menor do que as diurnas o que pode contribuir para a ausência de alterações metabólicas verificada entre as trabalhadoras noturnas. Entretanto, o reduzido número de participantes pode explicar esse resultado. A dificuldade de adesão ao protocolo do estudo, que demandou muita dedicação durante a coleta das amostras de urina, foi uma limitação do presente estudo. Além disso, o critério de inclusão do turno noturno, que incluiu participantes que estiveram gestantes enquanto trabalhavam neste turno, também contribuiu para o tamanho da amostra.

Outro fator limitante foi o fato de que as trabalhadoras tinham um segundo emprego. O segundo emprego, sobretudo quando realizado no turno noturno, compromete ainda mais um organismo que já despende um esforço significativo para se adaptar ao padrão invertido

de sono e vigília (49) ocasionado pelo horário de trabalho, pois faz com que tal inversão seja realizada praticamente em todas as noites. A análise do sono das trabalhadoras diurnas revelou diferenças significativas na duração, horário de deitar e despertar entre os dias de trabalho e folga. Entre as trabalhadoras noturnas também foram observadas diferenças significantes na duração nos dias de trabalho e folga como outros estudos indicam (50). Também foram observadas diferenças importantes comparando-se a duração do sono entre os turnos, com as trabalhadoras noturnas dormindo consideravelmente menos em ambos os dias de trabalho e folga. Desta forma, as trabalhadoras noturnas dormiam menos do que as diurnas, mesmo em noites de folga. No entanto, a eficiência do sono parece ter sido melhor entre as trabalhadoras noturnas, pois as trabalhadoras diurnas despertavam mais vezes em comparação com as noturnas. Sobretudo em noites de folga, a eficiência era melhor entre as trabalhadoras noturnas corroborando dados de MARTINO (51). Este achado pode ser controverso, pois as trabalhadoras noturnas em geral apresentam pior eficiência do sono (52). No entanto, é possível especular que o fato de possuir segundo emprego possa tornar a pressão para o sono tão extrema que seria capaz de potencializar as horas de sono mais eficientes verificadas entre as trabalhadoras noturnas. Adicionalmente, características do sono não parecem mediar aspectos alimentares nesta população de trabalhadoras. Diversos estudos sugerem que o trabalho noturno potencializa a adoção de hábitos alimentares não saudáveis (53,54) com maior ingestão de guloseimas e alimentos mais palatáveis, muitas vezes utilizados como estratégia compensatória do sono. No entanto, há controvérsias (55). Nós observamos que sódio e fibras apresentaram ingestão irregular, em desacordo com as recomendações baseadas nas DRIS em ambos os turnos de trabalho. A elevada ingestão de sódio observada em ambos os turnos, baseia-se principalmente no consumo de alimentos industrializados, como salgadinhos e biscoitos, os quais são ingeridos frequentemente pela população de ambos os turnos de trabalho. WATERHOUSE e WONG, em seus diferentes estudos, notaram piores hábitos alimentares entre os trabalhadores em turnos, inclusive com maior ingestão de fontes de sódio entre trabalhadoras noturnas (56,57). As fibras estavam reduzidas em ambos os turnos de trabalho, demonstrando que a adoção de hábitos alimentares prejudiciais não se restringe apenas ao turno noturno nesta população.

Conclusão

Trabalhadoras que desempenham suas atividades laborais no turno noturno são expostas a modificações orgânicas e psicológicas que culminam na necessidade de adaptar-se individualmente e no contexto familiar ao horário noturno, o que potencializa o surgimento de dificuldades na dinâmica familiar, como a organização dos horários de sono dos filhos e do consumo alimentar dos mesmos, o que pode ter impactos em sua saúde e na saúde de seus filhos. Entretanto, esse estudo não demonstrou evidências suficientes para corroborar a hipótese de que o trabalho noturno durante a gestação está associado a alterações em parâmetros metabólicos dos filhos, o que deve ser investigado em estudos com amostras maiores.

Referências

1. Lemmer B. Discoveries of rhythms in human biological functions: A historical review. *Chronobiol Int*. 2009;26(6):1019–68.
2. Halberg F. Temporal coordination of physiologic function. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1960;
3. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med (Chic Ill)*. 2003;53(2):103–8.
4. Salgado-Delgado R, Ángeles-Castellanos M, Buijs MR, Escobar C. Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience*. 2008;
5. Griep RH, Bastos LS, Da Fonseca MDJM, Silva-Costa A, Portela LF, Toivanen S, et al. Years worked at night and body mass index among registered nurses from eighteen public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Health Serv Res*. 2014;
6. Fonken LK, Nelson RJ. The effects of light at night on circadian clocks and metabolism. *Endocr Rev*. 2014;
7. Marqueze EC, Ulhôa MA, Moreno CRC. Irregular working times and metabolic disorders among truck drivers: A review. *Work*. 2012;41(SUPPL.1):3718–25.
8. Proper KI, Van De Langenberg D, Rodenburg W, Vermeulen RCH, Van Der Beek AJ, Van Steeg H, et al. The relationship between shift work and metabolic risk factors: A systematic review of longitudinal studies. *Am J Prev Med [Internet]*. Elsevier; 2016;50(5):e147–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2015.11.013>
9. Weibel L, Brandenberger G. Disturbances in Hormonal Profiles of Night Workers during Their Usual Sleep and Work Times. *J Biol Rhythms*. 1998;13(3):202–8.
10. Vaticon MD, Fernandez-Galaz C, Esquifino A, Tejero A, Aguilar E. Effects of constant light on prolactin secretion in adult female rats. *Horm Res*. 1980;
11. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006;
12. Bonde JPE, Jørgensen KT, Bonzini M, Palmer KT, Keith T. Europe PMC Funders Group Risk of miscarriage and occupational activity : a systematic review and meta-analysis regarding shift work , working hours , lifting , standing and physical workload. *Scand J Work Environ Heal*. 2014;39(4):325–34.
13. Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(1).
14. Wyse CA, Celis Morales CA, Graham N, Fan Y, Ward J, Curtis AM, et al. Adverse metabolic and mental health outcomes associated with shiftwork in a population-based study of 277,168 workers in UK biobank*. *Ann Med [Internet]*. Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group; 2017;49(5):411–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2017.1292045>
15. Reid KJ, Weng J, Ramos AR, Zee PC, Daviglus M, Mossavar-Y, et al. *Accep ted us cr ip t Accep d us cr t*.

16. Jin Liang Zhu, MSc, Niels H Hjollund, PhD, Jørn Olsen P. shift work duration of pregnancy Denmark ref 5. 2004.
17. Marino JL, Holt VL, Chen C, Davis S. Shift work, hCLOCK T3111C polymorphism, and endometriosis risk. *Epidemiology*. 2008;
18. Chau YM, West S, Mapedzahama V. Night Work and the Reproductive Health of Women: An Integrated Literature Review. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2014;59(2):113–26. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jmwh.12052>
19. Felden ÉPG, Carniel JD, Andrade RD, Pelegrini A, Anacleto TS, Louzada FM. Translation and validation of the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS) into Brazilian Portuguese. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2016;92(2):168–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedp.2015.12.002>
20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;
21. Pinheiro ABV, Lacerda EM de A, Benzecry EH, Gomes MC da S, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. *Chem* 2005;
22. Fisberg RM, Marchioni DML. Manual de Avaliação do Consumo Alimentar em Estudos Populacionais: A Experiência do Inquérito de Saúde em São Paulo (ISA). 2012;199.
23. UNICAMP. Tabela brasileira de composição de alimentos (TACO) - Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação – NEPA. Nepa – Núcleo de Estudos e pesquisas em Alimentação. 2011.
24. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;
25. Marangoni AB, da Costa Machado H, Passos MAZ, Fisberg M, de Pádua Cintra I. Validade de medidas antropométricas autorreferidas em adolescentes: Sua relação com percepção e satisfação corporal. *J Bras Psiquiatr*. 2011;
26. Strohmaier S, Devore E, Vetter C, Missmer S, Eliassen AH, Rosner B, et al. Shift Work Before and During Pregnancy and Offspring Weight Outcomes Through Adolescence. Submitted. 2017;26(9).
27. Varcoe TJ, Wight N, Voultsios A, Salkeld MD, Kennaway DJ. Chronic Phase Shifts of the Photoperiod throughout Pregnancy Programs Glucose Intolerance and Insulin Resistance in the Rat. *PLoS One*. 2011;
28. Ibge. Pesquisas de orçamentos familiares 2008-2009. Ibge. 2010.
29. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol* [Internet]. 2000;526 Pt 3(Pt 3):695–702. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10922269>5Cn<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2270041>
30. Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med (Chic Ill)*. 2003;53(2):89–94.
31. Grundy A, Tranmer J, Richardson H, Graham CH, Aronson KJ. The influence of light at night exposure on melatonin levels among Canadian rotating shift nurses. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;
32. Daugaard S, Garde AH, Bonde JPE, Christoffersen J, Hansen ÅM, Markvart J, et al. Night work, light exposure and melatonin on work days and days off. *Chronobiol Int.* 2017;
 33. Mirick DK, Davis S. Melatonin as a biomarker of circadian dysregulation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3306–13.
 34. Quera-Salva M a, Defrance R, Claustrat B, De Lattre J, Guilleminault C. Rapid shift in sleep time and acrophase of melatonin secretion in short shift work schedule. *Sleep* [Internet]. 1996;19(7):539–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8899932>
 35. Quera-Salva MA, Guilleminault C, Claustrat B, Defrance R, Gajdos P, McCann CC, et al. Rapid shift in peak melatonin secretion associated with improved performance in short shift work schedule. *Sleep J Sleep Res Sleep Med* [Internet]. 1997;20(12):1145–50. Available from: <http://ezproxy.lib.uh.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=psych&AN=1998-00141-007&site=ehost-live>
 36. Dumont M, Benhaberou-Brun D, Paquet J. 2001 Profile of 24-h light exposure and circadian phase of melatonin secretion in night workers.pdf. 2001;16(5):502–11.
 37. Burgess HJ. Using Bright Light and Melatonin to Adjust to Night Work [Internet]. *Behavioral Treatments for Sleep Disorders*. Elsevier Inc.; 2011. 159-165 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-381522-4.00017-1>
 38. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* (80-). 1980;
 39. Hunter CM, Figueiro MG. Measuring Light at Night and Melatonin Levels in Shift Workers: A Review of the Literature. *Biol Res Nurs.* 2017;
 40. L. C, P. N-A, A. A. Role of melatonin in the inflammatory process and its therapeutic potential. *Curr Pharm Des.* 2018;
 41. Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. Effect of shiftwork on systemic markers of inflammation. *Chronobiol Int.* 2011;
 42. Scheiermann C, Kunisaki Y, Lucas D, Chow A, Jang JE, Zhang D, et al. Adrenergic nerves govern circadian leukocyte recruitment to tissues. *Immunity.* 2012;
 43. Labrecque N, Cermakian N. Circadian clocks in the immune system. *J Biol Rhythms.* 2015;30(4):277–90.
 44. Costas L, Benavente Y, Olmedo-Requena R, Casabonne D, Robles C, Gonzalez-Barca E-M, et al. Night shift work and chronic lymphocytic leukemia in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer.* 2016;
 45. Cuesta M, Boudreau P, Dubeau-Laramée G, Cermakian N, Boivin DB. Simulated Night Shift Disrupts Circadian Rhythms of Immune Functions in Humans. *J Immunol.* 2016;
 46. Casanova-Acebes M, Pitaval C, Weiss LA, Nombela-Arrieta C, Chèvre R, A-González N, et al. XRhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. *Cell.* 2013;

47. Wang F, Zhang L, Zhang Y, Zhang B, He Y, Xie S, et al. Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2014;15(9):709–20.
48. Guo Y, Rong Y, Huang X, Lai H, Luo X, Zhang Z, et al. Shift work and the relationship with metabolic syndrome in chinese aged workers. *PLoS One*. 2015;
49. Moreno CRDC, Louzada FM. What happens to the body when one works at night? *Cad saude publica / Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica*. 2004;
50. Fischer FM, Teixeira LR, Borges FNDS, Gonçalves MBL, Ferreira RM. Percepção de sono: duração, qualidade e alerta em profissionais da área de enfermagem. *Cad Saude Publica*. 2002;
51. Martino MMF De. Estudo comparativo de padrões de sono em trabalhadores de enfermagem dos turnos diurno e noturno. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;12(2):95–9.
52. Silva RM da, Beck CLC, Magnago TSB de S, Carmagnani MIS, Tavares JP, Prestes FC. Trabalho noturno e a repercussão na saúde dos enfermeiros. *Esc Anna Nery*. 2011;
53. Zapka JM, Lemon SC, Magner RP, Hale J. Lifestyle behaviours and weight among hospital-based nurses. *J Nurs Manag*. 2009;
54. Mendoza J. Food intake and addictive-like eating behaviors: Time to think about the circadian clock(s). *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.003>
55. Beebe D, Chang JJ, Kress K, Mattfeldt-Beman M. Diet quality and sleep quality among day and night shift nurses. *J Nurs Manag*. 2017;25(7):549–57.
56. Wong H, Wong MCS, Wong SYS, Lee A. The association between shift duty and abnormal eating behavior among nurses working in a major hospital: A cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;47(8):1021–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2010.01.001>
57. Waterhouse J, Buckley P, Edwards B, Reilly T. Measurement of, and Some Reasons for, Differences in Eating Habits between Night and Day Workers. *Chronobiology International*. 2003.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa investigou a associação entre saúde e o turno de trabalho de trabalhadoras gestantes, não gestantes, assim como de seus filhos. Para tanto, foram realizados dois estudos distintos com trabalhadoras de um hospital público da cidade de São Paulo. Em ambos os estudos, priorizou-se a análise da produção de melatonina das trabalhadoras e as possíveis associações a parâmetros de saúde das mães e dos filhos. A partir dos resultados obtidos em ambos os estudos e também dos pressupostos que embasaram a hipótese principal dessa tese, apresentada no primeiro artigo, seguem-se algumas considerações:

1. Inúmeros estudos com modelos animais sugerem que o trabalho noturno e em turnos podem resultar em efeitos negativos à saúde das trabalhadoras expostas a tal situação, com consequências inclusive para a prole. Assim, formulamos a hipótese apresentada no primeiro manuscrito, a qual propõe a relação da produção da melatonina em gestantes trabalhadoras noturnas, induzida pela exposição à luz artificial durante a noite, e a programação metabólica intra-uterina, levando potencialmente a distúrbios na saúde dos filhos.
2. A partir da hipótese formulada e descrita no primeiro manuscrito, dá-se origem aos dois estudos apresentados na tese. No primeiro estudo (segundo manuscrito), verificou-se que as gestantes que trabalharam durante a noite apresentaram uma tendência a desenvolverem problemas na gestação, como hemorragia e risco de aborto espontâneo. Os filhos destas trabalhadoras apresentaram menores valores no teste de Apgar, em comparação aos filhos das trabalhadoras diurnas, além do aleitamento materno ter sido descontinuado no grupo de mães trabalhadoras

noturnas /filhos. Observou-se uma significativa redução na produção de melatonina na noite de trabalho, o que parece ter prevalecido em relação às boas condições de saúde que as trabalhadoras apresentaram, sugerindo que a melatonina e os horários de trabalho possam ter um papel potencial para a ocorrência de distúrbios à saúde de mães e filhos ao longo da gestação e no início da vida.

3. Simultaneamente ao primeiro estudo, analisamos o perfil de saúde de filhos de trabalhadoras que trabalharam no turno noturno durante a gestação, os quais atualmente são crianças e adolescentes. Complementarmente, foram analisados os níveis de produção de melatonina das trabalhadoras noturnas que continuam no turno noturno desde a gestação, o que supostamente refletiria à situação vivida por elas durante a gestação. O estudo realizado com as mães e seus filhos corroborou a premissa de que há redução na secreção de melatonina durante a noite entre as trabalhadoras, o que possivelmente se repetiu enquanto as mesmas estavam gestantes. No entanto, tal condição não pareceu influenciar os parâmetros de saúde dos filhos destas trabalhadoras. Excetuando-se a alimentação, o turno de trabalho materno não pareceu exercer influências robustas nos parâmetros de saúde dos filhos, ao longo da infância e adolescência.
4. Estes resultados sugerem a necessidade da realização de estudos com amostras maiores, para que os potenciais efeitos na saúde de gestantes, trabalhadoras não gestantes e seus filhos, resultantes da exposição materna ao turno noturno de trabalho, possam ser melhor investigados.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Albrecht U. The mammalian circadian clock: a network of gene expression. *Front Biosci.* 2004;9:48-55. *Nurs Rev.* 2003;50:101-08.

Amaral FG, Castrucci J, Cipolla Neto J, Poletini MO, Mendez N, Richter HG, et al., Environmental Control of Biological Rhythms: Effects on Development, Fertility and Metabolism. *Journal of Neuroendocrinology*, 2014; 26: 603–612

Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *American Academy of Sleep Medicine Review Paper. Sleep.* 2003;26(3):342-92.

Andrade DLB, Silva LA, Magalhães MB, Costa FM, Santos JAD, Carneiro JA. Trabalho noturno: repercussões na saúde do profissional de enfermagem. *J Health Sci Inst.* 2015; 33(2):164-71.

Aquino EML, Araújo MJS, Menezes GMS, Marinho LFB. Saúde e trabalho de mulheres profissionais de enfermagem em um hospital público de Salvador, Bahia. *Ver Bras Enfermagem.* 1993;46:245-57.

Araújo TM, Aquino E, Menezes G, Santos CO, Aguiar L. Aspectos Psicossociais do trabalho e distúrbios psíquicos entre trabalhadoras de enfermagem. *Rev Saúde Pública.* 2003;37(4):424-33.

Barboza JIRA, Moraes EL, Pereira EA, reimão RNAA. Avaliação do padrão de sono dos profissionais de Enfermagem dos plantões noturnos em Unidades de Terapia Intensiva. *Einsten.* 2008;6(3):296-301.

Barros ENC, Alexandre NMC. Cross-cultural adaptation of the Nordic musculoskeletal questionnaire. *Int Council of Nurses.* 2003;50(2):101-08.

Behrman HR, Aten RF. Evidence that hydrogen peroxide blocks hormone-sensitive cholesterol transport into mitochondria of rat luteal cells. *Endocrinology* 1991; 128: 2958-66.

Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB, Lewy AJ, Middleton B, Murphy PJ, et al. Measuring melatonin in humans. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2008;4:66-9.

Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(9):877-83.

Boivin DB, Boudreau P. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathol. Biol.* 2014; 62: 292-301.

Bonde JP, Jørgensen KT, Bonzini M, Palmer KT .Miscarriage and occupational activity: a systematic review and meta-analysis regarding shift work, working hours, lifting, standing, and physical workload. *Scand J Work Environ Health.* 2013; 39: 325–334.

Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proença C, Sparso T, Holmkvist J, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2009;41(1):89-94.

Borsoi ICF, Codo W. Enfermagem, trabalho e cuidado. In: Codo W, Sampaio J, organizadores. *Sofrimento psíquico nas organizações*. Petrópolis (RJ): Vozes 1995. p.118-29.

Braga VOS, Battistin C, Cabianca AMR, Bertolami A, Oliveira F. A problemática da saúde do trabalhador [artigo on line] 2001. Brasil: estudmed.com. Disponível em [URL:http://www.estudmed.com/trabalhos/index.htm](http://www.estudmed.com/trabalhos/index.htm) acesso em 13/07/2018.

Brasil, Resolução nº 466 de 12 de Outubro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. [resolução na internet]. [acesso em 30 jan. 2015] Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2(7):521-6.

Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr.* 2005;8(7A):1010-27.

Chang PJ, Chu LC, Hsieh WS, Chuang YL, LIN SJ, Chen PC. Working hours and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Occupational Medicine;* 2010;60:66–71

Chau YM, West S, Mapedzahama V. Night Work and the Reproductive Health of Women: an integrated literature review. *J Midwifery & Women's Health.* 2013; 59(2):113-26.

Catalano PM. Pregnancy and lactation in relation to range of acceptable carbohydrate and fat intake. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(1):S124-S131.

Cipolla Neto J, Afeche SC. Glândula Pineal. In: Aires M.M, organizador. *Fisiologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2008.p. 981-90.

COFEN- Conselho Federal de enfermagem. Projeto de Lei nº6193/2002. Dispõe sobre o piso salarial dos enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem e dá outras providências. Disponível em: <http://www.portalcofen.gov.br/2007/materias.asp?ArticleID=22§ionID=35>. Acesso em julho/2018.

Collin JP, Oksche A. Structural and functional relationships in the nonmammalian pineal organ. In: Reiter RJ, coordenador. *The pineal gland*. Boca Raton: CRC Press; 1981; 1 v, 27–47.

Costa AGV, Priore SE, Sabarense CM, Franceschini SCC. Questionário de frequência de consumo alimentar e recordatório de 24 horas: aspectos metodológicos para avaliação da ingestão de lipídeos. *Rev. Nutr.* 2006; 19(5): 631-64.

Cuesta M, Cermakian N, Boivin DB. Glucocorticoids entrain molecular clock components in human peripheral cells. *FASEB J.* 2015;29(4):1360-70.

Dair EL, Simoes RS, Simões MJ, Romeu LR, Oliveira Filho RM, Haidar MA, et al. Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1299-305.

Díaz López B, Díaz Rodríguez E, Urquijo C, Fernández Alvarez C. Melatonin influences on the neuroendocrine-reproductive axis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1057:337-64.

Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72: 517-549.

FAO Food and Agriculture Organization. Expert Consultation: Requirements during pregnancy. Human energy requirements. Rome: FAO Food and Agriculture Organization of United Nations World Health Organization (WHO), United Nations (ONU); 2004. (FAO Food and Nutrition Technical Report Series, n.1).

Ferreira LL. Sono de trabalhadores em turnos alternantes. *Rev Bras Saúde Ocupacional.* 1985;13(51):25-7.

Fernandez RC, Marino JL, Varcoe TJ, Davis S, Moran LJ, Rumbold AR, et al. Fixed or Rotating Night Shift Work Undertaken by Women: Implications for Fertility and Miscarriage. *Semin Reprod Med.* 2016;34:74–82

Fisberg RM, Marchioni DML. POP 3 – Crítica de inquéritos alimentares: padronização de medidas caseiras. São Paulo: Grupo de Pesquisa de Avaliação do Consumo Alimentar. Faculdade de Saúde Pública da USP, 2014.

Fischer FM, Teixeira LP, Borges FNS, Gonçalves MBL, Ferreira RM. Percepção do sono: duração, qualidade e alerta em profissionais da área de enfermagem. *Caderno de Saúde Pública.* 2002;18:1261-69.

Flanagan B, Muldowney FP, Cannon PJ. The relationships of circulating red cell mass, basal oxygen consumption and lean body mass during normal human pregnancy. *Clin Sci.* 1966;30(3):439-51.

Flo E, Pallesen S, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Nordhus IH, Bjorvatn. Shift Work Disorder in Nurses- Assessment, Prevalence and Related Health Problems. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e33981.

Fonken LK, Nelson RJ. The Effects of Light at Night on Circadian Clocks and Metabolism. *Endocrin Rev.* 2014;35(4):648-70.

Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes*. 2010; 34:1667-83.

García AM, González-Galarzo MC, Ronda E, Ballester F, Estarlich M, Guxens M, et al., Prevalence of exposure to occupational risks during pregnancy in Spain. *Int J Public Health* .2012; 57:817–826.

Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Lawson CC, Schernhammer ES, Missmer SA, Chavarro JE. Work schedule and physical factors in relation to fecundity in nurses. *Occup Environ Med* . 2015;**72**: 777–783.

Grattan DR, Kokay IC. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone. *Journal of Neuroendocrinology*. 20;752-63.

Griep RH, Bastos LS, Fonseca M de J, Silva-Costa A, Portela LF, Toivanen S, Rotenberg L. Years worked at night and body mass index among registered nurses from eighteen public hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Health Serv Res*. 2014; 14:603.

Guerrero JM, Reite RJ. Melatonin-immune system relationships. *Curr Top Med Chem*. 2002; 2:167-80.

Halberg F, Carandente F, Cornelissen G, Katinas GS. Glossary of chronobiology. *Chronobiologia*, 1977; 4 (1 1), 67-6

Han L, Wang H, Li L, Li X, Ge J, Reiter RJ, Wang Q. Melatonin protects against maternal obesity-associated oxidative stress and meiotic defects in oocytes via the SIRT3-SOD2-dependend pathway. *J Pineal Res*. 2017; 63(3).

Hanley B, Dijane J, Fewtrell M, Grynberg A, Hummel S, Junien C, Van Der Beek E. Metabolic imprinting, programming and epigenetics-a review of present priorities and future opportunities. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(S1),S1-S25.

Hansen ML, Thulstrup AM, Juhl M, Kristensen JK, Ramlau-Hansen CH. Occupational exposures and sick leave during pregnancy: results from a Danish cohort study. *Scand J Work Environ Health*. 2015;41(4):397-406.

Harrington JM. Health effects of shift work and extended hours of work. *Occup Environ Med*. 200;58:68-72.

Hoffmann K, Boeing h, Dufor A, Volatier JL, Telman J, Virtanen M, Mecker W, De Henauw S. Estimating the distribution of usual dietary intake by short-term measurements. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 56: s53-s62.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PNAD Contínua. Estatísticas Sociais. Agência IBGE de notícias. Acesso em 06/08/2018. <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21583-pnad-continua-taxa-de-desocupacao-e-de-12-7-no-trimestre-encerrado-em-maio.html>

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

Juda M, Vetter C, Roenneberg T. Chronotype modulates sleep duration, sleep quality and social jet lag in shift workers. *J Biol Rhythms*. 2013; 28:141-51.

Kassayová M, Bobrov N, Strojný L, Orendáš P, Demečková V, Jendželovský R, et al. Anticancer and Immunomodulatory Effects of *Lactobacillus plantarum* LS/07, Inulin and Melatonin in NMU-induced Rat Model of Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2016; 36: 2719–28.

Keckund G, Akerstedt T. The psychometric properties of the Karolinska Sleep Questionnaire. *J Sleep Res*. 1992; (Suppl 1):113.

King JC. Maternal obesity, metabolism and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr*. 2006a; 26:271-91.

King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000b;71(5):1218S–1225S.

Knutsson A. In depth review: shiftwork Health disorders of shift workers. *Occupational Medicine*. 2003;53:103-108.

Kramer G. Experiments on bird orientation. *International Journal of Avian Science*. 1952; 94(2):265-85.

Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sorensen F, Andresson G, Jorgensen K. Standardised Nordic questionnaire for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Appl Ergonomics*. 1987; 18:233-37.

Ladyman SR, Augustine RA, Grattan DR. Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy. *J Neuroendocrinol*. 2010a;22:805-17.

Ladyman SR. Leptin resistance during pregnancy in the rat. *J Neuroendocrinol*. 2008b; 20:269-77.

Lawson CC, Whelan EA, Hibert EN, Grajewski B, Spiegelman D, Rich-Edwards JW. Occupational factors and risk of preterm birth in nurses. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(1): 51.e1–51.e8.

Leal JAL, Melo CMM. The nurses'work process in diferente countries: na integrative review. *Rev Bras Enfermagem [Internet]*. 2018; 71(2): 413-23.

Leitão RER, Silva MTP, Porto IS. Reflexões sobre pessoal de enfermagem e sua pratica assistencial. *R. Bras. Enferm. Brasília*, 1996;49(3):435-44.

Lima FB, Machado UF, Bartol I, Seraphim PM, Sumida DH, Moraes SMF, Hell NS, Okamoto MNO, Saad MJ, Carvalho CRO, Cipolla-Neto J. Pinealectomy

causes glucose intolerance and decreases adipose cell responsiveness to insulin in rats. *Am J Physiol.* 1998; 275: E934-41.

Lin YC, Chen MH, Hsieh CJ, Chen PC. Effect of rotating shift work on childbearing and birth weight: a study of women working in a semiconductor manufacturing factory. *World J Pediatr.* 2011;7(2):129-135

Littner M, Kushida CA, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Davila DG, et al. Practice parameters for the role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms: an update for 2002. *Sleep.* 2003; 26(3):337-41.

Liu F, Ng TB, Fung MC. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. *J Neural Transm.* 2001; 108: 397-405.

Maestroni CJM. The immunoneuroendocrine role of melatonina. *J Pineal Res.* 1993; 14: 1-10.

Marangoni AB, Machado HC, Passos MAS, Fisberg M, Cintra IP. Validade de medidas antropométricas autorreferidas em adolescentes: sua relação com percepção e satisfação corporal. *J Bras Psiquiatr.* 2011;60:198-204.

Marqueze EC, Ulhôa MA, Moreno CRC. Irregular working times and metabolic disorders among truck drivers: a review. *Work.* 2012;41:3718-25.

Marimoto JM, Marchioni DML, Galvão CCL, Fisberg RM. Variância intrapessoal para ajuste da distribuição de nutrientes em estudos epidemiológicos. *Rev. Saúde Pública.* 2011;45:621-25.

Marino JL, Holt VL, Chen C, Davis S. Shift work, hCLOCK T3111C polymorphism, and endometriosis risk. *Epidemiology.* 2008;19(3):477-84.

Martinez MC, Latorre MRDO, Fischer FM. Validade e confiabilidade da versão brasileira do Índice de Capacidade para o Trabalho. *Rev Saúde Pública.* 2009; 49:523-32.

Matsudo SM, Araújo T, Matsudo VKR, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Revista Bras de Atividade Física e Saúde.* 2001; 6(2):5-18.

Maynades DCD, Sarquis LMM, Kirchhof ALC. Trabalho noturno e morbidades de trabalhadores de enfermagem. *Cogitare Enfermagem.* 2009;14(4):703-08.

Melo CMM, Santos TA, Leal JAL. Processo de trabalho assistencial-gerencial da enfermeira. In: PROENF Programa de Atualização em Enfermagem: Gestão: Ciclo4. Porto Alegre: Artmed Panamericana. 2015;47-75.

Mendes R, Dias EC. Da medicina do trabalho à saúde do trabalhador. *Rev Saúde Pública.* 1991;25(5):341-49.

Mendez R. Aspectos históricos da patologia do Trabalho. In: Mendez R, organizador. Patologia do Trabalho. Rio de Janeiro: Atheneu;1999. p.3-31.

Minayo Gomez, Thedim-Costa. A construção do campo da saúde do trabalhador: percurso e dilemas. Cad. Saúde Públ.1997; 13(2):21-32.

Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilancia em Saude, Secretaria de Gestão Estrategica e Participativa. VIGITEL. Vigilancia de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasilia (DF); 2013.

Miranda APR, Araújo MAD. Transformações no mundo do trabalho: um olhar sobre a qualificação profissional. *Interface - Revista do Centro de Ciências Sociais Aplicadas*. 2006; 3(1):81-95.

Molinero P, Soutto M, Benot S, Hmadcha A, Guerrero JM. Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in sérum and thymus of thymosin and aland thymulin concentrations: observations in rats and humans. *J Neuroimmunol*. 2000;103:108-88.

Moreno CRC, Fischer FM, Rottemberg L. Trabalho em turnos e noturno na sociedade 24 horas. São Paulo: Atheneu, 2003.

Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson AL Jr, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ, Zak R. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2007;30: 1445-59.

Nakamura Y, Tamura H, Kashida S et al. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001;30:29-33.

Nakamura Y, Tamura H, Takayama H, Kato H. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production. *Fertil Steril*. 2003;80:1012-16.

Natacci LC, Ferreira JM. The three factor eating questionnaire - R21: tradução para o português e aplicação em mulheres brasileiras. *Rev. Nutr.* [Internet]. 2011; 24(3):383-94.

Nehring I, Schmoll S, Beyerlein A, Hauner H, von Kries R. Gestational weight gain and long-term postpartum weight retention: a meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;94(5):1225-31.

Nilsson SF, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, Andersen AMN. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *BJOG* 2014;121:1375–1385.

Noda Y, Matsumoto H, Umaoka Y, Tatsumi K, Kishi J, Mori T. Involvement of superoxide radicals in the mouse two-cell block. *Mol Reprod Dev*.1991; 28:356-60.

Norman J, Reynolds R. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011;70(4):450-56.

Nugteren JJ, Snijder CA, Hofman A, Jaddo VWV, Steeger EAP, Burdorf A. Work-Related Maternal Risk Factors and the Risk of Pregnancy Induced Hypertension and Preeclampsia during Pregnancy. The Generation R Study. *PLoS ONE* 7(6): e39263.

Nutrition Coordinating Center. Nutrition Data System for Research (NDS-R). Minnesota: University of Minnesota; 2007.

Oksche A, M Ueck, C Rudenberg. Comparative ultrastructural studies of sensory and secretory elements in pineal organs. *Mem. SOC. Endocr.* 1971;19:7-

Palmer KT, Bonzini M, Harris EC, Linaker C, Bonde JP. Work activities and risk of prematurity, low birth weight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2013; 70: 213–222.

Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med* 8. 2011: e1001141.

Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *Journal of Physiology*. 2011;105:170-82.

Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

Portela LF, Rotenberg L, Waissmann W. Health, sleep and lack of time: relations to domestic and paid work in nurses. *Rev. Saúde Pública.* 2005;39(5):802-808.

Prentice AM, Goldberg GR. Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1):S1226-32.

Presser HB. Towards a 24-hour economy. *Science.* 1999;284:1777-79.

Proietti S, Cucina A, D'Anselmi F, Dinicola S, Pasqualato A, Lisi E, Bizzarri M. Melatonin and vitamin D3 synergistically down-regulate Akt and MDM2 leading to TGF-1-dependent growth inhibition of breast cancer cells. *J. Pineal Res.* 2011; 50:150-58.

Proper KI, van de Langenberg D, Rodenburg W, Vermeulen RCH, van der Beek A J, van Steeg H, van Kerkhof LWM. The Relationship Between Shift Work and Metabolic Risk Factors: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *American Journal of Preventive Medicine.* 2016;50(5):e147-e157.

Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels. *Nat Gen.* 2009;41(1):77-81.

Rajaratnam SM, Arendt J. Health in a 24-h society. *Lancet*. 2001; 358: 999-1005.

Reiter et al., 2013 Melatonin and stable circadian rhythms optimize maternal, placental and fetal physiology.

Reiter RJ. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar. *Experientia*. 1993;654-64.

Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann.Med*. 2012;44:564-77.

Reppert SM. Maternal entrainment of the developing circadian system. *Ann N Y Acad Sci*.1985; 453: 162-169.

Rezende J. Obstetrícia. 2 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan,1969a.

Rezende J, Montenegro CAB. Obstetrícia Fundamental. 2 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan,1999b.

Richter CP. Biological clocks in medicine and psychiatry: shock-phase hypothesis. *Proc. Nat. Acad. Sciences of USA*. 1960;46:1506-30.

Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between Clocks: Daily temporal Patterns of Humans Chronotypes. *J Biological Rhythms*. 2003;18:80-90.

Rosso P, Cramoy C. Nutrition and pregnancy. In: Winick M, organizador. Nutrition: pre and postnatal development. *Human Nutrition: A Comprehensive Treatise*. New York: Springer; 1979. p.133-228.

Sack RL, Blood ML, Lewy AJ. Melatonin rhythms in night shift workers. *Sleep*.1992; 15(5):434-41.

Sainz RM, Mayo JC, Reiter RJ, Antolin I, Esteban MM, Rodriguez C. Melatonin regulates glucocorticoid receptor: an answer to its antiapoptotic action in thymus. *FASEB J*. 1999;13:1547-56.

Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Buijs MR, Escobar C. Internal desynchronization in a model of nightwork by forced activity in rats. *Neuroscience*. 2008;154(3):922-31.

Saraiva R, Oliveira A e Souto RT. Consolidação das Leis do Trabalho. 22.ed. São Paulo: jusPodivm; 2018.

Saunders C. Ajustes fisiológicos da gestação. In: Accioly E, Saunders C, Lacerda EMA. Nutrição em obstetrícia e pediatria. Rio de J. Cultura Médica, 2002, p.101-118.

Santos BS. Globalização: fatalidade ou utopia. Porto: Afrontamento;2001.

Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2006;17:108-11.

Seraphim PM, Bartol I, Cipolla Neto J, Machado UF. Quantification of GLUT 4 transporters in insulin-sensitive tissues from pinealectomized rats. In: WEBB S et al. *Pineal Update: from molecular biology to clinical implications*. New York: PJD Publications Limited.1997; 99-106.

Silva-Costa A, Rotenberg L, Nobre AA, Schmidt MI, Chor D, Griep RH. Gender-specific association between night-work exposure and type-2 diabetes: results from longitudinal study of adult health, ELSA-Brasil. *Scand J Work Environ Health*. 2015; 41(6):569-578.

Skene DJ, Arendt J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin. *Ann Clin Biochem*. 2006; 43: 344-353.

Slominski RM, Reiter RJ, Schlabritz-Loutsevitch N, Ostrom RS, Slominski AT. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351:152-66

Soares Junior JM, Baracat EC, Oliveira S, Haidar MA, Simões MJ, Reis LC. Influência da glândula pineal sobre a ingestão de água e NaCL em ratas normais e ooforectomizadas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1999;21(6):317-21.

Stocker LJ, Macklon NS, Cheong YC, Bewley SJ. Influence of shift work on early reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2014;124: 99–110.

Swan JA, Moraes LFR, Cooper CL. Developing the occupational stress indicator (OSI) for use in Brazil: a report on the reliability and validity of the translated OSI. *Stress Med*. 1993;9:247-53.

Tamura H, Takayama H, Nakamura Y, Reiter RJ, Sugino N. Fetal/placental regulation of maternal melatonin in rats. *J Pineal Res*. 2008; 44:335-40.

Taketani T, Tamura H, Takasaki A, et al. Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells. *J Pineal Res*. 2011; 51:207-13.

The American College of Obstetricians and Gynecologists Comittee on Obstetric Praticice Society for Maternal-Fetal Medicine. N. 579. Defininition of term Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1139-40. Disponível em: <<http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Definition-of-Term-Pregnancy>>. Acesso em: 22 set. 2018.

Tuomi K, Ilmarinen J, Jahkola A, Katajainn L, Tukki A. Índice de capacidade para o trabalho. Tradução: Fischer FM, organizador. São Carlos: Edufscar; 2005.

UNICAMP. Tabela brasileira de composição de alimentos TACO. NEPA Núcleo de Estudos e pesquisas em Alimentação. Campinas (SP);4. ed. 2011.

van Melick MJ, van Beukering MD, Mol BW, Frings-Dresen MH, Hulshof CT (2014) Shift work, long working hours and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2014;87:835–849.

Vaticon MD, Fernandez-Galaz C, Esquifino A, Tejero A, Aguilar E. Effects of constant light on prolactin secretion in adult female rats. *Horm Res*. 1980;12(5):277-88.

Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66: 648–52.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

Wierrani F, Grin W, Hlawka B, Kroiss A, Grunberger W. Elevated serum melatonin levels during human late pregnancy and labour. *J Obstet Gynaecol*. 1997; 17:449-51.

Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006; 23:497-509.

Wurtman RJ, Axelrod J, Potter LT. The uptake of H³-melatonin in endocrine and nervous tissues and the effects of constant light exposure. *J Pharmacol Exp Ther*. 1964;143:314-18.

Xu G , Wu M, Yang L, Yuan L, Guo H, Zhang, F, et al. Risk factors for early miscarriage among Chinese: a hospital-based case-control study. [Fertil Steril](#). 2014;101(6):1663-70.

Zhu JL, Hjollund NH, Boggild H, Olsen J. Shift work and subfecundity: a causal link or an artefact? *Occup Environ Med*. 2003; 60: E12.

ANEXOS

ANEXO 1. CURRÍCULO LATTES DA ORENTADORA

Claudia Roberta de Castro Moreno

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3142225155853707>

Última atualização do currículo em 05/07/2018

Possui graduação em Biologia pela Universidade Presbiteriana Mackenzie (1986), Mestrado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1993) e Doutorado em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo (1998). Obteve bolsa de doutorado-sanduíche para realizar estágio no Institute for Circadian Physiology em Cambridge, EUA, de 1996 a 1997. Realizou pós-doutoramento na Faculdade de Saúde Pública/USP; no Instituto do Sono/Unifesp com bolsa de Jovem Pesquisador da Fapesp de 1999 a 2002 e no Stress Research Institute, Suécia, de 2014 a 2015. É Profa. Associada da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; Professora Visitante do Stress Research Institute, Universidade de Estocolmo, Suécia, de 2015 a 2018; diretora da Working Time Society e da Associação Brasileira de Sono. Foi da Comissão de Avaliação Trienal da área de Saúde Coletiva da CAPES; Presidente da Comissão de Relações Internacionais da Faculdade de Saúde Pública da USP de 2010 a 2014; Vice-coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da FSP/USP de 2008 a 2010 e Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública de 2010 a 2012. Atua em uma interface entre a Psicologia do Trabalho, Cronobiologia e a Saúde Pública, com estudos sobre fatores psicossociais no trabalho e promoção da saúde, abordando questões ligadas à organização do trabalho e seus efeitos na saúde do trabalhador e suas famílias. Neste contexto publicou estudos relacionados a sono, ritmos biológicos, problemas cardiovasculares, metabolismo e nutrição. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Social Claudia Roberta de Castro Moreno

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública.
Av. Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira César
01246-904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617712
Ramal: 229
URL da Homepage: www.fsp.usp.br

Formação acadêmica/titulação

- 1994 - 1998** Doutorado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Fragmentação do sono e adaptação ao trabalho noturno, Ano de obtenção: 1998.
Orientador: Luiz Menna-Barreto.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
Palavras-chave: trabalho em turnos; sono; trabalho noturno; ritmo de temperatura; adaptação ao trabalho; gênero.
Grande área: Ciências da Saúde
Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Saúde Coletiva / Subárea: Ergonomia / Especialidade: Cronobiologia.
Setores de atividade: Saúde Humana; Mercado de Trabalho e Mão-De-Obra.
- 1989 - 1993** Mestrado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Título: Critérios cronobiológicos na adaptação ao trabalho em turnos alternantes: validação de um instrumento de medida. Ano de Obtenção: 1993.
Orientador: Frida Marina Fischer.
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
Palavras-chave: trabalho em turnos; ritmo de temperatura; ciclo vigília-sono; saúde do trabalhador; ergonomia; instrumento de medida.
Grande área: Ciências da Saúde
Setores de atividade: Saúde Humana; Mercado de Trabalho e Mão-De-Obra.
- 1988 - 1988** Especialização em Curso de Especialização Em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
- 1986 - 1986** Especialização em Curso de Aperfeiçoamento Em Cronobiologia.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
- 1983 - 1986** Graduação em Biologia.
Universidade Presbiteriana Mackenzie, MACKENZIE, Brasil.

ANEXO 1.1. CURRÍCULO LATTES DA DOUTORANDA

Dados Gerais	Formação	Atuação	Projetos	Produções	Patentes e Registros	Inovação	Educação e Popularização de C&T	Eventos	Orientações	Bancas	Citações
--------------	----------	---------	----------	-----------	----------------------	----------	---------------------------------	---------	-------------	--------	----------

Patricia Xavier Soares de Andrade Nehme Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/3636596967600099>

Última atualização do currículo em 22/09/2018

Resumo informado pelo autor

Nutricionista. Possui pós graduação (nível especialização) pela Unifesp, em Desnutrição e Recuperação Nutricional e em Nutrição Aplicada à Prática Pedagógica. Especialização em Saúde Pública pela Universidade de São Paulo. Mestre e Doutorado em Ciências pela mesma instituição. Consultora em Nutrição da Associação dos Amigos da Riviera de São Lourenço e atualmente é nutricionista da Prefeitura do Município de Bertioga. Tem experiência na área de Nutrição, com ênfase em Nutrição, Saúde Pública, Saúde do Trabalhador e Cronobiologia.

(Texto informado pelo autor)

Links para Outras Bases:[SciELO - Artigos em texto completo](#)**Nome civil**

Nome Patricia Xavier Soares de Andrade Nehme

Dados pessoais

Nascimento 01/07/1972 - Santos/SP - Brasil

CPF 162.283.458-50

Formação acadêmica/titulação

- 2014** Doutorado em Doutorado em Ciências.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
com período sanduíche em University of Surrey (Orientador : Professor Debra J Skene)
Orientador: Claudia Roberta de Castro Moreno
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2008 - 2011** Mestrado em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Repercussões de uma intervenção nutricional na sonolência de trabalhadores noturnos, Ano de obtenção: 2011
Orientador: Claudia Roberta de Castro Moreno
- 2012 - 2014** Especialização em Padrões Gastronômicos.
Universidade Anhembi Morumbi, UAM, São Paulo, Brasil
Título: Desenvolvimento de Eventos Gastronômicos: foco na cozinha brasileira
- 2013 - 2014** Especialização em Especialização em Alimentação e Nutrição na Alençã.
Escola Nacional de Saúde Pública - Sérgio Arouca, ENSP, Brasil
Título: Educação Alimentar e Nutricional: horta escolar como espaço para promover saúde
Orientador: Maria Rita de Cássia Macedo
- 2006 - 2006** Especialização em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Implantação de uma ação educativa em nutrição: um instrumento de promoção da saúde
Orientador: Marcia Faria Westphal
- 2003 - 2003** Especialização em Nutrição e saúde aplicada à prática pedagógica.
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brasil
Título: Educação nutricional para 1ª a 4ª séries
- 2001 - 2001** Especialização em Desnutrição energético proteica e recuperação nutr.
Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brasil
Título: Desnutrição
- 1996 - 1999** Graduação em Nutrição.
Universidade de Mogi das Cruzes, UMC, Mogi Das Cruzes, Brasil

ANEXO 2. FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho noturno durante a gestação.

Pesquisador: Patricia Xavier Soares de Andrade Nehme

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 52557216.9.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública USP/SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.583.205

Apresentação do Projeto:

O projeto é composto por dois estudos. Para o primeiro estudo (transversal), serão convidadas a participar trabalhadoras do corpo de enfermagem de um hospital público do estado de São Paulo que estejam gestantes no momento do estudo e que estejam trabalhando no turno noturno de trabalho desde o início da gestação. O segundo estudo (do tipo caso-controle) será realizado com o corpo de enfermagem de hospitais públicos do estado de São Paulo e seus filhos. Estas profissionais serão questionadas quanto a terem trabalhado no período noturno quando estavam grávidas. Após entrevistar as mães, seus filhos também serão convidados a participar do estudo. Serão convidados a participar apenas os filhos cujas mães trabalharam durante a gestação, seja no turno noturno ou diurno. Além das trabalhadoras do turno noturno, igual número de trabalhadoras do turno diurno e seus filhos serão entrevistados para fins de grupo controle.

Objetivo da Pesquisa:

O trabalho será dividido em dois estudos. O primeiro estudo terá como objetivo geral: -Analisar o padrão de secreção da melatonina de trabalhadoras noturnas gestantes, identificando se há correlação entre uma possível redução na secreção deste hormônio e o padrão de comportamento alimentar das trabalhadoras. No segundo estudo, o objetivo geral será: -Investigar

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715
Bairro: Cerqueira Cesar
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3061-7779 **Fax:** (11)3061-7779 **E-mail:** coep@fisp.usp.br
CEP: 01.246-904

ANEXO 2.1 FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL

PREFEITURA DE SÃO PAULO
SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE
HOSPITAL MUNICIPAL E MATERNIDADE ESCOLA
DR. MÁRIO DE MORAES ALTENFELDER SILVA
Vila Nova Cachoeirinha

São Paulo, _11_ de ____ fevereiro ____ de __2016__.

O Hospital Municipal e Maternidade Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva está ciente e concorda com a realização da pesquisa abaixo relacionada, na qualidade de Instituição Coparticipante.

Projeto de Pesquisa: Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho noturno durante a gestação

Pesquisador Responsável: Patrícia Xavier s. de Andrade Nehme

É importante ressaltar que a coleta de dados só deverá ser iniciada após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição proponente e da instituição coparticipante.

Diretor Técnico do Hospital Municipal e Maternidade Escola Dr. Mário

de Moraes Altenfelder Silva

DR. PEDRO ALEXANDRE FEDERICO BREUEL
Diretor de Departamento Técnico
M. M. M. E. Dr. Mário de Moraes A. Silva
RF nº 610.908.0V

DR. PEDRO ALEXANDRE FEDERICO BREUEL
Diretor de Departamento Técnico

M. M. M. E. Dr. Mário de Moraes A. Silva
RF nº 610.908.0V

ANEXO 3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – trabalhadoras e filhos

Título do Projeto de Pesquisa: *Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho durante a gestação.*

Pesquisadores Responsáveis: Profa.Dra. Cláudia Roberta de Castro Moreno e Patricia Xavier Soares de Andrade Nehme.

A senhora está convidada a participar como voluntária da pesquisa científica, *Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho durante a gestação*, que tem como objetivo analisar a influência do trabalho realizado no período noturno e diurno na saúde dos filhos das trabalhadoras. Para tanto, inicialmente a senhora e seu filho (a) serão inicialmente entrevistados e responderão a perguntas sobre a senhora e sua família, hábitos de vida, medidas corporais, condições de trabalho, características do trabalho e da escola, características do sono, de sua alimentação e atividade física, além da presença de doenças. Também iremos coletar amostras de sangue, urina e saliva (estes dois apenas da senhora) para investigarmos a presença de alterações metabólicas como diabetes e dislipidemias, além de verificar a secreção de um hormônio chamado de melatonina. De seu filho/filha coletaremos somente a amostra de sangue. Sua participação é voluntária e sua recusa não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe um desconforto e risco *mínimo* para a senhora e seu filho (o), que se submeter à coleta da amostra de sangue, saliva e urina e também durante a entrevista, sendo que se justifica pelo benefício de que neste exame poderão ser detectadas alterações metabólicas como diabetes e dislipidemia e durante a entrevista poderão ser identificados fatores preditivos de doenças e com isso aconselhamento será realizado.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSINTÊNCIA: caso a senhora ou seu filho (a) apresentem algum problema em seus exames clínicos, os senhores serão devidamente encaminhados para o tratamento adequado ao seu tipo de doença.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para a senhora e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora orientadora Claudia Roberta de Castro Moreno certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar a estudante Patricia Xavier Soares de Andrade Nehme ou a professora orientadora no telefone (11) 3061-7905 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sito à Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César – São Paulo, SP.

A senhora poderá retirar o consentimento ou interromper a participação em qualquer momento da pesquisa. As informações obtidas são confidenciais e serão utilizadas somente para fins de pesquisa, não havendo identificação da senhora ou de sua empresa em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Caso necessite de mais informações poderá entrar em contato com a pesquisadora na Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Ambiental, na Avenida Dr. Arnaldo, nº 715, Bairro Cerqueira César, CEP 01246-904, São Paulo-SP, telefone (11) 3061-7905. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo, localizado à Avenida Dr. Arnaldo, nº 715, térreo, Bairro Cerqueira César, CEP 01246-904, São Paulo-SP, telefone (11) 3061-7779/7742, email coep@fsp.usp.br.

São Paulo, ____/____/____

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura da pesquisadora

Assinatura da participante

ANEXO 3.1 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO- GESTANTES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - gestantes

Título do Projeto de Pesquisa: *Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho durante a gestação.*

Pesquisadores Responsáveis: Profa.Dra. Cláudia Roberta de Castro Moreno e Patricia Xavier Soares de Andrade Nehme.

A senhora está convidada a participar como voluntária da pesquisa científica *Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho durante a gestação*, que tem como objetivo analisar a influência do trabalho realizado no período noturno e diurno na saúde dos filhos das trabalhadoras. Para tanto, inicialmente a senhora será inicialmente entrevistada e responderá a perguntas sobre a senhora e sua família, hábitos de vida, medidas corporais, condições de trabalho, características do trabalho, características do sono, de sua alimentação e atividade física, da gestação, além da presença de doenças. Também iremos coletar amostras de saliva e urina sua para investigarmos a presença de alterações na concentração de um hormônio chamado melatonina. Sua participação é voluntária e sua recusa não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios. A senhora poderá retirar o consentimento ou interromper a participação em qualquer momento da pesquisa. As informações obtidas são confidenciais e serão utilizadas somente para fins de pesquisa, não havendo identificação da senhora ou de sua empresa em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. A pesquisa envolverá a coleta de dados trimestralmente, de acordo com a sua idade gestacional no início do estudo.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS: Existe um desconforto e risco *mínimo* para a senhora, que se submeter à coleta da amostra de saliva e urina, sendo que se justifica pelo benefício de que neste exame poderá ser detectada alterações nos níveis do hormônio melatonina. Durante a entrevista também existe um risco mínimo, justificando-se que durante a entrevista poderão ser identificados fatores preditivos de doenças e com isso aconselhamento será realizado.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA: caso a senhora apresente alguma alteração neste exame, será devidamente encaminhada para o tratamento adequado.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS: A participação no estudo não acarretará custos para a senhora e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE: Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A professora orientadora Claudia Roberta de Castro Moreno certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar a estudante Patricia Xavier Soares de Andrade Nehme ou a professora orientadora no telefone (11) 3061-7905 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, sito à Av. Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César – São Paulo, SP.

A senhora poderá retirar o consentimento ou interromper a participação em qualquer momento da pesquisa. As informações obtidas são confidenciais e serão utilizadas somente para fins de pesquisa, não havendo identificação da senhora ou de sua empresa em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Caso necessite de mais informações poderá entrar em contato com a pesquisadora na Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Saúde Ambiental, na Avenida Dr. Arnaldo, nº 715, Bairro Cerqueira César, CEP01246-904, São Paulo-SP, telefone (11)3061-7905. Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de São Paulo, localizado à Avenida Dr. Arnaldo, nº 715, térreo, Bairro Cerqueira César, CEP01246-904, São Paulo-SP, telefone (11)3061-7779/7742, email coep@fsp.usp.br.

São Paulo, ____/____/____

Declaro que concordo em participar desse estudo. Declaro também que recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Assinatura da pesquisadora

Assinatura da participante

ANEXO 4. PROTOCOLO DE ATIVIDADES DIÁRIAS – GESTANTES E TRABALHADORAS

Pesquisa: Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho noturno durante a gestação.

Pesquisadora responsável: Patrícia X S de Andrade Nehme- tel (11) 3061-7905/ 7722/(13)99711-0525

Hora	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Trabalho												
Folga												
Sono/Cochilo												
Atividade Física durante a folga												
Alimentação												

Hora	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Trabalho												
Folga												
Sono/Cochilo												
Atividade Física durante a folga												
Alimentação												

Se você tirou seu actígrafo por alguma razão, como tomar banho por exemplo, por favor anote a que horas você retirou e o recolocou no braço:

Se você tomou algum medicamento (inclusive para dormir ou se manter acordada, por favor, anote o horário em que o tomou e o nome do medicamento:

Número da pesquisa: _____ Data: ____/____/____ Dia da semana: _____

Gestante: Sim () Não () Turno de trabalho: diurno () noturno ()

ANEXO 4.1. PROTOCOLO DE ATIVIDADES DIÁRIAS – FILHOS

Pesquisa: Perfil metabólico de descendentes de trabalhadoras expostas ao trabalho noturno durante a gestação.

Pesquisadora responsável: Patrícia X S de Andrade Nehme- tel (11) 3061-7905/7722/ (13)99711-0525

	Hora	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Escola
Sono/ Cochilo
Atividade Física
Alimentação
Lazer												
	Hora	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Escola
Sono/Cochilo
Atividade Física
Alimentação
Lazer												

Se você tirou seu actígrafo por alguma razão, como tomar banho, por exemplo, por favor, anote a que horas você retirou e o recolocou no braço:

Se você tomou algum medicamento (inclusive para dormir ou se manter acordado, por favor, anote o horário em que o tomou e o nome do medicamento: _____

PROTOCOLO CRIANÇAS/ ADOLESCENTES Número da pesquisa: _____ Data: ____/____/____ Dia da semana: _____

Turno de trabalho da MÃE: diurno () noturno ()

Turno de trabalho do PAI : diurno () noturno ()

QUESTIONÁRIOS

PARTE 1

Bloco 1: Questões sobre hábitos de vida
 Bloco 2: Questões sobre o trabalho
 Bloco 3: Questões sobre saúde
 Bloco 4: Questões sobre sono
 Bloco 5: Questões sobre atividade física
 Bloco 6: Questões sobre alimentação

PARTE 2

Bloco 1: Questões sobre alimentação – R24h
 Bloco 2: Questões obstétricas e sobre o recém-nascido

PARTE 3

Bloco 1: Protocolo de atividades diárias
 Bloco 2: Instruções para coleta de saliva e urina